

УДК 543.8,543.05

ЖИДКОСТНАЯ ЭКСТРАКЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В КАПЛЮ ЭКСТРАГЕНТА. ОБЗОР ОБЗОРОВ

© 2021 г. С. Г. Дмитриенко^а, В. В. Апяри^а, В. В. Толмачева^а *, М. В. Горбунова^а

^аМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет
Ленинские горы, 1, стр. 3, ГСП-1, Москва, 119991 Россия

*e-mail: nikatolm@mail.ru

Поступила в редакцию 11.03.2021 г.

После доработки 22.03.2021 г.

Принята к публикации 23.03.2021 г.

Капельная микроэкстракция (КМЭ) и мембранная микроэкстракция (ММЭ) в полое волокно относятся к методам жидкофазного микроэкстракционного концентрирования органических соединений. Эти методы характеризуются низким расходом органических растворителей, высокими коэффициентами концентрирования, простотой, низкой стоимостью, органичным сочетанием с различными хроматографическими методами, совмещением процессов концентрирования и введения пробы в прибор в одном устройстве. Со времени возникновения КМЭ (1996 г.) и ММЭ в полое волокно (1999 г.) разработано большое число вариантов, различающихся способом осуществления концентрирования, природой используемых экстрагентов, сочетанием с методами последующего определения сконцентрированных веществ. О популярности методов среди аналитиков свидетельствует большое число обзоров, которые мы обобщили в настоящей публикации.

Ключевые слова: капельная микроэкстракция, мембранная микроэкстракция в полое волокно, микроэкстракционное концентрирование, органические соединения.

DOI: 10.31857/S0044450221080041

Вопросам пробоподготовки различных объектов при определении в них органических соединений в последнее время уделяют все большее внимание [1–4]. В процессе пробоподготовки целевые аналиты извлекают из анализируемых образцов, удаляют мешающие определению компоненты, концентрируют, иногда дериватизируют и переводят их в концентрат, совместимый с методом последующего определения. Это один из самых сложных и трудоемких этапов, который является, по мнению многих аналитиков, ахиллесовой пятой химического анализа [5].

Одна из тенденций современной аналитической химии – миниатюризация химического анализа в целом и методов пробоподготовки в частности [6–11]. Классические способы пробоподготовки, такие как твердофазная или жидкостно-жидкостная экстракция, которые не удовлетворяют требованиям зеленой аналитической химии [12], все чаще заменяют альтернативными микроэкстракционными методами – твердофазной [13, 14] или жидкофазной [15–20] микроэкстракцией. Эти методы позволяют значительно упростить пробоподготовку, сократить продолжительность анализа, уменьшить или полностью исключить применение токсичных растворителей. Сокращение количества используемых в процессе пробо-

подготовки органических растворителей приводит к снижению затрат не только на их покупку, но и на утилизацию. Применение альтернативных методов микроэкстракции в процессе пробоподготовки снижает количество ошибок, которые обычно возникают в результате традиционных многоступенчатых процедур. Кроме того, ограничивается негативное воздействие растворителей не только на окружающую среду, но и на здоровье химиков-аналитиков, выполняющих анализ.

Жидкостно-жидкостная микроэкстракция (ЖЖМЭ) нашла практическое применение с середины 90-х годов прошлого столетия. В настоящее время, согласно данным одного из последних обзоров [21], известно несколько методов ЖЖМЭ органических соединений, различающихся по способу осуществления процесса: капельная микроэкстракция (single drop liquid-phase microextraction, 1996 г.), мембранная микроэкстракция в полое волокно (hollow fiber microextraction, 1999 г.) и дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция (dispersive liquid-liquid microextraction, 2006 г.). В настоящей публикации обобщены обзорные статьи, в которых рассмотрены два метода жидкостной микроэкстракции органических соединений в каплю экстрагента – ка-

пельная микроэкстракция (КМЭ) и мембранная микроэкстракция (ММЭ) в полое волокно. Даны общая характеристика и классификация методов, рассмотрены способы осуществления, перечислены экспериментальные параметры, влияющие на эффективность концентрирования органических соединений, приведены примеры практического применения в процессе пробоподготовки различных объектов. В первую очередь были проанализированы обзоры, опубликованные за период с 2002 по 2021 гг., в названии которых присутствовали термины “single drop microextraction” [22–42] и “hollow fiber microextraction” [43–56], их хронология представлена в табл. 1. Кроме того, рассмотрены отдельные большие разделы в обзорах по общим вопросам ЖЖМЭ, посвященные КМЭ и ММЭ в полое волокно [57–101]. Обзорные статьи, посвященные применению этих методов для концентрирования неорганических соединений, в данной публикации не рассматривались [102–110]. Авторы надеются, что систематизация информации по КМЭ и ММЭ в полое волокно привлечет дополнительное внимание аналитиков к этим методам и будет полезной при разработке новых экологически безопасных методик определения органических соединений.

КАПЕЛЬНАЯ МИКРОЭКСТРАКЦИЯ

Общая характеристика и классификация. Капельная микроэкстракция (single drop liquid-phase microextraction, SDME) представляет собой вариант микроэкстракции, в котором органические соединения экстрагируют отдельной каплей экстракционного растворителя, либо погруженной в водный раствор образца, либо находящейся над анализируемым раствором или на его поверхности. В большинстве случаев капля органического растворителя в процессе экстракции висит на кончике иглы микрошприца для газовой или жидкостной хроматографии. После экстракции в течение определенного времени микрокаплю вытягивают обратно в шприц и вводят в прибор для определения экстрагированных соединений методами газовой или жидкостной хроматографии либо капиллярного электрофореза.

В КМЭ объем экстрагента уменьшен до объема капли и составляет несколько микролитров (чаще всего 1–10 мкл). За счет большой разницы в объемах водной фазы и экстрагента удается достичь коэффициентов концентрирования на уровне 10^2 – 10^3 и соответственно заметного увеличения концентрации выделяемого органического соединения в экстракте. Еще одно важное достоинство метода заключается в объединении стадий концентрирования аналитов и дозирования пробы в одном устройстве и его органичном сочетании с хроматографическим анализом. К основным недостаткам метода относят неста-

бильность капли и изменение ее объема в процессе экстракции, ограниченную поверхность капли и, следовательно, медленное извлечение. Для уменьшения погрешностей, связанных с этими недостатками, КМЭ проводят в присутствии внутреннего стандарта, который предварительно вводят в каплю.

В первых обзорах [22, 23], посвященных КМЭ, подробно описан принцип метода и его сочетание с методами определения; а теоретические аспекты КМЭ освещены в обзорах [24, 25, 28, 36, 37, 42]. В обзорах [25, 26, 37, 41] дана подробная историческая справка развития метода КМЭ с момента возникновения (1996 г.). К настоящему времени разработано несколько разновидностей КМЭ, которые относят к двухфазным или трехфазным методам в зависимости от количества фаз, участвующих в равновесии [24, 29, 38, 40, 58, 83]. Среди двухфазных методов выделяют вариант прямого погружения капли в раствор (direct immersion, DI-SDME), микроэкстракцию из капли в каплю (drop-to-drop solvent microextraction, DD-SDME), непрерывную проточную КМЭ (continuous-flow microextraction, CFME), микроэкстракцию капель суспендированного в анализируемом растворе растворителя (directly-suspended droplet microextraction, DSDME, suspended drop microextraction) и КМЭ с затвердевшей органической каплей (solidification of floating organic drop microextraction). Трехфазные варианты представлены КМЭ в свободном пространстве (head-space single-drop microextraction, HS-SDME), в отечественной литературе этот метод получил название парофазная капельная микроэкстракция [57], и жидкостно-жидкостно-жидкостной КМЭ (liquid–liquid–liquid microextraction, LLLME).

Способы осуществления капельной микроэкстракции. Подробную информацию об особенностях осуществления различных вариантов капельной микроэкстракции можно найти в обзорах [23–25, 28, 31, 34, 38, 40, 41, 57, 58].

Схемы осуществления различных способов капельной микроэкстракции приведены на рис. 1 [58]. При выборе способа осуществления КМЭ учитывают ряд свойств экстрагируемых органических соединений, таких как растворимость в воде, летучесть, способность к диссоциации. Согласно данным, приведенным в последних обзорах [40, 41], чаще других применяют КМЭ путем прямого погружения капли растворителя в анализируемый раствор и КМЭ в свободном пространстве.

В КМЭ путем прямого погружения капли растворителя в анализируемый раствор (рис. 1а) в микрошприц отбирают определенный объем выбранного органического растворителя-экстрагента (1–3 мкл), иглой микрошприца прокалывают силиконовую прокладку сосуда с образцом

Таблица 1. Хронология обзоров, посвященных капельной микроэкстракции и мембранной микроэкстракции в полое волокно

Год	Капельная МЭ		Год	Мембранная МЭ в полое волокно	
	тематика обзора	литература		тематика обзора	литература
2002	Основные принципы и ранние приложения	[22]	2004	Основные принципы и ранние приложения	[43]
2007	Достоинства, ограничения и тенденции развития КМЭ	[23]	2008	Практические приложения ММЭ Общие аспекты ММЭ ММЭ в анализе экологических и биологических образцов	[44] [45] [46]
2010	Общие аспекты КМЭ	[24]	2012	Основные этапы и приложения Общие аспекты ММЭ и приложения	[47] [48]
	Общие аспекты КМЭ и тенденции развития	[25]			
	КМЭ для определения пестицидов	[26]			
	КМЭ с затвердевшей органической каплей	[27]			
2011	Способы осуществления КМЭ КМЭ в биоанализе	[28] [29]	2014	Достоинства, ограничения и тенденции развития	[49]
2012	КМЭ в сочетании с капиллярным электрофорезом	[30]	2016	ММЭ в аналитической токсикологии	[50]
2013	КМЭ в сочетании с хроматографией	[31]	2017	ММЭ в сочетании с хроматографией	[51]
	КМЭ в биоанализе	[32]			
	КМЭ с затвердевшей органической каплей	[33]			
2015	Особенности дериватизации и автоматизации КМЭ	[34]	2018	Двухфазная ММЭ	[52]
	КМЭ с затвердевшей органической каплей	[35]			
	Ионные жидкости в КМЭ	[36]			
2018	Общие вопросы КМЭ	[37]	2019	Трехфазная ММЭ ММЭ в биологическом анализе (плазма, моча)	[53] [54]
2019	Общие вопросы КМЭ КМЭ в свободном пространстве	[38] [39]	2020	Фармацевтические применения ММЭ Применение ММЭ для выделения лекарственных веществ из вод	[55] [56]
2020	Общие вопросы (глава в монографии)	[40]	—	—	—
	КМЭ прямого погружения	[41]			
2021	Применение КМЭ в аналитической химии	[42]	—	—	—

