

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Гончаров Никита Олегович

**Магнитная твердофазная экстракция с диспергированием
магнитного сверхсшитого полистирола углекислым газом
для выделения амфениколов и нитроимидазолов
перед их ВЭЖХ-МС/МС-определением**

Специальность 1.4.2. Аналитическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Толмачева Вероника Владимировна

Москва – 2026

СОДЕРЖАНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Некоторые тенденции развития аналитической химии	13
1.2. Экстракционные методы разделения и концентрирования в современной пробоподготовке	15
1.2.1. Диспергирование углекислым газом в микроэкстракционных методах разделения и концентрирования.....	19
1.2.2. Дисперсионная жидкость-жидкостная микроэкстракция.....	20
1.2.3. Дисперсионная жидкость-жидкостная экстракция с диспергированием экстрагента углекислым газом	22
1.2.4. Дисперсионная твердофазная экстракция	28
1.2.5. Магнитная твердофазная экстракция.....	28
1.2.6. Дисперсионная твердофазная экстракция с диспергированием сорбента углекислым газом.....	29
1.2.7. Магнитная твердофазная экстракция с диспергированием сорбента углекислым газом	34
1.3. Сравнение вариантов экстракции без и с диспергированием углекислым газом.....	49
1.4. Формулирование задач исследования	57
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	59
Глава 2. Объекты исследования, аппаратура, методика эксперимента	59
2.1. Исходные вещества и реагенты.....	59
2.2. Объекты исследования	60
2.3. Аппаратура	63
2.4. Методика эксперимента	64
2.5. Условия инструментального анализа	67
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	72
Глава 3. Изучение сорбции на ССПС и МССПС в статических условиях	72
3.1. Сорбция на сверхсшитом полистироле	74
3.2. Сорбция на магнитном сверхсшитом полистироле.....	78
Глава 4. Изучение сорбции на МССПС в условиях МТФЭ-СО ₂	85
4.1. Выбор условий прессования таблеток.....	85
4.2. Влияние природы кислоты.....	88

4.3. Влияние мольного соотношения гидрокарбоната натрия и лимонной кислоты ..	89
4.4. Влияние смачивания таблетки органическим растворителем.....	90
4.5. Влияние массы магнитного сверхсшитого полистирола	92
4.6. Влияние массы таблетки	92
4.7. Влияние объема анализируемого раствора	95
4.8. Сравнение степеней извлечения амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов в вариантах МТФЭ и МТФЭ-СО ₂	96
4.9. Изучение десорбции амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов	97
Глава 5. Методики определения в реальных объектах	98
5.1. Определение амфениколов в мёде	99
5.2. Определение амфениколов в молоке	101
5.3. Определение нитроимидазолов и их метаболитов в мёде	103
Глава 6. Многокомпонентное определение 55 ветеринарных лекарственных веществ в речной воде.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ.....	119
СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	121

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

C_{lim} – предел определения, мкг/мл.

C_{min} – предел обнаружения, мкг/мл;

psi – 1 фунт на квадратный дюйм;

R – степень извлечения, %;

s_r – относительное стандартное среднеквадратичное отклонение;

ААС – атомно-абсорбционная спектрометрия;

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ГХ – газовая хроматография;

ГЭР – глубокий эвтектический растворитель;

ДЖЖМЭ – дисперсионная жидкость-жидкостная микроэкстракция;

ДМД – диодно-матричный детектор;

ДТФЭ – дисперсионная твердофазная экстракция;

ДТФЭ-СО₂ – дисперсионная твердофазная экстракция с диспергированием сорбента углекислым газом;

ЖЖМЭ – жидкость-жидкостная микроэкстракция;

ЖЖЭ – жидкость-жидкостная экстракция;

ЖЖЭ-СО₂ – дисперсионная жидкость-жидкостная микроэкстракция с диспергированием экстрагента углекислым газом;

ЖХ – жидкостная хроматография;

ИСП – индуктивно связанная плазма;

МДУ – максимально допустимый уровень;

ММР – мониторинг множественных реакций;

МНЧ – магнитные наночастицы;

МС – масс-спектрометрический детектор;

МС/МС – масс-спектрометрический 3Q детектор;

МССПС – магнитный сверхсшитый полистирол;

МТФЭ – магнитная твердофазная экстракция;

МТФЭ-СО₂ – магнитная твердофазная экстракция с диспергированием сорбента углекислым газом;

МЭ – матричный эффект;

ОФ – обращённо-фазовая;

ПД – потенциал декластеризации;

ССПС – сверхсшитый полистирол;

ТФМЭ – твердофазная микроэкстракция;

ТФЭ – твердофазная экстракция;

ТФЭ-СО₂ – твердофазная экстракция с диспергированием сорбента углекислым газом;

УВЭЖХ – ультравысокоэффективная жидкостная хроматография;

УЗ-ванна – ультразвуковая ванна;

УФ – ультрафиолетовый детектор;

ФЛД – флуориметрический детектор;

ЭДТА-Na₂ – динатриевая соль этилендиаминтетраукусной кислоты;

ЭЗД – детектор электронного захвата;

ЭС – энергия соударения.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Пробоподготовка является наиболее сложной и трудоемкой стадией аналитического цикла, на выполнение которой зачастую уходит большая часть времени всего анализа. Поэтому в настоящее время идет активный поиск новых подходов, которые позволяют снизить временные и материальные затраты, улучшить аналитические характеристики методик, а также уменьшить негативное воздействие, связанное с реализацией аналитической процедуры, на окружающую среду и человека.

В этой связи выгодно выделяется метод пробоподготовки, в англоязычной литературе получивший название «effervescence-assisted microextraction». Он основан на химическом диспергировании сорбента или экстрагента углекислым газом и, как правило, реализуется с использованием «шипучих» таблеток. Его выгодно отличает отсутствие необходимости использования перемешивающих устройств, упрощение схемы анализа и его ускорение, дешевизна и доступность. Диспергирование углекислым газом универсально и может использоваться как в жидкостной, так и в твердофазной экстракции.

Наибольший интерес в данном методе представляют магнитные сорбенты, так как они позволяют сочетать эффективность диспергирования с легкостью отделения твердой фазы от раствора. Такой вариант магнитной твердофазной экстракции (МТФЭ) получил в англоязычной литературе название magnetic effervescent tablet microextraction или effervescence-assisted magnetic dispersive solid-phase extraction, что на русский перевели как “микроэкстракция магнитными шипучими таблетками” или “магнитная твердофазная экстракция с диспергированием сорбента углекислым газом” (МТФЭ-СО₂), соответственно. На сегодняшний день существует не так много работ, посвящённых подобному подходу к пробоподготовке. В качестве сорбентов зачастую используют магнитные наночастицы, функционализированные ионными жидкостями. Мало сведений о применении метода МТФЭ-СО₂ для пробоподготовки сложных объектов, таких как пищевые продукты; в частности, нет работ, посвященных выделению ветеринарных антибиотиков. Между тем задача их определения в таких объектах стоит весьма остро, что во многом связано с глобальной

проблемой развития антибиотикорезистентности, представляющей значительную опасность для здоровья человека. Актуально расширение круга используемых магнитных сорбентов и определяемых с применением МТФЭ-СО₂ веществ, а также разработка подходов к многокомпонентному выделению приоритетных аналитов с применением данного варианта пробоподготовки.

Цель работы состояла в поиске новых подходов к многокомпонентному выделению амфениколов, нитроимидазолов и некоторых других ветеринарных антибиотиков из молока, меда и речных вод, основанных на МТФЭ-СО₂, перед их ВЭЖХ-МС/МС определением.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести оценку возможности использования магнитного сверхсшитого полистирола (МССПС) в методе МТФЭ-СО₂, для чего необходимо выбрать условия получения шипучих таблеток, включающих в свой состав магнитный сорбент.

2. На примере амфениколов и нитроимидазолов выявить основные факторы, влияющие на степень извлечения антибиотиков в методе МТФЭ-СО₂; изучить особенности их сорбции в зависимости от состава шипучей таблетки, природы сорбатов, объема анализируемого раствора; сравнить эффективность выделения этих антибиотиков методом МТФЭ-СО₂ с классическим вариантом МТФЭ.

3. Разработать новые варианты пробоподготовки пищевых продуктов с использованием шипучих таблеток, содержащих магнитный сверхсшитый полистирол, для выделения амфениколов и нитроимидазолов методом МТФЭ-СО₂ в сочетании с ВЭЖХ-МС/МС определением, а также провести валидацию разработанных методик.

4. Разработать способ многокомпонентного выделения ветеринарных лекарственных веществ методом МТФЭ-СО₂ из речных вод в сочетании с ВЭЖХ-МС/МС определением.

Научная новизна.

1. Показано, что магнитный сорбент на основе сверхсшитого полистирола (ССПС) пригоден к использованию в варианте пробоподготовки методом магнитной твердофазной экстракции с диспергированием сорбента углекислым газом.

2. Разработан способ получения шипучих таблеток, содержащих магнитный ССПС и эффервесцентные реагенты, в качестве которых выбраны гидрокарбонат натрия и лимонная кислота; подобран их состав для эффективного использования в решаемых задачах.

3. Показано, что шипучие таблетки, содержащие магнитный ССПС, можно использовать в методе МТФЭ-СО₂ для количественного выделения амфениколов и нитроимидазолов из водных растворов; выявлены основные факторы, влияющие на этот процесс.

4. Показано, что метод МТФЭ-СО₂ с использованием таблеток, содержащих МССПС, гидрокарбонат натрия и лимонную кислоту, применим для группового выделения амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов из экстрактов меда и молока перед их дальнейшим определением методом ВЭЖХ-МС/МС.

5. Обоснован подход к скринингу речных вод на содержание антибиотиков, основанный на их многокомпонентном выделении и концентрировании методом МТФЭ-СО₂ и дальнейшем их определении методом ВЭЖХ-МС/МС.

Практическая значимость.

1. Предложены составы шипучих таблеток, содержащих МССПС, для реализации экспрессной и простой пробоподготовки меда, молока и речной воды с применением МТФЭ-СО₂.

2. Определены условия для количественного выделения амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов из меда и молока в случае первых и меда в случае вторых, а также их мультиклассового выделения вместе с другими

антибиотиками из речных вод с применением шипучих таблеток, содержащих МССПС, для дальнейшего определения аналитов методом ВЭЖХ-МС/МС.

3. Разработаны и валидированы методики ВЭЖХ-МС/МС определения тиамфеникола, флорфеникола и хлорамфеникола в мёде и молоке после пробоподготовки методом МТФЭ-СО₂ с использованием шипучих таблеток, содержащих МССПС. Предложенные методики позволяют определять амфениколы на уровнях ниже МДУ (C_{lim} находится в диапазоне от 0.3 до 1 мкг/кг в случае мёда и 0.02-0.05 мкг/кг в случае молока).

4. Разработана и валидирована методика ВЭЖХ-МС/МС определения диметридазола, гидроксидиметридазола, ипронидазола, гидроксиипронидазола, метронидазола, гидроксиметронидазола, ронидазола, орнидазола, тернидазола и тинидазола в меде после пробоподготовки методом МТФЭ-СО₂ с использованием шипучих таблеток, содержащих МССПС. Предложенная методика позволяет определять нитроимидазолы и их метаболиты на уровнях ниже МДУ (C_{lim} находится в диапазоне от 0.3 до 1 мкг/кг).

5. Разработана и валидирована методика многокомпонентного выделения с последующим ВЭЖХ-МС/МС определением 55 ветеринарных лекарственных веществ 9 классов (4 амфеникола, 9 β -лактамов, 1 диаминопиридин, 3 линкозамида, 9 макролидов, 9 нитроимидазолов, 2 плевомутилина, 12 сульфаниламидов, 6 хинолонов) в речных водах после их выделения методом МТФЭ-СО₂, позволяющая определять эти соединения на уровне 0.012–0.2 мкг/л. Методика апробирована при анализе вод трех рек.

Положения, выносимые на защиту

1. Универсальность сорбционных свойств по отношению к определяемым ветеринарным лекарственным веществам и простота отделения от раствора МССПС позволяют обосновать возможность его применения в качестве эффективного сорбционного материала в методе МТФЭ-СО₂.

2. Способ получения эффервесцентных таблеток для МТФЭ-СО₂, содержащих МССПС, диспергирующие реагенты (гидрокарбонат натрия и лимонную кислоту), а также связующие компоненты, позволяет получать

удобную в использовании и обладающую требуемыми эксплуатационными характеристиками форму сорбента для метода МТФЭ-СО₂.

3. Применение диспергирования углекислым газом позволяет достичь количественного извлечения амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов на МССПС из водных растворов и экстрактов продуктов питания.

4. Варьирование состава шипучих таблеток, содержащих МССПС, позволяет модифицировать МТФЭ-СО₂ для выделения амфениколов и нитроимидазолов из меда или молока, а сочетание предложенных методик выделения с ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием позволяет определять эти антибиотики на уровне 0.3–1 мкг/кг в меде и 0.02–0.05 мкг/кг в молоке соответственно.

5. Экспрессный подход к одновременному многокомпонентному выделению методом МТФЭ-СО₂ 55 антибиотиков девяти различных классов из речных вод в сочетании с ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием обладает высокой чувствительностью (сотые-десятые доли мкг/мл) и перспективен для проведения пробоподготовки в полевых условиях.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов подтверждается применением современного аналитического оборудования (в том числе хромато-масс-спектрометрического), осуществлением обработки полученных результатов методами математической статистики, проверкой правильности результатов методом «введено-найдено».

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.2. Аналитическая химия по областям исследований: методы химического анализа (химические, физико-химические, атомная и молекулярная спектроскопия, хроматография, рентгеновская спектроскопия, масс-спектрометрия, ядерно-физические методы и др.); теория и практика пробоотбора и пробоподготовки в аналитической химии; анализ органических веществ и материалов; анализ пищевых продуктов; анализ объектов окружающей среды.

