



УДК 543.087.9

Информационно-экспертные системы в хроматографическом анализе (обзор)

Рудаков О.Б.

Воронежский государственный архитектурно-строительный университет, Воронеж

Рудакова Л.В.

Воронежская государственная медицинская академия, Воронеж

Селеменев В.Ф.

Воронежский государственный университет, Воронеж

Поступила в редакцию 8.02.2012 г.

Аннотация

Рассмотрено современное состояние в области разработки и применения информационно-экспертных систем в аналитической хроматографии.

Ключевые слова: информационно-поисковая система, информационно-аналитическая система, экспертная система, база знаний, база данных, аналитическая хроматография

The current state of the development and application of information and expert systems in analytical chromatography is reviewed.

Keywords: information retrieval system, information-analytical system, expert system, knowledge base, database, analytical chromatography

Введение

Эффективный контроль качества и безопасности продукции не мыслим без применения современных физических и физико-химических методов анализа. Самыми востребованными инструментальными методами являются методы ГЖХ и ВЭЖХ. Компьютеризация этих методов химического анализа сопровождается разработкой все новых информационно-поисковых, информационно-аналитических и экспертных систем, позволяющих существенно повысить надежность идентификации, интерпретации аналитических данных, автоматизировать хроматографический контроль.

Зачастую оператор сложного аналитического оборудования, выполняющий аналитический эксперимент, не является экспертом в прикладной области химии. Потребитель аналитической информации в тоже время не обладает достаточной квалификацией в получении и интерпретации хроматографических или иных

данных, полученных с помощью специального инструментального оборудования. Такое оборудование, управляемое с помощью компьютеров по возможности оснащается программами, выполняющими роль эксперта. Информационные системы (ИС) различного типа становятся неотъемлемой частью рабочего места не только научных работников, но и сотрудников лабораторий, выполняющих рутинные анализы [1-8].

Под информационными системами понимают совокупность технического, программного и организационного обеспечения, а также персонала, предназначенную для того, чтобы своевременно обеспечивать надлежащих людей запрашиваемой информацией. Так, Федеральный закон РФ от 27 июля 2006 г. № 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» даёт следующее определение: «информационная система – совокупность содержащейся в базах данных информации и обеспечивающих ее обработку информационных технологий и технических средств», т.е. ИС должна включать в себя базы данных (БД), систему управления базами данных (СУБД) и прикладные программы для решения задач в конкретной предметной области.

Классификация информационных систем, применяемых в химической области обсуждена в [1-8]. По степени распределённости отличают настольные, или локальные ИС, в которых все компоненты (БД, СУБД, клиентские приложения) работают на одном компьютере; и распределённые (distributed) ИС, в которых компоненты распределены по нескольким компьютерам. По степени автоматизации различают автоматизированные ИС (автоматизация частичная) и автоматические ИС (автоматизация полная). По характеру обработки данных ИС делятся на информационно-справочные, или информационно-поисковые (ИПС), в которых нет сложных алгоритмов обработки данных, а целью ИС является поиск и выдача информации в удобном виде; ИПС обработки данных, или решающие ИПС, в которых данные подвергаются обработке по сложным алгоритмам. К таким системам в первую очередь относят автоматизированные системы управления и системы поддержки принятия решений (СППР).

СППР – компьютерная автоматизированная ИС, целью которой является помощь людям, принимающим решение в сложных условиях для полного и объективного анализа предметной деятельности. СППР возникли в результате слияния управленческих ИС и систем управления БД. Для анализа и выработок предложений в СППР используются разные методы. Это может быть информационный поиск, интеллектуальный анализ данных, поиск знаний в БД, рассуждение на основе прецедентов, имитационное моделирование, эволюционные вычисления и генетические алгоритмы, нейронные сети, ситуационный анализ, когнитивное моделирование и др. Некоторые из этих методов были разработаны в рамках искусственного интеллекта (ИИ). Если в основе работы СППР лежат методы ИИ, то говорят об интеллектуальной СППР. Близким к СППР классом систем являются экспертные системы (ЭС), разные типы которых проклассифицированы или представлены их отдельные разновидности в работах [6-20].

По сфере применения различные ИС создаются для удовлетворения информационных потребностей в рамках конкретной предметной области, то есть каждой предметной области (сфере применения) соответствует свой тип ИС. В аналитической химии, например, находят широкое применение ИПС – программно-аппаратные комплексы, предоставляющие возможность поиска справочной информации. Программной частью ИПС является *поисковая машина* – комплекс программ, обеспечивающий функциональность поисковой системы и являющийся, как правило, коммерческой тайной компании-разработчика ИПС. Наиболее

распространены ИПС для опознавания соединения по его спектру. Например, задача ИПС по молекулярной спектроскопии – отобрать из соответствующей БД эталонные спектры, подобные спектру пробы. Методология такого поиска обсуждена в [3-5].

Большой интерес для химиков-аналитиков представляют также *информационно-аналитические системы (ИАС)* – автоматизированные системы, позволяющие экспертам быстро анализировать большие объемы данных. Иногда в состав ИАС включают систему сбора данных. Данные делятся на 3 вида – структурированные числовые данные (показатели), справочники и неструктурированные текстовые данные. ИАС, содержащие информацию по физико-химическим свойствам аналитов, по спектральным, хроматографическим данным, условиям инструментального анализа и т.п. являются чрезвычайно востребованными [3-6].

Высшей стадией развития ИАС и СППР являются *экспертные системы (ЭС)*, под которыми чаще всего понимают компьютерную программу, способную частично заменить специалиста-эксперта в разрешении проблемной ситуации. ЭС – это прикладные системы ИИ, в которых база знаний (БЗ) представляет собой формализованные эмпирические знания высококвалифицированных специалистов (экспертов) в какой-либо узкой предметной области. ЭС предназначены для замены при решении задач экспертов в силу их недостаточного количества, недостаточной оперативности в решении задачи или по иным причинам.

Принципы построения и прототипы ЭС начали разрабатываться создателями ИИ в 1970-х годах, а в 1980-х получили коммерческое подкрепление и в настоящее время интенсивно развиваются в прикладных областях [8-20], т.е. ЭС – яркое и наиболее активно развивающееся направление исследований в области искусственного интеллекта. Отличительная их черта – способность накапливать знания и опыт экспертов в какой-либо области. Затем, применяя эти знания, пользователи ЭС, не имеющие необходимой квалификации, могут решать свои задачи почти столь же успешно, как это делают эксперты. Такой эффект достигается за счет того, что ЭС в своей работе воспроизводит примерно ту же цепочку рассуждений, что и человек-эксперт.

В информатике ЭС рассматриваются совместно с БЗ как модели поведения экспертов в определенной области знаний с использованием процедур логического вывода и принятия решений. Похожие действия выполняют программы-мастера (wizard), которые применяются как в системных программах, так и в прикладных для интерактивного общения с пользователем (например, при установке ПО). Главное отличие мастеров от ЭС – отсутствие БЗ; все действия жестко запрограммированы. Это просто набор форм для заполнения пользователем. Другие подобные программы – поисковые или справочные (энциклопедические) системы. По запросу пользователя они предоставляют наиболее подходящие разделы из *базы статей*.

ЭС в отличие от решения задач по алгоритму не исключает пользователя из решения, наоборот, сохраняет за ним инициативу. В то же время ЭС не является просто пассивным источником полезной информации подобно книжному справочнику или БД. В нужные моменты ЭС подсказывает необходимое направление решения задачи, развивает цепочки умозаключений, объясняет свои действия. В структуру ЭС включают интерфейс пользователя, самого пользователя, интеллектуальный редактор БЗ, эксперта, инженера по знаниям, рабочую (оперативную) память, БЗ, решатель (механизм вывода) и подсистему объяснений.