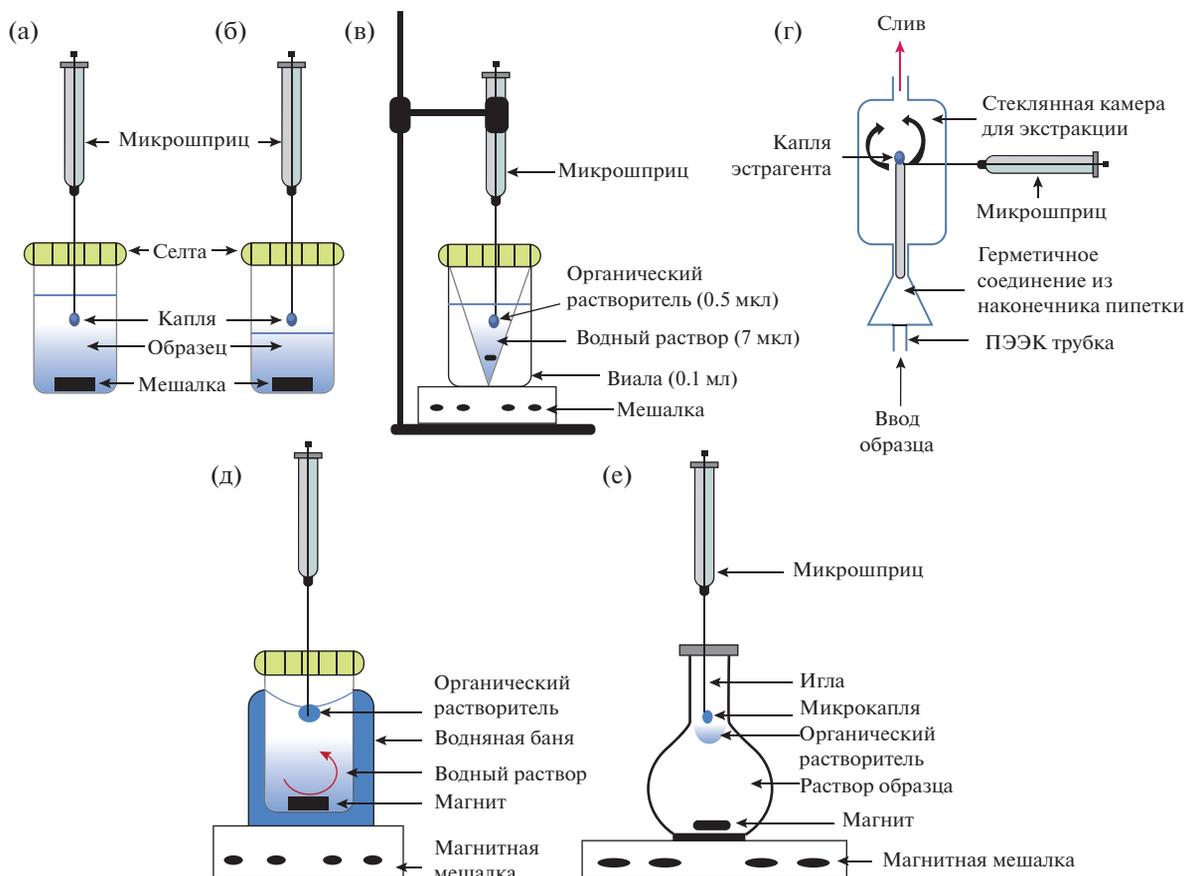


Рис. 1. Схемы осуществления различных способов капельной микроэкстракции [58] (пояснения см. в тексте).

(1–4 мл), помещая иглу в анализируемый раствор. Затем при помощи поршня аккуратно выдвигают в раствор экстрагент так, чтобы на конце иглы образовалась капля. Включают магнитную мешалку и перемешивают раствор для транспорта аналитов к экстрагенту в течение определенного времени, которое в зависимости от экстрагируемых органических соединений может изменяться от 5 до 60 мин. После накопления аналитов каплю затягивают в микрошприц и вводят в аналитический прибор. Капельная микроэкстракция путем прямого погружения капли растворителя в анализируемый раствор нашла применение для концентрирования гидрофобных нелетучих или среднелетучих органических соединений с высокой молекулярной массой. Эффективность концентрирования увеличивается с увеличением коэффициента распределения аналита в системе вода–органический растворитель.

В микроэкстракции, получившей название “КМЭ в свободном пространстве” (рис. 1б), микрокапля растворителя не контактирует с анализируемым раствором, а находится над ним. Капельную микроэкстракцию в свободном пространстве применяют для концентрирования летучих орга-

нических соединений, характеризующихся значительными коэффициентами распределения в системе вода–пар. По сравнению с КМЭ прямого погружения в этом варианте частично снимаются ограничения, связанные с массопереносом аналита из анализируемого раствора в каплю экстрагента, так как коэффициенты диффузии в газовой фазе обычно больше, чем соответствующие коэффициенты диффузии в конденсированной фазе. Кроме того, массоперенос можно ускорить путем нагревания раствора и более интенсивного перемешивания. Этот вариант КМЭ отличается более высокой селективностью, так как нелетучие соединения не переносятся в газовую фазу и, следовательно, не извлекаются каплей экстрагента. Важно то, что КМЭ в свободном пространстве можно использовать для концентрирования летучих органических соединений не только из вод различных типов, но и из твердых и газообразных матриц. КМЭ в свободном пространстве посвящен обзор [39].

Миниатюрная версия КМЭ также представляет собой двухфазный режим, а именно КМЭ из капли в каплю (рис. 1в). Концентрирование проводят из 7–10 мкл анализируемого раствора в

каплю органического растворителя объемом всего 0.5 мкл. Этот способ концентрирования применяют, когда доступные объемы образцов малы, например, при анализе плазмы крови. К достоинствам этого способа можно отнести большую скорость установления равновесия и стабильность капли (образец не перемешивают), а к недостаткам — низкие коэффициенты концентрирования. Этот способ КМЭ используют в сочетании с высокочувствительным детектированием в основном для очистки проб и сброса матричных компонентов, а не для концентрирования.

В динамическом варианте двухфазной КМЭ — непрерывной проточной микроэкстракции — каплю неполярного органического растворителя на кончике иглы микрошприца, капилляра или крана-дозатора помещают в проточную экстракционную ячейку, через которую с помощью насоса в течение определенного времени прокачивают анализируемый раствор (рис. 1г). По завершении процесса насос отключают, а каплю переносят в прибор для анализа. Капля растворителя, находясь в потоке жидкости, непрерывно взаимодействует с раствором образца, что способствует увеличению скорости установления равновесия и возможности достижения более высоких коэффициентов концентрирования. Эффективность проточной КМЭ удалось повысить в 2005 г. за счет разработки замкнутой рециркуляционной схемы проточной экстракции, в которой “отходы” из экстракционной ячейки возвращаются во флакон с образцом и снова направляются в ячейку. К сожалению, и этот вариант КМЭ не лишен недостатков, связанных, прежде всего, с нестабильностью капли, вследствие чего рекомендуемые скорости потока составляют 0.2–1.8 мл/мин. Кроме того, в проточном режиме выбор экстрагентов невелик и ограничен неполярными органическими растворителями, поскольку только они образуют стабильные и нерастворимые в проточном режиме капли. Это ограничение сужает круг экстрагируемых аналитов до гидрофобных органических соединений, таких как пестициды, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) или ароматические соединения. Кроме того, к ограничениям способа можно отнести и необходимость использования дополнительного оборудования, такого как микроинфузионный насос.

Для устранения проблем, связанных с нестабильностью капли, предложен “безшприцевый” метод введения капли в анализируемый раствор. Этот вариант КМЭ получил название “микроэкстракция каплей суспендированного в анализируемом растворе растворителя” (рис. 1д). В этом варианте небольшой объем не смешивающегося с водой органического растворителя (до 20 мкл) помещают на поверхность анализируемого раствора, который перемешивают магнитной ме-

шалкой с небольшой скоростью, в результате чего образуется капля, в которую и экстрагируются органические соединения. После достижения необходимой степени концентрирования экстракт отбирают микрошприцем. Основным недостатком этого варианта связан со сложностью отбора капли после экстракции и возможностью попадания воды в микрошприц. Для устранения этого недостатка в 2007 г. предложили охлаждать ячейку для экстракции в бане со льдом; после чего затвердевшую каплю переносили в коническую пробирку, размораживали и вводили в хроматограф. Метод получил название “микроэкстракция с отверждением плавающей капли” (solid-drop liquid-phase microextraction, SD-LPME). В качестве растворителей в этом варианте используют 1-ундеканол, 1-додеканол, 2-додекан или *n*-гексадекан с температурами плавления 10–300°C. Этому варианту жидкофазного микроэкстракционного концентрирования посвящены обзоры [27, 33, 35].