Апробация результатов исследования. Результаты работы представлены на 9 всероссийских и международных конференциях (3 устных и

6 стендовых докладов): XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, Россия, 2019); VI Всероссийский симпозиум «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием (Краснодар, Россия, 2021); Международный молодежный научный форум «Ломоносов-2022» (Москва, Россия, 2022)); IV Съезд аналитиков России (Москва, Россия, 2022); XXX Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов-2023" (Москва, Россия, 2023); XXXI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых “Ломоносов-2024” (Москва, Россия, 2024); 53rd International symposium on high performance liquid phase separations and related techniques (Далянь, Китай, 2024); XIII всероссийская конференция по анализу объектов окружающей среды «ЭКОАНАЛИТИКА — 2025» (Санкт-Петербург, Россия, 2025); VII всероссийский симпозиум с международным участием «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» (Краснодар, Россия, 2025).

Публикации. По материалам работы опубликовано 4 печатных работы, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности отрасли наук.

Личный вклад автора заключается в постановке цели и задач исследования, поиске и систематизации литературных данных по теме работы, постановке и проведении экспериментов, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке к публикации результатов исследований, представлении полученных результатов на конференциях, формулировании научных положений, выносимых на защиту, и выводов. Представленные результаты получены лично автором, под его руководством или в сотрудничестве с коллегами. Во всех опубликованных работах вклад автора является определяющим. В выполнении отдельных разделов работы принимали участие студенты Арсентьева Е.К., Бирюкова М.А. и Лазаревич Т.В., у которых автор был соруководителем курсовых и дипломной работы. Синтез магнитного ССПС осуществляли по методике, разработанной к.х.н., Толмачевой В.В. Помощь в получении и обработке данных при использовании

масс-спектрометрических детекторов оказана к.х.н., с.н.с. А.О. Мелехиным (ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных»).

Структура и объём работы. Работа имеет следующую структуру: сокращения и обозначения, введение, обзор литературы, экспериментальная часть (1 глава), результаты и их обсуждение (4 главы), заключение, выводы, список цитируемой литературы. Материал изложен на 135 страницах машинописного текста, содержит 32 рисунка, 35 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 188 наименований.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Некоторые тенденции развития аналитической химии

Концепции защиты окружающей среды и устойчивого развития уже достаточно давно проникла в промышленность, медицину, биологию и многие другие сферы [1]. Аналитическая химия не стала исключением. За возможность быстро, селективно и чувствительно определять различные вещества часто приходится расплачиваться стоимостью и экологичностью. Высокие энергозатраты, использование токсичных реагентов и растворителей, далеко не всегда безопасные отходы анализа [2] – лишь малая часть проблем, с которыми может сталкиваться химик-аналитик. Первые шаги в сторону более дружелюбной к окружающей среде химии были сделаны ещё в 1987 году [2]. В докладе Брунтланд («Наше общее будущее») была сформирована концепция устойчивого развития [3], что послужило толчком для развития экологической химии. Вскоре после этого возникли концепции чистой аналитической химии 1994 года [1] и экологически чистой аналитической химии 1995 года [1, 2]. Они сфокусировали внимание на введении в практику новых чистых аналитических методов и более эффективных подходов к утилизации отходов [2]. Всё это послужило фундаментом для формирования основных представлений «зелёной» химии. В 1998 году П.Т. Анастас и Д.Ч. Уорнер заложили её теоретический базис в виде «12 принципов». Хотя их работа в основном охватывала технологические аспекты химии для крупномасштабных производств, предложенные идеи нашли широкий отклик в рамках аналитического сообщества [4]. В 1999 году возник термин «зелёная» аналитическая химия. На тот момент чистые и экологически безопасные методы ещё не были повсеместно распространены, так что формирование полноценной концепции произошло позже [2]. В 2013 году А. Галушка с соавторами сформулировали «12 принципов зелёной аналитической химии» [5]. Для оценки с этой точки зрения на сегодняшний день разработано в общей сложности 16 метрик [1] (рис. 1, зелёный). Их основным недостатком является то, что, хотя они и позволяют оценивать методы с точки зрения «зелёности», при этом не учитывают другие

важные аналитические и практические аспекты, что не позволяет сравнивать разные варианты химического анализа между собой без предварительного отбора данных [5]. Дальнейший виток развития концепций произошёл в 2019 году, когда П.М. Новак с соавторами предложили RGB-модель. Она позволяла помимо «зелёной» составляющей учитывать также продуктивность и практическую эффективность («синюю»), а также аналитические параметры («красную») [5, 6]. В 2021 году на её основе те же авторы сформировали «12 принципов «белой» химии». Они объединили в себе принципы «зелёной» химии с «синими» (практическими) и «красными» (метрологическими) параметрами [5]. Впоследствии, вдохновлённые новой концепцией, начали появляться как новые метрики, так и подходы для их сравнения между собой [7] (рис. 1, серый).

В 2024 году предложили концепцию циклической аналитической химии, в рамках которой предлагался переход к замкнутому ресурсоэффективному и безотходному аналитическому циклу. В 2025 году её объединение с принципами «зелёной» химии и концепцией устойчивого развития породило концепцию развития устойчивой аналитической химии.

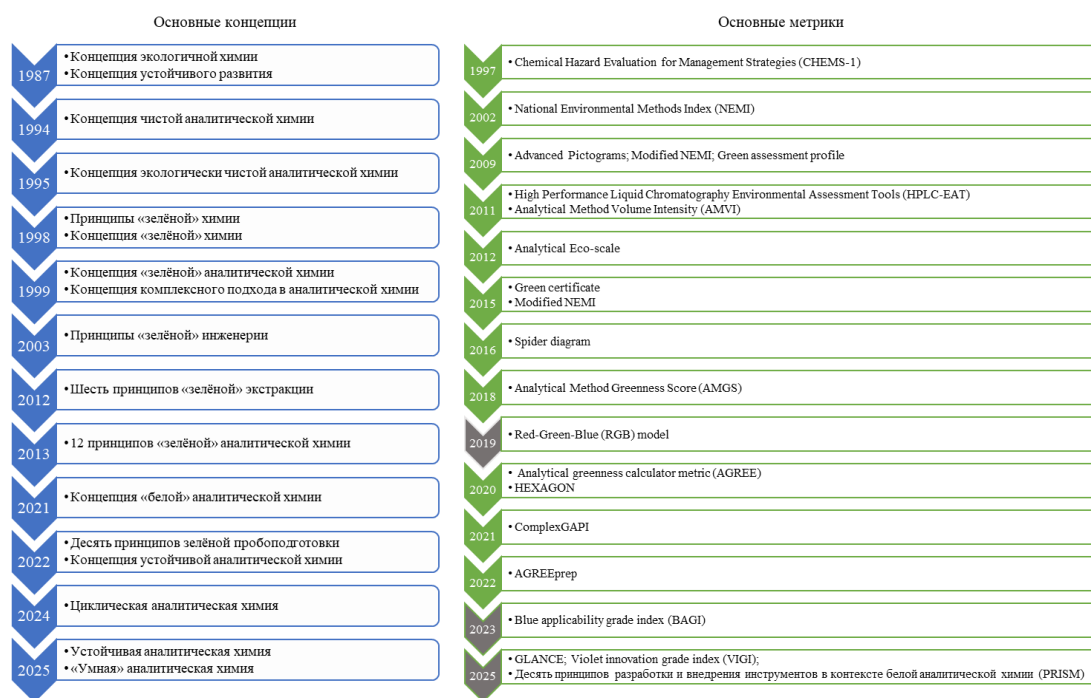


Рис. 1. Основные концепции развития и метрики аналитической химии в хронологическом порядке.

Она демонстрирует более широкую и долгосрочную перспективу развития и при этом учитывает полный жизненный цикл аналитических процессов, экономические и социальные факторы [2, 8]. Последней на сегодняшний день появилась «умная» аналитическая химия. Она объединяет в себе «зелёность», «белость» и «устойчивость», а также имплементирует использование искусственного интеллекта и отдельное внимание уделяет автоматизации и миниатюризации процессов [8].

Несмотря на обилие современных концепций развития аналитической химии в целом и подходов к разносторонней оценке реализуемых методов анализа в частности, важно не забывать о специфике и сложности задач, стоящих перед химиком-аналитиком. К примеру, в диагностической медицинской химии применяют иммунохимические методы анализа. Для них характерны высокая специфичность, селективность, точность и экспрессность, которые крайне важны при оценке здоровья человека и правильной постановке диагноза. Однако, помимо этого, важно, чтобы данные методы были просты в использовании, чувствительны и устойчивы во времени, с чем связаны основные сложности их применения и разработки [9]. Если же говорить об определении загрязняющих веществ в объектах окружающей среды или продуктах питания, часто требуются более универсальные методики, позволяющие одновременно определять разные классы соединений, при этом упрощение процедуры пробоподготовки и скорость анализа также являются важными факторами. Таким образом, несмотря на большое разнообразие существующих метрик и концепций всё сводится к разработке простых и быстрых методик анализа, отвечающих современным требованиям к их реализации, а также позволяющих снизить негативное влияние на окружающую среду.

1.2. Экстракционные методы разделения и концентрирования в современной пробоподготовке

Продовольственная безопасность является одним из главных направлений обеспечения национальной безопасности страны в долгосрочном периоде, фактором сохранения её государственности и суверенитета, важнейшей

составляющей социально-экономической политики, а также необходимым условием реализации стратегического национального приоритета – повышения качества жизни российских граждан путём гарантирования высоких стандартов жизнеобеспечения [10]. Она направлена не только на осуществление доступности продовольствия, но также и на контроль его качества и безопасности. Лекарственные вещества, используемые для профилактики и лечения заболеваний животных, а также для стимуляции их роста, могут как в изначальном виде, так и в виде метаболитов оставаться в пищевых продуктах. Это, наряду с возможностью загрязнения сточных вод, представляет серьёзную опасность для человека, с одной стороны, подкрепляя тенденцию возникновения антибиотикорезистентности у патогенных микроорганизмов, а с другой, оказывая негативное влияние на здоровье и стимулируя возникновение серьёзных заболеваний.

Сложность определения подобного рода аналитов складывается из комплексного состава матриц, широкого многообразия классов определяемых соединений и их низкого содержания. По этой причине необходимо использовать эффективный вариант пробоподготовки перед их определением. Среди всех этапов химического анализа именно эта стадия приводит к наибольшим временным и трудовым затратам [11 – 13]. Современные тенденции развития аналитической химии связаны со снижением временных и материальных затрат, повышением аналитических характеристик методов, а также улучшением экологичности [14, 15]. Для пробоподготовки это выражается в минимизации потребления энергии, объединении разных этапов анализа в один, использовании нетоксичных реагентов и растворителей, а также поиске более эффективных способов извлечения аналитов и отделения их от матриц.

Пробоподготовка играет значительную роль в химическом анализе. Её используют для концентрирования, устранения мешающего влияния матрицы, а также для перевода аналитов в пригодные для дальнейшего исследования формы [16, 17]. От корректного выполнения данной стадии анализа и эффективности извлечения исследуемых аналитов во многом зависит точность и достоверность результатов, особенно для веществ, находящихся в следовых

количествах. Часто процесс пробоподготовки является многоступенчатым. На каждом этапе возможны потери и внесение нежелательных примесей, что может приводить к возникновению промахов и увеличению суммарной погрешности всего анализа [16]. По итогу на пробоподготовку приходится примерно треть всех экспериментальных ошибок [12, 13].

Экстракционные методы разделения и концентрирования занимают особое место среди вариантов пробоподготовки в аналитической практике. Возможность выбора оптимальных условий (рН раствора, температуры и др.) и широкий круг экстрагентов и сорбентов позволяют сочетать универсальность с селективностью при определении аналитов разной природы [18]. Зачастую подобные методы пригодны для извлечения как макро-, так и микрокомпонентов, индивидуального и группового концентрирования, а также обладают высокой экспрессностью и совместимы с широким кругом методов определения. За последние два десятилетия произошло их бурное развитие в соответствии с современными концепциями аналитической химии [19].

Отдельно хотелось бы отметить появившийся относительно недавно вариант экстракционного метода с химическим диспергированием сорбента или экстрагента углекислым газом. Его выгодно отличает отсутствие необходимости использования перемешивающих устройств, упрощение схемы анализа и его ускорение, а также возможность использования магнитных сорбентов. Поиск статей, посвящённых данной тематике, осуществлялся в системах Science Direct, elibrary, Google Scholar по словосочетаниям: ("effervescent tablet" OR "effervescence-assisted" OR "tablet-assisted") AND "dispersive liquid-liquid" (AND "magnetic"); ("effervescent tablet" OR "effervescence-assisted" OR "tablet-assisted") AND ("solid-phase extraction" OR "solid-phase microextraction") (AND "magnetic"). По результатам поиска было найдено 122 исследовательских статьи по ЖЖЭ-СО₂ и 44 по ТФЭ-СО₂, из них 25 и 28 соответственно относились к магнитному варианту метода. Сравнительно небольшое количество статей обусловлено недавним появлением данного подхода к пробоподготовке, в то же время заметно и увеличение интереса научного сообщества, исходя из увеличения количества работ со временем (рис. 2а). Обзорных статей,

содержащих информацию про ЖЖЭ-СО₂, насчитывается 135, из них лишь в 37 представлен хотя бы один отдельный раздел, посвященный методу с диспергированием углекислым газом, при этом в 16 из них содержится информация про магнитный вариант метода. Для ТФЭ-СО₂ на сегодняшний день насчитывается 35 обзорных статей, при этом лишь в 9 из них присутствует хотя бы один раздел, посвящённый методу, при этом лишь в 5 из них содержится информация про магнитный вариант метода. Как видно из представленных гистограмм (рис. 2а,б), несмотря на относительно небольшое общее число статей, замечен растущий интерес к данной тематике в научном сообществе.

