

УДК 543.545

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗВЛЕЧЕНИЮ И КОНЦЕНТРИРОВАНИЮ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МИКРОЭКСТРАКЦИИ ДЛЯ ИХ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

© 2023 г. Е. А. Бессонова^а *, Д. А. Карпицкий^а, Л. А. Карцова^а

^аСанкт-Петербургский государственный университет

Университетский просп., 26, Петродворец, Санкт-Петербург, 198504 Россия

*e-mail: lena_pol@inbox.ru

Поступила в редакцию 10.04.2023 г.

После доработки 28.05.2023 г.

Принята к публикации 28.05.2023 г.

В обзоре рассмотрены основные тенденции активно развивающихся методов твердофазной и жидкостной микроэкстракции для извлечения, очистки и концентрирования аналитов из лекарственных растений и растительных материалов, применение новых экстрагентов и подходов к пробоподготовке объектов растительного происхождения, совместимость их с масс-спектрометрическим детектированием. Особое внимание уделено аналитическим возможностям, достоинствам и ограничениям каждого из подходов для извлечения аналитов из растительных материалов для последующего хромато-масс-спектрометрического анализа полученных экстрактов.

Ключевые слова: микроэкстракционные методы, растительные объекты, ВЭЖХ-МС, ГХ-МС, концентрирование, биологически активные вещества.

DOI: 10.31857/S0044450223100031, **EDN:** ZJFKPV

Контроль качества продуктов питания и новых лекарственных средств на основе растительного сырья крайне актуален, что подтверждается и данными экологического мониторинга о загрязнении растений, произрастающих в конкретной местности. В последние годы во всем мире вырос интерес к использованию фитотерапии для профилактики и лечения различных заболеваний.

Растительные объекты представляют собой сложные матрицы, содержащие большое количество веществ (белки, жиры, углеводы, витамины, полифенолы, каротиноиды, пигменты и др.), отличающихся молекулярной массой, полярностью, химическими свойствами. Подготовка пробы — ключевой этап в анализе растительных объектов, обеспечивающий селективное извлечение биологически активных веществ (БАВ), что является непростой задачей, поскольку компоненты, присутствующие в матрице, могут не только затруднить экстракцию аналитов, но и влиять на аналитические параметры (чувствительность, точность) дальнейшего определения этих соединений. Все это необходимо учитывать для последующего хромато-масс-спектрометрического (ГХ-МС и ВЭЖХ-МС) анализа экстрактов.

Достоинством хромато-масс-спектрометрического метода анализа природных объектов является, в первую очередь, высокая селективность и чувствительность анализа (единицы пг/г), возможность идентификации неизвестных компонентов в растительных экстрактах по МС- и МС²-спектрам и получение информации о составе анализируемой пробы даже при неполном хроматографическом разделении компонентов. На сегодняшний день хромато-масс-спектрометрия активно востребована не только при выполнении научно-исследовательских работ, но и в рутинной производственной практике.

Тем не менее при выполнении хромато-масс-спектрометрических анализов, особенно в случае ВЭЖХ-МС/МС, возникает ряд проблем, например, таких как сильные матричные эффекты, вызывающие подавление или, наоборот, усиление сигнала аналитов. Это требует особого внимания к разработке способов пробоподготовки растительных объектов.

Основные задачи, решаемые на этапе подготовки пробы к хромато-масс-спектрометрическому анализу, включают в себя:

- селективное извлечение аналитов из матрицы пробы;
- очистка образца от мешающих компонентов, уменьшение матричного эффекта;
- концентрирование аналитов;
- перевод образца в форму совместимую с последующим методом анализа (ВЭЖХ и ГХ с масс-спектрометрическим детектированием);
- сохранение максимально полной информации о составе исследуемого растительного объекта.

Эффективность экстракции БАВ зависит от таких параметров, как их растворимость, скорость массообмена между образцом и растворителем, природа матрицы пробы и образца. В случае жидких проб (растительные соки, масла) целевые аналиты могут быть непосредственно экстрагированы подходящим растворителем; твердые образцы (плоды, листья, корни растений и др.) требуют до экстракции проведения некоторых предварительных процедур: измельчения для повышения эффективности массопереноса, сушки для снижения содержания влаги. Нередко твердые образцы перед измельчением высушивают с применением вымораживания или лиофилизации, удаляя значительные количества воды и максимально сохраняя содержание БАВ в пробе, обеспечивая тем самым ее репрезентативность. Далее твердый порошок экстрагируют подходящим растворителем, который затем обрабатывают как жидкий образец.

Классическими методами извлечения БАВ из растительных объектов являются различные варианты жидкостной экстракции: мацерация, экстракция по Сокслету, гидродистилляция, перколяция, перфорация, а также применение таких методов, как сверхкритическая флюидная экстракция, экстракция субкритической водой, жидкостная экстракция под давлением и ферментативная экстракция, которые для повышения степени извлечения могут быть дополнены вихревой, микроволновой (микроволновая экстракция, и ультразвуковой обработкой (ультразвуковая экстракция). При этом неселективное извлечение аналитов и недостаточная очистка образцов от мешающих компонентов (липидов, стеролов, хлорофиллов и т.д.) может потребовать включения дополнительных стадий очистки экстрактов перед их анализом методами ГХ-МС или ВЭЖХ-МС, усложняя и увеличивая продолжительность самого процесса экстракции с применением значительных количеств токсичных органических растворителей. К современным методам экстракции предъявляют следующие требования: высокая селективность, экспрессность и простота технологии, соответствие основным принципам “зеленой химии” [1]. Методы экстракции с учетом указанных требований развиваются по следующим направлениям [2–26]:

- разработка методов селективной твердофазной и жидкостной микроэкстракции (ТФМЭ и ЖМЭ) БАВ;
- поиск новых эффективных и экологически безопасных экстрагентов (ионные жидкости (ИЖ), глубокие эвтектические растворители (ГЭР), растворители с переключаемой гидрофильностью, субкритическая вода, сверхкритические флюиды), так называемые “дизайнерские экстрагенты”;
- сочетание методов жидкостной и твердофазной экстракции (диспергирование сорбента);
- автоматизация процесса, создание специальных наборов и устройств для пробоподготовки.

В последние десятилетия разработаны эффективные методы микроэкстракции, основанные на твердофазной экстракции (ТФЭ) и жидкостно-жидкостной экстракции (ЖЖЭ). Так, на основе ЖЖЭ предложены жидкостно-жидкостная микроэкстракция (ЖЖМЭ), дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция (ДЖЖМЭ), капельная микроэкстракция и жидкофазная микроэкстракция в полых волокнах. Миниатюризация коснулась и сорбционных вариантов: твердофазная микроэкстракция, микроТФЭ в наконечнике пипетки, дисперсионная ТФЭ (ДТФЭ), матричное твердофазное диспергирование (МТФД), магнитная ТФЭ (МТФЭ) [23–26] с реализацией методологии QuEChERS – Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe (быстро, просто, дешево, эффективно, надежно, безопасно) [21]. При МТФД сорбент предварительно диспергируется и смешивается с пробой, а затем уже смесь переносится в картридж. В ДТФЭ можно использовать любой тип сорбента, а в МТФЭ – только магнитные наночастицы. Эти методы микроэкстракции все чаще применяют при исследовании растительных объектов в качестве альтернативных традиционным вариантам экстракции, поскольку, являясь более экологичными, они отвечают запросам “зеленой химии”.

ТВЕРДОФАЗНАЯ МИКРОЭКСТРАКЦИЯ ДЛЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ РАСТЕНИЙ

Твердофазная микроэкстракция, впервые предложенная Артур и Павлишиным в начале 1990-х гг. [27], широко используется при извлечении следовых количеств летучих и среднелетучих органических соединений из растительных объектов с последующим их определением методами газовой хроматографии, в том числе с МС-детектированием [28–31]. Это – экспрессный, простой, чувствительный и высокоэффективный метод, объединяющий отбор пробы, экстракцию, концентрирование и ввод пробы в хроматограф в одном аналитическом цикле, что удобно в полевых условиях, когда подготовленные образцы могут

быть проанализированы в лаборатории значительно позже без существенных потерь [32–35].

Существует три основных варианта ТФМЭ: i) прямое погружение волокна в матрицу образца; ii) отбор проб в свободном пространстве, в котором аналиты адсорбируются из газовой фазы, находящейся в равновесии с образцами; iii) экстракция на сорбенте с мембранной оболочкой для извлечения менее летучих соединений. Методы ТФМЭ широко применяются для экстракции летучих органических соединений (ЛОС) из растительных объектов (цветы, плоды и листья растений) при изучении видов растений, для оценки влияния климатических условий на метаболизм и условий хранения, в селекционных работах и др. [28–31, 33]. Природа покрытия сорбционного волокна в существенной степени определяет селективность и эффективность экстракции. В качестве покрытий используют различные сорбционные материалы: полидиметилсилоксан (ПДМС), полидивинилбензол (ПДВБ), полиэтиленгликоль, карбовакс (КВ), полиакрилонитрил, карбоксен (КС), силикагель с привитыми октадецильными группами (С18), а также блок-сополимеры, состоящие из разных по полярности мономеров для совместного извлечения веществ с различными свойствами: ПДМС-КС, ПДМС-ДВБ, ПДМС-ДВБ-КС, КВ-ДВБ and Carborpack Z-ПДМС.