Трехфазную жидкостно-жидкостно-жидкостную микроэкстракцию (ЖЖЖМЭ) используют для извлечения гидрофильных органических соединений, проявляющих либо кислотные, либо основные свойства, таких как фенолы, жирные кислоты или амины. Схема осуществления ЖЖЖМЭ изображена на рис. 1е. В этой трехфазной системе, состоящей из анализируемого раствора, слоя органического растворителя и капли воды на кончике иглы микрошприца, концентрирование органических соединений происходит в каплю воды, а органическая фаза выполняет лишь роль мембраны. Рассмотрим, как это выглядит на примере фенолов. На первом этапе из подкисленного до pH 2–4 анализируемого водного раствора объемом 4–5 мл фенолы извлекаются в фазу октанола объемом 50–400 мкл. Для ускорения процесса раствор перемешивают магнитной мешалкой. В октанольной фазе, как уже упоминалось выше, на кончике иглы висит водная капля объемом 2 мкл с высоким значением pH (pH 11.5–13). За счет градиента pH фенолы переходят из октанольного раствора в водную каплю, которая по существу является реэкстрагентом. Если органическое соединение проявляет основные свойства, то в водном растворе поддерживается щелочная среда (pH 11.5–13), а в капле воды — кислотная (pH 1–4). Помимо реакций протонирования движущей силой массопереноса в ЖЖЖМЭ могут быть реакции комплексообразования. Важным достоинством этого варианта КМЭ является возможность его органического сочетания с ВЭЖХ и капиллярным зонным электрофорезом.

Экспериментальные параметры, влияющие на капельную микроэкстракцию, систематизированы в обзорах [24, 25, 28, 31, 32, 37, 40, 59, 70]. Отмечается, что вследствие малого объема экстрагента и неравновесности процесса, выделение органиче-

ских соединений в КМЭ редко бывает количественным, поэтому для получения правильных и воспроизводимых результатов необходимо строго соблюдать условия концентрирования, такие как время экстракции, температура, рН и солевой состав раствора, интенсивность перемешивания. Эффективность концентрирования органических соединений методом капельной микроэкстракции зависит от свойств экстрагируемого соединения, природы растворителя, используемого в качестве экстрагента, объемов микрокапли и анализируемого водного раствора. Микроэкстракцию желателен проводить в присутствии внутреннего стандарта, который предварительно вводят в каплю экстрагента.

Природа экстрагента и его чистота. В зависимости от свойств экстрагируемых соединений и способа осуществления КМЭ в качестве экстрагентов применяют несмешивающиеся с водой органические растворители, которые должны отвечать ряду требований. Растворитель должен извлекать определяемое соединение или группу соединений с высокими коэффициентами распределения, иметь незначительную растворимость в воде, достаточно высокую вязкость, чтобы удерживаться на кончике иглы шприца в течение экстракции, и быть совместимым с методом последующего определения.

В случае КМЭ путем прямого погружения капли растворителя в анализируемый раствор чаще всего используют гексан или толуол. В КМЭ в свободном пространстве в качестве растворителей можно использовать не только такие традиционные растворители, как гексан, толуол, хлороформ, но и 1-октанол, 1-бутанол, этиленгликоль, а также воду, что значительно расширяет как число экстрагируемых органических соединений, так и набор методов последующего определения. Важно, чтобы температура кипения растворителя была высокой, чтобы избежать значительного испарения капли во время экстракции и отбора проб.

Важным параметром, который необходимо учитывать при выборе растворителя в КМЭ, является его чистота. От чистоты экстрагента зависит надежность получаемых результатов, особенно при определении следов органических соединений. Основными примесями в коммерчески доступных органических растворителях высокой чистоты являются вещества, близкие к ним по химическим и физическим свойствам или являющиеся продуктами окисления. Так, например, в толуоле может присутствовать ксилол, а в декане такие продукты окисления, как альдегиды и спирты. В связи с этим при определении следов органических соединений растворители дополнительно очищают перегонкой, а затем хранят в морозильной камере. Стандартные растворители

высокого качества можно использовать и без дополнительной очистки, если содержащиеся в них примеси не мешают определению искомым анализом. В ряде случаев примеси, содержащиеся в органических растворителях, использовали в качестве внутренних стандартов.

В последнее время в КМЭ вместо токсичных растворителей все чаще применяют экологически чистые растворители, такие как ионные жидкости (ИЖ). Применению ИЖ в КМЭ посвящен отдельный обзор [36] и большие разделы в обзорах [34, 42, 32, 59–63]. Полезными оказались такие свойства ИЖ, как низкое давление паров, хорошая термическая стабильность, высокая и варьируемая вязкость, большое поверхностное натяжение. За счет применения ИЖ удается получать стабильные капли большего объема по сравнению с традиционными растворителями, что способствует увеличению чувствительности последующего определения. Поскольку ИЖ обладают низким давлением паров, снижаются потери экстрагента за счет испарения в процессе экстракции. Это позволяет эффективно извлекать легколетучие соединения непосредственно из паровой фазы. Высокие коэффициенты концентрирования, достигаемые за короткое время, разнообразие вариантов осуществления, возможность сочетания со многими методами определения – основные достоинства метода КМЭ с использованием ИЖ. С применением различных ИЖ разработаны способы концентрирования ПАУ, фталатов, различных гербицидов, ароматических аминов и других органических соединений.

В последнее время наряду с традиционными ионными жидкостями в КМЭ в свободном пространстве начали применять магнитные ИЖ [64]. В этом варианте метода капля магнитной ИЖ закрепляется не на кончике иглы микрошприца, а на доннышке стержневого магнита. Преимущество использования таких экстрагентов заключается в том, что благодаря магнитным свойствам капли магнитных ИЖ, свисающие со стержневых магнитов, имеют больший объем, чем капли любого другого растворителя, они более стабильны в течение длительного времени отбора проб даже при высоких скоростях перемешивания и в условиях низкого давления.

В качестве альтернативных растворителей, нашедших применение в КМЭ, в последние годы начали использовать глубокие эвтектические растворители (deep eutectic solvent, DES) и растворители с переключаемой гидрофильностью (switchable-hydrophilicity solvent). Работ в этом направлении выполнено немного, они рассмотрены в обзорах [41, 62, 65–69]. Отмечается, что глубокие эвтектические растворители имеют сходные с ИЖ физико-химические свойства. Они

характеризуются повышенной растворяющей способностью и низким давлением пара, негорючестью, высокими электропроводностью, вязкостью и поверхностным натяжением, легко регенерируются и, как правило, не представляют опасности для окружающей среды. По сравнению с ИЖ этот новый класс растворителей обладает такими преимуществами, как простота получения, доступность относительно недорогих и экологичных компонентов, биоразлагаемость.

Объем капли. В КМЭ объем капли органического растворителя обычно составляет 1–30 мкл. Нижняя граница объема экстрагента (1 мкл) определяется его растворимостью в анализируемом водном растворе и испарением в процессе концентрирования. Несмотря на то, что увеличение объема микрокапли приводит к резкому повышению эффективности КМЭ, при использовании традиционных растворителей он редко превышает 3 мкл, что связано с нестабильностью капель. При использовании ИЖ объем капель, удерживаемых на кончике микрошприца, удается повысить до 10–30 мкл.

Объем анализируемого образца и паровой фазы. Для повышения эффективности капельного концентрирования и уменьшения неконтролируемого перехода и потерь аналитов в паровой фазе свободное пространство над анализируемым раствором должно быть сведено к минимуму. При использовании сосуда объемом 2 мл объем образца составляет 1–1.5 мл, а свободное пространство — от 0.5 до 1 мл. Для сосуда объемом 4 мл объем образца, как правило, составляет 3 мл, а свободное пространство — 1 мл. Большие объемы анализируемого раствора приводят к значительному увеличению времени концентрирования.

Солевой состав. Добавление соли в анализируемый образец может вызвать несколько противоположно действующих факторов влияния на КМЭ. С одной стороны, высаливание является проверенным временем методом повышения эффективности экстракции, особенно умеренно полярных и низкомолекулярных летучих химических веществ за счет снижения их растворимости в воде. Солевые добавки повышают устойчивость капли за счет понижения растворимости экстрагента и повышения плотности раствора, что приводит к увеличению выталкивающей силы, действующей на каплю. С другой стороны, в присутствии солей снижается скорость диффузии целевого аналита в каплю, что приводит к увеличению времени экстракции и снижению коэффициента концентрирования. Экспериментальные данные, полученные различными исследователями, указывают на то, что солевые добавки способствуют увеличению коэффициентов концентрирования при проведении КМЭ в свободном пространстве и уменьшают эффективность кон-

центрирования в случае КМЭ прямого погружения.

Продолжительность экстракции. В КМЭ органические соединения извлекаются из водного образца в каплю экстрагента путем пассивной диффузии. Поскольку поверхность массообмена в анализируемом объеме ограничена поверхностью капли, эффективность диффузионного переноса аналитов из объема анализируемого раствора в каплю экстрагента невелика, поэтому для установления равновесия требуется около суток. В связи с этим капельную микроэкстракцию проводят в неравновесных условиях, обычно ограничиваясь 5–30 мин.

Перемешивание раствора увеличивает массоперенос аналитов из анализируемой пробы в каплю экстрагента и существенно повышает эффективность микроэкстракционного концентрирования. Однако при слишком интенсивном перемешивании возможны нежелательные последствия, связанные с отрывом капли с кончика иглы микрошприца и разбрызгиванием раствора. В большинстве случаев перемешивание с использованием магнитной мешалки проводят при скоростях 300–600 об/мин для КМЭ путем погружения капли растворителя в анализируемый раствор и 500–1000 об/мин для КМЭ в свободном пространстве.

Температура неоднозначно влияет на КМЭ. Если рассматривать распределение органического соединения в системе вода–экстрагент, то с ростом температуры растворимость аналита в экстрагенте фактически не изменяется, а в водной фазе заметно возрастает, поэтому коэффициент распределения падает. Кроме того, с ростом температуры растет и растворимость в воде самого экстрагента. Это также уменьшает коэффициент распределения примеси и приводит к нестабильности экстракции. По этим причинам КМЭ прямого погружения чаще всего осуществляют при комнатной температуре. В случае КМЭ в свободном пространстве повышенная температура приводит к увеличению испарения аналита и его содержания в паровой фазе. Однако при этом увеличивается испарение самой матрицы и экстрагента, что в итоге может понизить эффективность концентрирования и ухудшить воспроизводимость. В этом случае экспериментальным путем подбирают компромиссную температуру проведения экстракции, особенно при извлечении образцов, содержащих несколько аналитов.