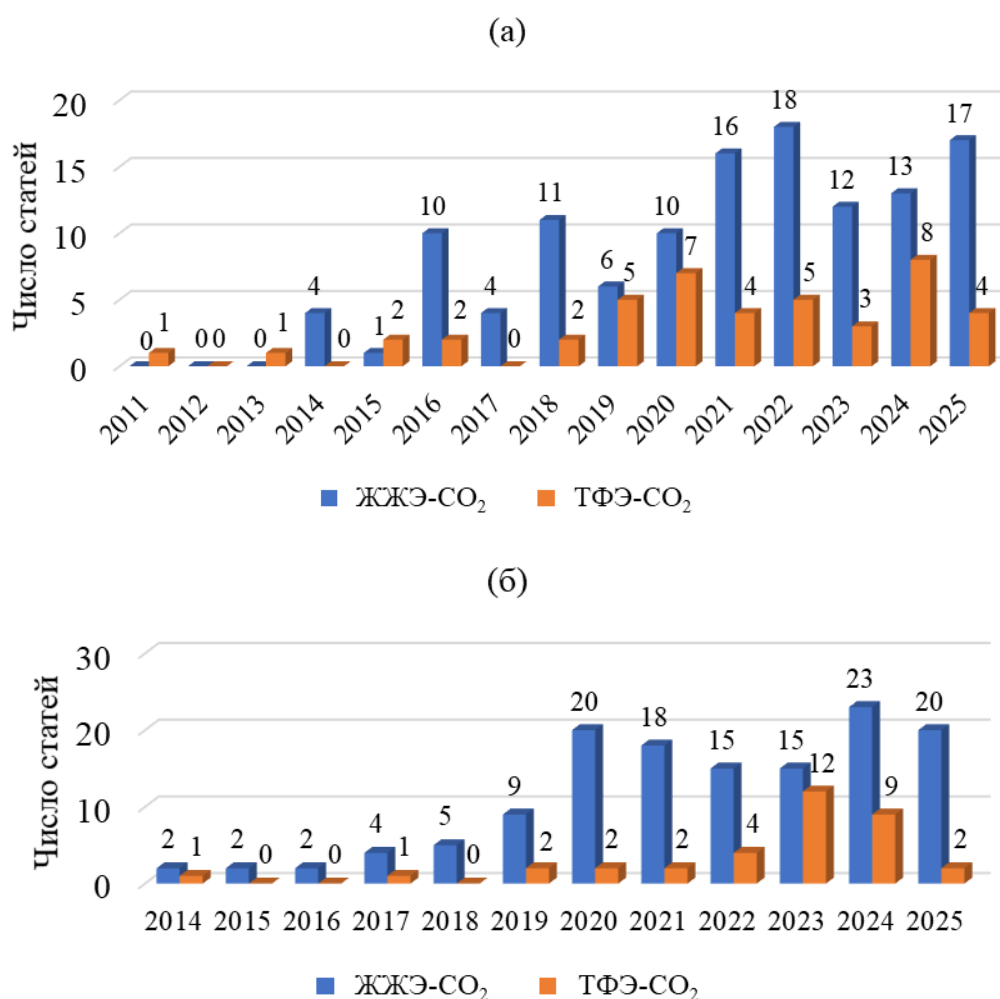


Рис. 2. Изменение количества исследовательских (а) и обзорных статей с разделом или упоминанием (б) диспергирования углекислым газом по годам.

1.2.1. Диспергирование углекислым газом в микроэкстракционных методах разделения и концентрирования

В рамках современных концепций аналитической химии с целью преодоления недостатков классических экстракционных методов пробоподготовки получили распространение миниатюаризированные и более экспрессные микроэкстракционные подходы [20, 21]. В жидкость-жидкостной микроэкстракции (ЖЖМЭ), например, используются меньшие объёмы растворителей (менее 100 мкл растворителя на несколько миллилитров водной фазы [22]), а предпочтение отдаётся «зелёным» экстрагентам. На эффективность микроэкстракции значительное влияние оказывает кинетика процесса. Вследствие большой разницы объёмов экстрагирующей фазы и раствора аналита именно от площади контакта их фаз во многом зависит скорость достижения равновесия массопереноса [23, 24]. По этой причине в ЖЖМЭ крайне важно эффективное диспергирование, позволяющее распределять фазу экстрагента в виде мельчайших капель [25]. Для достижения подобного эффекта используют как физическое диспергирование с использованием внешней энергии за счёт встряхивания [26], различных устройств (специальные перемешивающие устройства [27, 28], устройства для вихревого перемешивания [29]) и внешнего излучения (ультразвукового [30, 31], микроволнового [32, 33]), так и химическое [34]. В классическом варианте для последнего используют диспергент (часто ацетонитрил или метанол) [20]. Его смешивают с экстрагентом и затем вводят в анализируемую пробу. За счёт возможности смешиваться и с водной фазой диспергент растворяется, а гидрофобный экстрагент образует эмульсию, значительно увеличивая скорость экстракционного извлечения. Однако при использовании диспергента может увеличиваться растворимость аналитов в водной фазе, что негативно сказывается на степенях извлечения. Подобных негативных сторон не имеет предложенный в 2011 году метод диспергирования углекислым газом [35]. В его основе находится использование химической реакции между диспергирующими реагентами (карбонатом или гидрокарбонатом натрия и кислотой), приводящей к бурному выделению углекислого газа. Уже в 2014 году он нашёл применение

и в рамках ЖЖМЭ для выделения гербицидов из вод [36]. В зависимости от способа осуществления ЖЖМЭ выделяют гомогенную [37], мицеллярную [38], капельную [39], мембранную [40], и дисперсионную [20] микроэкстракцию.

В твердофазной микроэкстракции (ТФМЭ) площадь контакта фаз напрямую связана с размером частиц сорбента. Она закономерно возрастает с их уменьшением. В классической твердофазной экстракции, как и в системах с упакованным сорбентом, однако, это связано со значительным ростом противодавления. На извлечение аналита в таком случае могут оказывать существенное негативное влияние и компоненты матрицы за счёт конкуренции за активные сорбционные центры [25]. В случае с системами, покрытыми сорбентом, возникают сложности, связанные с необходимостью наличия подходящего материала для нанесения слоя сорбента, сложностью процесса его получения, хрупкостью и долговечностью [41]. Системы с диспергированием сорбента лишены подобных недостатков. Эффективность извлечения аналитов, а также время достижения сорбционного равновесия в таком случае во многом зависит от стадии диспергирования сорбента в анализируемом растворе. [23]. Аналогично ЖЖМЭ для перемешивания используют как источники внешней энергии (вихревое перемешивание [42], ультразвуковое воздействие [43]), так и химические (добавление органического растворителя-диспергента, например, ацетонитрила или метанола [44]). Ко второму типу можно также отнести методы микроэкстракции с диспергированием сорбента углекислым газом [23].

1.2.2. Дисперсионная жидкость-жидкостная микроэкстракция

Дисперсионную жидкость-жидкостную микроэкстракцию (ДЖЖМЭ) впервые использовали для определения органических соединений в воде ещё в 2006 году [45]. Этот метод отличает простота, экспрессность, дешевизна и экологичность по сравнению с классической экстракцией органическим растворителем [20, 22]. В основе ДЖЖМЭ лежит извлечение аналитов микроэмульсией экстрагента [18, 20]. При диспергировании в исследуемом растворе образуются многочисленные капли экстрагента (10-100 мкм), что приводит к значительному увеличению поверхности массообмена (в 10^4 – 10^5 раз) [20], и, как следствие, к повышенным в сравнении с большинством

методов ЖЖМЭ степеням извлечения и достижению равновесия в течение нескольких минут [18, 20, 23]. Выбор природы экстрагента (традиционные растворители, растворители низкой плотности, затвердевшая органическая капля, ионные жидкости, глубокие эвтектики), а также варианта диспергирования оказывает решающее влияние на эффективность извлечения аналитов [18, 20]. Классический вариант с ручным перемешиванием и использованием диспергатора обладал рядом существенных недостатков, к которым относятся как использование достаточно больших объёмов диспергатора, так и повышение растворимости аналитов в результате его растворения [18, 20]. По этой причине достаточно быстро получили развитие альтернативные подходы, уменьшающие или исключаящие влияние диспергатора на процесс пробоподготовки [23]. Одним из вариантов являлось использование физического диспергирования для получения эмульсии за счёт использования перемешивающих устройств или внешнего излучения. В 2008 году было предложено использовать УЗ излучение [18, 20, 46]. Диспергирование экстрагента происходит за счёт кавитации. По сравнению с ручным встряхиванием образуются более мелкие капли экстрагента [18, 20]. Однако, кавитация может приводить к деструкции аналитов из-за локального перегрева и общему нагреву пробы [41]. Кроме того, в данном случае крайне важна равномерность распределения УЗ волн, что не всегда достижимо [47]. Для преодоления данных недостатков и ещё большей интенсификации диспергирования в 2010 году был предложен вариант с вихревым перемешиванием [29]. Оно осуществляется за счёт лабораторных вихревых смесителей (2500-3200 об./мин) и основано на возникновении турбулентности при быстром вращении жидкости. Получаемая таким образом мелкодисперсная эмульсия экстрагента менее стабильна, чем при использовании ультразвука [18, 20]. В 2012 году предложили более простую альтернативу, в которой для перемешивания раствора использовали многократное прокачивание шприцем [18, 20, 48]. Такой подход позволяет лучше извлекать аналиты и не предполагает применения диспергента или перемешивающих устройств [18, 20, 27, 48].

1.2.3. Дисперсионная жидкость-жидкостная экстракция с диспергированием экстрагента углекислым газом

Альтернативным направлением является использование газа для диспергирования экстрагента. Его могут как просто пропускать через анализируемый раствор [49], использовать в варианте «fizzy extraction» [50, 51, 52], так и в варианте с химическим диспергированием углекислым газом [53]. Последний вариант ДЖЖМЭ (ДЖЖМЭ- CO_2) предложили в 2014 году. К его достоинствам можно отнести отсутствие дополнительного оборудования и внешних источников энергии на этапе выделения аналитов. Первый разработанный вариант ДЖЖМЭ- CO_2 включал в себя добавление экстрагента (1-октанол), смешанного с уксусной кислотой и магнитными наночастицами Fe_3O_4 , в раствор образца, содержащий карбонат натрия при помощи шприца (рис. 3). Отделение экстрагента осуществляли магнитной сепарацией после окончания выделения углекислого газа [36].

Впоследствии подход ДЖЖМЭ- CO_2 чаще реализовывался с применением шипучих таблеток. Зачастую они состоят из спрессованного гидрокарбоната или карбоната натрия, твёрдой органической кислоты и экстрагента в виде жидкости или жидкости, нанесённой на МНЧ [54 – 68].



Рис. 3. Схема проведения ДЖЖМЭ- CO_2 , представленная в первой работе посвященной данному методу [36].

Однако в конкретных случаях их состав может варьироваться. Иногда к таблеткам могут добавлять связующие компоненты для улучшения механической устойчивости [22], соли для увеличения ионной силы [69], крахмал для уменьшения гигроскопичности [58]. При выделении аналитов из кислых растворов в состав таблеток может не входить кислота [58, 70, 71]. В качестве экстрагентов в подобном подходе используют как классические 1-додеканол [55, 71], 1-ундеканол [56, 57, 70], дихлорметан [72], толуол [73, 74], хлорбензол [75], хлороформ [76], так и более «зелёные» альтернативы – растворители с переключаемой гидрофильностью [77 – 83], ионные жидкости (ИЖ), глубокие эвтектические растворители (ГЭР) [84 – 92]. Последние два класса часто используют в комбинации с МНЧ, что позволяет отказаться от центрифугирования за счёт магнитной сепарации [58 – 68]. ДЖЖМЭ-СО₂ нашёл применение в определении органических соединений в водах [56, 61, 62, 67, 68, 79, 92, 93], крови [61], лекарственных препаратов [94], моче [64, 88], напитках [62, 83, 84, 85, 95, 96], продуктах питания [81, 83, 89, 90, 95, 97–99], и слюне [72]. Примеры некоторых работ приведены в табл. 1.

В России данный подход получил развитие в работах группы профессора А.В. Булатова (СПбГУ). Их исследование продемонстрировало возможность автоматизации за счёт разработки системы поэтапного инъекционного анализа, в которой смешение образца, экстрагента и диспергирующих реагентов происходит в камере для смешивания компонентов. Ими реализовано сочетание данного подхода со спектрофотометрическим (определение антипирина в слюне на уровне $5 \cdot 10^{-7}$ М) [72] и ВЭЖХ-ФЛД (офлоксацин в моче на уровне $3 \cdot 10^{-8}$ М) [100].