Так, с применением ТФМЭ в сочетании с парофазным анализом (ПФА) и последующим ГХ-МС-определением выявлены летучие компоненты цветочного аромата растений *Aquilegia japonica* L. и *A. amurensis* L., распространенных на северо-востоке Китая, в Северной и Южной Корее, Японии, Сибири и Монголии [28]. Авторы сравнивали эффективность трех типов ТФМЭ-покрытий волокон (ПДМС-ДВБ, ПДМС-КС, ПДМС-ДВБ-КС). Методом ТФМЭ-ГХ-МС с волокном состава ПДМС-ДВБ-КС в работе [30] показано, что обработка роз стимуляторами роста (бензиладен и нафталинуксусная кислота) приводит к значительно увеличению выделений ЛОС, повышая ароматическую ценность цветков. В работе [29] установлен состав ЛОС в цветках пяти видов растения *Abeliophyllum distichum* Nakai – перспективного объекта для получения ароматических масел в парфюмерной промышленности. Методом ГХ-МС получены хроматографические профили ЛОС с применением ТФМЭ с волокнами состава ПДМС-ПДВБ-КС. Выявлена связь между обнаруженными структурными фрагментами молекул аналитов и их морфологическими признаками. Применение данного подхода позволило идентифицировать и определить содержание 66 летучих компонентов этого растения. В работе [36] установлена зависимость изменения аромата семян льна обыкновенного (*Linum usitatissimum* L.) от продолжительности нагревания при помощи концентрирования летучих компонен-

тов в реальном времени на стержнях с покрытием КС и ПДМС. В работе [37] методом ТФМЭ-ГХ-МС и последующей хемотетрической обработкой полученных характеристических профилей удалось разделить на кластеры образцы сырого и обработанного риса в зависимости от региона произрастания. Сочетание ТФМЭ и “электронного носа” позволило достоверно установить качество плодов актинидии деликатесной (*Actinidia deliciosa* A. Chev., киви) [38], сделать заключение о происхождении сычуаньского перца (*Zanthoxylum* L. spp.) [39], моделировать запах ложнозвездчатки разнолистной (*Pseudostellaria heterophylla* Rupr. & Maxim.) [40] и лука клубневого (*Allium tuberosum* L.) [41]. В настоящее время продолжается активный поиск и применение новых сорбционных покрытий [42–45].

Предложен интересный подход к фитохимическому анализу, где реализован непосредственный контакт зондов ТФМЭ с межклеточной жидкостью растений. Показано, что ТФМЭ *in vivo* наносит минимальный ущерб растениям, занимает меньше времени, чем традиционная жидкостная экстракция, и позволяет получать уникальные “отпечатки пальцев” для всех исследованных растений, которые не обнаруживаются традиционной экстракцией. Сообщается [46] о специально изготовленных стальных стержневых картриджах – микроэкстракционных зондов, содержащих смесь С16-амидного и пентафторфенильного сорбентов для ТФЭ алкалоидов *in vivo* из нескольких видов рода Психотрия (*Psychotria* Ruiz & Pav.), Табернемонтана (*Tabernaemontana* L.), Ункария (*Uncaria* Schreb.) и Паслен (*Solanum* L.) с последующим профилированием. Такой картридж (микроэкстракционный зонд) вводили в лист, плод или просверленное отверстие в коре, а спустя 30 мин извлекали, запаивали в вакуумированном сосуде и охлаждали до проведения анализа.

Значительное улучшение аналитических характеристик и упрощение пробоподготовки обеспечили сорбенты с молекулярными отпечатками, которые получали в форме волокон для анализа пирролизидиновых алкалоидов цветков мать-и-мачехи (*Tussilago farfara* L.). Так, в работе [47] предложен вариант ультраВЭЖХ (УВЭЖХ)-МС в сочетании с твердофазной микроэкстракцией сорбентом с молекулярным отпечатком для экспрессного определения следовых количеств токсичных пирролизидиновых алкалоидов из *Farfarae Flos* – высушенных цветочных бутонов *Tussilago farfara* L. Пирролизидиновые алкалоиды представляют собой класс широко распространенных фитотоксинов, проявляющих сильную гепатотоксичность, а растения, содержащие пирролизидиновые алкалоиды, являются наиболее распространенными ядовитыми растениями, поражающими человека. Полученные в работе волокна показали способность к селективной адсорбции четырех пир-

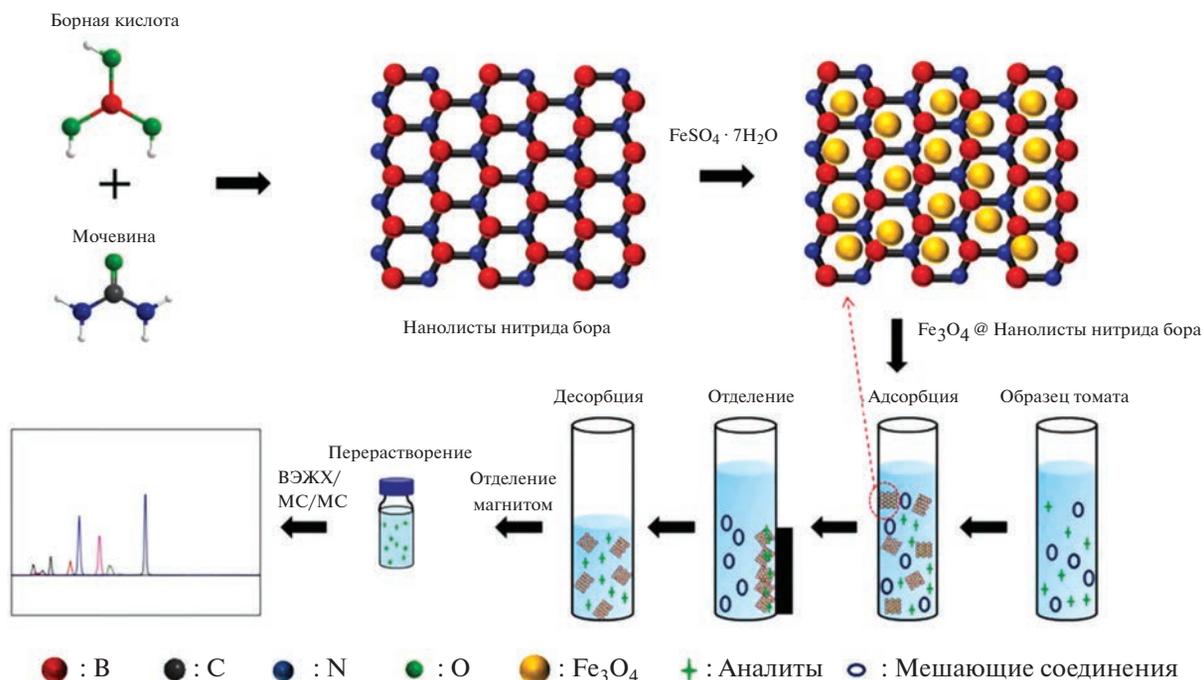


Рис. 1. Схема синтеза и применения нанолитов нитрида бора с включениями оксида железа (II, III) [50].

ролизидиновых алкалоидов, включая европин, эхимидин, лазиокарпин и гелиотрин с пределами обнаружения в диапазоне 0.32–0.60 нг/г. В работе [48] производные коричной кислоты определяли с экстракцией в полое волокно, в котором в качестве экстрагента присутствовала гидрофобная ГЭР состава хлорид тетрабутиламмония–гексановая кислота (1 : 1, мольн.). Пределы обнаружения (ПО) при этом оказались на уровне 10–30 нг/г.

Возможности экстракции фенольных соединений хитозаном изучали в работе [49]. В экстракте из плодов оливы (*Olea europaea* L.) обнаружены как фенольные кислоты (галловая, эллаговая), так и флавоноиды (рутин, гликозид лютеолина), ПО – 69.6–358.4 нг/г. Успешно применены магнитные наночастицы на основе хитозана [50], а для реэкстракции аналитов применили ГЭР состава β -циклодекстрин–молочная кислота (1 : 10, мольн.). Селективность принимающей фазы обеспечила ПО 20–160 нг/мл.

Известно, что гормоны растений несут регуляторную функцию и управляют процессами роста и развития. Изучение изменений их метаболизма вследствие стрессовых условий крайне актуально. Фитогормоны активно используют и в сельском хозяйстве, что требует поиска подходов к эффективному контролю их содержания. При этом гормоны растений характеризуются крайне низкими действующими концентрациями. Хромато-масс-спектрометрический анализ предоставляет возможность как качественного, так и количе-

ственного их определения. В работе [51] обсуждается применение магнитных наночастиц для ГФМЭ. Предложена схема синтеза сорбента на основе нанослоев нитрида бора с включенными в его полости частицами Fe_3O_4 (рис. 1), который использовали для анализа смеси регуляторов роста в плодах томата. Такой подход обеспечил определенное 0.007 нг/г 2-нафтоксиуксусной и абсцизовой кислот, а также ряда других фитогормонов. Авторы подчеркивают, что полученные частицы могут быть использованы для селективной экстракции полярных аналитов (гетероциклических фитогормонов, фитогормонов с полярными группами, сульфонамидов). При этом малополярные молекулы не сорбируются даже при наличии в их составе сопряженных систем. Достоинством таких сорбентов является возможность их многократного использования.