Практическое применение капельной микроэкстракции. В химическом анализе капельную микроэкстракцию применяют в качестве эффективного способа пробоподготовки разнообразных по составу и сложности объектов с последующим определением органических соединений методами газовой хроматографии (ГХ), высокоэффек-

тивной жидкостной хроматографии (**ВЭЖХ**) или капиллярного электрофореза (**КЭ**). В обзорах, посвященных этому способу концентрирования, а также в отдельных разделах обзоров по общим вопросам ЖЖМЭ можно найти многочисленные примеры сочетания КМЭ с последующим определением аналитов методами ГХ [23, 25–28, 32, 33, 36, 39, 40], ВЭЖХ [23, 25–29, 32, 33, 36, 39, 40] или КЭ [23, 25, 28, 30, 36, 39–41, 71]. Отмечено, что КМЭ прямого погружения лучше всего подходит для концентрирования гидрофобных нелетучих или среднелетучих органических соединений с высокой молекулярной массой, таких, например, как пестициды или фталаты [41], из относительно чистых матриц, таких как водопроводная или природная воды. Этот способ КМЭ чаще всего сочетают с ГХ с масс-спектрометрическим детектированием, так как основными растворителями-экстрагентами являются гексан или толуол. Напротив, в КМЭ в свободном пространстве в качестве растворителей используют не только традиционные “тяжелые” растворители, но и полярные растворители, а также воду, что позволяет без дополнительной пробоподготовки сочетать концентрирование с ВЭЖХ или КЭ.

В ряде обзоров обсуждаются особенности применения КМЭ для выделения и концентрирования органических соединений из объектов окружающей среды [41, 70, 74, 75, 78], пищевых продуктов [74, 76–79, 91, 92], биологических объектов [29, 32, 70, 80–84] и растений [85–88]. Отдельные обзоры и большие разделы в обзорах посвящены применению КМЭ для концентрирования пестицидов [26, 41, 89–92], ПАУ [41, 93], фталатов [41], амфетаминов [94], косметических УФ-фильтров [95].

Сочетание КМЭ с дериватизацией обсуждается в обзорах [34, 96]. При сочетании КМЭ с ГХ дериватизацию проводят для превращения некоторых аналитов в их летучие производные или полярных соединений в более гидрофобные производные. При сочетании с ВЭЖХ в процессе дериватизации получают производные, которые можно детектировать с применением ультрафиолетового или флуоресцентного детекторов. Основным достоинством объединения КМЭ и дериватизации является то, что для получения производных требуются очень небольшие объемы дериватирующих реагентов и растворителей.

При анализе твердых матриц КМЭ в свободном пространстве комбинируют с ультразвуковой или микроволновой экстракцией органических соединений из твердых матриц [31, 34]. Информацию о сочетании КМЭ с другими методами микроэкстракционного концентрирования можно найти в обзоре [101].

Одной из важных и все еще нерешенных проблем является автоматизация как самой процеду-

ры КМЭ, так и всего анализа. Работ в этом направлении выполнено немного, они обобщены в виде отдельных разделов в обзорах [34, 37, 40, 97–100]. Автоматизация КМЭ позволяет существенно повысить воспроизводимость и правильность этой процедуры пробоподготовки. Разработаны устройства, позволяющие выдавливать каплю и затягивать ее обратно в дозатор, перемешивать раствор и каплю, а также контролировать температуру процесса.

МЕМБРАННАЯ МИКРОЭКСТРАКЦИЯ В ПОЛОЕ ВОЛОКНО

Общая характеристика и классификация. Как уже отмечалось выше, сложность осуществления капельного жидкофазного концентрирования связана с нестабильностью капли: она может “срываться” с иглы микрошприца и частично растворяться в анализируемом растворе. Для устранения этого недостатка в 1999 г. вместо капли экстрагента было предложено использовать жидкую мембрану – микроколичество органического растворителя-экстрагента, иммобилизованного в порах стенок гидрофобного полого волокна из полипропилена. Метод получил название “мембранная микроэкстракция в полое волокно” (hollow fiber liquid phase microextraction, HFME). В методе ММЭ в полое волокно органические соединения из водного раствора – донорной фазы сначала извлекаются в жидкую мембрану, а затем в органическую или водную акцепторную фазу, размещенную внутри просвета полого волокна (рис. 2). После экстракции акцепторную фазу отбирают из полого волокна при помощи микрошприца и анализируют методом газовой/жидкостной хроматографии или капиллярного электрофореза.

В первых обзорах, посвященных ММЭ в полое волокно, описан принцип метода и его сочетание с методами определения [43, 44]; теоретические аспекты метода подробно освещены в обзорах [43, 45, 47, 48, 52, 56]. Историческая справка развития ММЭ с момента возникновения метода дана в обзорах [45, 48, 56]. Отмечено, что за весь период развития разработано несколько разновидностей ММЭ в полое волокно, которые в зависимости от состава акцепторной фазы подразделяют на двухфазные или трехфазные методы [47, 82, 83]. Двухфазному и трехфазному вариантам ММЭ посвящены отдельные обзоры [52, 53].

В двухфазной ММЭ в полое волокно целевые аналиты извлекают из водного образца в один и тот же органический растворитель (раствор акцептора), присутствующий как в порах, так и внутри просвета полого волокна [52]. Двухфазную ММЭ осуществляют как в статическом, так и в динамическом режимах. В статическом режиме используется неподвижная акцепторная фаза, а

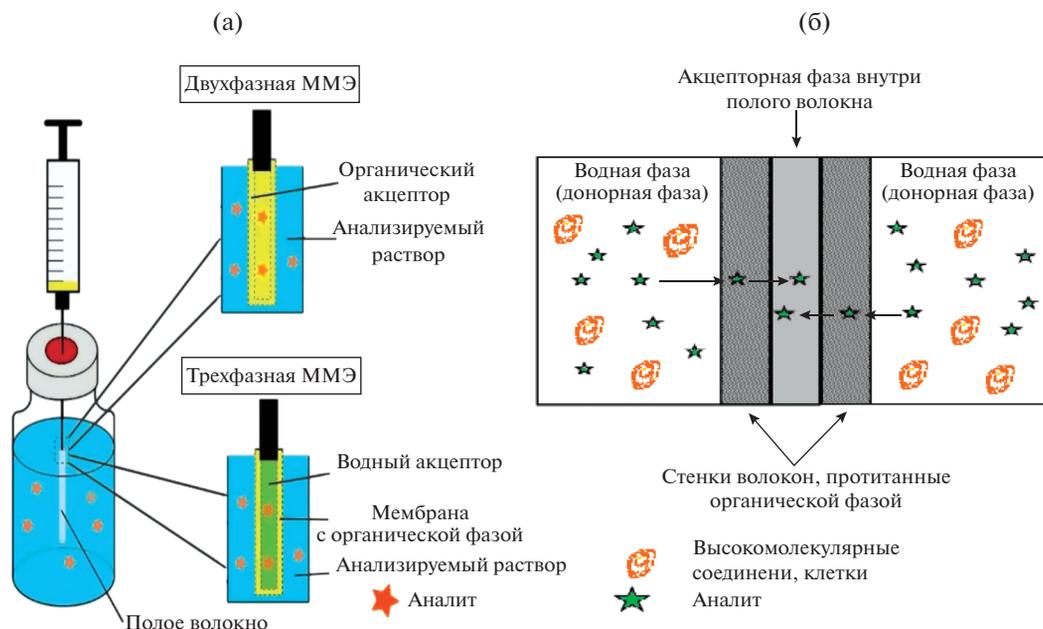


Рис. 2. Схема установки для проведения двух- и трехфазной мембранной микроэкстракции в полое волокно (а) [3] и процесса, протекающего при извлечении органических соединений (б) (в двухфазной системе для иммобилизации и заполнения просвета полого волокна используют один и тот же органический растворитель; в трехфазной системе просвет волокна заполнен другим раствором, отвечающим за прием аналитов из водного образца).

донорная водная фаза перемешивается при помощи магнитной мешалки. В динамическом режиме небольшие объемы образца многократно втягиваются в полое волокно и извлекаются из него с помощью программируемого шприцевого насоса. Подобно капельной микроэкстракции, ММЭ в полое волокно можно реализовать не только в режиме прямого погружения, но и в свободном пространстве. В этом режиме волокно, содержащее органическую акцепторную фазу, располагается в промежутке между крышкой контейнера и анализируемым раствором. Двухфазный вариант ММЭ в полое волокно применяют для концентрирования гидрофобных органических соединений и чаще всего сочетают с последующим газохроматографическим определением.

Трехфазную ММЭ в полое волокно применяют для концентрирования ионизированных органических соединений, проявляющих кислотные или основные свойства [53]. Определяемые вещества сначала экстрагируют из исходного водного раствора в растворитель, находящийся в порах стенок волокна, а затем реэкстрагируют в водный раствор реэкстрагента, находящийся внутри просвета полого волокна. Распределение органических соединений между донорной и акцепторной фазами чаще всего основано на градиенте рН, поэтому для достижения высокой эффективности концентрирования необходимо, чтобы рН раствора реэкстрагента отличался от рН анализируемого раствора. Поскольку в органический рас-

творитель, находящийся в жидкой мембране, экстрагируются незаряженные органические соединения, в анализируемом водном растворе при работе с соединениями, проявляющими основные свойства, создают значение рН раствора на 3 ед. выше, чем значение pK_a аналитов, а при работе с соединениями, проявляющими кислотные свойства — на 3 ед. ниже значения pK_a . Напротив, для обеспечения эффективной реэкстракции среда водной акцепторной фазы должна быть кислой (рН 1–4) в первом случае и щелочной (рН 11.5–13) — во втором. В трехфазном варианте ММЭ для анализа отбирают водную акцепторную фазу, которая совместима с ВЭЖХ или КЭ.