Таблица 1. Примеры использования ДЖЖМЭ-СО₂ для анализа реальных объектов

Аналиты	Объект анализа	Доноры СО ₂ и Н ⁺ и дополнительные компоненты / экстрагент	Пробоподготовка	Метод анализа	Лит-ра
1	2	3	4	5	6
Пиретроидные инсектициды (бифентрин, перметрин, фенвалерат, дельтаметрин, цигалотрин, цис-циперметрин, циперметрин, фенпропатрин и цифлутрин)	Фрукты и травянистые растения	Na₂CO₃/ NaH₂PO₄/Fe₃O₄ CH₃CN	104 мг NaH₂PO₄, 46 мг безводного Na₂CO₃ и 30 мг Fe₃O₄ перетирали в ступке и прессовали в таблетки диаметром 8 мм и толщиной 2 мм. Фрукты нарезают и гомогенизируют блендером с добавлением воды (2 мл на 5 г образца). 0,7 г образца помещают в пробирку, прибавляют 800 мкл ацетонитрила, перемешивают, и добавляют эффервесцентную таблетку. За счёт солей в составе таблетки происходило высаливание и разделение органической и водной фазы и одновременно перемешивание за счёт выделения углекислого газа в течение 2 мин. МНЧ агрегировали с компонентами матрицы, что впоследствии позволяло под действием внешнего магнитного поля собрать их на дне пробирки и отделить супернатант. 500 мкл органической фазы затем осушали с помощью сульфата магния и переносили в вialу автосамплера для дальнейшего анализа.	ГХ-ЭЗД	[101]

1	2	3	4	5	6
Фенолы (бисфенол А, <i>n</i>-трет-октилфенол, нонилфенол)	Воды окружающей среды (колодезная, река, морская вода)	NaHCO₃/лимонная кислота/магнитный уголь ГЭР: бромид гексилтриметиламмония -1-додеканол	NaHCO₃, лимонную кислоту и магнитный пористый активированный уголь перетирали в агатовой ступке и прессовали в таблетку при давлении 8 МПа в течение 30 с. К 5 мл раствора образца в пробирке прибавляли 30 мкл ГЭР, и добавляли эффервесцентную таблетку. После завершения выделения газа (30 с) сорбент, содержащий ГЭР отделяли магнитной сепарацией. Десорбцию осуществляли 200 мкл ацетонитрила. Полученный раствор пропускали через фильтр с диаметром пор 0.22 мкм перед анализом.	ВЭЖХ-ФЛД	[102]
Стероидные гормоны (тестостерон, прогестерон, эстрадиол, гидрокортизон)	Речная вода	NaHCO₃/щавелевая кислота Нонановая кислота	К 1 л воды добавляли 2 эффервесцентные таблетки, содержащие NaHCO₃ (800 мг), H₂C₂O₄ (1400 мг) и нонат натрия (150 мг). В процессе растворения таблетки щавелевая кислота реагирует с гидрокарбонатом с выделением CO₂ и с нонатом с образованием нонановой кислоты, которая является экстрагентом. По окончании выделения газа происходит расслоение фаз, верхнюю органическую фазу отбирали, к 100 мкл экстракта добавляли 100 мкл метанола и проводили хроматографический анализ.	ВЭЖХ-УФ	[80]
Азокрасители (Судан II, Судан III, Судан оранжевый G)	Специи	Na₂CO₃/H₂SO₄ Гексановая кислота	К 0.5 г образца добавляли 10 мл 0.01 М HCl и 1 мл метанола, помещали в УЗ-ванну (10 мин) и разбавляли до 100 мл дист. водой. Полученный раствор отфильтровали, перенесли в экстракционный сосуд с узким горлышком, туда добавляли гексановую кислоту (130 мкл), 0.5 мл 2 М раствора Na₂CO₃ и 0.62 мл 3М раствора H₂SO₄. Органическая фаза с сконцентрированными аналитами оставалась в узком горлышке, откуда ее отбирали шприцом и вводили в хроматограф.	ВЭЖХ-УФ	[103]

1	2	3	4	5	6
Фенольные эндокринные разрушители (бисфенол А, 4-нонилфенол, 4- трет-октилфенол)	Вода, сок, энергетик	NaHCO_3/лимонная кислота Октановая кислота	Лимонную кислоту (100 мг), NaHCO_3 (40 мг) вместе с октаноатом натрия (100 мг) прессовали в таблетку. Раствор пробы (5 мл) наливали в стеклянную центрифужную пробирку и добавляли таблетку. По завершении реакции (90 сек) раствор центрифугировали и переносили в баню со льдом. Далее верхний слой октановой кислоты, содержащий аналиты, затвердевал, и его без приложения особых усилий отделяли для дальнейшего анализа.	ВЭЖХ-ФЛД	[104]
Триазиновые гербициды (десметрин, тербуметон, секбуметон, триетазин, диметаметрин)	Вода, чай, йогурт, сок	NaHCO_3 Ионная жидкость [C₄mim][HSO₄]	Предварительная пробоподготовка включала осаждение белков (йогурт) или фильтрование (вода, чай, сок). 5 мл предварительно подготовленного образца помещали в центрифужную пробирку, после чего к нему добавляли NaCl (0.25 г) и NaHCO_3 (0.3 г). Затем добавляли ИЖ, содержащую серную кислоту, которая взаимодействует с NaHCO_3 с выделением CO_2. После завершения выделения газа, к раствору добавляли ионообменный реагент NH_4PF_6 для образования гидрофобной ИЖ [C₄mim][PF₆]. Далее раствор центрифугировали и удаляли надосадочную жидкость. К ИЖ добавляли диэтиловый эфир (4 мл), смесь встряхивали и центрифугировали. Эфирный слой отделяли, упаривали, перерастворяли в ацетонитриле, фильтровали, полученный раствор использовали для анализа.	ВЭЖХ-УФ	[105]

1	2	3	4	5	6
Пиретроиды (бифентрин, фенпропатрин, перметрин, дельтаметрин, фенвалерат)	Молоко, йогурт	$\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{Fe}_3\text{O}_4$ Ионная жидкость $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{PF}_6]$	Na_2CO_3, МНЧ и ИЖ прессовали в таблетки. Молочные продукты перед анализом охлаждали в морозильной камере, центрифугировали и фильтровали. Далее образец (8 мл) помещали в пробирку, добавляли HCl (1.95 мл 1.47 М), 2%-ный раствор NaCl и таблетку. Экстракцию проводили в водяной бане при 60°C. По окончании экстракции магнитом отделяли ИЖ от раствора, надосадочную жидкость удаляли, а аналиты элюировали ацетоном (0.5 мл). Элюат отфильтровывали, упаривали, остаток перерастворяли в изооктане.	ГХ-ЭЗД	[59]
Триазольные фунгициды (миклобутанил, тебуконазол, дифеноконазол, эпоксиконазол)	Вода	$\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ Толуол	Na_2CO_3 (265 мг) и дигидрофосфат натрия (600 мг) перетирали в ступке и прессовали в таблетку. Перед экстракцией 60 мкл толуола помещали на готовую таблетку и добавляли ее в раствор образца (50 мл). Верхний органический слой отбирали шприцом из узкого горлышка самодельного устройства для отбора экстракта. Экстракт осушали с помощью безводного сульфата натрия и анализировали.	ГХ-МС	[73]
Лекарственные вещества (атенолол, кофеин, гликлазид, ловастатин, тартрат метопролола, метформин гидрохлорид, нифедипин, парацетамол)	Образцы вод	NaHCO_3/лимонная кислота Наночастицы Fe_3O_4 $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$	6 мл ИЖ, 0.02 г Fe_3O_4 и 200 мкл ацетона перемешивали (30 мин), затем нагревали на водяной бане для удаления ацетона и охлаждали до 31-37°C. 0.5 г NaHCO_3, 0.5 г лимонной кислоты перетирали в ступке, прибавляли к смеси несколько капель глицерина и магнитной ИЖ и прессовали в таблетки. К 80 мл воды (рН 6–8), нагретой до 30–80°C, добавляли 2-4 таблетки. После завершения выделения газа раствор помещали на ледяную баню (5-10 мин). Магнитную ИЖ отделяли при помощи микропипетки, одновременно удерживая её на дне пробирки с помощью неодимового магнита.	ВЭЖХ-ДМД	[60]

1.2.4. Дисперсионная твердофазная экстракция

Впервые термин *дисперсионная твердофазная экстракция* (ДТФЭ) употребили в 2003 году Анастасиадес и его коллеги [106] в рамках предложенного ими QuEChERS для описания процесса очистки экстракта от мешающих определению компонентов матрицы. Со временем его начали применять и для обозначения метода выделения и концентрирования аналитов за счёт использования малых количеств сорбентов [21]. На сегодняшний день в англоязычной литературе принято использовать DSPE/DSPME (Dispersive solid phase extraction/microextraction), когда речь заходит о модификации ТФЭ/ТФМЭ (SPE/SPME) для очистки экстракта, а D-μ-SPE (Dispersive micro-solid phase extraction) для обозначения метода выделения и концентрирования аналитов [21, 107]. По сравнению с традиционным подходом ДТФЭ отличается простота, экспрессность, более низкая стоимость, а также меньший расход сорбента [41].

1.2.5. Магнитная твердофазная экстракция

С целью преодоления ограничений ДТФЭ, связанных с центрифугированием и фильтрованием, а также для упрощения процедуры пробоподготовки в 1999 году предложили использовать сорбенты, обладающие суперпарамагнитными свойствами [21, 108, 109]. Для их отделения от раствора достаточно использовать внешнее магнитное поле. Такая модификация метода получила название магнитная твердофазная экстракция (МТФЭ). В последнее время наряду с этим термином все чаще встречается и «дисперсионная магнитная твердофазная экстракция», подчёркивающий близость методологии с ДТФЭ [21].

Основой магнитных наносорбентов служат вещества, обладающие суперпарамагнитными свойствами, например, оксиды железа, никеля, кобальта. Чаще всего на практике используют наночастицы магнетита (Fe_3O_4) и маггемита ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Самостоятельное использование оксидов железа в качестве сорбентов осложняется их склонностью к агрегированию в растворе, приводящему к потере магнетизма. Их нанометровые размеры также не способствуют выделению аналитов из образцов большого объёма пробы. По этой причине

часто проводят химическую модификацию их поверхности или получают магнитные композиты за счёт внедрения наночастиц в матрицы различных материалов [21]. Отсюда возникает большое разнообразие: магнитные металлоорганические каркасы, магнитные полимеры с молекулярными отпечатками, магнитные пористые органические каркасы, магнитные сорбенты на основе циклодекстринов, углеродсодержащие магнитные сорбенты, модифицированные ИЖ [21]. Последние хочется выделить отдельно, потому что они представляют собой ковалентно или нековалентно иммобилизованные на поверхности магнитных наночастиц ионные жидкости [21, 110 – 112]. При их использовании извлечение аналитов происходит преимущественно по механизмам жидкость-жидкостной экстракции, при этом сам процесс пробоподготовки аналогичен твердофазному варианту, из-за чего разные авторы могут относить подобные системы либо к жидкостной [59, 94, 101, 102], либо к твердофазной экстракции [113 – 118], либо прямо не обозначать их статус, тем самым подчёркивая промежуточную позицию [58, 59, 63, 119–121].

Суперпарамагнитные свойства сорбентов, используемых в МТФЭ, позволяют, сохраняя все достоинства ДТФЭ упростить схему анализа за счёт магнитной сепарации и, как следствие, отказа от центрифугирования. Разнообразие магнитных сорбентов обеспечивает возможность улучшения селективности за счёт выбора наиболее подходящего [122]. В некоторых случаях однако их синтез отличается сложностью и длительностью, что значительно ограничивает метод [21].

1.2.6. Дисперсионная твердофазная экстракция с диспергированием сорбента углекислым газом

Перемешивание углекислым газом, полученным в результате эффервесцентной реакции, нашло применение и в рамках ДТФЭ. Его впервые предложили использовать в 2011 году в работе, посвящённой определению нитроароматических соединений в воде [35]. Шипучую таблетку, состоящую из диспергирующих реагентов (дигидрофосфата натрия и гидрокарбоната натрия), а также сорбента Oasis HLB, помещали в шприц, которым в дальнейшем отбирали анализируемый раствор. Схема пробоподготовки представлена

на рис. 4. Авторы провели сравнение с другими вариантами ТФЭ и пришли к выводу, что представленный метод обладает лучшими степенями извлечения и значительно ускоряет процедуру пробоподготовки [35]. В последующих работах пробоподготовку чаще осуществляли путём помещения таблетки в анализируемый раствор и дальнейшим отделением сорбента центрифугированием или фильтрованием. Химическое диспергирование позволяет не только эффективно перемешивать раствор, но также позволяет создать необходимую для эффективного извлечения кислотность среды и увеличить ионную силу раствора. Примеры практического использования данного подхода для анализа реальных объектов представлены в табл. 2.

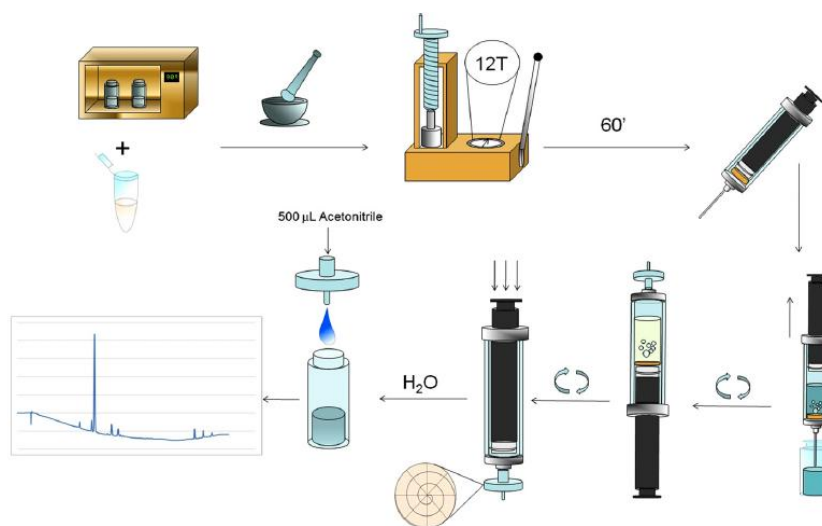


Рис. 4. Схема пробоподготовки в первой работе, посвящённой ДТФЭ- CO_2 [35].