Интересный вариант микроГФЭ рассмотрен в работе [52]. Предложено использовать стеклянные бусины с пришитыми через полидиметилсилоксан частицами металлоорганической матрицы (МОМ). Для определения фитогормонов в цитрусовых выбрана МОМ на основе циркония. Удалось достичь пределов обнаружения 0.09–0.17 нг/г. Несомненным достоинством предложенного подхода является возможность самостоятельного нетрудоемкого изготовления сорбента, упрощенная операция пробоподготовки (фаза экстрагента извлекается пинцетом), возможность повторного использования, а также малые объемы анализируемых проб.

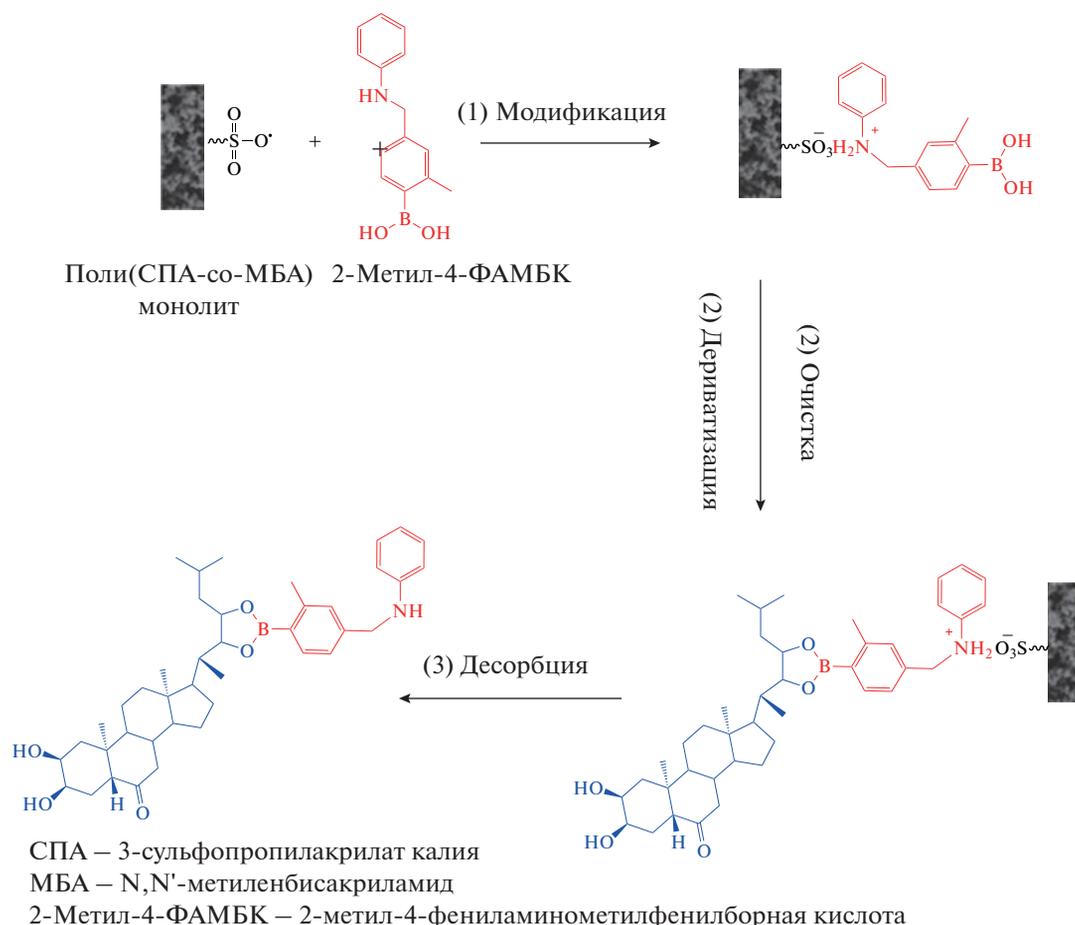


Рис. 2. Общая схема взаимодействия brassinостероида с сорбентом [27].

Другой пример [53] касается синтеза в капиллярах монолитного слоя полиакриламида с поверхностными сульфогруппами, дериватизации подготовленного монолита 2-метил-4-фениламинометилфенилборной кислотой и онлайн концентрирования brassinостероидов (рис. 2). Достигнутые пределы определения составляют десятые доли нг/г. Основные преимущества такого подхода – возможность автоматизации, экспрессность и существенное снижение матричного эффекта.

МЕТОДЫ ЖИДКОСТНОЙ МИКРОЭКСТРАКЦИИ АНАЛИТОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТОВ

В ЖМЭ аналиты экстрагируют из водной пробы (донорная фаза) в небольшой объем (несколько мкл) несмешивающегося с водой органического растворителя (акцепторная фаза) [23, 54, 55]. Основные варианты ЖМЭ: капельная микроэкстракция, жидкофазная микроэкстракция с использованием полых волокон и дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция. Как и в ЖЖЭ, выбор растворителя

является главным параметром, определяющим эффективность и селективность извлечения аналитов. Растворитель должен обладать хорошим сродством к целевым аналитам, низкой растворимостью в воде, стабильностью в течение всей процедуры экстракции и совместимостью с условиями хромато-масс-спектрометрического определения аналитов. Несмешивающиеся с водой органические растворители, такие как 1-бутанол, *n*-октанол и изооктан, обычно используют в капельной микроэкстракции, 1-октанол, толуол, *n*-гексан, *o*-ксилол – в ЖМЭ с полыми волокнами, а хлорбензол, четыреххлористый углерод, дихлорметан используют в ДЖЖМЭ [23, 54, 55]. В соответствии с принципами “зеленой химии” многие исследования посвящены поиску экологически безопасных растворителей в качестве экстрагентов. В связи с этим большой интерес представляют ионные жидкости и глубокие эвтектические растворители благодаря их уникальным свойствам. Ионные жидкости обладают низким давлением паров, высокой вязкостью и термической стабильностью, не воспламеняются, обладают специфическими электрохимическими характери-

стиками, способны растворять различные органические и неорганические соединения, являясь альтернативой традиционным органическим растворителям [56–58].

Методы ЖЖМЭ эффективно используют для извлечения биологически активных веществ из растительных объектов и продуктов на основе растительных экстрактов. В случае твердых растительных образцов применяют предварительную экстракцию подходящим растворителем. В работе [59] для предварительного концентрирования и определения кофеина в образцах чая и кофе разработана простая и экспрессная методика гомогенной ЖЖМЭ, основанная на изменении объемного соотношения растворителей, в сочетании с ГХ-МС. В предлагаемой методике первичную экстракцию аналитов из твердых образцов проводили смесью этанол–вода (2 : 1, по объему). Затем гомогенизировали систему небольшим объемом дихлорметана. После энергичного встряхивания добавляли дополнительный объем воды, что приводило к фазовому разделению из-за изменения объемного соотношения растворителей. В работе [60] для реализации жидкостно-жидкостно-жидкостной микроэкстракции использовали вихревой смеситель для извлечения четырнадцати фенольных кислот из меда, чая и кофейных напитков. Применяли небольшой объем тройной смеси органических растворителей (1-пентанол, пропилацетат и 1-гексанол), диспергированной в водном образце; для реэкстракции аналитов из органического растворителя добавляли раствор щелочи. Этот способ может быть совмещен с последующим хромато-масс-спектрометрическим определением. Дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция основана на экстракции аналитов микроэмульсией экстрагента, содержащей целевые аналиты, что значительно повышает эффективность экстракции [23]. Сообщается о применении ДЖЖМЭ для извлечения ряда биоактивных соединений из растительных объектов с последующим определением хроматографическими методами: фенолов из листьев сливы *Prunus domestica* L. [61], витамина Е и фенолов из корней растения *Harpagophytum procumbens* Burch. (Дьявольский коготь) [62], флавонолов и серосодержащих органических соединений из чеснока [63, 64]. Разработан [65] эффективный способ определения фитостеролов в лекарственных травах и функциональных пищевых продуктах (растительное масло, апельсиновый сок, молоко) с помощью ДЖЖМЭ с ультразвуковой обработкой в сочетании с микроволновой дериватизацией с последующим анализом методом УВЭЖХ с МС/МС-детектированием. В работе [66] для определения фенилпропаноидов в растительных маслах использовали ДЖЖМЭ с гидрофильными ГЭР на основе бетаина и молочной, пироглициевой и фенилуксусной

кислот, растворенными в изопропанол. Испытан [67] ряд гидрофобных ГЭР для осуществления ДЖЖМЭ каннабиоидов и флавоноидов в *Cannabis sativa* L. Диспергирование проводили в ультразвуковой ванне, а затем выполняли хроматографический анализ фазы ГЭР, разбавленной метанолом. Отмечена селективность извлечения в отношении кислотных производных каннабиоида за счет неполярных взаимодействий. Аналогичный подход с использованием ГЭР холин хлорид–сезамол (1 : 3) предложен для определения антиоксиданта *трет*-бутилгидрохинона [68] в соевых маслах.