Метод ММЭ в полое волокно позволяет добиться более высокой степени очистки образцов по сравнению с КМЭ, так как большинство водорастворимых компонентов матрицы неспособны проникать в жидкую мембрану, а незаряженные органические соединения — в водный раствор акцептора (трехфазная ММЭ). К недостаткам метода относят так называемый “эффект памяти” при вторичном использовании, необходимость предварительного заполнения пор мембраны экстрагентом и относительно длительную экстракцию — от 15 до 45 мин.

Способы осуществления мембранной микроэкстракции в полое волокно. Подробную информацию об особенностях осуществления различных вариантов ММЭ в полое волокно можно найти в обзорах [43, 44, 46, 48, 51–53, 55, 56]. Метод ММЭ

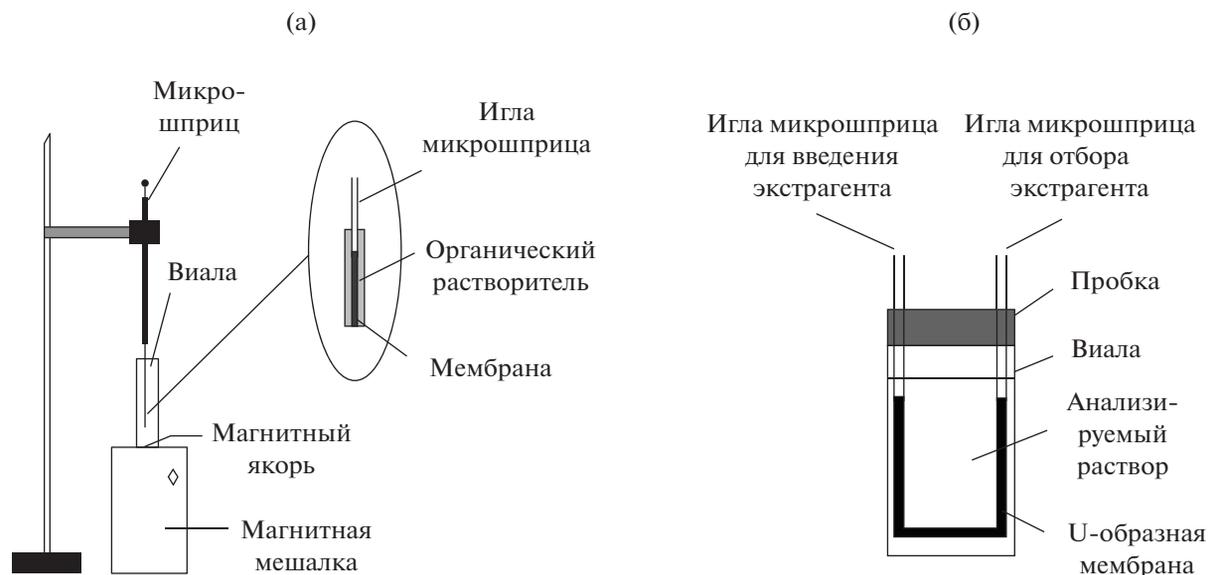


Рис. 3. Схема установок для мембранной микроэкстракции с применением стержнеобразной (а) и U-образной (б) мембран.

в полое волокно основан на использовании недорогих одноразовых пористых полых волокон (стоимость одной мембраны не превышает 0.001 евро), изготовленных из полипропилена. Для получения жидкой мембраны коммерчески доступный полый капилляр из полипропилена разрезают до необходимой длины (2–10 см), погружают в выбранный органический растворитель и выдерживают в течение нескольких минут для заполнения пор. В зависимости от длины капилляра, типа растворителя и времени иммобилизации приготовленная таким образом жидкая мембрана удерживает от 5 до 30 мкл органического растворителя. После проведения иммобилизации капилляр промывают водой, заполняют просвет полого волокна выбранной органической или водной акцепторной фазой и используют для проведения двухфазной или трехфазной ММЭ в статических или динамических условиях. Одно из достоинств ММЭ заключается в том, что установки для ее осуществления легко могут быть собраны в лабораторных условиях.

Схематические изображения установок для проведения ММЭ в полое волокно в статических условиях с использованием стержнеобразного или U-образного полипропиленового капилляра приведены на рис. 3. Стержнеобразный полипропиленовый капилляр чаще всего используют для проведения двухфазной ММЭ (рис. 3а). Капилляр длиной около 2 см с иммобилизованным органическим растворителем герметизируют на одном конце путем оплавливания пламенем и закрепляют на конце иглы микрошприца. Затем мембрану опускают в анализируемый раствор и выдавливают в просвет полого волокна 15–25 мкл

экстрагента – того же органического растворителя, который использовали для приготовления жидкой мембраны. Для ускорения переноса вещества включают магнитную мешалку. Поскольку экстрагирующий растворитель содержится в просвете волокна, раствор образца можно перемешивать без значительной потери растворителя. После достижения необходимой степени концентрирования экстракт затягивают в микрошприц, снимают мембрану и вводят экстракт в газовый хроматограф. Из-за “эффекта памяти” полое волокно используют в качестве одноразового материала, в большинстве случаев для каждого анализа готовят новую мембрану.

Во втором варианте (рис. 3б) используют U-образную капиллярную мембрану, закрепленную на концах игл двух микрошприцов. Введение экстрагента и отбор экстракта осуществляют разными шприцами. Это позволяет частично уменьшить влияние “памяти”. Как правило, U-образную капиллярную мембрану чаще используют для трехфазной ММЭ. Следует отметить, что U-образная капиллярная мембрана имеет простую конфигурацию; она может быть использована без какого-либо зажима, подставки или даже микрошприца путем простого погружения в анализируемый раствор. В этом случае для увеличения контакта используют длинные (до 28 см) капилляры. После завершения экстракции капилляр продувают воздухом и собирают экстракт в микропробирку.

Экспериментальные параметры, влияющие на мембранную микроэкстракцию в полое волокно, подробно обсуждены в обзорах [50, 51, 54–56]. Эффективность концентрирования аналитов

этим методом зависит от состава мембраны, включая тип полых волокнистых материалов и природу органического растворителя, физико-химических свойств аналитов, таких как коэффициент распределения и значения pK_a , продолжительности экстракции, pH донорной и акцепторной фаз, температуры и солевого состава.

Полые волокна. Выше отмечено, что основная роль полых полимерных материалов заключается в удерживании небольших количеств органического растворителя при быстром перемешивании образца. Чаще всего в ММЭ используют полые полипропиленовое волокно внутренним диаметром 600 мкм, толщиной стенок 200 мкм, размером пор 0.2 мкм и 70%-ной пористостью. Такое полипропиленовое волокно длиной 1 см способно иммобилизовать около 8 мкл растворителя, который распределен в полипропиленовой сетке в виде тонкой пленки толщиной 200 мкм. Значительно реже используют полипропиленовые волокна с другими размерами, а также поливинилидендифторидные или полиэфирсульфоновые волокна, отличающиеся пористостью и толщиной стенок.

Важными факторами, влияющими на эффективность ММЭ, являются пористость и толщина стенок волокон. Пористость волокон влияет на количество иммобилизованного растворителя, а толщина стенок волокна — на продолжительность экстракции: чем толще стенка, тем больше времени требуется для достижения равновесия. Кроме упомянутых выше факторов, на эффективность ММЭ могут влиять и специфические взаимодействия аналитов с материалом волокон.

Природа экстрагента. Выбор растворителя в ММЭ играет определяющую роль для достижения эффективного извлечения. Основными требованиями являются сродство к извлекаемым соединениям, хорошее удерживание в порах мембраны при иммобилизации, несмешиваемость с водой, низкая летучесть и совместимость с методом последующего определения. В двухфазной ММЭ гидрофобных органических соединений этим требованиям удовлетворяют толуол, хлороформ, ксилол. Для повышения эффективности извлечения полярных аналитов с низкими значениями параметра гидрофобности Ханша ($\log P < 2$) используют спирты (1-гептанол, 1-октанол, 1-нонанол и 1-ундеканол) и их смеси с три-*n*-октилфосфиноксидом, трибутилфосфатом, 2-этилгексилфосфорной кислотой или Аликватом-336 (метилтриоктиламмоний хлорид).

Ионные жидкости, которые применяют в ММЭ с 2007 г., имеют ряд преимуществ по сравнению с классическими растворителями — низкую растворимость в воде, высокую термическую и гидролитическую устойчивость, низкую летучесть. В ряде случаев применение ИЖ позволило

не только повысить эффективность экстракции, но и улучшить воспроизводимость результатов. Информацию о применении ИЖ в ММЭ в полые волокно можно найти в обзорах [59–62, 73]. Первые упоминания о применении глубоких эвтетических растворителей в трехфазной ММЭ в полые волокно приведены в обзорах [65, 66].

Солевой состав. В зависимости от природы извлекаемых органических соединений и общего состава объектов анализа добавление соли в анализируемый раствор приводит как к увеличению степени извлечения аналитов из-за эффекта высаливания, так и к ее уменьшению из-за уменьшения скорости диффузии целевых веществ в экстракционный растворитель. Поскольку добавление солей чаще всего приводит к отрицательному результату, в большинстве случаев ММЭ в полые волокно проводят в отсутствие специально вводимых солей.

pH раствора играет важную роль в ММЭ ионизированных органических соединений. При проведении двухфазной ММЭ в анализируемом растворе добавлением HCl или NaOH создают pH, при котором аналиты находятся в недиссоциированной форме. В случае трехфазной ММЭ для создания градиента pH проводят соответствующую корректировку pH донорной и акцепторной фаз. Для кислотных аналитов донорная и акцепторная фазы представляют собой кислотные и основные растворы соответственно. Для основных аналитов донорная и акцепторная фазы представляют собой основные и кислые растворы соответственно.