Таблица 2. Примеры использования ДТФЭ-СО₂ для анализа реальных объектов

Аналиты	Объект анализа	Доноры СО ₂ и Н ⁺ / сорбент	Пробоподготовка	Метод анализа	Лит-ра
1	2	3	4	5	6
Zn ²⁺ и Cd ²⁺	Мёд	NaHCO ₃ /винная кислота Ковалентный органический каркас на основе меламина и барбитуровой кислоты	В пробирку помещали 40 мг винной кислоты, 120 мг NaHCO ₃ и 5 мг сорбента. 7 мл рабочего раствора, содержащего 50 мкл растворов солей Cd ²⁺ и Zn ²⁺ , нагревали до 45°C, прибавляли 200 мкл диэтилдитиокарбомината натрия в качестве комплексообразователя, после чего переносили раствор в пробирку с эффервесцентными агентами. После завершения выделения СО ₂ сорбент отделяли центрифугированием, жидкость декантировали. Десорбцию осуществляли 500 мкл 5% (об.) HNO ₃ (2 мин, вортексер). Сорбент отделяли центрифугированием на 7000 об./мин (7 мин). Супернатант использовали для анализа. В случае работы с медом 2 г образца растворяли в 7 мл деионизованной воды, смесь перемешивали 10 мин, затем пробоподготовка была аналогична описанной выше.	ААС	[123]
Нитроароматические углеводороды	Вода	Na ₂ CO ₃ /NaH ₂ PO ₄ Oasis HLB	Таблетку, состоящую из высушенных 167.5 мг NaH ₂ PO ₄ , 82.5 мг Na ₂ CO ₃ и 5 мг сорбента, помещали в стеклянный шприц. Отбирали пробу шприцем, после протекания реакции выделения углекислого газа и диспергирования пробы сорбент отделяли фильтрованием через шприцевой фильтр. Аналиты элюировали 500 мкл ацетонитрила.	ВЭЖХ-УФ	[35]

1	2	3	4	5	6
Антиоксиданты (катехин, эпикатехин, гиперозид, изокверцитрин, хлорогеновая, кофейная, протокатеховая, феруловая кислоты)	Боярышник (травы)	$\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ Графитированные многостенные углеродные нанотрубки	На первом этапе из боярышника экстрагировали аналиты 70%-ным метанолом. Дигидрофосфат натрия (200 мг), карбонат натрия (100 мг) и сорбент (10 мг) спрессовали в таблетку. Таблетку помещали в раствор образца (200 мл), после окончания процесса экстракции (10 мин) сорбент отфильтровывали через нейлоновый фильтр, высушивали и помещали в стеклянный шприц. В шприце под действием ультразвука проводили процесс десорбции (3 мл этанола, 7.5 мин). Сорбент отделяли с помощью шприцевого фильтра, элюат упаривали и перерастворяли в 100 мкл этанола. Полученный раствор центрифугировали и использовали для дальнейшего анализа.	УВЭЖХ-ЭХД	[124]
Пиретроиды (фенпропатрин, фенвалерат, перметрин, этофенпрокс, бифентин)	Речная вода	$\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ Композит β-циклодекстрин/аттапульгит	Из дигидрофосфата натрия, карбоната натрия и композита спрессовали таблетки. Процедуру выделения проводили в шприце, предварительно положив туда шипучую таблетку, а затем введя туда 7 мл анализируемого раствора. По окончании реакции сорбент отделяли с помощью шприцевого фильтра, а аналиты элюировали ацетонитрилом (300 мкл). Полученный раствор использовали для анализа.	ВЭЖХ-детектор переменной длины волны	[125]
Триазиновые гербициды (9 соединений)	Речная и питьевая вода	$\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ Многостенные углеродные нанотрубки	Высушенные дигидрофосфат натрия (167.5 мг), карбонат натрия (82.5 мг) и сорбент (7.5 мг) прессуются в таблетку. Готовую таблетку добавляли к 100 мл образца (1 мин УЗ). Сорбент отфильтровывали, высушивали и переносили в шприц. Десорбцию проводили 2.5 мл метанола в шприце под действием УЗ (1 мин), элюат упаривали и перерастворяли в 100 мкл метанола для повышения чувствительности.	ВЭЖХ-УФ	[126]

1	2	3	4	5	6
Дитерпеноидные пигменты (дигидротан-шинон I, таншинон I, криптотан-шинон, таншинон IIА)	Корни лекарственного растения	Na ₂ CO ₃ / NaH ₂ PO ₄ Мезопористый гибридный материал	Дигидрофосфат натрия (200 мг), карбонат натрия (100 мг) и сорбент (13 мг) спрессовывали в таблетку. Высушенный образец перетирали в ступке и проводили экстракцию аналитов метанолом. Экстракт (20 мкл) разбавляли до 20 мл водой и добавляли к нему шипучую таблетку. По окончании выделения газа раствор фильтровали, сорбент переносили в шприц и осуществляли десорбцию аналитов 100 мкл этилацетата. Элюат центрифугировали, отделяли и анализировали.	ВЭЖХ-УФ	[127]

1.2.7. Магнитная твердофазная экстракция с диспергированием сорбента углекислым газом

Сочетание эффективности перемешивания углекислым газом с простотой отделения сорбента магнитной сепарацией позволяет значительно упростить схему анализа. Впервые подобный подход использовали в 2016 году для определения фунгицидов в продуктах питания с использованием магнитного β -циклодекстрина/аттапульгита, модифицированного ионной жидкостью [114]. В магнитной твердофазной экстракции с диспергированием сорбента углекислым газом (МТФЭ- CO_2) сорбент чаще всего спрессовывают в таблетку с диспергирующими реагентами и другими необходимыми добавками. Типичная схема пробоподготовки приведена на рис. 5 [128]. От ДТФЭ- CO_2 её выгодно отличает наличие магнитной сепарации, позволяющее отказаться от центрифугирования и увеличить экспрессность. В МТФЭ- CO_2 возможно использование различных магнитных систем, большинство работ связано с использованием магнитной основы, модифицированной ионными жидкостями или использованию магнитных наночастиц, куда меньшее число публикаций посвящено непосредственно магнитным сорбентам (табл. 3). Интересным направлением является использование «зелёных» биосорбентов. Их особенностью является то, что их получают из возобновляемых природных ресурсов и их легко утилизировать. Научная группа профессора Суханова П.Т. из Воронежского государственного университета предложила использовать магнитный сорбент на основе угля, полученного из рисовой шелухи, для извлечения дихлорфеноксиуксусных кислот и их метаболитов в почвах и водах. Процесс пробоподготовки описан в табл. 3. Авторы утверждают, что предложенный метод может использоваться при анализе водных сред в полевых



Рис. 5. Схема осуществления МТФЭ- CO_2 [128].

условиях, для чего берется необходимый объем воды, добавляется таблетка, и после прекращения выделения диоксида углерода сорбент извлекается методом магнитной сепарации. Более низкая эффективность перемешивания при выделении CO_2 компенсируется эффектом высаливания тартратов. Степени извлечения дихлорфеноксиуксусных кислот составляли 85–89% и 97.5–99% для хлорфенолов. Сочетая предложенный метод пробоподготовки с дальнейшим ГХ-МС определением, авторы достигли следующих пределов обнаружения: 0.7–0.9 мкг/л и 40 нг/л в воде и 3–4 мкг/кг и 0.1 мкг/кг в почве для дихлорфеноксиуксусных кислот и хлорфенолов соответственно [129].

МТФЭ- CO_2 нашёл применение при определении антидепрессантов в моче и сточных водах [130], бета-блокаторов в плазме крови [118], бисфенолов в соках [131] и молоке [132], гербицидов в водах и почвах [129], инсектицидов в мёде [113] и молоке [59], катионов тяжёлых металлов в водах [115, 133 – 135], растительных маслах [121], образцах косметики [116], колбасах [134, 135], морепродуктах [136], мышьяка в листовых овощах [119], пестицидов в сточных водах [137], соках [120, 138, 139] и экстрактах травяных растений [138], полиароматических углеводов в молоке и сухом молоке [140], мясе [63, 117], фунгицидов в мёде и соках [114], эндокринных разрушителей в воде, моче и сыворотке крови [128], эфиров фталатов в молоке [58]. В рамках настоящей диссертационной работы предложен метод определения ветеринарных лекарственных веществ в различных матрицах с использованием полимерного композитного магнитного сорбента [141 – 143]. Примеры практического применения МТФЭ- CO_2 приведены в табл. 3.

Хочется отметить, что существуют и альтернативные подходы к проведению ТФЭ с использованием химического диспергирования углекислым газом. Сорбент и диспергирующие реагенты могут помещаться в носик дозатора. Его использовали для определения алкалоидов и флавоноидов в биологических материалах [144]. Подобный подход позволяет снизить затраты сорбента, реагентов и упростить их совместное хранение. Химическое диспергирование нашло применение также в матричной твердофазной дисперсии [145] и в механохимической экстракции [146].

Таблица 3. Примеры использования МТФЭ-СО₂.

Аналиты	Объект анализа	Доноры СО ₂ и Н ⁺ и дополнительные компоненты сорбент	Сорбент Пробоподготовка	Метод определения	Лит-ра
1	2	3	4	5	6
Гербициды, пестициды, инсектициды и фунгициды					
Дихлорфеноксикарбоновые кислоты (2,4-дихлорфеноксиуксусная, 2,4-дихлорфеноксипропионовая и 2,4-дихлорфеноксимасляная кислоты и их метаболиты 2,4-дихлорфенол и 4-хлорфенол)	Воды и почвы	NaHCO₃ и Na₂CO₃ · 10H₂O/винная кислота Магнитный сорбент на основе угля из рисовой шелухи	0.20 г Na₂CO₃, 0.15 г NaHCO₃, 0.57 г винной кислоты и 20 мг сорбента прессовали в таблетку. Образцы речной воды фильтровали, отбирали 20 мл, доводили pH раствора до 7.0. Образцы почв предварительно высушивали, отбирали 20 г и экстрагировали аналиты 20 мл 0.1 М раствора КОН (10 мин), отделяли раствор и доводили pH до 7.0 с помощью концентрированной HCl. Для выделения аналитов к полученным растворам добавляли таблетку. После окончания выделения газа сорбент отделяли магнитной сепарацией. Десорбцию осуществляли 1 мл ацетонитрила.	ГХ-МС	[129]

1	2	3	4	5	6
Хлорорганические пестициды	Фруктовые соки и экстракты травянистых растений	$\text{Na}_2\text{CO}_3/$ $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Fe}_3\text{O}_4$ Гидроксिलированные многослойные углеродные нанотрубки	36.76 мг Na_2CO_3 и 83.24 мг NaH_2PO_4 , 8 мл Fe_3O_4 и 2 мг сорбента перетирали в ступке и прессовали таблетки. Соки и экстракты трав для приема внутрь разбавляли водой (1:1). Экстракцию проводили путём добавления таблетки к 3 мл водного раствора образца. После 2 мин бурной реакции сформировавшийся в растворе за счёт адсорбции МНЧ на углеродных нанотрубок, магнитный сорбент отделяли магнитом и промывали водой. Десорбцию проводили 150 мкл ацетонитрила (2 мин). Супернатант обезвоживали сульфатом магния и переносили в вial для анализа.	ГХ-ЭЗД	[138]
Пестициды (перметрин, хлорпирифос, метиловый эфир галоксифопа, гексаконазол, претилахлор, диниконазол, тебуконазол, тритиконазол, фосалон и дифеноконазол)	Фруктовые соки	$\text{NaHCO}_3/$ винная кислота Магнитный бензамид-покрытый SiC	50 мг SiC, 25 мг винной кислоты и 25 мг сорбента спрессовывались в таблетку. 5 мл деионизованной воды, содержащей 50 нг/мл, каждого аналита или раствор реального образца помещали в стеклянную пробирку. К нему добавляли эффервесцентную таблетку. После окончания выделения углекислого газа сорбент отделяли магнитной сепарацией. Десорбцию осуществляли 0.5 мл ацетонитрила (2 мин). Элюат отбирали и смешивали с 22 мкл CCl_4 , после чего полученный раствор добавляли к 5 мл 2.5% (масса/об.) раствора хлорида натрия для осуществления дополнительного концентрирования с помощью ДЖЖЭ. Полученную смесь центрифугировали при 4000 об./мин в течение 3 мин и отделяли нижнюю фазу, которую использовали для дальнейшего анализа.	ГХ-МС	[139]

1	2	3	4	5	6
Фосфорорганические пестициды (метафосфос, малатион, паратион, диазинон)	Фруктовые соки	Na_2CO_3/винная кислота Гибридный нанокompозит $\text{NiFe}_2\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{PA NI-IL}$	212 мг Na_2CO_3, 300 мг винной кислоты и 15 мг гибридного нанокompозита спрессовывали в таблетку. Аликвоту сока ((30 мл) центрифугировали (5000 об./мин, 10 мин), супернатант отделяли, фильтровали и разбавляли водой в соотношении 1:2. 8 мл полученного раствора переносили в пробирку и добавляли эффервесцентную таблетку. После завершения выделения газа (3-4 мин) сорбент отделяли магнитной сепарацией. Десорбцию осуществляли 0.8 мл ацетонитрила, элюат пропускали через шприцевой фильтр, упаривали и перерастворяли в 100 мкл метанола. 20 мкл полученного раствора использовали для анализа.	ВЭЖХ-ДМД	[120]
Пиретроиды (фенпропатрин, цигалотрин, фенвалерат, этофенпрокс, бифентрин)	Мед	Na_2CO_3/ NaNH_2PO_4 Магнитный нанокompозит на основе аттапульгита и полипиррола	Образцы меда разбавили в 10 раз, pH довели до 6, к аликвоте (8 мл) полученного раствора добавили таблетку, состоящую из 4.125 г Na_2CO_3, 8.125 г NaNH_2PO_4 и магнитного сорбента. После адсорбции (5 мин), аналиты десорбировали 1.5 мл ацетонитрила, элюат упарили и перерастворили в 50 мкл ацетонитрила.	ВЭЖХ-ДМД	[113]