База знаний как основа интеллектуального обеспечения ЭС, представляет собой совокупность программных средств, которые обеспечивают хранение, накопление, удаление, поиск, переработку и запись в память ПК разнообразных

моделей представления знаний в структурированных формах. БЗ могут содержать модели 3 типов знаний: предметные знания, управляющие знания, и метазнания. *Предметные знания* – это совокупность декларативных и процедурных знаний предметной области. *Управляющие знания* – совокупность знаний о различных стратегиях принятия решений в предметной области. *Метазнания* – это знания о знаниях, которые в компьютерной форме хранятся в БЗ, и о процедурах, которые можно совершать со знаниями, хранящимися в БЗ. Метазнания применяются для адекватного выбора правил при текущем состоянии базы фактов.

Для формирования БЗ используют различные модели представления знаний (фреймы, семантические сети, продукции). БЗ для хранения экспертных знаний о предметной области, используемых при решении задач ЭС содержит факты (статические сведения о предметной области) и правила анализа информации от пользователя по конкретной проблеме. ЭС анализирует ситуацию и, в зависимости от направленности ЭС, дает рекомендации по разрешению проблемы.

База знаний ЭС создается при помощи 3 групп людей: экспертов той проблемной области, к которой относятся задачи, решаемые ЭС; инженеров по знаниям, являющихся специалистами по разработке ИС и программистов, осуществляющих реализацию ЭС.

База данных – это совокупность программных средств, обеспечивающих накопление, поиск, хранение и запись информационных единиц заданной структуры данных (массивы, файлы, списки и т.д.), используемых под управлением системы управления базами данных. БД предназначена для временного хранения фактов или гипотез, являющихся промежуточными решениями или результатом общения ЭС с человеком, ведущим диалог с ЭС.

Машина логического вывода – механизм рассуждений, оперирующий знаниями и данными с целью получения новых данных из знаний и других данных, имеющихся в рабочей памяти. Для этого обычно используется программно реализованный механизм дедуктивного логического вывода (какая-либо его разновидность) или механизм поиска решения в сети фреймов или семантической сети. Машина логического вывода может реализовывать рассуждения в виде: дедуктивного вывода (прямого, обратного, смешанного); нечеткого вывода; вероятностного вывода; унификации (подобно тому, как это реализовано в языке *Пролог*); поиска решения с разбиением на последовательность подзадач; поиска решения с использованием стратегии разбиения пространства; поиска с учетом уровней абстрагирования решения или понятий, с ними связанных; монотонного или немонотонного рассуждения, рассуждений с использованием механизма аргументации; ассоциативного поиска с использованием нейронных сетей; вывода с использованием механизма лингвистической переменной.

Подсистема общения служит для ведения диалога с пользователем, в ходе которого ЭС запрашивает у пользователя необходимые факты для процесса рассуждения, а также, дающая возможность пользователю в какой-то степени контролировать и корректировать ход рассуждений экспертной системы. ЭС должна содержать не менее 50 правил, обеспечивать не менее, чем двухуровневое принятие решений (с использованием промежуточных фактов). В наиболее продвинутых ЭС база знаний увеличивается до 1000-10000 правил.

Для разработки ЭС используют те же языки и системы программирования, что и для обычных программ, но наличие таких специфических для ИИ структурных частей, как логический вывод, естественно-языковой интерфейс, делает предпочтительным использование для разработки ЭС таких языков ИИ, как *CLIPS*, *Пролог (Prolog)* и специальных средств поддержки разработки. Особенно

перспективной для ЭС оказалась реализация языка *Пролог*, который имеет готовый механизм для построения логических выводов, но не хранит связанную информацию вместе. Большие БЗ хранятся обычно на дисках и только необходимая в данный момент часть – в оперативной памяти.

Источниками знаний для конкретной ЭС могут быть учебники, справочники, материалы конкретных исследований в проблемной области и т.п. Сами разработчики могут иметь теоретические знания и практический опыт в данной области. Но классическим источником знаний является эксперт – профессионал в данной предметной области. На настоящий момент нет готовых систем, позволяющих исключить человека из цепочки, причастной к формированию БЗ.

ЭС может функционировать в 2-х режимах: режиме ввода знаний, в котором эксперт с помощью инженера по знаниям вводит известные ему сведения о предметной области в базу знаний ЭС; и в режиме консультации, когда пользователь ведет диалог с ЭС, сообщая ей сведения о текущей задаче и получая рекомендации ЭС.

По степени сложности структуры ЭС делят на поверхностные (простые) и глубинные (сложные). *Поверхностные* ЭС представляют знания в предметной области в виде продукционных правил. *Глубинные* ЭС обладают способностью при возникновении неизвестной ситуации определять с помощью некоторых общих принципов и метазнаний, справедливых для предметной области, какие действия следует выполнить. Простая ЭС обычно включает БЗ, содержащую от 50 до 1000 правил. Сложная ЭС имеет БЗ с числом правил от 1500 до 10000.

По степени готовности к использованию и распространению различают 4 прототипа ЭС. *Демонстрационный прототип* ЭС предназначен для демонстрации возможностей будущей ЭС, основных архитектурных решений, пользовательского интерфейса, для уточнения требований к пользовательскому интерфейсу и функциям, выполняемым экспертной системой, содержит демонстрационную, далеко неполную БЗ. *Исследовательский прототип* ЭС предназначен для исследования направлений дальнейшего совершенствования ЭС и для пополнения БЗ, он может использоваться для решения реальных задач в ограниченных пределах. *Промышленный прототип* ЭС предназначен для использования, как правило, в организации, где был разработан, в нем возможны ограничения, условности, специализация, свойственные для данной организации. Наконец, *коммерческий прототип* ЭС предназначен для широкого распространения, обладает гибкостью, удобством в эксплуатации, адаптируемостью к конкретным задачам и требованиям широкого круга пользователей.

Для решения неформализованных задач в аналитической химии предпочтение отдается созданию гибридных ЭС, которые в реальном масштабе времени генерируют наряду с семантическими решениями также и количественные, или численные, решения (на основе создания и использования цифровых математических моделей), соответствующие этим семантическим решениям.

Типичная ЭС, по мнению Мешалкина В.П., должна обладать следующими основными свойствами: компетентностью; способностью к рассуждениям; способностью решать нетривиальные неформализованные задачи из реальных предметных областей [6]. Компетентность ЭС заключается в том, что сгенерированные ЭС решения неформализованных задач должны быть такого же высокого качества, как и у эксперта в конкретной области знаний. Способность к рассуждениям при поиске оптимальных решений на основе переработки знаний, представленных в символической форме на естественном языке, определяется тем, что ЭС должна уметь (как и эксперт) при поиске семантических решений обходиться без

математических вычислений, проводя символичные рассуждения. ЭС должна иметь глубокие знания, т.е. способность работать эффективно в узкой области знаний, содержащей трудные, нетривиальные задачи.

Применению искусственного интеллекта в химии посвящено большое количество работ, один из обзоров приведен в [19]. Активно ведутся разработки ЭС в аналитической химии [20], особенно важно их применение в рутинном анализе [21]. Потенциал производительности ЭС характеризуется качеством и достоверностью результатов, скоростью действия и способностью к объяснениям.

В аналитической химии в настоящее время широкое применение получили ИПС и ИАС, основанные на использовании крупных БД, так называемых *банков коллективного пользования*. Такие БД и сопряженные с ними ИПС созданы для ИК-спектроскопии, ЯМР- и масс-спектрометрии, а также для других спектральных, хроматографических и иных гибридных методов [6].

