



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 543.544.5.068.7

doi: 10.17308/sorpchrom.2022.22/9329

### Эволюция жидкостной хроматографии 1903-2022 гг

**Александр Яковлевич Яшин, Яков Иванович Яшин**

Группа компаний «Сайтегра», Москва, Россия, yashin@scietegra.com

**Аннотация.** В течение 120-летней истории жидкостной хроматографии (ЖХ) были падения и триумфы. Первые 30 лет – это время непонимания и практически забвения. Хотя отдельные специалисты признавали важность метода, например, этим можно объяснить выдвижение М.С. Цвета на Нобелевскую премию в 1918 г. Следующие 40 лет (1930-1970 гг.) ЖХ находит признание, ее используют в разных исследованиях, метод распространяется по разным странам, включая англоязычные. В эти годы стали разрабатываться новые виды ЖХ: тонкослойная, жидкостно-жидкостная, бумажная, аффинная (биоспецифическая), гелепроницающая, сверхкритическая флюидная. Однако из-за медленности разделения метод ЖХ практически не применялся для аналитических целей. Предложенная в 1952 г. газовая хроматография стала развиваться более интенсивно, через 3 года уже был разработан коммерческий хроматограф, через 8-10 лет метод газовой хроматографии стал одним из ведущих методов анализа смесей летучих соединений. Но газовая хроматография испытывала трудности при анализе малолетучих высокомолекулярных соединений, хотя к этому времени возросла потребность анализа таких соединений в биохимии и химии полимеров. В связи с этим вновь обратили внимание на ЖХ. Было ясно, чтобы сделать метод ЖХ экспрессным, нужно сократить пути внешней и внутренней диффузии. Для этого перешли к использованию тонкодисперсных частиц сорбента (5-10 мкм), это привело к высокому входному давлению, что потребовало разработки насосов высокого давления и приборов. Первый жидкостный хроматограф был разработан только в 1968 г. Используя колонки с зернами 5 мкм был реализован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Следующие 50 лет (1970-2020 гг.) были периодом бурного развития ВЭЖХ: разрабатываются десятки новых жидкостных хроматографов, создаются новые современные методы ВЭЖХ (УЛЬТРАВЭЖХ, гидрофильная, высокотемпературная, высокоскоростная, хиральная, противоточная). Жидкостные хроматографы оснащаются высокочувствительными детектирующими системами, в частности, масс-спектрометрическим, диодноматричным, кулонометрическим. Эти детекторы, они позволили проводить не только количественный, но и качественный анализ, т.е. идентифицировать неизвестные компоненты в смеси. Все это позволило широко применять ВЭЖХ в жизненно важных областях (медицина, фармацевтика, экология, пища), в новых прорывных областях: метаболомика, пептидомика, фармацевтика, допинг-контроль, в судебной химии. В настоящее время ВЭЖХ - самый востребованный метод разделения и анализа.

**Ключевые слова:** методы, сорбенты, детекторы, применения, селективность, эффективность.

**Для цитирования:** Яшин А.Я., Яшин Я.И. Эволюция жидкостной хроматографии 1903-2022 гг // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2022. Т. 22, № 3. С. 228-234 <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2022.22/9329>

Original article

### The evolution of liquid chromatography from 1903 to 2022

**Alexander Ya. Yashin, Yakov I. Yashin**

Scietegra group, Moscow, Russian Federation, yashin@scietegra

**Abstract.** During the 120-year history of liquid chromatography (LC), there have been setbacks and triumphs. The first 30 years were a period of ignorance, the technique was nearly abandoned. Nevertheless, some experts recognised the importance of the technique, which explains, for example, the nomination of M.S. Tsvet for the Nobel Prize in 1918. For the next 40 years (1930-1970), LC was widely acknowledged and used in various