Продолжительность экстракции и перемешивание. По сравнению с дисперсионной ЖЖМЭ и капельной микроэкстракцией ММЭ в полые волокно отличается большей длительностью, в большинстве случаев время экстракции составляет 30–60 мин. Основной стадией, ограничивающей скорость ММЭ, является массоперенос через слой органического растворителя. Кроме того, на перенос аналитов через иммобилизованный органический растворитель большое влияние оказывает, как уже говорилось, толщина стенок пористого волокна. Для ускорения процесса ММЭ рекомендуют использовать относительно тонкие мембраны и органические растворители с низкой вязкостью, а также проводить экстракцию при перемешивании. Перемешивание раствора усиливает массообмен в водной фазе и, следовательно, уменьшает продолжительность экстракции до достижения термодинамического равновесия. В большинстве работ (около 80%) использовали перемешивание с помощью магнитной мешалки.

Температура неоднозначно влияет на эффективность ММЭ, так как с повышением температуры скорость массообмена аналитов увеличивается, но при этом уменьшаются их коэффициенты

распределения. В зависимости от доминирующего фактора эффективность извлечения либо увеличивается, либо уменьшается. Кроме того, повышение температуры может оказать неблагоприятное влияние на эффективность экстракции из-за испарения органического растворителя, увеличения его растворимости в водной фазе и образования пузырьков воздуха, прилипших к полюму волокну. По этим причинам в большинстве случаев ММЭ в полое волокно проводят при комнатной температуре.

Практическое применение. Благодаря низкому расходу органического растворителя, высоким коэффициентам концентрирования, простоте осуществления и низкой стоимости метод ММЭ в полое волокно широко используют в качестве метода пробоподготовки при анализе различных объектов на содержание органических соединений. Чаще всего ММЭ в полое волокно применяют для группового концентрирования ПАУ и полихлорированных дифенилов, хлор-, фосфор- и сероорганических пестицидов, триазиновых гербицидов, фенолов и феноксиуксусных кислот из объектов окружающей среды, для группового и индивидуального концентрирования различных лекарственных веществ из мочи, плазмы крови и других биологических объектов. В большинстве цитируемых в этой статье обзоров приведены информативные таблицы по применению ММЭ в полое волокно для концентрирования органических соединений из объектов окружающей среды [45–49, 52, 55, 70, 78] и биологических жидкостей [45–50, 52–54, 70, 78, 80, 81, 83, 84]. Кроме того, ММЭ в полое волокно нашла применение при анализе пищевых продуктов [46, 48, 52, 76, 77, 79, 91, 92] и растений [85–88]. Большое число работ посвящено выделению лекарственных веществ [47, 48, 51, 55, 56, 82], пестицидов [51, 90–92], ПАУ [93], амфетаминов [94], косметических УФ-фильтров [95]. С технической точки зрения метод позволяет осуществлять концентрирование с одним и тем же устройством для экстракции как в варианте двухфазной, так и в варианте трехфазной ММЭ. Для экстракции нейтральных органических соединений используют двухфазную систему, а для экстракции ионизированных соединений можно использовать и двух-, и трехфазные системы. В двухфазной ММЭ после концентрирования аналиты находятся в органическом растворителе, что позволяет напрямую вводить концентрат в газовый хроматограф. Напротив, в трехфазном варианте ММЭ концентрат представляет собой водный раствор, который без дополнительной подготовки используют для определения органических соединений методом ВЭЖХ или КЭ. При анализе твердых матриц ММЭ в полое волокно в свободном пространстве комбинируют с ультразвуковой или микроволновой экстракцией органических соединений из

твердых матриц [72]. Особенности сочетания дериватизации и мембранной ММЭ кратко обсуждены в обзорах [54, 96], автоматизации метода посвящены разделы в обзорах [50–52, 55, 97].

* * *

Методы капельной микроэкстракции и мембранной микроэкстракции в полое волокно отвечают большинству требований, предъявляемых к зеленым аналитическим методам. Эти методы характеризуются минимальным количеством используемых растворителей, простотой реализации процесса, низкой стоимостью, высокими коэффициентами концентрирования. Очевидно, что дальнейшее развитие методов будет связано не только с расширением круга экстрагируемых органических соединений и, в частности, биомолекул (аминокислот, гормонов, пептидов и др.), но и с поиском и применением новых экологически безопасных растворителей, таких как ионные жидкости, глубокие эвтектические растворители, растворители с переключаемой гидрофильностью и супрамолекулярные растворители. Тенденции развития КМЭ указывают на то, что в этой области продолжают работы по поиску технических решений, направленных на разработку устройств, повышающих устойчивость капли, на применение этого метода в микрофлюидных устройствах для анализа чрезвычайно малых объемов образцов, на интеграцию КМЭ с микроскопическими методами визуализации целевых аналитов [42]. В области ММЭ в полое волокно большой интерес представляют новые варианты осуществления процесса, позволяющие сократить продолжительность анализа, — электромембранная микроэкстракция в полое волокно [47, 48, 55] и параллельная экстракция с искусственной жидкой мембраной (parallel artificial liquid membrane extraction, PALME) [53]. Общей и до конца не решенной проблемой является разработка автоматизированных систем, позволяющих проводить пробоподготовку и определение в режиме онлайн.

Авторы выражают благодарность Министерству науки и высшего образования Российской Федерации и Совету по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации за финансовую поддержку исследований (проект МД-1448.2021.1.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tang S., Zhang H., Lee H.K. Advances in sample extraction // Anal. Chem. 2016. V. 88. P. 228.
2. Niu Z., Zhang W., Yu C., Zhang J., Wen Y. Recent advances in biological sample preparation methods cou-

- pled with chromatography, spectrometry and electrochemistry analysis techniques // *Trends Anal. Chem.* 2018. V. 102. P. 123.
3. Hansen F.A., Pedersen-Bjergaard S. Emerging extraction strategies in analytical chemistry // *Anal. Chem.* 2020. V. 92. P. 2.
 4. Maciel E.V.S., de Toffoli A.L., Neto E.S., Nazario C.E.D., Lanças F.M. New materials in sample preparation: Recent advances and future trends // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 119. 115633.
 5. Fumes B.H., Silva M.R., Andrade F.N., Nazario C.E.D., Lanças F.M. Recent advances and future trends in new materials for sample preparation // *Trends Anal. Chem.* 2015. V. 71. P. 9.
 6. Pawliszyn J., Pedersen-Bjergaard S. Analytical microextraction: Current status and future trends // *J. Chromatogr. Sci.* 2006. V. 44. P. 291.
 7. Carasek E., Morés L., Merib J. Basic principles, recent trends and future directions of microextraction techniques for the analysis of aqueous environmental samples // *Trends Environ. Anal. Chem.* 2018. V. 19. P. e00060.
 8. Jalili V., Barkhordari A., Norouzzian Baghani A. The role of microextraction techniques in occupational exposure assessment. A review // *Microchem. J.* 2019. V. 150. 104086.
 9. Soares da Silva Burato J., Medina D.A.V., de Toffoli A.L., Maciel E.V.S., Lanças F.M. Recent advances and trends in miniaturized sample preparation techniques // *J. Sep. Sci.* 2020. V. 43. P. 202.
 10. Martins R.O., de Araújo G.L., de Freitas C.S., Silva A.R., Simas R.C., Vaz B.G., Chaves A.R. Miniaturized sample preparation techniques and ambient mass spectrometry as approaches for food residue analysis // *J. Chromatogr. A.* 2021. V. 1640. 461949.
 11. Pena-Pereira F., Bendicho C., Pavlović D.M., Martín-Esteban A., Díaz-Álvarez M., Pan Y., Cooper J., Yang Z., Safarik I., Pospiskova K., Segundo M.A., Psillakis E. Miniaturized analytical methods for determination of environmental contaminants of emerging concern – A review // *Anal. Chim. Acta.* <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.11.040>
 12. Armenta S., Garrigues S., Esteve-Turrillas F.A., Guardia M. Green extraction techniques in green analytical chemistry // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 116. P. 248.
 13. Reyes-Garces N., Gionfriddo E., Gomez-Rios G.A., Alam M.N., Boyaci E., Bojko B., Singh V., Grandy J., Pawliszyn J. Advances in solid phase microextraction and perspective on future directions // *Anal. Chem.* 2018. V. 90. P. 302.
 14. Jalili V., Barkhordari A., Ghiasvand A. A comprehensive look at solid-phase microextraction technique: A review of reviews // *Microchem. J.* 2020. V. 152. 104319.
 15. Campillo N., Gavazov K., Viñas P., Hagarova I., Andruch V. Liquid-phase microextraction: update May 2016 to December 2018 // *Appl. Spectrosc. Rev.* 2019. V. 55. P. 307.
 16. Rutkowska M., Płotka-Wasyłka J., Sajid M., Andruch V. Liquid-phase microextraction: A review of reviews // *Microchem. J.* 2019. V. 149. 103989.
 17. Carabajal M., Teglia C.M., Cerutti S., Culzoni M.J., Goicoechea H.C. Applications of liquid-phase microextraction procedures to complex samples assisted by response surface methodology for optimization // *Microchem. J.* 2020. V. 152. 104436.
 18. Дмитриенко С.Г., Апяри В.В., Толмачева В.В., Горбунова М.В. Дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция органических соединений. Обзор обзоров // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 10. С. 867. (Dmitrienko S.G., Apyari V.V., Tolmacheva V.V., Gorbunova M.V. Dispersive liquid–liquid microextraction of organic compounds: an overview of reviews // *J. Anal. Chem.* 2020. V. 75. № 10. P. 1237.)
 19. Дмитриенко С.Г., Апяри 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. (Dmitrienko S.G., Apyari V.V., Gorbunova M.V., Tolmacheva V.V., Zolotov Yu.A. Homogeneous liquid–liquid microextraction of organic compounds // *J. Anal. Chem.* 2020. V. 75. № 11. P. 1371.)
 20. Pourshamsi T., Amri F., Abniki M. A comprehensive review on application of the syringe in liquid- and solid-phase microextraction methods // *J. Iran. Chem. Soc.* 2021. V. 18. P. 245.
 21. Yamini Y., Reza zadeh M., Seidi S. Liquid-phase microextraction – the different principles and configurations // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 112. P. 264.
 22. Psillakis E., Kalogerakis N. Developments in single-drop microextraction // *Trends Anal. Chem.* 2002. V. 21. P. 54.
 23. Xu L., Basheer C., Lee H.K. Developments in single-drop microextraction // *J. Chromatogr. A.* 2007. V. 1152. P. 184.
 24. Jeannot M.A., Przyjazny A., Kokosa J.M. Single drop microextraction – Development, applications and future trends // *J. Chromatogr. A.* 2010. V. 1217. P. 2326.
 25. Patel K., Mehta P., Sahoo U., Sen A.K., Dhanya B. A single drop micro extraction and future trends // *Int. J. Chem. Tech. Res.* 2010. V. 2. P. 1638.
 26. Pakade Y.B., Tewary D.K. Development and applications of single-drop microextraction for pesticide residue analysis: A review // *J. Sep. Sci.* 2010. V. 33. P. 3683.
 27. Wang Y.-Y., Zhao G.-Y., Chang Q.-Y., Zang X.-H., Wang C., Wang Z. Developments in liquid-phase microextraction method based on solidification of floating organic drop // *Chin. J. Anal. Chem.* 2010. V. 38. P. 1517.
 28. Jain A., Verma K.K. Recent advances in applications of single-drop microextraction: A review // *Anal. Chim. Acta.* 2011. V. 706. P. 37.
 29. Choi K., Kim J., Chung D.S. Single-drop microextraction in bioanalysis // *Bioanalysis.* 2011. V. 3. P. 799.
 30. AlOthman Z.A., Dawod M., Kim J., Chung D.S. Single-drop microextraction as a powerful pretreatment tool for capillary electrophoresis: A review // *Anal. Chim. Acta.* 2012. V. 739. P. 14.
 31. Kocurova L., Balogh I.S., Andruch V. A glance at achievements in the coupling of headspace and direct immersion single-drop microextraction with chro-