Хроматографистам полезны в поиске информации БД *Chemical Abstracts* (СА), которая содержит авторефераты публикаций по химической тематике, в том числе по аналитической химии вообще и по хроматографическому анализу в частности; БД *HSDB*, которая содержит информацию по токсичности и экологической безопасности химических веществ, а также о методах их обнаружения; БД *MERCK*, включающая краткое описание химических соединений; БД *HODOC*, содержащую данные по физико-химическим (температуры кипения, плавления, плотность, растворимость и т.п.) и спектральным свойствам (ИК-, УФ-, ЯМР- и масс-спектры) органических веществ; БД *SPECINFO*, которая содержит информацию о спектрах ЯМР, а так же ИК- и масс-спектрах веществ [6]. Спектральная информация важна для эффективного применения соответствующих способов детектирования в ГЖХ или ВЭЖХ. Для химиков-аналитиков, занимающихся идентификацией органических соединений, наибольший интерес представляют базы *SPECINFO* и *HODOC*. Так, *SPECINFO* содержит более 65 тыс. масс-спектров, 80 тыс. ЯМР-спектров, 17 тыс. ИК-спектров, спектральная информация дана для 150 тыс. соединений.

Наряду с крупными БД универсального характера создаются БД персонального пользования, связанные, как правило, лишь с одним методом анализа, например, БД по хроматографическим свойствам индивидуальных и бинарных растворителей для ВЭЖХ [22], по спектроскопии в УФ и видимой области и др. [6,26].

Другой вариант БД персонального пользования, привлекающий внимание специалистов в области хроматографии – БД типа *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons* [23], которая содержит информацию о 1730 наиболее распространенных БАВ, наркотиках, пестицидах и сильнодействующих веществах. БД включает данные не только о структуре, физико-химических и токсических свойствах веществ, но и ИК-, УФ-, ЯМР-, масс-спектры, цветные тесты, условия анализа методами ТСХ, ГЖХ и ВЭЖХ, библиографию и специальный глоссарий. Аналогичная, но более крупная БД *AHFS Drug Information* [24], созданная при поддержке American Society of Health-System Pharmacists, она содержит более 1200 статей по 50 тыс. лекарственных средств, 75 тыс. ссылок и 50 тыс. гиперссылок на известный медицинский сайт *PubMed*. Безусловный интерес представляет БД *Stability-Indicating HPLC for Drug Analysis* [25], которая содержит информацию о наиболее надежных валидированных методиках анализа 572 фармацевтических препаратов с применением ВЭЖХ. БД содержит 851 статью о 1028 методиках.

В связи с широким внедрением в аналитическую практику МС-ГЖХ и МС-ВЭЖХ упомянем *КОМПАС-МС* – ЭС по масс-спектрометрии, основу которой

составляет БД о масс-спектрах низкого разрешения и структурных формулах около 50000 органических соединений. В ЭС представлены полные спектры из отечественных и зарубежных источников. В системе реализовано 5 поисковых (*ПОИСК-1, ПОИСК-2, ПОИСК-А, ПОИСК-В, ПОИСК-АВ*) и 5 аналитических процедур (*ММБФ, ФРАГ, ГЕНС, СТАТ-А и СТАТ-В*) [6].

Процедуры *ПОИСК-1* и *ПОИСК-2* предназначены для отбора из БД соединений, удовлетворяющих заданному набору спектральных и физико-химических признаков (m/z ионов, молекулярная масса, элементный состав и структурный фрагмент и др.). *ПОИСК-А, -В, -АВ* предназначены для отбора из БД соединений со спектрами, наиболее близкими к спектру аналита. *ММБФ* определяет молекулярную массу и формулу аналита по масс-спектру, *ФРАГ* выявляет крупные структурные фрагменты аналита, *ГЕНС* генерирует на основе установленной информации возможные структуры аналита и ранжирует их по вероятностным критериям. *СТАТ-А* и *-В* анализируют спектры с целью выявления характеристических признаков. По мнению Вершинина В.И. система *КОМПАС-МС* не уступает другим известным коммерческим ИАС в области масс-спектрометрии (*МSSS, STIRS, PBM, SISCOM*), а по ряду показателей превосходит их [6].

В связи с широким внедрением в аналитическую практику МС-ГЖХ и МС-ВЭЖХ, интерес представляет экспертная система *FuRES* используется как мультивариантный классификатор по данным масс-спектрометрии, газовой хроматографии, ИК-спектроскопии [27-28]. Экспертная система *HEPHESTUS* [29] разработана для интерпретации данных масс-спектрометрического анализа продуктов пиролиза полимеров. Созданы ЭС для масс-спектрометрического определения целевых групп и классов соединений, например летучих токсичных и других потенциально опасных органических веществ [30].

Развитие и внедрение в аналитическую практику хроматографических методов обусловило всплеск разработок ЭС в этой области в 80-е – 90-е годы прошлого века [31-34]. С целью идентификации веществ по хроматографическим данным – параметрам удерживания в различных условиях (ГЖХ, ВЭЖХ, ионная хроматография), а также для оптимизации условий хроматографирования было разработано достаточно большое количество ИПС, ИАС и ЭС [6, 30-34].

В [33] Брайант и др. представили обзор ЭС, разработанных к концу 20 столетия в области хроматографии, в котором предложена их классификация в зависимости от области применения и охвата решаемых задач, архитектуры и типа БЗ (рис 1-3).

К проектам, которые должны оказывать консультационную помощь аналитикам на различных этапах хроматографического анализа можно отнести следующие ЭС: *ESCA, ECAT* и *ESC/ESLC*. Работа над *ESCA* была начата в 1987 году, над созданием этой системы трудились 5 партнеров: Philips Scientific, Cambridge, U.K.; Catholic University Nijmegen, The Netherlands; Organon International B.V. Oss, The Netherlands; Philips Research Eindhoven, The Netherlands; Philips Research Hamburg, F.R.G. и Brussels Free University, Belgium. *ESCA* была создан для использования в промышленном химическом анализе. Более 25 публикаций посвящено разработкам этой ЭС и результатам ее тестирования. Основное описание проекта содержится в работах [35-37].



Рис. 1. Классификация экспертных систем для хроматографии



Рис. 2. Классификация одноцелевых экспертных систем для хроматографии

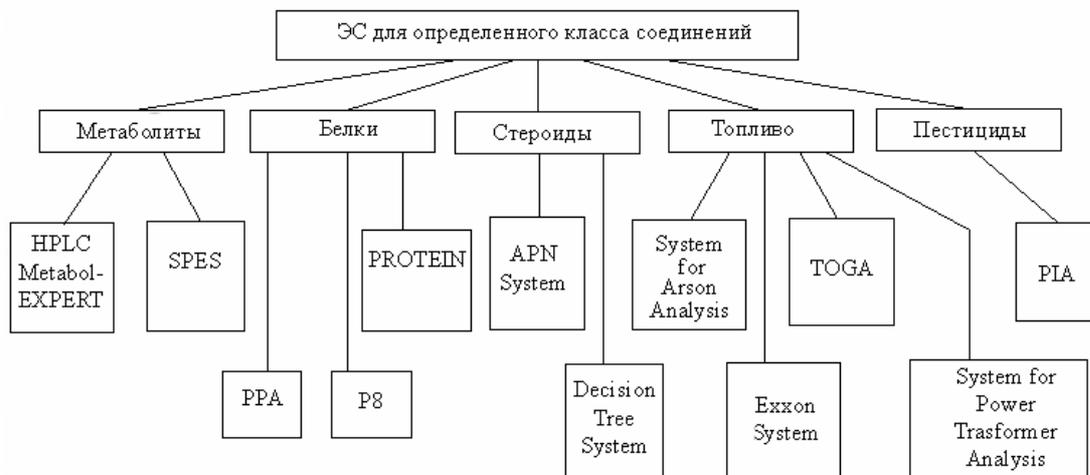


Рис. 3. Классификация хроматографических экспертных систем, специализированных для определенных классов соединений

База знаний *ESCA* формировалась исходя из потребностей фармацевтического анализа, поскольку создавалось все большее количество новых соединений, обладающих терапевтической активностью или пригодных для диагностики. Каждое соединение требовало собственной методики анализа, но для большинства вновь синтезированных биологически активных веществ в той или иной форме подходит хроматографический метод. *ESCA* предназначалась для решения ряда хроматографических задач в 4 областях, каждая из которых является очередным шагом в реализации хроматографического процесса: выбор начальных условий; определение оптимальных критериев селективности и оптимизация хроматографических параметров (цель оптимизации – уменьшение времени анализа и увеличение чувствительности метода); валидация метода; тестирование системы для оценки воспроизводимости и устранение неполадок.