studies. It was introduced in various countries, including English-speaking states. During those years, new types of LC were developed: thin layer, liquid-liquid, paper, affinity (biospecific), gel permeation, and supercritical fluid LC. However, due to the slow separation, the LC technique was hardly used for analytical purposes. Introduced in 1952, gas chromatography began to develop more rapidly. Within 3 years, a commercial chromatograph was developed, and within 8-10 years gas chromatography became one of the leading techniques for the analysis of mixtures of volatile compounds. However, gas chromatography had difficulties in the analysis of low-volatile compounds with high molecular weight. By that time, the demand for the analysis of such compounds in biochemistry and polymer chemistry had increased. Therefore, LC was brought back to the spotlight. It was obvious that in order to make the technique faster, the external and internal diffusion pathways had to be shortened. In order to achieve this, the use of fine sorbent particles (5-10  $\mu\text{m}$ ) was introduced. It resulted in high inlet pressures, which required the development of high pressure pumps and equipment. The first liquid chromatograph was developed only in 1968. The method of high performance liquid chromatography (HPLC) was introduced, using columns with 5  $\mu\text{m}$  grains.

The next 50 years (1970-2020) were a period of rapid development of HPLC: dozens of new liquid chromatographs were developed, new modern HPLC techniques were designed (ultra HPLC, hydrophilic, high temperature, high speed, chiral, and counterflow). Liquid chromatographs are equipped with highly sensitive detection systems, such as mass spectrometry, diode matrix, and coulometric. These detectors allow not only quantitative but also qualitative analysis, i.e., the identification of unknown components in a mixture. Due to this, HPLC can be widely applied in vital areas (medicine, pharmaceuticals, ecology, and food) and in pioneering areas: metabolomics, peptidomics, pharmaceuticals, doping control, and in forensic chemistry. HPLC is currently the most widely used separation and analysis technique.

**Keywords:** techniques, sorbents, detectors, applications, selectivity, efficiency.

**For citation:** Yashin A.Ya., Yashin Ya.I. The evolution of liquid chromatography from 1903 to 2022. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy. 2022. 22(3): 228-234. (In Russ.).* <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2022.22/9329>

## Введение

М.С. Цвет открыл хроматографию в виде колоночной жидкостно-адсорбционной хроматографии. Первое сообщение было в 1903 г. [1], в 1906 г М.С. Цвет опубликовал две статьи в немецких журналах [2, 3], а в 1910 году вышла книга «Хромофиллы в растительном и животном мире» [4], в которой подробно описан метод хроматографии. Всего М.С. Цветом опубликовано 62 научные работы [5]. М.С. Цвет не только впервые предложил метод хроматографии, им детально разработаны методические и приборные основы метода. М.С. Цвет исследовал более 100 разных сорбентов. Техника анализа мало изменилась до сих пор. Хроматографические колонки М.С. Цвета имели высокую эффективность, он также впервые продемонстрировал преимущества многоколоночных вариантов хроматографии. К сожалению, метод не нашел последователей до 1931 г. по следующим причинам: недооценка метода современниками, отрицательное мнение конкурентов, первая Мировая война прервала и замедлила научные исследования в Европе,

ранняя смерть М.С. Цвета в 1919 г. Тем не менее в январе 1918 г проф. Гронингенского университета К. ван Висселинг выдвинул М.С. Цвета на Нобелевскую премию по химии. Член Нобелевского комитета О. Хаммерстен отмечал, что разработанный М.С. Цветом метод адсорбционного и хроматографического анализа весьма остроумен и высоко оценен специалистами. К сожалению, кандидатура М.С. Цвета была отклонена на заключительном этапе по формальным признакам. До 1930 г. были только единичные работы по хроматографии: Л. Пальмера в США [6], Ч. Дьере в Швейцарии [7], Т. Липпмаа в Эстонии (Тартуский университет) [8].

## Развитие хроматографии в 1930-1970 гг

В 1931 г. Р. Кун, А. Винтерштейн и Е. Ледерер [9] практически повторили опыты М.С. Цвета и убедились в их больших возможностях. После этого резко возрос интерес к хроматографии в Германии. Это было второе рождение хроматографии. В 1938 г. Н.А. Измайлов и М.С. Шрайбер предложили метод жидкостной