Капельная микроэкстракция – еще один пример жидкостной микроэкстракции, позволяющий достигать высоких коэффициентов концентрирования аналитов, поскольку объем экстрагирующего растворителя ограничен одной каплей. Капля экстрагирующего растворителя с помощью микрошприца (или пипетки) вносится в раствор пробы и затем извлекается из него. Авторы работы [69] предложили использовать в капельной микроэкстракции магнитные ИЖ (М-ИЖ), диспергируя одну каплю растворителя, содержащего М-ИЖ, в растворе образца и извлекая ее обратно с помощью магнита. Используя М-ИЖ, содержащие тетрахлорманганат-анион, достигнуты низкие значения ПО (0.43 нМ) при определении аскорбиновой кислоты в апельсиновом соке. Подобный подход может быть с успехом совмещен с последующим хромато-масс-спектрометрическим определением.

Жидкостная микроэкстракция с полым волокном в значительной мере упростила процесс экстракции и концентрирования аналита в экстрагенте за счет облегчения процедур дозирования и фиксации экстрагента и получила распространение для экстракции БАВ из жидких растительных объектов. Аналогичный подход [71] с использованием ГЭР состава серин–молочная кислота (1 : 5) позволил определить содержание кофейной кислоты в образцах кофе, зеленого чая и томата.

СОЧЕТАНИЕ МЕТОДОВ ЖИДКОСТНОЙ И ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ. ЭКСТРАКЦИЯ С ДИСПЕРСИЕЙ СОРБЕНТА

При экстракции биологически активных веществ из твердых растительных объектов обычно на первом этапе извлекают вещества органическим растворителем для получения экстракта, который на следующем этапе очищают с использованием селективных сорбционных материалов [72, 73]. Значительное разнообразие сорбентов (обращенно-фазовые, ионообменные, смешанные, полимеры с молекулярным отпечатком, магнитные наночастицы (МНЧ), многостенные углеродные нанотрубки, металлоорганические каркасы и т. д.) обеспечивает широкие возможности

для селективного извлечения аналитов с различными химическими свойствами. В настоящее время ведется поиск и разработка новых сорбционных материалов со специфическими характеристиками в зависимости от типа аналитов, что позволяет достигать высокой эффективности экстракции и степени очистки образца от примесей.

Одним из направлений является миниатюризация методов на основе сорбентов, микрочастицы которых диспергируются в растворе (в жидком образце), что позволяет увеличить площадь поверхности и эффективность экстракции. Так, в методе дисперсионной твердофазной экстракции [74–84] основными подходами являются матричное твердофазное диспергирование, магнитная твердофазная экстракция, микротвердофазная экстракция и метод μ QuEChERS. Матричное ТФД – эффективный универсальный метод выделения широкого спектра лекарственных средств, компонентов природного происхождения, пестицидов и других соединений из сложных растительных объектов. Образец диспергируется по поверхности материала носителя связанной фазы, образуя за счет гидрофобных и гидрофильных взаимодействий различных компонентов фазу смешанного состава для выделения целевого аналита [73]. Магнитная ТФЭ основана на использовании сорбционных материалов, нанесенных на магнитные наночастицы, такие как углеродные нанотрубки [85], природные материалы (хитозан) [86], полимеры с молекулярным отпечатком [86, 87]. Основное преимущество МТФЭ состоит в том, что сорбент содержит магнитные наночастицы, которые могут быть легко модифицированы, и быстро извлекается из раствора с помощью магнита.

Метод ДТФЭ применен для идентификации и определения розмариновой кислоты в лекарственных растениях [86], для экстракции *n*-кумаровой кислоты и *n*-гидроксibenзойной кислоты из фруктовых соков [81], флаванолов из цитрусовых [82]. Матричное ТФД успешно использовали для экстракции различных полифенолов из плодов оливы [49, 83]. В работе [84] применение матричного ТФД на основе диольного сорбента обеспечило извлечение 13 биоактивных соединений (семь кумаринов и шесть фенольных кислот) из *Angelica Pubescens Radix* (высушенный корень *Angelica pubescens Maxim.*) с последующим анализом методом УВЭЖХ [84]. Для определения изотиоцианатов в растениях предложен [88] подход с дериватизацией *N*-ацетил-*L*-цистеином и использованием картриджа С18 с последующим ВЭЖХ-УФ-МС-анализом. Авторы отмечают, что подобная схема применима и при определении индолов, которые в растениях выполняют гормональную функцию.

Одно из направлений развития методов ТФЭ с диспергированием сорбента в растворе пробы

связано с разработкой новых сорбентов для селективной экстракции аналитов из сложной матрицы. Увеличение селективности экстракции БАВ из растительных объектов может быть достигнуто за счет использования МНЧ, покрытых сорбентами с различными специфическими свойствами. Так, магнитная ТФЭ на основе синтезированного нанокompозитного материала, состоящего из графена и магнитных наночастиц оксида железа Fe_3O_4 , использовалась для извлечения флавоноидов (кемпферола, кверцетина, лютеолина) из образцов чая, а также вина и мочи для последующего ВЭЖХ определения [76]. Гидрофильные группы на поверхности оксида графена и его большая площадь поверхности обеспечили высокую эффективность экстракции. В работах [85, 87] применение МНЧ, покрытых молекулярно-импринтированным полимерным сорбентом, обеспечило высокую селективность при извлечении фенольных кислот (галловая и хлорогеновая кислота) из фруктов и соков.

Другой пример селективного сорбента – синтезированный мезопористый силикагель, модифицированный октадецилсиланольными (С18) группами [89]. Полученный гибридный материал обеспечил одновременное извлечение и очистку 20 полифенолов из смешанных фруктово-овощных соков методом ДТФЭ (рис. 3). Получены более высокие значения степеней извлечения по сравнению с коммерческим аморфным силикагелем, модифицированным С18. Стадию экстракции объединили с определением методом ультра-ВЭЖХ с тандемным масс-спектрометрическим детектированием с ионной ловушкой.

Интересный вариант ДТФЭ рассмотрен в работе [52, 90]. Авторы обратили внимание на неполное разделение фаз при ДТФЭ, что, в свою очередь, сказывается на величине повторяемости и приводит к сокращению срока службы хроматографических систем. В качестве альтернативы предложено использовать стеклянные бусины с пришитыми через ПДМС частицами МОМ. Для определения фитогормонов в цитрусовых выбрали МОМ на основе циркония – U_iO-66 . Удалось достичь пределов обнаружения 0.09–0.17 нг/г и пределов определения 0.29–0.56 нг/г. Несомненным достоинством предложенного подхода является возможность самостоятельного нетрудового изготовления сорбента, упрощенная операция пробоподготовки (фаза экстрагента извлекается пинцетом), возможность повторного использования, а также малые объемы анализируемых проб.

Для уменьшения негативного воздействия на окружающую среду традиционно используемых органических растворителей в качестве возможных элюентов на стадии десорбции аналитов в дисперсионной ТФЭ исследованы ИЖ и ГЭР, позволяющие увеличить эффективность извлечения и уменьшить влияние матрицы про-

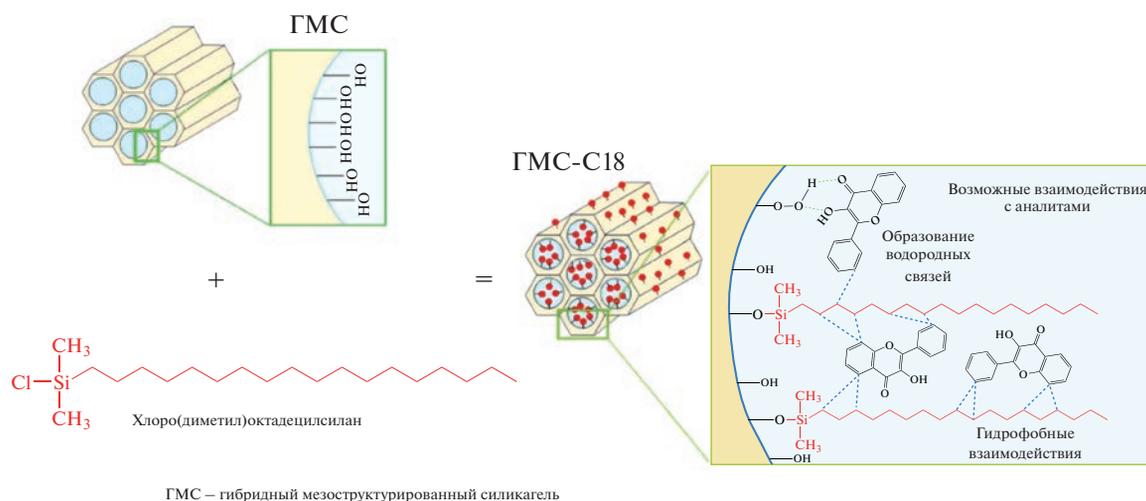


Рис. 3. Механизм возможных взаимодействий полифенолов с поверхностными группами мезоструктурированного модифицированного силикагеля [86].