Было несколько вариантов создания интегрированной системы, позволяющей решать все эти задачи. Первое предложение организации интегрированной работы *ESCA* состоит в построении системы, которая выбирает одну из 3 возможных программ для определения начальных условий, оптимизации удерживания и разделения. Для выбора начальных условий в зависимости от области приложения используется одна из следующих ЭС: *LABEL*, *DASH* или *LIT*. По результатам проведения тестового эксперимента определяется диапазон значений времен удерживания. При неудовлетворительном результате следующим шагом является консультация соответствующих ЭС: *LABEL'*, *DASH'* или *LIT'*. Окончательным результатом должно быть хроматографирование, при котором вещества элюируют в течение разумного времени, но 2 или более пиков могут еще перекрываться.

DASH (Drug Analysis System in HPLC) [38,39] - это ЭС, которая была специально разработана для хроматографического метода определения важнейших лекарственных препаратов (терапевтических средств для центральной нервной и сердечнососудистой системы). *DASH'* – специально разработанное расширение *DASH* для оптимизации удерживания. Если *DASH* – ЭС первого уровня для базовых лекарственных препаратов, то *DASH'* – система второго уровня, удовлетворительно работающая для широкого круга соединений.

LABEL [40,41] - ЭС для выбора начальных хроматографических условий для анализа на подлинность фармацевтических препаратов на цианопропиловых колонках. Данная ЭС учитывает ситуации, когда один образец должен быть проанализирован на содержание различных соединений. В этом принципиальное отличие *LABEL* от *DASH*, оно заключается в том, что *LABEL* содержит БЗ, позволяющую выбирать подходящий способ детектирования, но рассматривает единственную неподвижную фазу (цианопропиловые колонки), которые предполагается использоваться как в нормально-, так и в обращено-фазовом режиме. Пользуясь правилами, ЭС выбирает состав подвижной фазы, рекомендуя при необходимости введение буфера или вытесняющего агента в элюент. *LABEL'*, как и *DASH'*, была специально разработана для оптимизации удерживания, которая достигается за счет уменьшения или увеличения содержания органического модификатора в подвижной фазе.

LIT – небольшая ЭС, которая помогает подобрать все необходимые параметры хроматографирования из литературных данных и оценить возможность применения ЭС *SLOPES* (the SeLectivity OPTimisation Expert System), которая содержит 3 различных модуля: *VARIABLES*, *DESIRE*, *CRISE*. *VARIABLES* выбирает релевантные параметры оптимизации и их границы (min и max). *DESIRE* проектирует план и число экспериментов. Окончательный выбор наиболее

подходящего критерия оптимизации, количественно описывающего хроматографическое разделение, делает ЭС *CRISE*.

CRISE (CRIteria SElection) – ЭС для выбора объективного критерия оптимизации селективности [42]. Актуальность задачи, которую решает данная ЭС очевидна, поскольку существует множество подобных критериев и порой трудно решить, который из них является оптимальным для решения данной конкретной задачи.

CRISEBOOK - это сочетание ЭС *CRISE* с гипермедиа *TOOLBOOK*. Эта ЭС ограничивается приложениями, которые не требуют расчетов, легко обновляются, являются дружелюбными к пользователю и имеют все основные характеристики БЗ [43].

Некоторые работы по *ESCA* предлагали интегрированную систему только по 2 областям задач: оптимизация селективности и оптимизация способа хроматографирования. Конструировалась такая ЭС из 3 программ: *CRISE*, *DIAMOND*, *SOS* [44]. *DIAMOND* – пакет программ, который требует определенной экспертизы для их использования. Наиболее трудное решение, которое должен принять пользователь, является ли степень разделения наиболее подходящим критерием оптимизации. Принять это решение помогает ЭС *CRISE*.

Что касается ЭС *SOS*, то она использует результаты работы 2 предыдущих программ для оптимального выбора колонок, инструментария, количества инъекций и т.д. *SOS* (System Optimisation System) оптимизирует разделение по таким параметрам как удовлетворительное разделение, удовлетворительная чувствительность и наиболее короткое время разделения [45]. Для начала работы системы *SOS* нужна исходная первичная хроматограмма и информация о том, при каких условиях она получена. Система использует две БД – по колонкам и по детекторам. В результате работы система рекомендует оптимальную колонку, ячейку детектора, постоянную времени, скорость потока и объем образца. Предсказывает требуемое время анализа, критическое разрешение и давление в колонке. *SOS* приводит пользователю обоснования принятых решений и рекомендаций.

Третий вариант комплектации интегрированной системы *ESCA* относится к валидации методик. Для решения этой задачи были интегрированы 2 системы: одна для оценки воспроизводимости, другая – правильности методики. Первая ЭС была названа *REPS* (REPeatability testing System) [46], вторая - *RES* (Ruggedness Expert System) [47].

Четвертая предлагаемая интеграция *ESCA* была создана для тестирования воспроизводимости и устранения неполадок. Она объединяет экспертные системы *REPS*, *SOS*, и 3 других модуля, которые были построены, чтобы добавить гибкости интегрированной системе. Такая конструкция позволяет пользователю получать консультацию ЭС в трех различных ситуациях. ЭС может быть использована для оценки воспроизводимости нового метода, для проверки воспроизводимости ранее валидизированных методик и инструмент для устранения неполадок в системе. Последняя опция оказалась самой ценной и востребованной.

Несмотря на большое количество публикаций (более 50), посвященных реализации проекта *ESCA*, который охватывает более 10 подсистем и не менее 4 вариантов их интегрирования, нет литературных доказательств того, что единая интегрированная система была внедрена в качестве коммерческой ЭС.

Еще одна многоцелевая экспертная система *ECAT* (Expert Chromatographic Assistance Team) создана Varian Associates в США [48]. *ECAT* состоит из набора ЭС, предназначенных для помощи неопытным хроматографистам. Рекомендации

системы помогают логически провести пользователя через реализацию всех этапов эффективного разделения методом ВЭЖХ. В комплект *ECAT* входят 4 основных модуля: рекомендации по упаковке и геометрии колонки, по подвижной фазе и модификаторах; условия пробоподготовки (если это фактор может улучшить качество разделения); оптимизация метода (по 2 параметрам – общее время и приемлемое разрешение). Последний модуль был ограничен БЗ с небольшим набором правил, что лимитировало пользователя в выборе алгоритмов стратегий оптимизации. *ECAT* содержит БД о химических свойствах соединений и классов соединений.