1	2	3	4	5	6
Пиретроиды (Бифентрин, фенпропатрин, перметрин, дельтаметрин и фенвалерат.	Молоко	Na_2CO_3 Наночастицы Fe_3O_4 [C ₆ MIM]PF ₆	Для приготовления 10-ти таблеток 3.392 г Na_2CO_3 , 100 мг Fe_3O_4 и 60 мкл [C ₆ MIM]PF ₆ перетирали до гомогенности. 0.1866 г смеси и прессовали в таблетки. Образец молока центрифугировали при 3000 об./мин в течение 5 мин, фильтровали после чего отбирали 8 мл в пробирку, добавляли смесь стандартных веществ (1.0 мг/л), 1.95 мл 1.47 М HCl и 2% (w/v) NaCl и перемешивали. К полученному раствору добавляли эффервесцентную таблетку. После завершения выделения газа (2 мин) сорбент отделяли магнитной сепарацией. Десорбцию осуществляли с помощью 500 мкл ацетона, пропускали элюат через фильтр, упаривали и перерастворяли в изооктане. Для анализа использовали 1 мкл раствора.	ГХ-ЭХД	[59]
Фунгициды (Азоксистробин, триазолон, ципродинил, трифлуксистробин)	Мёд и соки	Na_2CO_3 / $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ИЖ-М-β-CD/АТР	5.30 г Na_2CO_3 и 7.80 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ измельчали в агатовой ступке, отбирали 0.6 г смеси и смешивали с 30 мг сорбента. Полученную смесь спрессовывали в таблетки. Образцы мёда (10 г) растворяли в 100 мл воды и перемешивали 5 мин. После того как образцы мёда, так и соков центрифугировали при 4000 об./мин в течение 8 мин и пропускали растворы через фильтр с диаметром пор 0.22 мкм. 8 мл образца переносили в пробирку и нагревали на водяной бане до 45°C. К полученному раствору добавляли эффервесцентную таблетку. После завершения выделения газа (2 мин) проводили отделение сорбента при помощи магнита и осуществляли десорбцию (70 мкл ацетонитрила, УЗ, 7 мин). Для анализа использовали 10 мкл элюата.	ВЭЖХ-ДМД	[114]

1	2	3	4	5	6
Катионы тяжёлых металлов и мышьяка.					
Pb^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} , Cr^{2+}	Воды	Na_2CO_3/NaH_2PO_4 Магнитный оксид графена модифицированный сульфаниловой кислотой	212 г обезвоженного Na_2CO_3 и 0.24 г NaH_2PO_4 перетирали в ступке, к ним добавляли 10 мл ИЖ и 0.01 г сорбента и также перетирали, затем полученную смесь спрессовывали в таблетку. В пробирку объёмом 15 мл добавляли 10 мл раствора смеси тяжёлых металлов (1 мкг/мл) и полученную таблетку. После окончания выделения углекислого газа (3 мин) сорбент отделяли при помощи магнита. Десорбцию осуществляли 300 мкл 1М азотной кислоты.	ААС	[115]
Cr^{6+} , Cu^{2+}	Съедобные растительные масла	Na_2CO_3 MFe_2O_4 (M = Ni, Zn, Co) или Fe_3O_4 $[C_4(MIM)_2]Br_2$, $Na[N(CN)_2]$	0.46 г Na_2CO_3 , 0.06 г $[C_4(MIM)_2]Br_2$, 0.045 г $Na[N(CN)_2]$ и 0.01 г МНЧ смешивали, перетирали и прессовали в таблетки. Готовили рабочий раствор металлов (200 мкг/л) в 10 % HNO_3 . Его аликвоту добавляли к 0.2 г растительного масла, доводили до 10 мл и перемешивали с помощью УЗ (40 Гц, 30 с). К полученному раствору добавляли эффервесцентную таблетку. После завершения выделения газа ионную жидкость, обогащённую ионами металлов и сорбировавшуюся на магнитных наночастицах, отделяли магнитной сепарацией. Десорбцию осуществляли 3 раза по 400, 300 и 300 мкл 10% HNO_3 . Полученный элюат пропускали через фильтр с размером пор 0.45 мкм.	ИСП-МС	[121]

1	2	3	4	5	6
Cd^{2+}	Озёрная вода	$\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ Наночастицы Fe_3O_4	30 мг Na_2CO_3 , 40 мг NaH_2PO_4 , 15 мг Fe_3O_4 и 50 мкл 1-ундеканол в качестве связывающего реагента спрессовывали в таблетку. К образцу озёрной воды прибавляли 0.5 мл буферного раствора с pH 7.0 и добавляли эффервесцентную таблетку. Извлечение проводили в течение 1 мин при 70°C. После завершения выделения газа сорбент отделяли магнитной сепарацией. Десорбцию осуществляли 75 мкл 2.0 М раствора HNO_3 .	AAC	[133]
Ni^{2+} , Pb^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+}	Образцы косметики	Na_2CO_3 / лимонная кислота $\text{Zn-Al-LDH-PA-DBSNa-Fe}_3\text{O}_4$	1 г Na_2CO_3 , 0.1 г лимонной кислоты и 0.02 г сорбента прессовали в таблетку. 1 г образца отбирался в коническую колбу, к нему добавляли 15 мл концентрированной азотной кислоты, 5 мл перекиси водорода и 15 мл концентрированной соляной кислоты, оставляли на 15 мин и затем нагревали до 150°C. Полученный раствор фильтровали и переносили в мерную колбу объёмом 100 мл, после чего разбавляли деионизованной водой. В стеклянную пробирку объёмом 15 мл прибавляли 10 мл полученного раствора и добавляли таблетку. После окончания выделения углекислого газа (1 мин) сорбент отделяли при помощи магнита. Десорбцию аналитов осуществляли 430 мкл 3М азотной кислоты (УЗ, 2 мин).	AAC	[116]

1	2	3	4	5	6
Cu^{2+} , Pb^{2+} , Ni^{2+}	Колбасы и образцы вод	Na_2CO_3 / лимонная кислота Наночастицы магнитного оксид графена, модифицированные дофамином $\text{GO-Fe}_3\text{O}_4\text{-DA}$	100 мг Na_2CO_3, 100 мг лимонной кислоты и 10 мг сорбента перетирали до однородности, после чего прессовали в таблетку диаметром 1 см и толщиной 0.5 см. Для образцов колбас 4 г отбирали в колбу на 100 мл, добавляли смесь из 10 мл HNO_3 и 2 мл H_2O_2 и нагревали до 150°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали через бумажный фильтр и разбавляли полученный раствор до 100 мл деионизованной водой. Образцы вод обрабатывали смесью HNO_3 и H_2O_2 после чего доводили до pH 8 с помощью 1М NaOH. Объём полученного раствора доводили до 100 мл деионизованной водой и вносили ионы металлов известной концентрации. К 100 мл полученного раствора образца добавляли эффервесцентную таблетку. После завершения выделения газа (30 с) сорбент отделяли магнитной сепарацией. Десорбцию аналитов осуществляли 300 мкл азотной кислоты.	ААС	[134]
Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+}	Морепродукты (моллюски, кальмары, креветки, жёлтый горбыль)	Na_2CO_3 / NaNH_2PO_4 Наночастицы NiFe_2O_4	0.2 г смеси Na_2CO_3 и NaNH_2PO_4 мольным соотношением 1:2 и 15 мг сорбента перетирали до однородности и прессовали в таблетки диаметром 8 мм и толщиной 2 мм. Образцы морепродуктов перетирали до размера 100 меш, 0.5 г переносили в политетрафторэтиленовый тигель и добавляли 5 мл 65% HNO_3. Раствор держали при 130°C в течение 2 ч, и затем нагревали до 170°C. Раствор упаривали до 1 мл, охлаждали, фильтровали, переносили в мерную	ИСП-МС	[136]

1	2	3	4	5	6
			колбу и разбавляли водой. К 30 мл полученного раствора в стеклянной пробирке на 50 мл добавляли эффервесцентную таблетку. После завершения выделения углекислого газа сорбент отделяли магнитной сепарацией. Десорбцию аналитов осуществляли 3 мл HNO_3 . Элюат пропускали через фильтр с размером пор 0.45 мкм.		
Pb^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+}	Колбасы, питьевые и сточные воды	Na_2CO_3 / лимонная кислота Дифенилдиселенид, привитый на композит Fe_3O_4 - хитозан ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{CS-Se}$) ₂	100 мг Na_2CO_3 , 100 мг лимонной кислоты и 8 мг сорбента спрессовывали в таблетку. К 1 г гомогенизированной колбасы добавляли 2 мл перекиси водорода и 10 мл HNO_3 , нагревали до 200°C и пропускали через фильтр. К образцам питьевых и сточных вод прибавляли 30% H_2O_2 , азотную кислоту. Раствор фильтровали и доводили pH до 6 с помощью растворов NaOH и HCl . 10 мл полученного раствора образца переносили в пробирку и прибавляли раствор, содержащий ионы металлов, известной концентрации. В пробирку добавляли эффервесцентную таблетку. После окончания выделения углекислого газа (30 с), сорбент отделяли при помощи магнита и осуществляли десорбцию. В качестве элюента использовали 300 мкл 3М HNO_3 (УЗ, 4 мин). Элюат отделяли магнитной сепарацией и использовали для анализа.	ААС	[135]

1	2	3	4	5	6
As^{3+} , As^{5+}	Листовые овощи	Na_2CO_3 / NaH_2PO_4 Магнитная ионная жидкость [C ₄ mim][FeCl ₄]	0.21 г Na_2CO_3 , 0.48 г NaH_2PO_4 и 65 мкл магнитной ИЖ перетирали в агатовой ступке и прессовали в таблетку (0.4 МПа, 10 с). Образцы овощей сушили при 80°C, перетирали в ступке. 0.5 г отбирали в пробирку, добавляли 50 мл 0.5 М HNO_3 и 30 мин держали в ультразвуке при 40°C, отделяли экстракт после центрифугирования на 5000 об/мин в течение 5 мин и пропускали через фильтр с диаметром пор 0.45 мкм. К 10 мл полученного образца в пробирке добавляли раствор, содержащий определяемые ионы (1 мкг/л) и добавляли эффервесцентную таблетку. После завершения выделения газа (2 мин) магнитную ИЖ отделяли магнитной сепарацией. 20 мкл полученного экстракта растворяли в этаноле и использовали для анализа.	ААС	[119]
Бисфенолы					
Бисфенолы (Бисфенол В и бисфенол АР, бисфенол А, бисфенол Z, бисфенол F, бисфенол М и бромид гексадецилтриметиламмония)	Фруктовые соки	Na_2CO_3 / винная кислота Пиррольные N-основные 3D магнитные углеродные нанокмполиты	106 мг Na_2CO_3 , 150 мг винной кислоты, 7.4 мг сорбента перетирали в ступке и затем прессовали в таблетки диаметром 8 мм и толщиной 2.5 мм. Аликвоту объемом 5 мл образца сока разбавляли 10 мл воды и перемещали в 50 мл центрифужную пробирку. Раствор перемешивали 2 мин на вортексере, центрифугировали (5000 об./мин, 5 мин) и фильтровали. К 5 мл полученного раствора добавляли таблетку. После завершения выделения газа (3-5 мин) сорбент отделяли магнитом. Проводили десорбцию ацетоном, упаривали элюат в потоке азота и перерастворяли в 400 мкл ацетонитрила перед фильтрованием через мембранный фильтр с диаметром пор 0.22 мкм.	ВЭЖХ- ФЛД	[131]

1	2	3	4	5	6
Бисфенолы (2,2-бис(4-гидроксифенил)пропан, 4,4'-(1-метилпропилиден)бисфенол, 4,4'-(гексафторизопротилден)-дифенол, 4,4'-(1-фенилэтилиден)бисфенол-1)	Молоко	Na ₂ CO ₃ /винная кислота Магнитные трубки на основе никеля и графена, легированного азотом	Винную кислоту (150 мг), безводный Na ₂ CO ₃ (106 мг) и магнитный сорбент (5 мг) перетирали в ступке и прессовали в таблетки. Из молока предварительно осаждали белки при помощи уксусной кислоты, аликвоту (5 мл) полученной сыворотки переносили в центрифужную пробирку, затем добавляли шипучую таблетку. По окончании экстракции (3-8 мин) с помощью магнита отделяли сорбент и убирали надосадочную жидкость. Аналиты элюировали ацетоном (2 мл), элюат высушивали и перерастворяли в метаноле.	ВЭЖХ-ФЛД	[132]
Полиароматические углеводороды (ПАУ)					
Флуорен, антрацен, пирен, хризен, бензо(а)пирен	Молоко и сухое молоко	Na ₂ CO ₃ / NaH ₂ PO ₄ Магнитные аминифункционализированные металлоорганические каркасы	Диспергирующие реагенты, в качестве которых предлагается использовать 1.23 г Na ₂ CO ₃ и 2.77 г NaH ₂ PO ₄ , измельчали в ступке и перемешивали с 0.1 г нанокompозита и 0.5 мл ИЖ. 0.4 г полученной смеси использовали для прессования таблетки (диаметр 8 мм). К образцу молока объемом 3 мл прибавляли 200 мкл 20% раствора уксусной кислоты, центрифугировали и фильтровали жидкость через политетрафторэтиленовый фильтр с диаметром пор 0.22 мкм. Для сухого молока 1 г порошка смешивали с 10 мл воды и повторяли шаги, описанные выше. 5 мл полученного раствора переносили в пробирку и добавляли эффервесцентную таблетку. После завершения выделения газа нанокompозит отделяли магнитной сепарацией. Десорбция осуществлялась 500 мкл толуола, после чего элюат пропускали через фильтр, упаривали и перерастворяли в ацетонитриле. 10 мкл раствора использовали для дальнейшего анализа.	ВЭЖХ- ФЛД	[140]