бы [91–95]. Магнитная ДТФЭ на основе магнитных наночастиц агарозы с применением глубоких эвтектических растворителей в качестве элюентов в процессе десорбции аналитов разработана для выделения и предварительного концентрирования трех флавоноидов (морин, кверцетин и кемпферол) из растительных продуктов (чай, овощные и фруктовые соки) с последующим ВЭЖХ-МС-определением [91]. Матричная ДТФЭ с природными ГЭР на основе холин хлорида и молочной кислоты позволила эффективно извлекать фенольные соединения из растений *Helichrysum arenarium* L., такие как хлорогеновая кислота, нарингенин-4'-О-глюкозид, томорозид А, нарингенин-5-О-глюкозид, изосалипурпозид и нарингенин [92]. Для определения морина, кверцетина, апигенина и нарингенина в образцах соков и зеленого чая оптимизированы условия сорбции на частицах состава оксид графена–хитозан– Fe_3O_4 и последующего элюирования ГЭР холин хлорид–мочевина (1 : 2) с добавлением геля алоэ настоящего (*Aloe vera* L.) [93]. Успешно проявляют себя и ионные жидкости: в работе [94] неогесперидин и нарингин сорбировали на флорисил из плода лайма (*Citrus aurantium* L.) совместным перетиранием, затем элюировали в картридже 1-бутил-3-метилимидазолия тетрафторборатом. Аналогичным способом, но с использованием силикагеля и 1-додецил-3-метилимидазолия бромид в горце многоцветковом (*Polygoni multiflora* L.) определяли содержание нескольких катехинов, флавоноидов и терпеноидов [95].

МЕТОД МИКРОЭКСТРАКЦИИ $\mu\text{QuEChERS}$

В 2003 г. предложен новый подход к пробоподготовке, характеризующийся как быстрый, простой, дешевый, эффективный, надежный и без-

опасный (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe – QuEChERS) [96]. Это двухстадийный процесс разделения твердой и жидкой фаз с эффектом высаливания и ДТФЭ. На первой стадии проводят извлечение аналитов из гомогенизированной пробы органическим растворителем, часто ацетонитрилом, в присутствии высаливателей и буферных растворов до достижения равновесия (для обеспечения более эффективной экстракции рН-зависимых аналитов, а также снижения степени деградации нестабильных аналитов). Затем следует этап очистки экстракта от мешающих компонентов матрицы пробы методом ДТФЭ с использованием различных пористых сорбентов, таких как С18, полярный сорбент на основе первичного-вторичного амина (PSA) и графитированная сажа (GCB) [97].

Первоначально стратегию QuEChERS применяли для определения загрязняющих веществ в объектах окружающей среды [98–101]. Однако в последние годы методологию QuEChERS успешно миниатюризировали и область ее применения существенно расширилась, включая определение БАВ [102–106] и загрязняющих веществ в растительных объектах [107]. Так, применение данного подхода позволило эффективно экстрагировать 12 полифенолов из детского питания на фруктовой основе (фруктовые соки и пюре) [102]. Изучены профили полифенольных соединений в цветках мальвы голубой (*Malva sylvestris* L.), гибискуса (*Hibiscus rosa-sinensis* L.) и настурции (*Tropaeolum majus* L.), полученные с использованием $\mu\text{QuEChERS}$ с последующим хроматографическим анализом методом УВЭЖХ-ДМД [103]. В работе [104] стратегия $\mu\text{QuEChERS}$ успешно применена для экстракции горьких кислот и ксантогумола из хмеля (*Humulus lupulus* L.).

Показана эффективность применения стратегии $\mu\text{QuEChERS}$ с последующим УВЭЖХ-МС/МС-анализом для определения фенольных кислот и флавоноидов в малоизученных сортах красного перца (*Capsicum* spp.), что актуально для косметической и фармацевтической промышленности [105].

В работе [106] метод $\mu\text{QuEChERS}$ в сочетании с УВЭЖХ-МС/МС использовали для одновременного обнаружения инсектицида толфенпирада и его четырех основных метаболитов в пяти образцах чая (листья *Camellia sinensis* L.) (свежие побеги чая, зеленый чай, черный чай, настой зеленого чая и настой черного чая). Для экстракции аналитов выбрали ацетонитрил с 1% муравьиной кислоты в сочетании с C18, графитированной сажей, гидроксильрованными углеродными нанотрубками и MgSO_4 для очистки экстракта.

В настоящее время ведется поиск и исследование новых сорбентов для очистки в формате QuEChERS . В качестве альтернативных материалов предложены сорбенты на основе мезопористого силикагеля, который представляют собой золь-гель материал с улучшенными текстурными свойствами. Так, в работе [107] предложена стратегия $\mu\text{QuEChERS}$ для одновременного извлечения 21 пирролизидинового алкалоида из различных ароматических трав (тимьян (*Thymus vulgaris* L.), базилик (*Ocimum basilicum* L.), розмарин (*Rosmarinus officinalis* L.)) в сочетании с ВЭЖХ-МС/МС. В качестве сорбентов изучены аналитические возможности различных мезопористых силикагелей, как немодифицированных, так и модифицированных аминогруппами.

* * *

Анализ растительных объектов представляет собой непростую задачу из-за сложного состава матрицы пробы в сочетании с низкой концентрацией аналитов. Подготовка подобных объектов, включая процесс экстракции, является одним из наиболее важных этапов любого анализа, обеспечивающая селективность и точность определения аналитов и влияющая на методологию последующего анализа. В обзоре рассмотрены современные подходы к пробоподготовке, используемые для извлечения биоактивных соединений из образцов растительного происхождения, их возможности и влияние на аналитические параметры при последующем хромато-масс-спектрометрическом определении аналитов. В последние годы в пробоподготовке растительных объектов отмечена тенденция к переходу от традиционных вариантов экстракции (жидкостная и твердофазная) к миниатюрным форматам, более простым, быстрым, экономичным и удобными для применения, учитывающих основные принципы “зеленой” аналитической химии, таких как методы

ТФМЭ, ЖЖМЭ, ДТФЭ и др. Одним из новейших направлений в экстракции растительных объектов можно отметить применение ИЖ и ГЭР в качестве экстрагентов в разных форматах микроэкстракции. Они оказались полезными как в качестве растворителей для экстракции, так и для модификации и повышения эффективности экстракции и селективности других сорбентов, таких как наночастицы и диоксид кремния. Серьезным ограничением многих инновационных подходов к микроэкстракции является их коммерческая малодоступность, что ограничивает их дальнейшее применение. С этой точки зрения такие варианты микроэкстракции, как микроТФЭ будут выигрывать от использования традиционных форматов, но их потенциал, безусловно, будет повышаться за счет внедрения более эффективных сорбентов. Таким образом, перспективы “зеленых” методов микроэкстракции зависят от разработки новых сорбционных материалов, дальнейшей миниатюризации и автоматизации и возможности сочетания с аналитическими приборами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (номер гранта 19-13-00370).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galuszka A., Migaszewski Z., Namieśnik J. The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices // Trends Anal. Chem. 2013. V. 50. P. 78.
2. Ramos L. Use of new tailored and engineered materials for matrix solid-phase dispersion // Trends Anal. Chem. 2019. V. 118. P. 751.
3. Câmara J.S., Perestrelo R., Berenguer C.V., Andrade C.F.P., Gomes T.M., Olayanju B., Kabir A., M R Rocha C., Teixeira J.A., Pereira J.A.M. Green extraction techniques as advanced sample preparation approaches in biological, food, and environmental matrices: A review // Molecules. 2022. V. 27. № 9. P. 2953.
4. Zhang Q.-W., Lin L.-G., Ye W.-C. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review // Chin. Med. 2018. V. 13. № 1. P. 20.
5. Krakowska-Sieprawska A., Kielbasa A., Rafińska K., Ligor M., Buszewski B. Modern methods of pre-treatment of plant material for the extraction of bioactive compounds // Molecules. 2022. V. 27. № 3. P. 730.
6. Da Silva R.F., Carneiro C.N., de Sousa C.B. do C., Gomez F.J.V., Espino M., Boiteux J., Fernández M. de los Á., Silva M.F., Dias F. de S. Sustainable extraction bioactive compounds procedures in medicinal plants based on the principles of green analytical chemistry: A review // Microchem. J. 2022. V. 175. Article 107184.
7. Armenta S., Garrigues S., de la Guardia M. The role of green extraction techniques in green analytical chemistry // Trends Anal. Chem. 2015. V. 71. P. 2.