Третья многоцелевая ЭС, разработанная для решения хроматографических задач *ESC_ESLC*. По одним источникам эта система была названа *ESC* (Expert System for Chromatography), другие предлагают вариант *ESLC* (Expert System for Liquid Chromatography). Эта ЭС была разработана китайскими исследователями в Институте химической физики (Далянь) [49]. Основной стратегией развития данной ЭС была разработка БЗ знаний и БД (базы хроматограмм) для различных классов соединений и индивидуальных веществ, в базу включены ссылки на литературу. Пользователь может ввести либо структуру образца или название вещества или класса, к которому образец принадлежит. Система имеет 5 модулей: способ разделения, выбор подвижной и неподвижной фазы; способ пробоподготовки образца и метод детектирования; оптимизация условий хроматографирования; идентификация пиков; диагностика аппаратуры.

Рассмотрим несколько ЭС, созданных для реализации только одного этапа хроматографического процесса (рис.2.). В работе [50] представлена экспертная система *ESP* (Expert Separation Program) которая помогает неопытным аналитикам определить подходящий для данной задачи метод хроматографирования. ЭС начинает работу со сбора информации о существующих проблемах разделения, затем пытается уменьшить количество возможных способов решения путем декомпозиции проблем на независимые подпроблемы. Решения приводятся с объяснениями. Но самих условий хроматографирования система не предлагает.

ЭС для предсказания удерживания, названная *CRIPES* (Chromatographic Retention Index Prediction Expert System) была разработана исследователями в Loughborough University [51]. Система использует молекулярную структуру аналита для эмпирических расчетов индексов удерживания. Программа также может рассчитывать разрешение пиков для пары аналитов. *CRIPES* была протестирована для ряда соединений, для большинства из них было получено хорошее согласование между расчетными и экспериментальными величинами. Однако БД для этой ЭС еще не содержит достаточное количество информации о заместителях, чтобы получать результаты высокой точности, хотя в большинстве случаев расчеты индексов удерживания находятся в пределах погрешности эксперимента.

Исследователи из Bradford and Heriot-Watt Universities разработали систему для оптимизации элюента для обращено-фазовой ВЭЖХ [52]. Входной информацией для оценки удерживания является спектральная информация от многоканального детектора. Вместо обычной хроматограммы получается трехмерная спектрохроматограмма, которая включает оси времени, длины волны и поглощения. Предварительный эксперимент с градиентным элюированием используется для оценки влияния растворителей и последующего моделирования состава подвижной фазы для оптимального разрешения.

Разработчики из Венгрии создали ЭС для оптимизации чувствительности ВЭЖХ метода в фармацевтическом анализе путем экспертного планирования начальных условий хроматографирования [53].

Для устранения неполадок в хроматографическом анализе или выявлении сбоев в методике разработаны ЭС *HPLC-Doctor*, *UPJOHN'S SYSTEM* [54, 55]. Целью проекта [55] было создание ЭС, которая позволяла бы даже лаборанту диагностировать проблемы в системе ВЭЖХ.

В работе [56] представлена ЭС, названная *CATHIE*, для автоматической интерпретации данных газовой хроматографии и проведения экспертного анализа инструментария с целью выявления возможных отказов или сбоев.

Ряд ЭС создан для оптимизации хроматографирования определенных классов соединений (рис. 3). Две ЭС были разработаны для определения метаболитов: *SPES* и *HPLC-METABOLEXP*. *SPES* [57] – ЭС для анализа продуктов метаболизма, образующихся в человеческом организме, методом капиллярной газовой хроматографии.

HPLC-METABOLEXP была разработана исследователями Венгерской академии наук и *CompuDrug company* [58]. Система стала коммерчески доступной от *CompuDrug company*. Эта система одновременно предсказывает метаболиты органических соединений и их удерживание. Разработка *HPLC-METABOLEXP* была обусловлена возрастающей ролью ВЭЖХ анализа в медицинской химии, в частности для идентификации метаболитов. Однако идентификация осложнялась необходимостью определять соединения с неизвестной или не полностью известной структурой и временем удерживания по хроматограмме, содержащей множество пиков неметаболитов. ЭС *HPLC-METABOLEXP*, основываясь на БЗ об обобщенных метаболических превращениях, взятых из литературных данных, выдает схему возможных для данного случая процессов метаболизма. Для получения предсказаний удерживания метаболитов пользователь должен ввести условия хроматографирования и время удерживания исходных соединений. ЭС рекомендует пользователю оптимальный для определения метаболитов состав подвижной фазы, pH, длину волны оптического детектора и предсказывает время удерживания.

Две подобные ЭС для планирования разделения стероидов с помощью ВЭЖХ представлены в [59, 60]. Первая система позволяет определить оптимальные условия разделения для предложенного набора соединений. Пользователь должен ввести список соединений, которые предположительно могут быть в образце и список соединений, которые особенно эффективно должны быть разделены. Далее система определяет основные характеристики интересующих соединений, в первую очередь полярность; выбирает неподвижную фазу с близкой полярностью, подбирает состав элюента с противоположной полярностью, выбирает подходящий детектор. Возникающие трудности с разделением близких по природе и структуре соединений связаны не с недостатками в структуре ЭС и подходах к решению проблем, а с недостаточной информацией в БЗ. Вторая система для планирования эксперимента по разделению стероидов решает задачи подобным же образом, но использует иной алгоритм в представлении знаний.

В работе [61] изучена возможность создания ЭС для развития методов ВЭЖХ в биологическом анализе, а именно, анализа наркотиков и лекарств в биологических жидкостях. Разработанный ими структурированный подход может быть использован для создания базы знаний ЭС в этой области

Три ЭС были созданы для планирования эксперимента по очистке белков: *PROTEIN*, *PPA*, *P8*. Прототип ЭС, названный *PROTEIN* был создан для разработки крупномасштабных промышленных процессов очистки белка с минимальной стоимостью. Экспертные знания были получены частично из литературных данных,

но в основном от промышленных экспертов [62,63]. Однако эта система могла только повысить эффективность работы экспертов, но не заменить их.

Разработчики из Швеции предложили основанную на БЗ систему, названную *PPA* (Protein Purification Advisor) также для планирования очистки белков [62,63]. Система не предлагает идеальный план, но позволяет избегать наиболее очевидные ошибки и излишние временные затраты. Она предназначена для поддержки пользователей с различной степенью опыта, для облегчения процесса их обучения. Валидация *PPA* была проведена путем тестирования с различными протеинами. Полученные от ЭС планы оказались приемлемыми с незначительными поправками и очень близкими к известным и опубликованным технологическим схемам. Разработчики *PPA* также участвовали в создании *P8*. *P8* – ЭС также для хроматографической очистки протеинов, но использующая другие методики планирования. Она ограничена методами жидкостной хроматографии и мембранным связыванием белков. *P8* достигла уровня исследовательского прототипа [64].

Исследователи университета Миссури создали основанную на знаниях систему *PIA* (Pesticide Identification Assistant) [65], разработанную в помощь химикам-аналитикам для идентификации остатков пестицидов в пищевой продукции с использованием ГЖХ. *PIA* способна идентифицировать около 300 различных пестицидов в 234 наименованиях пищевой продукции. Система основывается на БД о временах удерживания и эвристических правилах.

Ион-парная хроматография давно находит применение в жидкостной хроматографии и экстракции для извлечения лекарств и их метаболитов из биологических жидкостей в органическую фазу. Для оптимизации этого метода были созданы три ЭС [66]. Результатом работы этих ЭС является выбор метода, выбор колонки, выбор элюента и выбор детектора. Исследователи в Брюсселе провели работы, связанные с изучением оптимизации процедур в ЭС [67]. Поскольку решались общие стратегические задачи, в работе рассмотрено ограниченное количество основных лекарственных средств и только для одной ион-пары реагентов при УФ режиме детектирования.