1	2	3	4	5	6
ПАУ и бисфенолы (фенантрен, пирен, хризен, бисфенол А, 2,2-бис(4-гидроксифенил)бутан, 4,4'-дигидроксидифенилметан, 4,4'-(1-фенилэтилиден)бифенол)	Жареное мясо	Na_2CO_3/винная кислота Гибридный нанокompозит из магнитных наночастиц NiFe_2O_4 в качестве магнитного ядра и $\text{mNH}_2\text{-MIL-101(Al)}@ \beta\text{-CD@GO}$	0.21 г Na_2CO_3, 0.31 г винной кислоты и 5 мг гибридного нанокompозита спрессовывали в таблетку диаметром 8 мм и толщиной 2.5 мм. 20 г образца жареного мяса измельчали в мясорубке. К 1 г измельчённого мяса добавляли 2 мл 10мкМ раствора КОН, растворённого в смеси ацетонитрил/вода об./об. 1:9, и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. Полученный образец пропускали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0.22 мкм, затем 1 мл полученного раствора переносили в пробирку, смешивали с 4 мл воды, перемешивали 1 мин и добавляли эффервесцентную таблетку. После завершения выделения CO_2 (0.5-1.0 мин) сорбент отделяли магнитом. Десорбцию осуществляли 900 мкл смеси ацетон/гексан 2/1 об./об., после чего элюат упаривали в токе азота, перерастворяли в 50 мкл ацетонитрила, фильтровали.	ВЭЖХ- ФЛД	[117]
Флуорен, антрацен, пирен, хризен, бензо(а)пирен	Сырое, варёное и жареное мясо (свинина, говядина, баранина)	Na_2CO_3/ NaH_2PO_4 NiFe_2O_4 $[\text{C}_4(\text{MIM})_2]\text{Br}_2$, $\text{Na}[\text{N}(\text{CN})_2]$	215 мг Na_2CO_3, 485 мг NaH_2PO_4, 20 мг NiFe_2O_4, 60 мг $[\text{C}_4(\text{MIM})_2]\text{Br}_2$ и 45 мг $\text{Na}[\text{N}(\text{CN})_2]$ спрессовывали в таблетку диаметром 8 мм и толщиной 6 мм. К 1 г измельчённого мяса добавляли 2 мл 10мкМ раствора КОН, растворённого в смеси ацетонитрил/вода об./об. 1:9, и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. Экстракт отфильтровывали, и 1 мл переносили в пробирку, добавляли 4 мл воды, перемешивали и добавляли таблетку. После завершения процесса выделения сорбент отделяли магнитом. Десорбцию осуществляли 250 мкл раствора толуола, после чего элюат упаривали в токе азота, перерастворяли в 300 мкл ацетонитрила.	ВЭЖХ-ФЛД	[63]

1	2	3	4	5	6
Эфиры фталатов					
Диэтилфталат, бензилбутилфталат, дибутилфталат, ди- 2-этилгексилфталат	Молоко	Na_2CO_3 NiFe_2O_4 $[\text{HMIM}]\text{NTf}_2$	4.67 г Na_2CO_3 , 2.34 г крахмала, 70 мг NiFe_2O_4 и 500 мкл $[\text{HMIM}]\text{NTf}_2$ перетирали до однородности. 0.77 г полученной смеси прессовали в таблетки. Аликвоту молока (3 мл) смешивали с 10% (об.) уксусной кислотой и перемешивали 1 мин. Смесь выдерживали 10 мин при температуре 4°C, после чего центрифугировали (3000 об./мин, 10 мин). 1 мл супернатанта переносили в пробирку, к ней прибавляли раствор стандартов, 765 мкл 11.6 М HCl и воду до общего объема жидкости 7 мл, после чего добавляли эффервесцентную таблетку. После завершения выделения газа (5 мин) сорбент отделяли магнитной сепарацией. Десорбцию осуществляли 300 мкл ацетонитрила, упаривали растворитель в токе азота и перерастворяли в 100 мкл ацетонитрила. Для дальнейшего анализа использовали 10 мкл раствора.	ВЭЖХ-ДМД	[58]
Эндокринные разрушители					
1,1-бис(4-гидрокси- фенил)этан, бис(4- гидроксифенил)ме- тан, 1,1-бис(4- гидроксифенил)-1- фенилэтан, 3-[4-[[4- (2,3-дигидроксипро- покси)фенил]метил] фенокси]пропан-1,2- диол, эстриол, этинилэстрадиол	Вода, моча, сыворотка крови (плазма)	$\text{Na}_2\text{CO}_3 / \text{NaH}_2\text{PO}_4$ Магнитные ковалентные органические каркасы $\text{NiFe}_2\text{O}_4@\text{COFs}$	Образцы воды и мочи предварительно отфильтровывали, а из сыворотки крови осаждали белки метанолом. Таблетки состояли из 0.212 г Na_2CO_3 , 0.24 г NaH_2PO_4 и 0.01 г магнитного сорбента. Для выделения аналитов к образцу (5 мл) помещали шипучую таблетку. Спустя ~3 мин сорбент отделяли магнитной сепарацией. Десорбцию аналитов осуществляли дважды по 0.5 мл ацетонитрила. Элюат отфильтровывали, упаривали и перерастворяли в 100 мкл метанола.	ВЭЖХ-ФЛД	[128]

1	2	3	4	5	6
Антидепрессанты					
Амитриптилин, нортриптилин	Моча, сточные воды	Na ₂ CO ₃ / лимонная кислота Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @N ₃	Мочу отфильтровали и провели щелочной гидролиз для разрушения конъюгатов аналитов с ацилглюкуроновой кислотой. К образцу (10 мл) добавляли таблетку, содержащую карбонат натрия, лимонную кислоту и сорбент. Процесс сорбции длился ~1мин, отделение сорбента магнитом ~ 30 с. Аналиты элюировали 100 мкл ацетонитрила (УЗ, 4.5 мин).	ВЭЖХ-УФ	[130]
Бета-блокаторы					
Бета-блокаторы	Плазма крови	NaHCO ₃ / NaH ₂ PO ₄ Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @IL	Плазму крови депротеинизировали с помощью ацетонитрила. Далее 2 мл образца разбавляли до 10 мл водой, добавляли 50 мкл этанола для лучшего диспергирования сорбента. К образцу добавляли навеску хорошо перемешанной смеси гидрокарбоната натрия и дигидрофосфата натрия с сорбентом, наблюдалось активное выделение газа. Затем сорбент отделяли от раствора, аналиты элюировали метанолом (2% NH ₃ , 2×250 мкл, 3 мин).	ВЭЖХ-МС	[118]

1.3. Сравнение вариантов экстракции без и с диспергированием углекислым газом

Диспергирование сорбента или экстрагента углекислым газом обладает рядом преимуществ и недостатков. В отличие от классической ЖЖЭ, потенциал которой сильно ограничивают эффективность классических экстрагентов, токсичность растворителей и возможность образования устойчивых эмульсий на границе раздела фаз [18] или ТФЭ, в которой могут возникать сложности из-за слишком плотной упаковки сорбента, такой подход сохраняет все преимущества ДЖЖМЭ и ДТФЭ. Среди них можно выделить минимизацию использования растворителя или сорбента, простоту осуществления пробоподготовки, уменьшение расхода сорбента, относительно малые объёмы образца, универсальность, экологичность, а также низкую стоимость [22, 41] и возможность использования магнитных вариантов методов. Сравнение достоинств и недостатков различных методов пробоподготовки представлено табл. 4.

Как видно из представленных данных, дисперсионные методы выгодно отличаются простотой и экспрессностью на фоне других подходов к пробоподготовке, и при этом ограничиваются необходимостью использования устройств для эффективного перемешивания, и в некоторых случаях, отделения экстрагента или сорбента. Использование химического диспергирования позволяет преодолеть данные недостатки. Перемешивание углекислым газом позволяет отказаться от дополнительного оборудования, сокращает время, требуемое для пробоподготовки, и упрощает её, улучшает массоперенос и экстракционную кинетику за счёт эффективного и быстрого перемешивания пузырьками газа и увеличения зоны контакта между растворителем и экстрагентом или сорбентом, и позволяет контролировать кислотность среды посредством выбора соотношения эффервесцентных реагентов [23, 66, 147–149]. Снижается время проведения экстракции, улучшается воспроизводимость, уменьшается матричный эффект [147]. При использовании магнитного варианта метода процесс концентрирования и выделения сводится к одному шагу. В совокупности с портативностью, возможностью частичной или полной

автоматизации, осуществления как офлайн, так и онлайн вариантов проведения, совмещения с другими методами пробоподготовки и широким спектром вариантов детектирования экстракция с диспергированием экстрагента или сорбента углекислым газом представляет из себя современный подход к быстрой и экологичной пробоподготовке, перекрывающий многие недостатки традиционных способов [66, 93, 147, 148, 150].

К сожалению, метод обладает рядом недостатков, среди которых выделяют неравномерный размер получаемых пузырьков при проведении эффервесцентной реакции, из-за которого могут возникать проблемы с воспроизводимостью [148]. Подбор компонентов эффервесцентных смесей времязатрачен [93], зачастую используемые вещества гигроскопичны, а магнитные наночастицы не всегда стабильны в долгосрочной перспективе, поэтому процедуры подготовки, хранения и использования требуют дополнительного планирования, а также учёта и контроля как влажности, так и температуры окружающей среды, особенно в случае прессования таблеток [151]. Используемые сорбенты должны быть устойчивы в условиях взаимодействия с кислотами и основаниями [66]. Помимо этого, могут возникать сложности, связанные с потерями магнитных адсорбентов или экстрагентов, что накладывает ограничения на возможность повторного использования [66].

Таким образом, несмотря на недостатки, пробоподготовка с химическим диспергированием углекислым газом является прекрасным примером упрощения и ускорения процедуры анализа. Она эффективно решает проблемы предшествующих подходов, при этом не жертвуя их сильными сторонами.

Таблица 4. Сравнение достоинств и недостатков вариантов пробоподготовки с и без диспергирования сорбента углекислым газом.

Метод пробоподготовки (первое упоминание)	Достоинства	Недостатки	Лит-ра
1	2	3	4
Жидкость-жидкостная экстракция (-)	• Универсальность по отношению к природе выделяемых веществ. • Возможность управления селективностью за счёт экстрагента и выбранных параметров, таких как рН, состав водной фазы и температура. • Простота в исполнении, не требует сложного оборудования, обладает экспрессностью и пригодна для извлечения как микро- так и макрокомпонентов, индивидуального и группового концентрирования.	• Возможность образования устойчивых эмульсий на границе раздела фаз. • Недостаточная эффективность классических экстрагентов. • Токсичность растворителей. • Сравнительно большие объёмы используемых растворителей.	[18]
Гомогенная жидкостная экстракция/ микроэкстракция (1973/2009 год)	• Быстрое установление равновесия. • Отсутствие необходимости рекстракции за счёт большой площади раздела органической и водной фаз • Использование малых количеств гидрофильных растворителей, таких как ацетонитрил, ацетон, этанол, ГЭР, и растворителей с переключаемой полярностью.	• Не все растворители могут быть достаточно экологичны. • Необходимость использования высаливателей или варьирования параметров для протекания фазового разделения.	[18, 152,153]

1	2	3	4
Мицеллярная микроэкстракция (микроэкстракция в точке помутнения) (1976 год)	• Использование супрамолекулярных растворителей на основе поверхностно-активных веществ позволяет отделять гидрофобные аналиты за счёт центрифугирования. • Возможность модификации аналитов для улучшения извлечения. • Отказ от традиционных растворителей в пользу нетоксичных ПАВ. • Высокие селективность и степени концентрирования.	• Длительность процесса пробоподготовки (10-50 мин). • Большое число этапов пробоподготовки (3-5). • Необходимость нагревания для протекания мицелообразования. • Возможность разложения аналитов при нагревании. • Необходимость центрифугирования. • Сложность автоматизации.	[18,38,154, 155].
Капельная микроэкстракция (1996 год)	• Извлечение в каплю экстрагента (1-10 мкл) на кончике иглы микрошприца. • Объединение стадий концентрирования и дозирования пробы в одном устройстве. • Лёгкость сочетания с хроматографическим анализом. • Использование современных «зелёных» растворителей.	• Низкая скорость извлечения (5-30 мин) из-за ограниченной поверхности капли. • Нестабильность и изменение объёма капли во время экстракции.	[18,39].
Мембранная микроэкстракция в полое волокно (1999 год)	• Выделение аналитов через жидкую мембрану в акцепторную фазу, расположенную внутри просвета полого волокна, позволяет повысить степень очистки по сравнению с КМЭ.	• Повторное использование ограничено «эффектом памяти». • Подготовка к анализу осложняется необходимостью предварительного заполнения пор мембраны. • Длительность осуществления экстракции (15-45 мин).	[18,39].

1	2	3	4
Дисперсионная жидкость-жидкостная микроэкстракция (ДЖЖМЭ) (2006 год)	• Простота, экспрессность. • Малый объём образца. • Использование меньших объёмов растворителей. • Универсальность. • Низкая стоимость и экологичность. • Возможность использования МНЧ в комбинации с некоторыми растворителями для магнитной сепарации.	• Эффективность напрямую зависит от выбранного метода диспергирования. • При использовании в качестве диспергатора органического растворителя метод нельзя считать полностью микроэкстракционным, т.к. его объем может находиться в пределах мл. • Необходимость использования перемешивающего устройства.	[22,45]
ДЖЖМЭ с диспергированием экстрагента углекислым газом (2014 год)	• Меньшие объёмы диспергатора или его отсутствие. • Все преимущества ДЖЖМЭ. • Отсутствие дополнительного оборудования. • Возможность использования эффервесцентных таблеток, содержащих экстрагенты. • Ещё большее ускорение анализа. • Сведение процессов выделения и концентрирования к одному шагу при использовании магнитной сепарации. • Использование «зелёных растворителей». • Возможность автоматизации.	• Гигроскопичность эффервесцентных реагентов. • Необходимость подбора составов шипучих таблеток. • Сложности, связанные с хранением и долговечностью шипучих таблеток.	[36,93]
Твердофазная экстракция (1970-е годы)	• Большое разнообразие используемых сорбентов. • Использование колонки, заполненной сорбентом для анализа.	• Эффективность взаимодействия сорбент-аналит ограничивается скоростью потока и однородностью упаковки сорбента. • Время анализа может сильно возрастать при прокачивании проб большого объема. • Многие традиционные сорбенты обладают ограниченной селективностью, и имеют низкую эффективность по отношению к полярным молекулам.	[25,156, 157,158]