- matographic techniques // *J. Sep. Sci.* 2013. V. 36. P. 3758.
32. *Kailasa S.K., Wu H.-F.* Single-drop microextraction for bioanalysis: present and future // *Bioanalysis.* 2013. V. 5. P. 2593.
 33. *Ghambarian M., Yamini Y., Esrafil A.* Liquid-phase microextraction based on solidified floating drops of organic solvents // *Microchim. Acta.* 2013. V. 180. P. 519.
 34. *Kokosa J.M.* Recent trends in using single-drop microextraction and related techniques in green analytical methods // *Trends Anal. Chem.* 2015. V. 71. P. 194.
 35. *Viñas P., Campillo N., Andruch V.* Recent achievements in solidified floating organic drop microextraction // *Trends Anal. Chem.* 2015. V. 68. P. 48.
 36. *Marcinkowski Ł., Pena-Pereira F., Kloskowski A., Namieśnik J.* Opportunities and shortcomings of ionic liquids in single-drop microextraction // *Trends Anal. Chem.* 2015. V. 72. P. 153.
 37. *Tang S., Qi T., Ansah P.D., Fouemina J.C.N., Shen W., Basheer C., Lee H.K.* Single-drop microextraction // *Trends Anal. Chem.* 2018. V. 108. P. 306.
 38. *Havlikova M., Cabala R., Pacakova V., Bursova M., Bosakova Z.* Critical evaluation of microextraction pretreatment techniques – Part 1: Single drop and sorbent based techniques // *J. Sep. Sci.* 2019. V. 42. P. 273.
 39. *Mogaddam M.R.A., Mohebbi A., Pazhohan A., Khodadadeian F., Farajzadeh M.A.* Headspace mode of liquid phase microextraction: A review // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 110. P. 8.
 40. *Jain A., Verma K.K.* Liquid-Phase Extraction / Ch. 15. Single-drop microextraction. / Ed. Poole C.F. Elsevier, 2020, p. 439.
 41. *Delove Teglada I., Qi T., Chen T., Alorku K., Tang S., Shen W., Kong D., Yuan A., Liu J., Lee H.K.* Direct immersion single-drop microextraction of semi-volatile organic compounds in environmental samples: A review // *J. Hazard. Mater.* 2020. V. 393. 122403.
 42. *Kailasa S.K., Koduru J.R., Park T.J., Singhal R.K., Wu H.-F.* Applications of single-drop microextraction in analytical chemistry: A review // *Trends Environ. Anal. Chem.* 2021. V. 29. P. e00113.
 43. *Rasmussen K.E., Pedersen-Bjergaard S.* Developments in hollow fibre-based liquid-phase microextraction // *Trends Anal. Chem.* 2004. V. 23. P. 1.
 44. *Barri T., Jönsson J.-A.* Advances and developments in membrane extraction for gas chromatography: Techniques and applications // *J. Chromatogr. A.* 2008. V. 1186. P. 16.
 45. *Pedersen-Bjergaard S., Rasmussen K.E.* Liquid-phase microextraction with porous hollow fibers, a miniaturized and highly flexible format for liquid–liquid extraction // *J. Chromatogr. A.* 2008. V. 1184. P. 132.
 46. *Lee J., Lee H.K., Rasmussen K.E., Pedersen-Bjergaard S.* Environmental and bioanalytical applications of hollow fiber membrane liquid-phase microextraction: A review // *Anal. Chim. Acta.* 2008. V. 624. P. 253.
 47. *Ghambarian M., Yamini Y., Esrafil A.* Developments in hollow fiber based liquid-phase microextraction: Principles and applications // *Microchim. Acta.* 2012. V. 177. P. 271.
 48. *Bello-Lopez M.A., Ramos-Payan M., Ocana-Gonzalez J.A., Fernandez-Torres R., Callejon-Mochon M.* Analytical applications of hollow fiber liquid phase microextraction (HF-LPME): A review // *Anal. Lett.* 2012. V. 45. P. 804.
 49. *Song L., Hong Z.Y., Jian L.E.* Hollow fiber membrane liquid-phase microextraction technique and its application // *Pharm. Care Res.* 2014. V. 14. P. 355.
 50. *Sharifi V., Abbasi A., Nosrati A.* Application of hollow fiber liquid phase microextraction and dispersive liquid-liquid microextraction techniques in analytical toxicology // *J. Food Drug Anal.* 2016. V. 24. P. 264.
 51. *Alsharif A.M.A., Tan G.-H., Choo Y.-M., Lawal A.* Efficiency of hollow fiber liquid phase microextraction chromatography methods in the separation of organic compounds: A review // *J. Chromatogr. Sci.* 2017. V. 55. P. 378.
 52. *Esrafil A., Baharfar M., Tajik M., Yamini Y., Ghambarian M.* Two-phase hollow fiber liquid-phase microextraction // *Trends Anal. Chem.* 2018. V. 108. P. 314.
 53. *Gjelstad A.* Three-phase hollow fiber liquid-phase microextraction and parallel artificial liquid membrane extraction // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 113. P. 25.
 54. *Venson R., Korb A.S., Cooper G.* A review of the application of hollow-fiber liquid-phase microextraction in bioanalytical methods: A systematic approach with focus on forensic toxicology // *J. Chromatogr. B.* 2019. V. 1108. P. 32.
 55. *Khan W.A., Arain M.B., Yamini Y., Shah N., Kazi T.G., Pedersen-Bjergaard S., Tajik M.* Hollow fiber-based liquid phase microextraction followed by analytical instrumental techniques for quantitative analysis of heavy metal ions and pharmaceuticals // *J. Pharm. Anal.* 2020. V. 10. P. 109.
 56. *Madikizela L.M., Pakade V.E., Ncube S., Tutu H., Chimuka L.* Application of hollow fibre-liquid phase microextraction technique for isolation and pre-concentration of pharmaceuticals in water // *Membranes.* 2020. V. 10. P. 311.
 57. *Крылов В.А., Крылов А.В., Мосягин П.В., Маткивская Ю.О.* Жидкофазное микроэкстракционное концентрирование примесей // *Журн. аналит. химии.* 2011. Т. 66. С. 341. (*Krylov V.A., Krylov A.V., Mosyagin P.V., Matkivskaya Yu.O.* Liquid-phase microextraction preconcentration of impurities // *J. Anal. Chem.* 2011. V. 66. P. 331.)
 58. *Plotka-Wasyłka J., Owczarek K., Namieśnik J.* Modern solutions in the field of microextraction using liquid as a medium of extraction // *Trends Anal. Chem.* 2016. V. 85. P. 46.
 59. *Jalili V., Barkhordari A., Ghiasvand A.* New extraction media in microextraction techniques. A review of reviews // *Microchem. J.* 2020. V. 153. 104386.
 60. *Plotka-Wasyłka J., Rutkowska M., Owczarek K., Tobiaszewski M., Namieśnik J.* Extraction with environmentally friendly solvents // *Trends Anal. Chem.* 2017. V. 91. P. 12.
 61. *Carasek E., Bernardi G., Morelli D., Merib J.* Sustainable green solvents for microextraction techniques: Recent developments and applications // *J. Chromatogr. A.* 2021. V. 1640. 461944.