8. *Kissoudi M., Samanidou V.* Recent advances in applications of ionic liquids in miniaturized microextraction techniques // *Molecules*. 2018. V. 23. № 6. P. 1437.
9. *Zilfidou E., Kabir A., Furton K.G., Samanidou V.* Fabric phase sorptive extraction: Current state of the art and future perspectives // *Separations*. 2018. V. 5. № 3. P. 40.
10. *Manousi N., Zachariadis G.A., Deliyanni E.A., Samanidou V.F.* Applications of metal-organic frameworks in food sample preparation // *Molecules*. 2018. V. 23. № 11. P. 2896.
11. *Manousi N., Sarakatsianos I., Samanidou V.* Extraction techniques of phenolic compounds and other bioactive compounds from medicinal and aromatic plants / *Engineering Tools in the Beverage Industry*. Elsevier, 2019. P. 283.
12. *Manousi N., Rosenberg E., Deliyanni E., Zachariadis G.A., Samanidou V.* Magnetic solid-phase extraction of organic compounds based on graphene oxide nanocomposites // *Molecules*. 2020. V. 25. № 5. P. 1148.
13. *Lashgari M., Singh V., Pawliszyn J.* A critical review on regulatory sample preparation methods: Validating solid-phase microextraction techniques // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 119. Article 115618.
14. *Hansen F.A., Pedersen-Bjergaard S.* Emerging extraction strategies in analytical chemistry // *Anal. Chem.* 2020. V. 92. № 1. P. 2.
15. *Psillakis E.* Vortex-assisted liquid-liquid microextraction revisited // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 113. P. 332.
16. *Kalogiouri N.P., Samanidou V.F.* Recent trends in the development of green microextraction techniques for the determination of hazardous organic compounds in wine // *Curr. Anal. Chem.* 2019. V. 15. № 7. P. 788.
17. *Abdel-Rehim M., Pedersen-Bjergaard S., Abdel-Rehim A., Lucena R., Moein M.M., Cárdenas S., Miró M.* Microextraction approaches for bioanalytical applications: An overview // *J. Chromatogr. A*. 2020. V. 1616. Article 460790.
18. *Tartaglia A., Locatelli M., Samanidou V.* Trends in the analysis of biopharmaceuticals by HPLC // *Curr. Anal. Chem.* 2020. V. 16. № 1. P. 52.
19. *Nastić N., Švarc-Gajić J., Delerue-Matos C., Barroso M.F., Soares C., Moreira M.M., Morais S., Mašković P., Srček V.G., Slivac I., Radošević K., Radojković M.* Subcritical water extraction as an environmentally-friendly technique to recover bioactive compounds from traditional Serbian medicinal plants // *Ind. Crops Prod.* 2018. V. 111. P. 579.
20. *Pereira J.A.M., Casado N., Porto-Figueira P., Câmara J.S.* The potential of microextraction techniques for the analysis of bioactive compounds in food // *Front. Nutr.* 2022. V. 9. Article 825519.
21. *Soares da Silva Burato J., Vargas Medina D.A., de Toffoli A.L., Vasconcelos Soares Maciel E., Mauro Lanças F.* Recent advances and trends in miniaturized sample preparation techniques // *J. Sep. Sci.* 2020. V. 43. № 1. P. 202.
22. *Billiard K.M., Dershem A.R., Gionfriddo E.* Implementing green analytical methodologies using solid-phase microextraction: A review // *Molecules*. 2020. V. 25. № 22. P. 5297.
23. *Дмитриенко С.Г., Аняри В.В., Толмачева В.В., Горбунов М.В.* Дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция органических соединений. Обзор обзоров // *Журн. аналит. химии*. 2020. Т. 75. № 10. С. 867.
24. *Дмитриенко С.Г., Аняри В.В., Толмачева В.В., Горбунова М.В.* Жидкостная экстракция органических соединений в каплю экстрагента. Обзор обзоров // *Журн. аналит. химии*. 2021. Т. 76. № 8. С. 675.
25. *Дмитриенко С.Г., Аняри В.В., Горбунова М.В., Толмачева В.В., Золотов Ю.А.* Гомогенная жидкостная микроэкстракция органических соединений // *Журн. аналит. химии*. 2020. Т. 75. № 11. С. 963.
26. *Дмитриенко С.Г., Аняри В.В., Толмачева В.В., Горбунова М.В.* Жидкофазное микроэкстракционное концентрирование органических соединений / Под ред. Золотова Ю.А. М.: Наука, 2020. 133 с.
27. *Arthur C.L., Pawliszyn J.* Solid phase microextraction with thermal desorption using fused silica optical fibers // *Anal. Chem.* 1990. V. 62. № 19. P. 2145.
28. *Wang H.-Y., Zhang W., Dong J.H., Wu H., Wang Y.-H., Xiao H.-X.* Optimization of SPME-GC-MS and characterization of floral scents from *Aquilegia japonica* and *A. amurensis* flowers // *BMC Chem.* 2021. V. 15. № 1. P. 26.
29. *Lee Y.-G., Choi W.S., Yang S.O., Hwang-Bo J., Kim H.G., Fang M., Yi T.H., Kang S.C., Lee Y.H., Baek N.I.* Volatile profiles of five variants of *Abeliophyllum distichum* flowers using headspace solid-phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry (HS-SPME-GC-MS) analysis // *Plants*. 2021. V. 10. № 2. P. 224.
30. *Baky M.H., Farag M.A., Rasheed D.M.* Metabolome-based analysis of herbal cough preparations via headspace solid-phase microextraction GC/MS and multivariate data analyses: A prospect for its essential oil equivalency // *ACS Omega*. 2020. V. 5. № 48. P. 31370.
31. *Ibrahim M., Agarwal M., Yang J.O., Abdulhussein M., Du X., Hardy G., Ren Y.* Plant growth regulators improve the production of volatile organic compounds in two rose varieties // *Plants*. 2019. V. 8. № 2. P. 35.
32. *Fung A.G., Yamaguchi M.S., McCartney M.M., Aksenov A.A., Pasamontes A., Davis C.E.* SPME-based mobile field device for active sampling of volatiles // *Microchem. J.* 2019. V. 146. P. 407.
33. *Zhu F., Xu J., Ke Y., Huang S., Zeng F., Luan T., Ouyang G.* Applications of in vivo and in vitro solid-phase microextraction techniques in plant analysis: A review // *Anal. Chim. Acta*. 2013. V. 794. P. 1.
34. *Zhang Q.-H., Zhou L., Chen H., Wang C.Z., Xia Z., Yuan C.S.* Solid-phase microextraction technology for in vitro and in vivo metabolite analysis // *Trends Anal. Chem.* 2016. V. 80. P. 57.