В обзоре [33] приведен пример ЭС, разработанной для разделения и идентификации методом ТСХ. Система основана на расширенной базе данных, содержащих фармацевтические препараты, база может быть модифицирована и пополняема пользователем.

Разработаны ЭС, обеспечивающие выбор и поддержание оптимальных условий газовой хроматографии, особенно в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием, например [70]. Другие примеры ЭС, применяемых в газовой хроматографии для оптимизации режима разделения, выбора хроматографических колонок и условий их эксплуатации, ЭС созданных специально для использования газовой хроматографии в фармацевтическом анализе рассмотрены в обзоре [33]. Эти ЭС способны, основываясь на литературных данных, рекомендовать оптимальные условия хроматографирования, например, способ пробоподготовки образца, способ разделения, неподвижную фазу, температуру колонки, детектор и газ-носитель.

Программное обеспечение разработанных ЭС для газовой хроматографии позволяет не только автоматически управлять процессом хроматографирования, поддерживая рекомендованные ЭС режимы, но и, располагая базами хроматограмм различных органических соединений, полимеров, лекарственных препаратов, растворителей, обеспечивает достоверную идентификацию анализируемых объектов.

Наиболее продвинутой ЭС, используемой в аналитической ВЭЖХ, является *DryLab* фирмы LC Resources Inc. [71-74]. Эта программа более 20 лет постоянно

совершенствуется в результате интернационального и междисциплинарного сотрудничества большой группы ученых и достигла уровня коммерческого прототипа. *DryLab* имеет множество приложений в хроматографической лаборатории [71]. ЭС позволяет за короткое время оптимизировать разделение анализов как в условиях обращенно-фазовой, так и нормально-фазовой ВЭЖХ, прогнозирует ошибкоустойчивость методики, моделирует удерживание в изократическом и градиентном режиме для бинарных и тройных ПФ, находит оптимум рН, ионной силы, оптимизирует температурную программу, определяет эффект влияния замены колонки, размера частиц, объемной скорости потока. Одновременно можно варьировать обращенно-фазовый изократический состав и температуру, градиент состава и температуру, изократический и градиентный состав ПФ и величину рН.

По образцовым измерениям параметров удерживания критической пары анализов *DryLab* проектирует линейные или сегментированные градиенты. В настоящее время пакет *DryLab* активно адаптируется к капиллярному электрофорезу.

Экспертную систему *ChromSword Auto* предлагает фирма Agilent Technologies Inc [75]. Она ориентирована в первую очередь на оптимизацию условий ОФ ВЭЖХ. ЭС использует физико-химическую модель удерживания, производную от свойств или структурных формул анализов и характеристики колонки. Она предназначена для минимизации числа опытов и оптимизации методики, исходя из теоретически предсказанного оптимального метода. С возможностями данной ЭС можно ознакомиться в публикациях [76,77].

В настоящее время разрабатываются ЭС, адаптированные под накопление хроматографической информации и способные копировать изображение и отчеты в текстовые редакторы, HTML-редакторы и электронные таблицы. При этом сохраняется возможность редактировать хроматограмму (отчет, вид изображения, шкалу, нумерацию пиков и т.п.). В качестве примера такой ЭС можно назвать *Chrom Merge*, распространяемую фирмой LC Resources Inc. [78]. Она полностью совместима со средой Windows, с офисными пакетами программ Word и Excel. ЭС оперирует стандартизированными данными в формате Andi (Analytical data interchange) и конвертирует файлы в форматы 10 наиболее распространенных программ обработки хроматографических данных.

Другой полезной ЭС для ЖХ является *HPLC Column Manager 6*, предлагаемая фирмой Limathon Limited [79]. Она разработана для учета и контроля над работой колонок. В оболочке *HPLC Column Manager 6* фиксируются все данные о колонках. На основе внесенных данных по критериям, определенным пользователем, ЭС выдает рекомендации, какую колонку применить для разделения анализов. В нее подключены 10 БД по типам сорбентов, поиску и устранению неисправностей, смешиваемости растворителей и т.д. ЭС совместима с БД *ChromView*, в которую включено около 5000 примеров анализа методом ВЭЖХ для 20000 анализов.

Демонстрационный прототип ЭС по выбору оптимального бинарного элюента для нормально- и обращенно-фазовой ВЭЖХ с УФ- и рефрактометрическим детектированием, которая учитывает до 9 физико-химических и технико-эксплуатационных параметров обращенной и нормальной подвижной фазы (около 100 систем) и до 3 параметров анализа предложен в работе [80].

Систему *IONCHROM* для аналитической ионной хроматографии разработал Долгонос А.М. с соавторами [81, 82]. Им был предложен методологический

подход к анализу сложных ионных смесей с применением ЭС *IONCHROM*, которая имитирует работу ионного хроматографа.

Таким образом, имеется широкий спектр ЭС, применяемых в хроматографии, спектрометрии, хемометрике, электрохимии, проточно-инжекционном анализе и других аналитических методах. Очевидно, что за последние годы объем работ по построению ЭС, ориентированных на хроматографические методы анализа постоянно растет. Разработанные ЭС позволяют полностью или частично планировать хроматографическое разделение, предсказать экспериментальные данные, проводить диагностику или идентификацию компонентов пробы.

Литературные данные показывают, что весьма успешными являются ЭС, решающие конкретные специфические проблемы хроматографии, которые однако не пытаются охватить все области хроматографических задач. Имеющиеся «всеохватывающие» проекты ЭС используются недостаточно эффективно, только немногие ЭС нашли коммерческое применение.

Многие идеи, выдвигаемые инженерами по знаниям, не используются разработчиками ЭС для хроматографии. Следует отметить также незначительное количество разработок для решений по технико-эксплуатационным вопросам. Для многих предлагаемых ЭС необходима не только валидация, но и обязательная оценка их эффективности с публикацией результатов.

Заключение

Информационно-поисковые, информационно-аналитические и экспертные системы нашли применение не только в научно-исследовательских разработках по хроматографии, но и внедрены в прогрессивном промышленном химическом и фармацевтическом производстве, в практике контроля качества и безопасности продукции, в экологическом и санитарно-техническом мониторинге окружающей среды, в охране здоровья человека. Применение информационных технологий и экспертных систем экономически обосновано, они позволяют с более высокой надежностью, эффективностью, с меньшими затратами времени, трудовых и материальных ресурсов решать задачи качественного и количественного анализа и диагностики хроматографическими методами. В отечественной аналитической хроматографии можно отметить дефицит квалифицированных специалистов, освоивших работу с такого рода программными продуктами.

Список литературы

1. Davis W.S. The Information System Consultant's Handbook. Systems Analysis and Design. - CRC Press: 1998. 800 с.
2. Когаловский М.Р. Энциклопедия технологий баз данных. - М.: Финансы и статистика. 2002. 800 с.
3. Рудакова Л.В., Рудаков О.Б., Бердникова Н.В. Информационно-поисковые и экспертные системы в аналитической химии// Бутлеровские сообщения. 2011. Т. 24. N. 2. С. 1-15.
4. Вершинин В.И., Дерендяев Б.Г., Лебедев К.С. Компьютерная идентификация органических соединений. - М.: Академкнига. 2002. 197 с.