хроматографии на плоскости (метод тонкослойной хроматографии) [10]. В тридцатых годах была разработана ионообменная хроматография, которая сыграла большую роль в Манхетенском проекте в США, как для разделения ионов радиоактивных элементов, так и открытия трансурановых элементов. [11]. За эти работы Г. Сиборг и Е. Мак-Миллан удостоены Нобелевской премии по химии. Широкому распространению хроматографии способствовали книги на немецком языке Л. Цехмейстера, Л. Чолноки и Хессе [12,13]. Перевод этих книг на английский язык способствовал развитию хроматографии в Англии и ее подвластных странах до Австралии. Не случайно, с 1940 г. в развитие хроматографии стали вносить английские исследователи особенно А. Мартин и его сотрудники. В 1941 г. ими был предложен метод жидкостно-жидкостной хроматографии [14]. В 1944 г. Р. Консден, А. Гордон и А. Мартин предложили метод бумажной хроматографии [15]. С 1940 по 1944 гг. А. Тизелиусом и С. Классоном разработаны варианты фронтальной, вытеснительной хроматографии [16, 17]. Градиентное элюирование было предложено рядом авторов в 1952 г. В течение 1950-1970 гг. предложены новые методы жидкостной хроматографии (таблица 1).

#### Развитие жидкостной хроматографии в 1970-2022 гг

На начальном этапе развития ЖХ (до 1970 г) разделение длилось часами, пики были сильно размыты. После появления высокоэффективной жидкостной

хроматографии (ВЭЖХ) все указанные процессы стали стремительно расти [22]. С переходом применения зерен сорбента с 100 мкм до 2-5 мкм время разделения сократилось в сотни раз. Время появления ВЭЖХ - это время возрождения жидкостной хроматографии, время ренессанса. С 1970 г. ВЭЖХ стала интенсивно развиваться во всех направлениях: разработка новых технологий производства сорбентов, новых детектирующих систем, новых приборов, новых применений. Можно выделить следующие новые технологии, которые расширили аналитические возможности ВЭЖХ: монолитные колонки [23], пористо-поверхностные сорбенты [24], перфузионные сорбенты [25], однородные макропористые углеродные адсорбенты [26], сорбенты с порами молекулярных размеров [27]. Сорбенты из новых материалов: оксиды титана и циркония, графен, оксид графена, сверхсшитые полимеры, ионные жидкости, поликапиллярные колонки [28].

В книге (А.В. Киселев, Д.П. Пошкус, Я.И. Яшин Молекулярные основы адсорбционной хроматографии. М.: Химия, 1986, С. 213-256.) предложена классификация хроматографических систем по типам межмолекулярных взаимодействий адсорбент – элюент – вещество и оптимизация разделительной способности колонок в жидкостной хроматографии. Предложены также общие подходы к разделению конкретных смесей соединений на основе межмолекулярных взаимодействий в системе: адсорбент – элюент – вещество.

Таблица 1 Новые методы жидкостной хроматографии  
Table 1. New methods of liquid chromatography

Методы	Автор	Год	Ссылки
Аффинная (биоспецифическая)	Д. Кемпбелл	1951	18
Гельпроникающая	Д. Порат, П. Флодин	1959	10
Сверхкритическая флюидная	Е. Клеспер	1962	20
Лиганднообменная оптических изомеров	В.А. Даванков	1968	21



Детектирующие системы: 3D детекторы – масс спектрометрический, одно-матричный, кулонометрический с линейкой электродов; селективные детекторы – флуориметрический, электрохимический, хемилюминесцентный; универсальные детекторы – рефрактометрический, по светорассеиванию, спектрофотометрический, масс-спектрометрический.

В 1975 г. был предложен метод ионной хроматографии - это метод высокоэффективной ионообменной хроматографии с повышенной чувствительностью [29]. Этот метод значительно расширил возможности жидкостной хроматографии в анализе неорганических и органических ионов в объектах окружающей среды, в пищевых продуктах, в биологических жидкостях [30]. В начале 21 века внедрены в практику ВЭЖХ новые методы: УльтраВЭЖХ при высоких давлениях [31], гидрофильная [32], высокотемпературная [33], высокоскоростная [34]. Эти методы позволили проводить анализы для весьма важных целей: геномика, метабомика, протеомика, пептидомика, липидомика, фармакокинетика, допинг-контроль, судебная химия, криминалистика, анализ содержимого одной клетки, попытки анализа одной молекулы [35]. Во многих этих применениях исключительную роль сыграли МС детекторы высокого разрешения. С 1940 по 1970 гг. в 14 Нобелевских премиях большая роль хроматографии, специалисты утверждают, что без нее эти работы не могли быть выполнены, в частности, исследования каротиноидов, витаминов, терпенов, гормонов гипофиза, структуры инсулина, сахарных нуклеотидов, медиаторных веществ, рибонуклеазы, структуры антител [36].