35. Wang Y., Wang D., Lv Z., Zeng Q., Fu X., Chen Q., Luo Z., Luo C., Wang D., Zhang W. Analysis of the volatile profiles of kiwifruits experiencing soft rot using E-nose and HS-SPME/GC-MS // LWT. 2023. V. 173. P. 114405.
36. Ma X.-L., Wang X.C., Zhang J.N., Liu J.N., Ma M.H., Ma F.L., Lv Y., Yu Y.J., She Y. A study of flavor variations during the flaxseed roasting procedure by developed real-time SPME GC-MS coupled with chemometrics // Food Chem. 2023. V. 410. Article 135453.
37. Zhao Q., Wang X.C., Zhang J.N., Liu J.N., Ma M.H., Ma F.L., Lv Y., Yu Y.J., She Y. A comparative HS-SPME/GC-MS-based metabolomics approach for discriminating selected japonica rice varieties from different regions of China in raw and cooked form // Food Chem. 2022. V. 385. Article 132701.
38. Wang Y., Wang D., Lv Z., Zeng Q., Fu X., Chen Q., Luo Z., Luo C., Wang D., Zhang W. Analysis of the volatile profiles of kiwifruits experiencing soft rot using E-nose and HS-SPME/GC-MS // LWT. 2023. V. 173. Article 114405.
39. Shao Y., Liu X., Zhang Z., Wang P., Li K., Li C. Comparison and discrimination of the terpenoids in 48 species of huajiao according to variety and geographical origin by E-nose coupled with HS-SPME-GC-MS // Food Res. Int. 2023. V. 167. Article 112629.
40. Huang T., Sun Y., Guo Y., Wang W., He T., Cao J. Application of HS-SPME-GC-MS combined with electronic nose technology in the odor recognition of pseudostellariae radix // Nat. Prod. Res. 2022. P. 1.
41. Hanif M., Xie B., Wei Sh., Li J., Gao C., Wang R., Ali S., Xiao X., Yu J., Al-Hashimi A., Brestic M. Characterization of the volatile profile from six different varieties of Chinese chives by HS-SPME/GC-MS coupled with E. NOSE // J. King Saud Univ. – Sci. 2022. V. 34. № 4. Article 101971.
42. Li Y., Zang X., Li Y., Zhang S., Wang C., Wang Z. Selective extraction of fungicides from fruit samples with defective UiO-66 as solid-phase microextraction fiber coating // Microchem. J. 2023. V. 190. Article 108608.
43. Hashemi B., Zohrabi P., Shamsipur M. Recent developments and applications of different sorbents for SPE and SPME from biological samples // Talanta. 2018. V. 187. P. 337.
44. Delińska K., Rakowska P.W., Kloskowski A. Porous material-based sorbent coatings in solid-phase microextraction technique: Recent trends and future perspectives // Trends Anal. Chem. 2021. V. 143. Article 116386.
45. Paiva A.C., Crucello J., Porto N. de Aguiar, Hantao L. Fundamentals of and recent advances in sorbent-based headspace extractions // Trends Anal. Chem. 2021. V. 139. Article 116252.
46. Musteata F.M., Musteata F.M., Sandoval M., Ruiz-Macedo J.C., Harrison K., McKenna D., Millington W. Evaluation of in vivo solid phase microextraction for minimally invasive analysis of nonvolatile phytochemicals in Amazonian plants // Anal. Chim. Acta. 2016. V. 933. P. 124.
47. Luo Z., Chen G., Li X., Wang L., Shu H., Cui X., Chang C., Zeng A., Fu Q. Molecularly imprinted polymer solid-phase microextraction coupled with ultra high performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry for rapid analysis of pyrrolizidine alkaloids in herbal medicine // J. Sep. Sci. 2019. V. 42. № 21. P. 3352.
48. Zhang S., Zhang X., Chen X., Hu S., Bai X. Deep eutectic solvent-based hollow fiber liquid-phase microextraction for quantification of Q-markers of cinnamic acid derivatives in traditional Chinese medicines and research of their plasma protein binding rates // Microchem. J. 2020. V. 155. Article 104696.
49. Peng L.-Q., Li Q., Chang Y.X., An M., Yang R., Tan Z., Hao J., Cao J., Xu J.J., Hu S.S. Determination of natural phenols in olive fruits by chitosan assisted matrix solid-phase dispersion microextraction and ultrahigh performance liquid chromatography with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2016. V. 1456. P. 68.
50. Majidi S.M., Hadjmohammadi M.R. Development of magnetic dispersive micro-solid phase extraction based on magnetic agarose nanoparticles and deep eutectic solvents for the isolation and pre-concentration of three flavonoids in edible natural samples // Talanta. 2021. V. 222. Article 121649.
51. Li M.-J., Li N., Xu G., Zhao L.X., Chen X., Zhao Y., Zhao R.S. Magnetic boron nitride nanosheets as a novel magnetic solid-phase extraction adsorbent for the determination of plant growth regulators in tomatoes // Food Chem. 2021. V. 348. Article 129103.
52. Zhang Q., Mao X., Yuan C., Zhao J., Hu H., Yan A., Wang Y., Xiao W. A simplified dispersive solid-phase extraction using a shaped zirconium-based metal-organic framework: Constructing a novel, facile and efficient method for detecting plant growth regulators in citrus fruits // Food Chem. 2023. V. 405. Article 134862.
53. Wang X.-Y., Xiong C.-F., Ye T.-T., Ding J., Feng Y.-Q. Online polymer monolith microextraction with in-situ derivatization for sensitive detection of endogenous brassinosteroids by LC-MS // Microchem. J. 2020. V. 158. Article 105061.
54. Mousavi L., Tamiji Z., Khoshayand M. R. // Talanta. 2018. V. 190. P. 335.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.08.002>
55. Diuzheva A., Locatelli M., Tartaglia A., Goga M., Ferrone V., Carlucci G., Andruch V. Application of liquid-phase microextraction to the analysis of plant and herbal samples // Phytochem. Anal. 2020. V. 31. № 6. P. 687.
56. Ho T.D., Zhang C., Hantao L.W., Anderson J.L. Ionic Liquids in Analytical Chemistry: Fundamentals, Advances, and Perspectives // Anal. Chem. 2014. V. 86. № 1. P. 262.
57. Passos H., Freire M.G., Coutinho J.A.P. Ionic liquid solutions as extractive solvents for value-added compounds from biomass // Green Chem. 2014. V. 16. № 12. P. 4786.

58. Ventura S.P.M., E Silva F.A., Quental M.V., Mondal D., Freire M.G., Coutinho J.A.P. Ionic-Liquid-Mediated Extraction and Separation Processes for Bioactive Compounds: Past, Present, and Future Trends // Chem. Rev. 2017. V. 117. № 10. P. 6984.
59. Amini T., Hashemi P. Preconcentration and GC-MS determination of caffeine in tea and coffee using homogeneous liquid-liquid microextraction based on solvents volume ratio alteration // J. Chromatogr. B. 2018. V. 1092. P. 252.
60. Shalash M., Makahleh A., Salhimi S.M., Saad B. Vortex-assisted liquid-liquid-liquid microextraction followed by high performance liquid chromatography for the simultaneous determination of fourteen phenolic acids in honey, iced tea and canned coffee drinks // Talanta. 2017. V. 174. P. 428.
61. Mocan A., Diuzheva A., Carradori S., Andruch V., Mas-safra C., Moldovan C., Sisea C., Petzer J.P., Petzer A., Zara S., Marconi G.D., Zengin G., Crişan G., Locatelli M. Development of novel techniques to extract phenolic compounds from Romanian cultivars of Prunus domestica L. and their biological properties // Food Chem. Toxicol. 2018. V. 119. P. 189.
62. Diuzheva A., Carradori S., Andruch V., Locatelli M., De Luca E., Tiecco M., Germani R., Menghini L., Nocentini A., Gratteri P., Campestre C. Use of Innovative (Micro)Extraction Techniques to Characterise Harp-agophytum procumbens Root and its Commercial Food Supplements // Phytochem. Anal. 2018. V. 29. № 3. P. 233.
63. Ramirez D.A., Locatelli D.A., Torres-Palazzolo C.A., Altamirano J.C., Camargo A.B. Development of garlic bioactive compounds analytical methodology based on liquid phase microextraction using response surface design. Implications for dual analysis: Cooked and biological fluids samples // Food Chem. 2017. V. 215. P. 493.
64. Ramirez D.A., Altamirano J.C., Camargo A.B. Multi-phytochemical determination of polar and non-polar garlic bioactive compounds in different food and nutraceutical preparations // Food Chem. 2021. V. 337. P. 127648.
65. Sun J., Zhao X.E., Dang J., Sun X., Zheng L., You J., Wang X. Rapid and sensitive determination of phytosterols in functional foods and medicinal herbs by using UHPLC-MS/MS with microwave-assisted derivatization combined with dual ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction // J. Sep. Sci. 2017. V. 40. № 3. P. 725.
66. Ferrone V., Genovese S., Carlucci M., Tiecco M., Germani R., Prezioso F., Epifano F., Carlucci G., Taddeo V.A. A green deep eutectic solvent dispersive liquid-liquid micro-extraction (DES-DLLME) for the UHPLC-PDA determination of oxyprenylated phenylpropanoids in olive, soy, peanuts, corn, and sunflower oil // Food Chem. 2018. V. 245. P. 578.
67. Mastellone G., Marengo A., Sgorbini B., Rubiolo P., Cagliero C. Development of a dispersive solid-liquid microextraction method using natural eutectic solvents for a greener extraction of phytochemicals from fiber-type Cannabis sp // Ind. Crops Prod. 2022. V. 187. P. 115476.
68. Liu W., Zong B., Bi Y. Ultrasonic-Assisted Liquid-Liquid Microextraction Based on Natural Deep Eutectic Solvent for the HPLC-UV Determination of Tert-Butylhydroquinone from Soybean Oils // Food Anal. Methods. 2018. V. 11. № 6. P. 1797.
69. Jahromi Z., Mostafavi A., Shamspur T., Mohamadim M. Magnetic ionic liquid assisted single-drop microextraction of ascorbic acid before its voltammetric determination // J. Sep. Sci. 2017. V. 40. № 20. P. 4041.
70. Nia N.N., Hadjmohammadi M.R. Amino acids-based hydrophobic natural deep eutectic solvents as a green acceptor phase in two-phase hollow fiber-liquid microextraction for the determination of caffeic acid in coffee, green tea, and tomato samples // Microchem. J. 2021. V. 164. Article 106021.
71. Armenta, S., Esteve-Turillas, F.A. Garrigues S., de la Guardia M. Smart materials for sample preparation in bioanalysis: A green overview // Sustain Chem. Pharm. 2021. V. 21. Article 100411.
72. Diuzheva A., Locatelli M., Tartaglia A., Goga M., Ferrone V., Carlucci G., Andruch V. Application of liquid-phase microextraction to the analysis of plant and herbal samples // Phytochem. Anal. 2020. V. 31. № 6. P. 687.
73. Casado N., Morante-Zarcero S., Pérez-Quintanilla D., Câmara J.S., Sierra I. Two novel strategies in food sample preparation for the analysis of dietary polyphenols: Micro-extraction techniques and new silica-based sorbent materials // Trends Food Sci. Technol. 2020. V. 98. P. 167.
74. Barker S.A. Matrix solid phase dispersion (MSPD) // J. Biochem. Biophys. Methods. 2007. V. 70. № 2. P. 151.
75. Wu J., Xiao D., Zhao H., He H., Peng J., Wang C., Zhang C., He J. A nanocomposite consisting of graphene oxide and Fe₃O₄ magnetic nanoparticles for the extraction of flavonoids from tea, wine and urine samples // Microchim. Acta. 2015. V. 182. № 13–14. P. 2299.
76. Speltini A., Scalabrini A., Maraschi F., Sturini M., Profumo A. Newest applications of molecularly imprinted polymers for extraction of contaminants from environmental and food matrices: A review // Anal. Chim. Acta. 2017. V. 974. P. 1.
77. Sierra I., Morante-Zarcero S. New advances in food sample preparation with nanomaterials for organic contaminants analysis by liquid chromatography / Nanomaterials in Chromatography. Elsevier, 2018. P. 118.
78. Augusto F., Carasek E., Silva R.G., Rivellino S.R., Batista A.D., Martendal E. New sorbents for extraction and microextraction techniques // J. Chromatogr. A. 2010. V. 1217. № 16. P. 2533.
79. Filippou O., Bitas D., Samanidou V. Green approaches in sample preparation of bioanalytical samples prior to chromatographic analysis // J. Chromatogr. B. 2017. V. 1043. P. 44.