5. Вершинин В.И. Методология компьютерной идентификации веществ с применением информационно-поисковых систем // Журн. аналитич. химии. 2000. Т. 55. N. 5. С. 468-476.
6. Мешалкин В.П. Экспертные системы в химической технологии. – М.: Химия. 1995. 367 с.
7. Частиков А.П., Гаврилова Т.А., Белов Д.Л. Разработка экспертных систем. Среда CLIPS. Учебное пособие. Спб.: БХВ-Петербург. 2003. 608 с.
8. Лорьер Ж.-Л. Системы искусственного интеллекта. - М.: Мир, 1991. 568 с.
9. Уотерман Д. Руководство по экспертным системам. - М.: Мир, 1989. 388 с.
10. Гаврилова Т.А., Хорошевский В.Ф. Базы знаний интеллектуальных систем: Учебник. - Спб: Питер, 2000. 384 с.
11. Джарратано Д., Райли Г. Экспертные системы: принципы разработки и программирование. М.: Вильямс, 2006. 1152 с.
12. Джексон П. Введение в экспертные системы. Introduction to Expert Systems. - М.: Вильямс, 2001. 624 с.
13. Гаврилова Т.А., Червинская К.Р. Извлечение и структурирование знаний для экспертных систем. - М.: Радио и связь, 1992. 200 с.
14. Frurip D.J. Selection of the Proper Calorimetric Test Strategy in Reactive Chemicals Hazard Evaluation //Org. Process Res. Dev., 2008, V. 12, N6, p. 1287–1292.
15. Ro Ch.U., Kim H.K., Grieken R.V. An Expert System for Chemical Speciation of Individual Particles Using Low-Z Particle Electron Probe X-ray Microanalysis Data// Anal. Chem., 2004, V.76. N5, p. 1322–1327.
16. [Pole D.L., Ando H.Y., Murphy S.T. Prediction of Drug Degradants Using DELPHI: An Expert System for Focusing Knowledge//Mol. Pharmaceutics, 2007, V.4. N.4, p. 539–549.
17. Mcdermott J. R1: A rule-based configure of computer systems//Artificial Intelligence. 1982. V.19 N.1. P. 41-72.
18. Minsky M. A framework for representing knowledge. In P. H. Winston (editor). The Psychology of Computer Vision. Mcgraw-Hill, New York, 1975. P. 211- 277.
19. Jakus V. Artificial Intelligence in Chemistry// Collect. Czech. Chem. Commun. 1992. N. 57. P. 2413 - 2451.
20. Bridge T.P., Williams M.H., Fell A.F. Analytical chemistry and expert systems // Chem. Br. 1987. V. 23. N. 11. P. 1085-1088.
21. Peris M. An Overview of Recent Expert System Applications in Analytical Chemistry//Critical Reviews in Analytical Chemistry. 1996. V. 26, N. 4. P. 219-237.
22. Рудаков О.Б., Востров И.А., Федоров С.В. и др. Спутник хроматографиста. Методы жидкостной хроматографии. Воронеж: Водолей, 2004. 528 с.
23. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. (http://www.medicinescomplete.com/mc/marketing/current/pdfs/MC_clarke.pdf).
24. AHFS Drug Information. (http://www.medicinescomplete.com/mc/marketing/current/pdfs/MC_ahfs.pdf).
25. Stability-Indicating HPLC An Methods for Drug Analysis (http://www.Medicinescomplete.com/mc/marketing/current/pdfs/MC_hplc.pdf).
26. Краснов А.Е., Воробьева А.В., Кузнецова Ю.Г. и др. Основы спектральной компьютерной калиметрии жидких сред. - М.: Юриспруденция, 2006. 264 с.
27. Rearden P., Harrington P.B., Karnes J.J., Bunker Ch.E. Fuzzy Rule-Building Expert System Classification of Fuel Using Solid-Phase Microextraction Two-Way Gas Chromatography Differential Mobility Spectrometric Data//Anal. Chem., 2007, V. 79. N.4, P. 1485–1491.

-
28. Harrington P.B., Kister J., Artaud J., N. Dupuy automated Principal Component-Based Orthogonal Signal Correction Applied to Fused Near Infrared–Mid-Infrared Spectra of French Olive Oils//*Anal. Chem.*, 2009, V.81 N17, P. 7160–7169.
 29. Georgakopoulos C.G., Statheropoulos M., Kontoyannakos J., Parissakis G. A Method for the Interpretation of Pyrolysis Mass Spectra of Polyesters//*J. Anal. Appl. Pyrolysis*. 1995. V. 34. N. 1. P. 29-40.
 30. Scott D.R. Rapid and accurate method for estimating molecular weights of organic compounds from low resolution mass spectra//*Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 1992, V. 16, N 3, P. 193-202.
 31. Borman S.A. Expert systems for liquid chromatography// *Anal. Chem.* 1986. V. 58. N. 12. P. 1192-1201.
 32. Hamoir T., Massart D.L. Expert-systems in chromatography// *Advances in Chromatography*. 1993. N. 33. P. 97-115.
 33. Bryant C.H., Adam A., Taylor D.R., Rowe R.C. Review of Expert Systems for Chromatography // *Anal. Chim. Acta*. 1994. V. 297. N. 3. P. 317-347.
 34. Goulder D., Blaffert T., A. Blokland et al. Expert systems for chemical analysis (ESPRIT Project 1570)// *Chromatographia*. 1988, V. 26, P. 237-243.
 35. Goulder, D., Blaffert, T., Blokland, A. et al. Expert Systems for Chemical Analysis//*Chromatographia*. 1988.V. 26, P. 237-243.
 36. Peris M. An overview of recent expert system applications in analytical chemistry// *Crit. Rev. Anal. Chem.* 1996. Vol. 26. N. 4. P. 219-237.
 37. Buyden L., Schoenmakers P., Maris F., Hindriks H. Expert system in chromatography. Results of the ESCA project // *Analytica Chimica Acta*. 1993. N. 272. P. 41-51.
 38. Hindriks R. Maris, Vink F. et al. Expert system for the selection of initial high-performance liquid chromatographic conditions for the analysis of pharmaceuticals // *J. of Chrom.* 1989. N. 485. P. 255-265.
 39. Maris F., Hindriks R., Vink F. et al. Validation of an expert system for the selection of initial high-performance liquid chromatographic conditions for the analysis of basic drugs // *J. of Chrom.* 1990. N. 506. P. 211-221.
 40. De Smet M., Peeters A., Buydens L., Massart D.L. Expert system for the selection of high-performance liquid chromatographic methods in pharmaceutical analysis. Validation of the rules for the selection of the mobile phase//*J. of Chrom.* 1988. N. 457. P. 25-42.
 41. De Smet M., Musch G., Peeters A. et al. Expert system for the selection of high-performance liquid chromatographic methods for the analysis of drugs//*J. of Chrom.* 1989. N. 485. P. 237-253.
 42. Peeters A., Buydens L., Massart D.L., Schoenmakers P.J. An expert system for the selection of criteria for selectivity optimization in high-pressure liquid chromatography// *Chromatographia* 1988. V. 26, P. 101-109.
 43. Bourguignon B., Vankeerberghen P., Massart D.L. Crisebook, a hypermedia version of an expert system for the selection of optimization criteria in HPLC//*J. of Chrom.* 1992. N.592, P. 51-57.
 44. Schoenmakers P.J., Peeters A., Lynch R.J. Optimization of chromatographic methods by a combination of optimization software and expert systems //*J. of Chrom.* 1990. N. 506. P. 169-184.
 45. Schoenmakers P.J., Dunand N., Cleland A. et al. An expert system for the optimization of columns, operating conditions and instrumentation for high-pressure liquid chromatography // *Chromatographia*. 1988. N. 26. P. 37-44.
-