Жизни и деятельности М.С. Цвета посвящены несколько книг [37-40]. 100 летнему юбилею хроматографии посвящено несколько обзоров и книг, как отечественных, так и зарубежных [41-44].

Этому событию был посвящен симпозиум в Москве в 2003 г. Открывал симпозиум мэр Ю.М. Лужков, он поразил многих знанием хроматографии [45]. Выпущена энциклопедия хроматографии [46]. Научометрическое исследование публикаций по хроматографии проведено в работах [47]. Группа специалистов из Чехословакии под руководством К. Мацека в течение десятилетий выпускали библиографические обзоры статей по хроматографии, собирая их из сотен химических журналов и публиковали их в виде приложения к Journal of Chromatography [48]. На самых представительных конференциях РИТКОН, всегда лидирует ВЭЖХ [49]. О вкладе российских специалистов в развитие ВЭЖХ опубликован отдельный обзор [50].

В заключение этого раздела можно привести достижения ЖХ за 1903-2022 гг.:

- эффективность колонок (до 1 млн теоретических тарелок);
- селективность – разделение всех видов изомеров, в т.ч. оптических (различие в энергии сорбции менее 6 кал.);
- экспрессность (десятки пиков за 60 с.);
- разделительная способность – более 1000 пиков за один ввод пробы (пептидные карты);
- предел обнаружения от нано- до фемто- и даже атто-;
- миниатюризация приборов – от промышленных потоковых до портативных микро, на чипах, наноприборы;
- полная автоматизация, как управлением процессов, так и обработки результатов анализа;
- области применения – от анализа планет до содержимого одной клетки;
- число выпущенных хроматографов всех типов около 3 млн шт;
- частота применения в аналитических лабораториях – после рН-метров и весов.

### Заключение

По данным Питтсбургских конференций ВЭЖХ в настоящее время самый вос-



требуемый аналитический метод (ежегодно более 6 тыс. публикаций [49]), более 60% химических анализов выполняются хроматографическими методами. М.С. Цвет включен в число 100 самых выдающихся химиков мира. Хроматография включена в 20 самых выдающихся изобретений мира в XX веке за ее вклад в жизненно важные области (медицина, фармацевтика, экология, пища) [51]. М.С. Цвет любил повторять слова «всякий прогресс-это прогресс метода». Судьба распорядилась так, что именно М.С. Цвет создал такой метод, который в значитель-

ной мере способствовал научному прогрессу. Метод, изобретенный М.С. Цветом в самом начале двадцатого века, продолжает активно и плодотворно служить человечеству в 21 столетии.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

### Список источников/References

1. TSvet M.S. O novoy kategorii adsorbtsionnykh yavleniy i primeneniye ikh k biokhimitskomu analizu. *Trudy Varshavskogo obschestva estestvoispytateley, otdelenie biologii*. 2003; 14: 1-20. (In Russ.)
2. Zwett M.S. Physiklisch-chemische studien uber das chlorophyll. Die Adsorptionen. *Ber.Dtsch. Bot. Ges.* 1906; 24: 316-323.
3. Zwett M.S. Adsorptionanalyse und chromatographische method. Anwendung auf die chemie des Chlorophylls. *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* 1906; 24: 384-393.
4. TSvet M.S. Khromofilly v rastitel'nom i zhivotnom mire. Varshava. 1910; 380 p.
5. TSvet M.S. Izbrannye trudy. Sostavitel' E.M.Senchenkova. Otv. Red. Yu.A. Zolotov. M. Nauka. 2013. 679 p. (In Russ.)
6. Palmer L.S. Carotinoids and related pigments. New York. Reinhold. 1922. 316 p.
7. Meyer V.R., Ettore L.S. Early evolution of chromatography. The activities of Charles Dhere. *J. Chrom.* 1992; 600: 3-15.
8. Lippmaa T. Uber den vermuteten Rhodoxanthingehalt der Chloroplasten. *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* 1926; 44: 643-648.
9. Kuhn R., Winterstein A., Lederer A. Zur Kenntnis der xanthophylle. *Zeitschrift physiol. Chem.* 1931; 197: 141-160.
10. Izmaylov N.A., SHrayber M.S. Kapel'no-khromatograficheskiy metod analiza i ego primeneniye v farmatsii. *Farmatsiya*. 1938; 3: 1-7.