80. *Soltani R., Shahvar A., Dinari M., Saraji M.* Environmentally-friendly and ultrasonic-assisted preparation of two-dimensional ultrathin Ni/Co-NO₃ layered double hydroxide nanosheet for micro solid-phase extraction of phenolic acids from fruit juices // *Ultrason. Sonochem.* 2018. V. 40. P. 395.
81. *Cao W., Ye L.H., Cao J., Xu J.J., Peng L.Q., Zhu Q.Y., Zhang Q.Y., Hu S.S.* Quantitative analysis of flavanones from citrus fruits by using mesoporous molecular sieve-based miniaturized solid phase extraction coupled to ultrahigh-performance liquid chromatography and quadrupole time-of-flight mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2015. V. 1406. P. 68.
82. *Peng L.-Q., Cao J.* Modern microextraction techniques for natural products // *Electrophoresis.* 2020. V. 42. P. 219.
83. *Ding M., Bai Y., Li J., Yang X., Wang H., Gao X., Chang Y.-X.* A diol-based-matrix solid-phase dispersion method for the simultaneous extraction and determination of 13 compounds from *Angelicae Pubescentis Radix* by ultra high-performance liquid chromatography // *Front. Pharmacol.* 2019. V. 10.
84. *Hao Y., Gao R., Liu D., He G., Tang Y., Guo Z.* Selective extraction and determination of chlorogenic acid in fruit juices using hydrophilic magnetic imprinted nanoparticles // *Food Chem.* 2016. V. 200. P. 215.
85. *Alipanahpour Dil E., Asfaram A., Goudarzi A., Zabihi E., Javadian H.* Biocompatible chitosan-zinc oxide nanocomposite based dispersive micro-solid phase extraction coupled with HPLC-UV for the determination of rosmarinic acid in the extracts of medical plants and water sample // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 154. P. 528.
86. *Hao Y., Gao R., Liu D., Tang Y., Guo Z.* Selective extraction of gallic acid in pomegranate rind using surface imprinting polymers over magnetic carbon nanotubes // *Anal. Bioanal. Chem.* 2015. V. 407. № 25. P. 7681.
87. *Pilipczuk T., Kusznerewicz B., Chmiel T., Przychodzeń W., Bartoszek A.* Simultaneous determination of individual isothiocyanates in plant samples by HPLC-DAD-MS following SPE and derivatization with N-acetyl-L-cysteine // *Food Chem.* 2017. V. 214. P. 587.
88. *Casado N., Morante-Zarcelero S., Pérez-Quintanilla D., Câmara J.S., Sierra I.* Dispersive solid-phase extraction of polyphenols from juice and smoothie samples using hybrid mesostructured silica followed by ultra-high-performance liquid chromatography-ion-trap tandem mass spectrometry // *J. Agric. Food Chem.* 2019. V. 67. № 3. P. 955.
89. *Mao X., Xiao W., Wan Y., Li Z., Luo D., Yang H.* Dispersive solid-phase extraction using microporous metal-organic framework UiO-66: Improving the matrix compounds removal for assaying pesticide residues in organic and conventional vegetables // *Food Chem.* 2021. V. 345. P. Article 128807.
90. *Majidi S.M., Hadjmohammadi M.R.* Development of magnetic dispersive micro-solid phase extraction based on magnetic agarose nanoparticles and deep eutectic solvents for the isolation and pre-concentration of three flavonoids in edible natural samples // *Talanta.* 2021. V. 222. Article 121649.
91. *Ivanović M., Krajnc P., Mlinarič A., Razboršek M.I.* Natural deep eutectic solvent-based matrix solid phase dispersion (MSPD) extraction for determination of bioactive compounds from sandy everlasting (*Helichrysum arenarium* L.): A case of stability study // *Plants.* 2022. V. 11. № 24. P. 3468.
92. *Jafari Z., Hadjmohammadi M.R.* Development of magnetic solid phase extraction based on magnetic chitosan-graphene oxide nanoparticles and deep eutectic solvents for the determination of flavonoids by high performance liquid chromatography // *Anal. Methods.* 2021. V. 13. № 48. P. 5821.
93. *Xu J.J., Yang R., Ye L.H., Cao J., Cao W., Hu S.S., Peng L.Q.* Application of ionic liquids for elution of bioactive flavonoid glycosides from lime fruit by miniaturized matrix solid-phase dispersion // *Food Chem.* 2016. V. 204. P. 167.
94. *Du K.Z., Chen Y., Li J., Tang G., Tian F., He J., Chang Y.* Quantification of eight active ingredients in crude and processed radix *Polygoni multiflori* applying miniaturized matrix solid-phase dispersion microextraction followed by UHPLC // *J. Sep. Sci.* 2018. V. 41. № 17. P. 3486.
95. *Anastassiades M., Lehotay S.J., Stajnbaher D., Schenck F.J.* Fast and Easy Multiresidue Method Employing Acetonitrile Extraction/Partitioning and “Dispersive Solid-Phase Extraction” for the Determination of Pesticide Residues in Produce // *J. AOAC Int.* 2003. V. 86. № 2. P. 412.
96. *Perestrelo R., Silva P., Porto-Figueira P., Pereira J.A.M., Silva C., Medina S., Câmara J.S.* QuEChERS – Fundamentals, relevant improvements, applications and future trends // *Anal. Chim. Acta.* 2019. V. 1070. P. 1.
97. *Bhattacharyya S., Poi R., Sen M.B., Hazra D.K., Ghosh R., Mandal S., Karmakar R.* Establishment of modified QuEChERS-GC-MS-LC-MS/MS method for simultaneous screening of multi-class multi-pesticide residues in betelvine and consumer risk assessment // *Microchem. J.* 2022. V. 179. Article 107444.
98. *Álvarez-Ruiz R., Picó Y., Sadutto D., Campo J.* Development of multi-residue extraction procedures using QuEChERS and liquid chromatography tandem mass spectrometry for the determination of different types of organic pollutants in mussel // *Anal. Bioanal. Chem.* 2021. V. 413. № 15. P. 4063.
99. *McManus M.M., Oates R.P., Subbiah S., Klein D., Cañas-Carrell J.E.* Matrix-matched standards in the liquid chromatography-mass-spectrometry determination of neonicotinoids in soil and sediment // *J. Chromatogr. A.* 2019. V. 1602. P. 246.
100. *Xiu-Ping Z., Lin M., Lan-Qi H., Jian-Bo C., Li Z.* The optimization and establishment of QuEChERS-UP-LC-MS/MS method for simultaneously detecting various kinds of pesticides residues in fruits and vegetables // *J. Chromatogr. B.* 2017. V. 1060. P. 281.
101. *Casado N., Perestrelo R., Silva C.L., Sierra I., Câmara J.S.* An improved and miniaturized analytical strategy based on μ -QuEChERS for isolation of polyphenols. A powerful approach for quality control of baby foods // *Microchem. J.* 2018. V. 139. P. 110.
102. *Izcara S., Perestrelo R., Morante-Zarcelero S., Câmara J.S., Sierra I.* High throughput analytical approach based on μ QuEChERS combined with UHPLC-PDA for analysis of bioactive secondary metabolites in edible flowers // *Food Chem.* 2022. V. 393. Article 133371.

103. *Marques S.P.D., Owen R.W., da Silva A.M.A., Alves Neto M.L., Trevisan M.T.S.* QuEChERS extraction for quantitation of bitter acids and xanthohumol in hops by HPLC-UV // *Food Chem.* 2022. V. 388. Article 132964.
104. *Rodrigues C.A., Zomer A.P.L., Rotta E.M., Visentainer J.V., Maldaner L.* A μ -QuEChERS method combined with UHPLC-MS/MS for the analysis of phenolic compounds in red pepper varieties // *J. Food Compos. Anal.* 2022. V. 112. Article 104647.
105. *Wang Z., Wang X., Wang M., Li Z., Zhang X., Zhou L., Sun H., Yang M., Lou Z., Chen Z., Luo F.* Establishment of a QuEChERS-UPLC-MS/MS method for simultaneously detecting tolfenpyrad and its metabolites in tea // *Agronomy.* 2022. V. 12. № 10. P. 2324.
106. *Izcara S., Casado N., Morante-Zarcelero S., Pérez-Quintanilla D., Sierra I.* Miniaturized and modified QuEChERS method with mesostructured silica as clean-up sorbent for pyrrolizidine alkaloids determination in aromatic herbs // *Food Chem.* 2022. V. 380. Article 132189.