62. An J., Trujillo-Rodríguez M.J., Pino V., Anderson J.L. Non-conventional solvents in liquid-phase microextraction and aqueous biphasic systems // *J. Chromatogr. A*. 2017. V. 1500. P. 1.
63. Плетнев И.В., Смирнова С.В., Шведене Н.В. Новые направления применения ионных жидкостей в аналитической химии. 1. Жидкостная экстракция // *Журн. аналит. химии*. 2019. Т. 74. С. 483. (Pletnev I.V., Smirnova S.V., Shvedene N.V. New directions in using ionic liquids in analytical chemistry. 1: Liquid-liquid extraction // *J. Anal. Chem.* 2019. V. 74. P. 625.)
64. Sajid M. Magnetic ionic liquids in analytical sample preparation: A literature review // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 113. P. 210.
65. Makos P., Słupek E., Gębicki J. Hydrophobic deep eutectic solvents in microextraction techniques – A review // *Microchem. J.* 2020. V. 152. 104384.
66. Plastiras O.-E., Andreasidou E., Samanidou V. Microextraction techniques with deep eutectic solvents // *Molecules*. 2020. V. 25. P. 6026.
67. Shishov A., Pochivalov A., Nugbienyo L., Andruch V., Bulatov A. Deep eutectic solvents are not only effective extractants // *Trends Anal. Chem.* 2020. V. 129. 115956.
68. Carasek E., Bernardi G., Morelli D., Merib J. Sustainable green solvents for microextraction techniques: Recent developments and applications // *J. Chromatogr. A*. 2021. V. 1640. 461944.
69. Alshana U., Hassan M., Al-Nidawi M., Yilmaz E., Soy-lak M. Switchable-hydrophilicity solvent liquid-liquid microextraction // *Trends Anal. Chem.* 2020. V. 131. 116025.
70. Han D., Row K.H. Trends in liquid-phase microextraction, and its application to environmental and biological samples // *Microchim. Acta*. 2012. V. 176. P. 1.
71. Jarvas G., Guttman A., Miękus N., Bączek T., Jeong S., Chung D.S., Pätoprstý V., Masár M., Hutta M., Datináková V., Foret F. Practical sample pretreatment techniques coupled with capillary electrophoresis for real samples in complex matrices // *Trends Anal. Chem.* 2020. V. 122. 115702.
72. Prosen H. Applications of liquid-phase microextraction in the sample preparation of environmental solid samples // *Molecules*. 2014. V. 19. P. 6776.
73. Kokosa J.M. Selecting an extraction solvent for a greener liquid phase microextraction (LPME) mode-based analytical method // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 118. P. 238.
74. He Y. Recent advances in application of liquid-based micro-extraction: A review // *Chem. Pap.* 2014. V. 68. P. 995.
75. Torres-Padrón M.A., Afonso-Olivares C., Sosa-Ferrera Z., Santana-Rodríguez J.J. Microextraction techniques coupled to liquid chromatography with mass spectrometry for the determination of organic micropollutants in environmental water samples // *Molecules*. 2014. V. 19. P. 10320.
76. Ramos M.A., Pérez L.M.R., Curbelo M.Á.G., Borges J.H. Liquid-phase microextraction applications in food analysis // *J. Chromatogr. A*. 2011. V. 1218. P. 7415.
77. Campillo N., García I.L., Córdoba M.H., Vinas P. Food and beverage applications of liquid-phase microextraction // *Trends Anal. Chem.* 2018. V. 109. P. 116.
78. Yilmaz E., Soy-lak M. Latest trends, green aspects, and innovations in liquid phase based microextraction techniques: A review // *Turk. J. Chem.* 2016. V. 40. P. 868.
79. Chormey D.S., Zaman B.T., Kasa N.A., Bakırdere S. Liquid-phase microextraction strategies and their application in the determination of endocrine disruptive compounds in food samples // *Trends Anal. Chem.* 2020. V. 128. 115917.
80. Ocaña-González J.A., Fernandez-Torres R., Bello-López M.A., Ramos-Payán M. New developments in microextraction techniques in bioanalysis. A review // *Anal. Chim. Acta*. 2016. V. 905. P. 8.
81. He Y., Concheiro-Guisan M. Microextraction sample preparation techniques in forensic analytical toxicology // *Biomed. Chromatogr.* 2019. V. 33. P. e4444.
82. Seidi S., Reza-zadeh M., Yamini Y. Pharmaceutical applications of liquid-phase microextraction // *Trends Anal. Chem.* 2018. V. 108. P. 296.
83. Seidi S., Reza-zadeh M., Alizadeh R. Miniaturized sample preparation methods for saliva analysis // *Bioanalysis*. 2019. V. 11. P. 119.
84. Jalili V., Barkhordari A., Ghiasvand A. Bioanalytical applications of microextraction techniques: A review of reviews // *Chromatographia*. 2020. V. 83. P. 567.
85. Yang C., Wang J., Li D. Microextraction techniques for the determination of volatile and semivolatile organic compounds from plants: A review // *Anal. Chim. Acta*. 2013. V. 799. P. 8.
86. Yan Y., Chen X., Hu S., Bai X. Applications of liquid-phase microextraction techniques in natural product analysis: A review // *J. Chromatogr. A*. 2014. V. 1368. P. 1.
87. Hu S., Chen X., Wang R.-Q., Yang L., Bai X.-H. Natural product applications of liquid-phase microextraction // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 113. P. 340.
88. Liu Y., Fang X., Chen G., Ye Y., Xu J., Ouyang G., Zhu F. Recent development in sample preparation techniques for plant hormone analysis // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 113. P. 224.
89. Pinto M.I., Sontag G., Bernardino R., Noronha J. Pesticides in water and the performance of the liquid-phase microextraction based techniques. A review // *Microchem. J.* 2010. V. 96. P. 225.
90. Farajzadeh M.A., Sorouraddin S.M., Mogaddam M.R.A. Liquid-phase microextraction of pesticides: a review on current methods // *Microchim. Acta*. 2014. V. 181. P. 829.
91. Andraščíková M., Matisová E., Hrouzková S. Liquid-phase microextraction techniques as a sample preparation step for analysis of pesticide residues in food // *Sep. Purif. Rev.* 2015. V. 44. P. 1.
92. Lawal A., Tan G.H., Alsharif A.M.A. Recent advances in analysis of pesticides in food and drink samples using LPME techniques coupled to GC-MS and LC-MS: A review // *J. AOAC Int.* 2016. V. 99. P. 1383.
93. Jalili V., Barkhordari A., Ghiasvand A. Liquid-phase microextraction of polycyclic aromatic hydrocarbons: A review // *Rev. Anal. Chem.* 2020. V. 39. P. 1.

94. *Chalavi S., Asadi S., Nojavan S., Fakhari A.R.* Recent advances in microextraction procedures for determination of amphetamines in biological samples // *Bioanalysis*. 2019. V. 11. P. 437.
95. *Chisvert A., Bened J.L., Salvador A.* Current trends on the determination of organic UV filters in environmental water samples based on microextraction techniques – A review // *Anal. Chim. Acta*. 2018. V. 1034. P. 22.
96. *Sajid M., Płotka-Wasyłka J.* “Green” nature of the process of derivatization in analytical sample preparation // *Trends Anal. Chem.* 2018. V. 102. P. 16.
97. *Kocurova L., Balogh I.S., Andruch V.* Solvent microextraction: A review of recent efforts at automation // *Microchem. J.* 2013. V. 110. P. 599.
98. *Alexovic M., Horstkotte B., Solich P., Sabo J.* Automation of static and dynamic non-dispersive liquid phase microextraction. Part I: Approaches based on extractant drop-, plug-, film- and microflow-formation // *Anal. Chim. Acta*. 2016. V. 906. P. 22.
99. *Vakh K.S., Timofeeva I.I., Bulatov A.V.* Automation of microextraction preconcentration methods based on stepwise injection analysis // *J. Anal. Chem.* 2019. V. 74. № 11. P. 1127.
100. *Pan J., Zhang C., Zhang Z., Li G.* Review of online coupling of sample preparation techniques with liquid chromatography // *Anal. Chim. Acta*. 2014. V. 815. P. 1.
101. *Moreda-Piñeiro J., Moreda-Piñeiro A.* Recent advances in combining microextraction techniques for sample pre-treatment // *Trends Anal. Chem.* 2015. V. 71. P. 265.
102. *Pena-Pereira F., Lavilla I., Bendicho C.* Liquid-phase microextraction approaches combined with atomic detection: A critical review // *Anal. Chim. Acta*. 2010. V. 669. P. 1.
103. *Dadfarnia S., Shabani A.M.H.* Recent developments in liquid phase microextraction for determination of metals: A review // *Anal. Chim. Acta*. 2010. V. 658. P. 107.
104. *Lemos V.A., Oliveira R.V., Lopes dos Santos W.N., Menezes R.M., Santos L.B., Costa Ferreira S.L.* Liquid-phase microextraction associated with flow injection systems for the spectrometric determination of trace elements // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 110. P. 357.
105. *Andruch V., Kocúrová L., Balogh I.S., Škrliková J.* Recent advances in coupling single-drop and dispersive liquid–liquid microextraction with UV–vis spectrophotometry and related detection techniques // *Microchem. J.* 2012. V. 102. P. 1.
106. *Martinis E.M., Berton P., Wuilloud R.G.* Ionic liquid-based microextraction techniques for trace-element analysis // *Trends Anal. Chem.* 2014. V. 60. P. 54.
107. *Soledad N.L.C., Domini C.E., Marcovecchio J.E., Botte S.E.* Latest approaches on green chemistry preconcentration methods for trace metal determination in seawater. A review // *J. Environ. Manag.* 2015. V. 151. P. 44.
108. *Stanisz E., Werner J., Zgoła-Grześkowiak A.* Liquid-phase microextraction techniques based on ionic liquids for preconcentration and determination of metals // *Trends Anal. Chem.* 2014. V. 61. P. 54.
109. *Aguirre M.Á., Baile P., Vidal L., Canals A.* Metal applications of liquid-phase microextraction // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 112. P. 241.
110. *de la Calle I., Pena-Pereira F., Lavilla I., Bendicho C.* Liquid-phase microextraction combined with graphite furnace atomic absorption spectrometry: A review // *Anal. Chim. Acta*. 2016. V. 936. P. 12.