11. Ettore L.S. Preparative liquid chromatography in the Manhattan project. *LC-GC North America*. 1999; 17: 1104-1108.
12. Zechmeister L., Cholnoky von I. Die chromatographische adsorption method-Grundlagen, Methodik, Anwendungen. Wien. Springer. 1937.
13. Hesse G.E. Adsorption methodek in chemischen Laboratorium. Berlin. 1943.
14. Martin R., Synge R.L.M. A new form of chromatogram employing two liquid phases. *Biochem. J.* 1941; 35: 1358-1369.
15. Consden R., Gordon A.H., Martin A.J.P. Qualitative analysis of proteins. A partition chromatographic method using paper. *Biochem. J.* 1944; 38: 224-232.
16. Tiselius A. A new method of adsorption analysis and some of its application. *Advances in Colloid. Sci.* 1942; 1: 81-98.
17. Claesson S. Studies on adsorption and adsorption analysis. Stocholm. 1946. 133 p.
18. Turkova YA. Affinnaya khromatografiya. M. Mir. 1980. 471 p. (In Russ.)
19. Porath J., Flodin P. Gel Filtration. A method for desalting and group separation. *Nature*. 1959; 183: 1657-1659.
20. Klesper E., Corwin A.H., Turner D.A. High Pressure Gas Chromatography above Critical Temperatures. *J. Org. Chem.* 1962; 27: 700-705.
21. Davankov V.A., Rogozhin S. Ligand chromatography as a novel method for in-



- vestigation of mixed complexes-stereoselective effects in alfa-amino acid copper (II) complexes. *J. Chrom. A.* 1971; 60: 280-283.
22. Horvath C.C., Press B.A., Lipsky S.R. *Anal. Chem.* 1967; 39: 1422-1427.
23. Hjerten S., Liao J.L., Zhang R. *J. Chrom.* 1989; 473: 273-278.
24. Kirkland J.J., Longlois T., DeStefano J. Fused core particles for HPLC column. *Am. Lab.* 2007; 39: 18-21.
25. Afeyan N.B., Gordon N.F., Mazsaroff I. et al. Flow-through particles for the high-performance liquid chromatographic separation of biomolecules: perfusion chromatography. *J. Chrom. A.* 1990; 519: 1-29.
26. Scherbakova K.D., Yashin Ya.I. Uglerodnye adsorbenty v khromatografii. V knige «100 let khromatografii». Otv. Red. B.A.Rudenko. M. Nauka. 2003: 670-697. (In Russ.)
27. Wei Z.H., Mu L.H., Huang Y.P., Lin Z.S. Imprinted monoliths. Recent significant progress in analysis. *Trends Anal. Chem.* 2017; 86: 84-92.
28. Yashin Ya.I., Yashin A.Y. Sorbents for HPLC. Current state and new directions of development (Overview). *Sorbtsionnye I Khromatograficheskie Protsessy.* 2021; 21(2): 235-245. <https://doi.org/10.17308/sorp-chrom.2021.21/3357> (In Russ.)
29. Small H., Stevens T.S., Bauman W.O. Novel ion-exchange chromatographic method using conductimetric detection. *Anal. Chem.* 1975; 47: 1801-1809.
30. Rybakova E. Istoriya ionnoy khromatografii v SSSR. *Analitika.* 2017; 33: 114-122.
31. YAshin YA., Vedenin A., YAshin A. VEZHKH i ULTRA-VEZHKH: sostoyanie i perspektivy. *Analitika.* 2015; 2: 70-100. (In Russ.)
32. Yashin Y.I., Yashin A.Y. 30th anniversary of hydrophilic interaction chromatography. *Sorbtsionnye I Khromatograficheskie Protsessy.* 2021; 21(5): 708-716. <https://doi.org/10.17308/sorp-chrom.2021.21/3777> (In Russ.)
33. YAshin A.YA., YAshin YA.I., Rodchenkova V.V. Vysokotemperaturnaya VEZHKH. Kratkiy obzor. *Analitika.* 2021; 11: 316-322. (In Russ.)
34. Yashin Y.I., Yashin A.Y. High-speed HPLC (Brief review). *Sorbtsionnye I Khromatograficheskie Protsessy.* 2022. 22(1): 6-11. <https://doi.org/10.17308/sorp-chrom.2022.22/9015> (In Russ.)
35. YAshin YA.I., YAshin A.YA. Osnovnye dostizheniya khromatografii v KHKH stoletii. *Pribory.* 2003; 38: 6-9. (In Russ.)
36. YAshin YA.I. 90-letnyaya istoriya khromatografii (1903-1993). *ZHurnal analit. KHimii.* 1994; 49: 1047-1058. (In Russ.)
37. Sakodynskiy K.I. TSvet i khromatografiya Riga. Zinatne. 1972. 72 p.
38. Senchenkova E.M. Mikhail Semenovich TSvet. M. Nauka. 1973. 306 p. (In Russ.)
39. Senchenkova E.M. Rozhdenie idei i metoda adsorbtsionnoy khromatografii. M. Nauka. 1991. 227 p. (In Russ.)
40. Sakodynskiy K.I. Michael Tswett. Life and work. Carbo Erba. 1983. Milano. 62 p.
41. Davankov V.A., YAshin YA.I. Sto let khromatografii. *Vestnik RAN.* 2003; 73: 637-646. (In Russ.)
42. Larionov O.G., Senchenkova E.M. 100 let khromatografii: istoriya razvitiya. *Zav. Lab.* 2003; 69: 3-9. (In Russ.)
43. 100 let khromatografii. Red. B.A.Rudenko. M. Nauka. 2003. 739 p. (In Russ.)
44. Chromatography: a century of discovery 1900-2000. Eds C.W.Gerke, R.L.Wixom, E.Bayer. 2001. Elsevier. 709 p.
45. Issag H.J. A Century of Separation Science. Marcel Dekker. New York. 2002. 755 p.
46. Luzhkov YU.M. Aktual'nye zadachi prakticheskoy khromatografii. *Pribory.* 2003. 38: 1-5. (In Russ.)
47. Encyclopedia of chromatography. Ed. J.Cazes, Fourth Edition. CRC Press. 2016. 3600 p.