46. Mulholland M., Leeuwen J.A., Vandeginste B. An expert system for designing an intelligent spreadsheet for evaluation of precision of liquid chromatographic methods//*Analytica Chimica Acta*. 1989. N. 223. P. 183-192.
47. Leeuwen J.A., Buydens L.M.C., Vandeginste B.G.M et al. RES, an expert system for the set-up and interpretation of a ruggedness test in HPLC method validation: Part 1: The ruggedness test in HPLC method validation// *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 1991, N. 10, P. 337-347.
48. Williams S.S. Application of expert systems programming to high-performance liquid chromatography method development// *TRAC. Trends in Analytical Chemistry*. 1990. V.9. N. 2. P. 63-65.
49. Zhang Y. Zou H. Lu P. Advances in expert systems for high-performance liquid chromatography//*J. of Chrom.* 1990. N. 515. P. 13-26.
50. Tischler M.A., Fox E.A. An Expert System for Selecting Liquid Chromatographic Separation Methods //*Computers and Chemistry*. 1987. V. 11. N. 4. P. 235-240.
51. Smith R.M., Burr C.M. Retention prediction of analytes in reversed-phase high performance liquid chromatography based on molecular structure//*J. of Chrom.* 1989. V. 475. - P. 57-74.
52. Bridge T.P., Williams M.H., Fell A.F. An Expert System Approach to Eluent Optimisation in Reverse-Phase Liquid Chromatography with Multichannel Detection//*J. of Liquid Chrom.* 1989. V. 12. N. 1-2. P. 23-34.
53. Szepesi G., Valko K. Prediction of initial high-performance liquid chromatographic conditions for selectivity optimization in pharmaceutical analysis by an expert system approach //*J. of Chrom.* 1991. N. 550. P. 87-100.
54. Rius F.X. Expert systems in trace analysis//*Analytica Chimica Acta*. 1993. V.283. N.1, P. 518-527.
55. Jenkins K.M. Kiyoshi T. Knowledge-based expert system for troubleshooting high-performance liquid chromatographic assay methods//*J. of Chrom.* 1989. N. 485. P. 297-309.
56. Milne R. Cathie: Expert System Interpretation of Chromatographic Data //*J. of Chrom.* 1989. N. 485. P. 341-347.
57. Ayscough P.B., Chinnick S.J., Dybowski R., Edwards P. Some developments in expert systems in chemistry //*Chem. Ind. (Lond.)*. 1987. N. 15. P. 515-520.
58. Valko K., Szabo G., Rohricht J. et al. Prediction of retention of metabolites in high-performance liquid chromatography by an expert system approach //*J. of Chrom.* 1989. N. 485. P. 349-363.
59. Gunasingham H., Srinivasan B., Ananda A.L. Design of a prolog-based expert system for planning separations of steroids by high-performance liquid chromatography//*Analytica Chimica Acta*. 1986. N. 182. P. 193-202.
60. Ananda A.L., Foo S.M., Gunasingham H. Knowledge representation using an augmented planning network: application to an expert system for planning HPLC separations //*J. of Chem. Inform. and Computational Science*. 1988. N. 28. P. 82-86.
61. Pearce J.C., Churchill A., Terry A.C. A structured approach to method development in high-performance liquid chromatography towards an expert system for bioanalysis //*Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems: Laboratory Information Management*. 1992. N. 17. P. 213-221.
62. Asenjo J.A., Byrne B., Herrera L. Development of an expert system for selection and synthesis of protein purification processes //*J. of Biotechnology*, 1989, V.11. N2-3, P. 275-298

-
63. Eriksson H., Sandahl K., Forslund G., Osterlund B. Knowledge-based planning for protein purification//Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 1991. N. 13. P. 173-184.
64. Eriksson H., Sandahl K., Brewer J., Osterlund B. Reactive planning for chromatography// Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 1991. N. 13. P. 185-194.
65. Schneider P., Graham S.K. A Knowledge-Based Assistant for Pesticide. Proceedings 1990 ACM & IEEE Symposium on Applied Computing, IEEE Computer Society Press, 1990. P. 101-103.
66. Mulholland M., Haddad R., Hibbert D.B. Sammut, C. Application of the C4.5 classifier to building an expert system for ion chromatography // Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 1995. N. 1. P. 95-104.
67. Hu Y., Peeters A., Musch G., Massart D.L. Integration of optimization methodology with expert systems//Analytica Chimica Acta, 1989. N. 223, P.1-17.
68. Mateck J.E., Luger G.F. An expert system controller for gas chromatography automation // Instrum. Sci. Technol. 1997, V. 25. N2, P. 107-120.
69. Du H., Lahiri S., Huang G.S., Stillman M.J. Developing an expert system for diagnosis of problem gas chromatographic data// Analytica Chimica Acta. 1994. V. 296. N. 1. P. 21-31.
70. Holzer G., Bertsch W., Zhang Q.W. Design criteria of a gas chromatography-mass spectrometry based expert system for arson analysis//Analytica Chimica Acta. 1992. V.259, N.2. P. 225-235
71. Molnár-Institute for applied chromatography (<http://www.molnar-institute.com>).
72. Molnár I., Rieger H.-J., Monks K.E. Aspects of the “Design Space” in High Pressure Liquid Chromatography Method Development //J. Chrom. A. 2010. N. 1217. P. 3193-3200.
73. McLaughlin K., Krisko R.M., Koenigbauer M. J., Lunte C.E. Application of a column selection system and drylab software for high-performance liquid chromatography method development //J. Chrom. A. 2006. N. 1122. P. 186-193.
74. Hoang T.H., Cuerrier D., mcclintock S., Di Maso M. Computer-assisted method development and optimization in high-performance liquid chromatography//J. of Chrom. A. 2003. N. 991. P. 281-287.
75. Chromsword (<http://www.chromsword.com/en/products/>).
76. Hewitt E.F., Lukulay P. Implementation of a rapid and automated high performance liquid chromatography method development strategy for pharmaceutical drug candidates //J. of Chrom. A. 2006. N. 1107. P. 79-87.
77. Xiao K.P., Xiong Y., Liu F.Z., Rustum A.M. Efficient method development strategy for challenging separation of pharmaceutical molecules using advanced chromatographic technologies //J. of Chrom. A. 2007. N. 1163. P. 145-156.
78. Chrommerge: (<http://www.chrommerge.com>).
79. HPLC columnmanager (http://www.limathon.com/ADSL_Colman/Column%20Manager. HTM).
80. Рудакова Л.В., Подолина Е.А., Рудаков О.Б. Рейтинг растворителей для экстракционно-инструментальных методик определения фенола //Сорбционные и хроматограф. процессы. 2009. Т.9. N. 2. С. 177-190.
81. Колотилина Н.К., Полицева Е.А., Долгоносков А.М. Методология ионохроматографического анализа сложных смесей с применением математического моделирования //Сорбционные и хроматограф. процессы. 2009. Т. 9. N. 6. С. 755-765.
-

82. Долгоносов А.М., Прудковский А.Г. Программа адекватного моделирования Ionchrom – эффективное средство решения практических задач ионной хроматографии // Журн. аналитич. химии. 2002. Т. 57. N. 12. С. 1276-1280.

Рудаков Олег Борисович – д.х.н., зав. кафедрой физики и химии Воронежского государственного архитектурно-строительного университета, Воронеж, тел. (473)-2717617

Рудакова Людмила Васильевна – к.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии и клинической фармации Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, тел. (473) 2208185

Селеменев Владимир Федорович – доктор химических наук, зав. кафедрой аналитической химии Воронежского государственного университета, Воронеж

Rudakov Oleg B. – Doctor of Chemistry, head of the chair of physics and chemistry of Voronezh state university of architecture and civil engineering, Voronezh, rudakov@vgasu.vrn.ru

Rudakova Lyudmila V. – p.h.d., assistant professor of the chair of pharmaceutical chemistry of Voronezh state medical academy, Voronezh

Selemenev Vladimir F. – Doctor of Chemistry, head of the chair of analytical chemistry of Voronezh state university, Voronezh