48. YAshin YA.I., YAshin A.YA. Naukometricheskoe issledovanie sostoyaniya i razvitiya metodov khromatografii i apparatury. V knige «100 let khromatografii». Otv. Red. B.A.Rudenko. M. Nauka. 2003: 898-936. (In Russ.)

49. Deyl Z., Janak J., Schwarz and Macek K.M. (Eds). Bibliography section of Journal of chromatography. A. Elsevier. Amsterdam. 1990; 610: 3-207.

50. YAshin A.YA., Vedenin A.N., YAshin YA.I. Konferentsii «PITKON» v

2012-2016 g.g. ZH. analit. KHimii. 2016; 71: 1-3. (In Russ.)

51. YAshin YA.I., YAshin A.YA. Vklad rossiyskikh spetsialistov v razvitie vysokoeffektivnoy zhidkostnoy khromatografii. ZH. analit. KHimii. 2020; 75: 1-13. (In Russ.)

52. Zhu B., Chen Y.Y. Development and application of liquid chromatography in life sciences. *J. Chrom. Sep. Techn.* 2017; 6: 358-369.

### **Информация об авторах / Information about the authors**

**Я.И. Яшин** – д.х.н., профессор, научный консультант компании «Интерлаб», Москва, Россия;

**А.Я. Яшин** – к.х.н., старший научный сотрудник ООО «Институт аналитической токсикологии», Москва.

**Ya.I. Yashin** – Dr.Sci. (chemistry) professor, Scientific Consultant of Interlab, Moscow, e-mail: [yashin@scietegra.com](mailto:yashin@scietegra.com)

**A.Ya. Yashin** – Dr.Sci. (chemistry), Senior Researcher, Institute of Analytical Toxicology LLC, Moscow.

*Статья поступила в редакцию 27.02.2022; одобрена после рецензирования 25.05.2022; принята к публикации 17.06.2022.*

*The article was submitted 27.02.2022; approved after reviewing 25.05.2022; accepted for publication 17.06.2022.*