1	2	3	4
Экстракция палочкой магнитной мешалки (1999 год)	• Использование вращающейся палочки магнитной мешалки позволяет за счёт интенсивного перемешивания увеличить полноту извлечения и сократить время установления сорбционного равновесия. • Возможность осуществления термодесорбции. • Метод коммерциализирован. • Развитие более современных альтернатив (Rotating-disc sorbent extraction, Stir-rod sorptive extraction, Stir-cake sorptive extraction и Adsorptive microextraction).	• Необходимость использования специальной палочки с нанесённым слоем сорбента и дополнительного оборудования. • Ограниченность коммерчески доступных покрытий. • Сложности с извлечением, концентрированием и дальнейшим определением веществ с высокими коэффициентами распределения октанол-вода в классическом варианте.	[159,160]
Микроэкстракция в набивном патроне (2004 год)	• Использование модифицированного стеклянного микрошприца (100-500 мкл) внутрь или перед которым помещается небольшой картридж, содержащий малый слой сорбента (1-2 мг) позволяет автоматизировать процесс пробоподготовки. • Миниатюрность. • Ускорение пробоподготовки. • Универсальность за счёт широкого круга доступных сорбентов. • Возможность многократного повторного использования.	• Высокая стоимость стеклянных микрошприцев. • Хрупкость игл при использовании подобного подхода в off-line режиме.	[161–164]

1	2	3	4
Микроэкстракция в носике дозатора (2003 год)	• Миниатюризированная версия метода твердофазной экстракции с использованием картриджа. • Меньшее количество растворителя и сорбента по сравнению с традиционными дисками и картриджами. • Из оборудования можно ограничиться дозатором. • Возможность многократного прокачивания пробы через сорбент, находящийся между слоями ваты или фритами. • Возможность как физического, так и химического диспергирования. • Возможность создания подходящих носиков из подручных материалов. • Возможность использования диспергирования углекислым газом.	• Низкая прочность носиков дозаторов. • Риск засорения фильтров. • Сложность применения для образцов большого объёма. • Рост числа пластиковых отходов. • Высокая стоимость и ограниченное количество вариантов коммерчески доступных решений.	[160,165–168]
Дисперсионная твердофазная экстракция (2003 год - предложен термин)	• Простота, экспрессность, высокая эффективность. • Малый объём образца, экологичность. • Использование меньших объёмов растворителей. • Использование малых количеств сорбента. • Универсальность. • Низкая стоимость. • Возможность использования микро- и наноразмерных сорбентов. • Простота осуществления процесса. • Сокращение времени сорбции и десорбции в сравнении с традиционным вариантом ТФЭ.	• Необходимость использования центрифугирования и фильтрования для отделения сорбента. • Возможные потери сорбента негативно сказываются на возможности повторного использования метода. • Необходимость использования дополнительного оборудования для перемешивания сорбента.	[21,41,106, 107]

1	2	3	4
Магнитная твердофазная экстракция (1999 год)	• Преимущества ДТФЭ. • Возможность отказа от центрифугирования и упрощения схемы анализа за счёт использования сорбентов, обладающих суперпарамагнитными свойствами. • Селективность за счёт выбора подходящего магнитного сорбента.	• Сложность синтеза магнитных сорбентов. • Необходимость использования перемешивающего устройства. • Магнитные сорбенты не всегда обладают достаточной стабильностью во времени.	[21,108, 109]
ДТФЭ-СО ₂ (2011 год)	• Все преимущества ДТФЭ. • Позволяет отказаться от дополнительного перемешивающего оборудования. • Сокращает время, требуемое для пробоподготовки. • Улучшение массопереноса и экстракционной кинетики. • Контроль кислотности среды за счёт выбора соотношения эффервесцентных реагентов. • Улучшается воспроизводимость, уменьшается матричный эффект.	• Неравномерный размер получаемых пузырьков при проведении эффервесцентной реакции, из-за которого могут возникать проблемы с воспроизводимостью. • Используемые вещества зачастую гигроскопичны. • Используемые сорбенты должны быть устойчивы в условиях взаимодействия с кислотами и основаниями. • Необходимость использования центрифугирования и фильтрования для отделения сорбента.	[23,66,147–149]
МТФЭ-СО ₂ (2016 год)	• Достоинства МТФЭ. • Достоинства ДТФЭ-СО₂. • Процесс концентрирования и выделения сводится к одному шагу за счёт отказа от перемешивающего оборудования и центрифугирования.	• Магнитные наночастицы не всегда стабильны в долгосрочной перспективе. • Недостатки ДТФЭ-СО₂, кроме необходимости использования центрифуги.	[66,147]

1.4. Формулирование задач исследования

Лекарственные вещества, используемые для профилактики и лечения заболеваний животных, а также для стимуляции их роста, могут частично оставаться как в изначальном виде, так и в виде метаболитов в пищевых продуктах. Это наряду с возможностью загрязнения сточных вод представляет серьёзную опасность для человека, с одной стороны, подкрепляя тенденцию возникновения антибиотикорезистентности у патогенных микроорганизмов, а с другой, оказывая негативное влияние на здоровье и стимулируя возникновение серьёзных заболеваний. Иногда их присутствие в анализируемых объектах не допускается, а для отдельных классов соединений или их представителей могут быть установлены максимально допустимые содержания остатков веществ. К примеру, для представителя амфениколов, хлорамфеникола, это значение не должно превышать 0.0003 мг/кг для мяса и молока, тогда как для другого представителя класса, тиамфеникола, установлен МДУ – 0.05 мг/кг в тех же матрицах [169]. Интересно отметить, что для продуктов, используемых в детском питании, существуют отдельные стандарты [170]. Сложность анализа подобного рода аналитов складывается из комплексного состава матриц, широкого многообразия классов определяемых соединений и их низкого содержания. По этой причине необходимо использовать эффективный вариант пробоподготовки перед их определением. Среди всех этапов химического анализа, она является наиболее сложной, трудоемкой и времязатратной [11]. Согласно нормативной документации, в настоящее время для подготовки проб к анализу чаще всего используют сочетание классической жидкость-жидкостной и твердофазной экстракции в картридже [171 – 173]. Как уже отмечалось в обзоре литературы подобный подход обладает рядом недостатков, и, согласно современным тенденциям развития аналитической химии, важно разрабатывать методы, позволяющие сократить расход материальных, финансовых, временных и кадровых ресурсов, а также улучшить экологичность. Для этого следует минимизировать потребление энергии, объединять различные этапы анализа в один, использовать нетоксичные реагенты и растворители, увеличивать производительность. К примеру, в МТФЭ сорбент может быть отделён от раствора при помощи внешнего магнитного поля. Это позволяет сократить затраты энергии, упростить процедуру пробоподготовки, отказаться от

центрифугирования. Кроме этого, магнитные сорбенты можно использовать повторно [174, 175]. Повысить эффективность экстракции можно также за счёт увеличения интенсивности диспергирования и уменьшения размеров сорбента. В 2011 году предложили использовать химическое диспергирование углекислым газом («effervescence-assisted microextraction»). Наиболее часто подобный метод применялся в различных вариантах жидкость-жидкостной экстракции [23]. Работ в рамках дисперсионной твердофазной экстракции значительно меньше, и лишь в части из них предлагается использовать магнитные сорбенты. При их использовании в одном методе пробоподготовки сочетаются достоинства простоты отделения сорбента из МТФЭ с эффективностью диспергирования углекислым газом. По этой причине представляется актуальным расширение круга используемых магнитных сорбентов и определяемых с применением МТФЭ-СО₂ веществ, а также разработка универсальных подходов к многокомпонентному выделению приоритетных аналитов.

В качестве сорбента в настоящей работе предложен МССПС. Он получается путём модификации коммерчески доступного сверхсшитого полистирола наночастицами Fe₃O₄ [176]. МССПС достаточно универсальный сорбент и позволяет одновременно выделять широкий спектр аналитов из раствора.

Цель исследования состояла в поиске новых подходов к многокомпонентному выделению амфениколов, нитроимидазолов и некоторых других ветеринарных антибиотиков из молока, мёда и речных вод с использованием МТФЭ-СО₂ перед их ВЭЖХ-МС/МС определением.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Глава 2. Объекты исследования, аппаратура, методика эксперимента

2.1. Исходные вещества и реагенты

Использовали **амфениколы**, тиамфеникол, хлорамфеникол (“Acros Organics”, 98%), флорфеникол (“Glenthams”, >99%) и **нитроимидазолы** гидроксидиметридазол, гидроксиипронидазол, гидроксиметронидазол (“Witega”, 99%), ипронидазол (“Witega”, 99%), диметридазол (“Witega”, 100%), метронидазол (“Acros Organics”, 99%), орнидазол (“Alfa Aesar”, 99%), ронидазол, тинидазол (“abcr”, 95%), тернидазол (“DrEhrenstorfer” 99.9%). Структурные и брутто-формулы, а также некоторые физико-химические характеристики представлены на рис. 6 и табл. 5, 6. Также использовали следующие внутренние стандарты – хлорамфеникол-D₅ (99.7%, Witega, Германия), гидроксиипронидазол-D₃, гидроксиметилметронидазол-D₃, гидроксиметронидазол-D₂, диметридазол-D₃, ипронидазол-D₃, ронидазол-D₃.

При определении амфениколов и нитроимидазолов совместно с представителями других классов лекарственных веществ в речных водах дополнительно использовали 12 **сульфаниламидов**, сульфатуанидин, сульфадиазин, сульфадиметоксин, сульфамеразин, сульфаметазин, сульфаметоксазол, сульфаметоксипиридазин, сульфамоксол, сульфацилпиримидин, сульфатиазол, сульфаклорпиримидин, сульфатоксипиридазин, 1 **дипинопиридин**, триметоприм, 1 **амфеникол**, флорфеникол амин, 9 **β-лактамов**, бензилпенициллин, диклоксациллин, клоксациллин, оксациллин, феноксиметилпенициллин, цефетамет, цефотаксим, цефепим, цефтиофур, 6 **хинолонов**, нафлорксацин, налидиксовую кислоту, оксолиновую кислоту, офлоксацин, флуореквин, циноксацин, 9 **макролидов**, азитромицин, джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, олеандомицин, рокситромицин, тилозин, эритромицин, 2 **плевромугилина**, валнемулин, тиамулин, 3 **линкозамида**, клиндамицин, линкомицин, пирлимидин. При этом использовали следующие внутренние стандарты помимо приведённых выше – азитромицин-D₃, бензилпенициллин-D₇, валнемулин-D₆, клиндамицин-D₃, метронидазол-D₃, налидиксовую кислоту-D₅, оксолиновую кислоту-D₅, рокситромицин-D₇,

сульфадиазин-D₄, сульфадиметоксин-D₄, сульфаметазин-D₄, сульфаметоксазол-D₄, триметоприм-D₉, цефетамет-D₃. Все стандарты обладали степенью чистоты более 95%, и были произведены следующими компаниями – Ehrenstorfer GmbH (Германия), European Pharmacopoeia (Франция), Sigma-Aldrich (США), Toronto Research Chemicals (Канада) и Witega (Германия).

В работе использовали ССПС из патронов Диапак П-3 (ЗАО “БиоХимМак СТ”). МНЧ Fe₃O₄ получали смешением гексагидрата хлорида железа (III) (ч.д.а.), гексагидрата соли Мора (ч.д.а.), аммиака (ос.ч.). Для проведения МТФЭ-CO₂ использовали лимонную кислоту, NaHCO₃, ЭДТА-Na₂ (Across Organics, Бельгия), ацетонитрил, метанол, муравьиную кислоту (Fisher Scientific Inc., США).

При определении амфениколов и нитроимидазолов их растворы концентрацией $1 \cdot 10^{-2}$ М получали путём растворения точных навесок в этаноле и метаноле соответственно и хранили при температуре 4°C. При одновременном многокомпонентном определении 55 лекарственных веществ 9 классов получали растворы веществ и внутренних стандартов с концентрацией 1000 мкг/мл путём растворения их точных навесок в растворе, состоящем для β-лактамов из смеси ацетонитрил-вода, для хинолонов из смеси ацетонитрил:25 %-ный водный раствор аммиака (1:1) и ацетонитрила для всех остальных веществ. Растворы помещали в морозильную камеру (-20°C) и хранили не более шести месяцев. Для приготовления рабочих растворов исходные разбавляли деионизированной водой. Смеси веществ хранили 1 месяц.

2.2. Объекты исследования

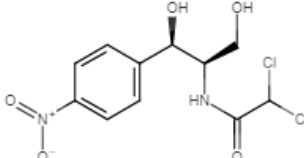
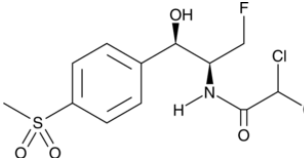
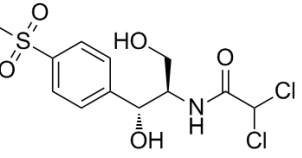
Образцы полифлорного мёда и молока покупали в местных магазинах и хранили при температуре 4°C (Москва, Россия). Мёд был от разных производителей и обладал различной консистенцией (жидкий и твёрдый). Образцы речной воды отбирали из Москвы-реки, р. Раменки, р. Оки и р. Вуоксы и хранили в холодильнике.

Для пробоподготовки образцов мёда взвешивали 1.00 ± 0.02 г мёда в полипропиленовой пробирке объёмом 50 мл, прибавляли 100 мкл смеси внутренних стандартов и 25 мл деионизированной воды. Пробирку устанавливали на электромеханический вибросмеситель и перемешивали содержимое до полного растворения мёда в течение 15 мин.

Пробоподготовка молока, в отличие от мёда, требовала шага отделения белков. Для этого к 25 мл молока, перенесённым в полипропиленовую пробирку на 50 мл, прибавляли смесь внутренних стандартов, перемешивали и вносили 0.9 мл конц HCl. Происходила денатурация белков. В дальнейшем сывороку отделяли от осадка за счёт центрифугирования (5000 об./мин) и использовали.

Для пробоподготовки речной воды 25 мл образца речной воды переносили в полипропиленовую пробирку на 50 мл, прибавляли 100 мкл смеси внутренних стандартов. Пробирку помещали на электромеханический вибросмеситель и перемешивали содержимое в течение 10 мин.

Таблица 5. Некоторые характеристики изученных амфениколов

	Хлорамфеникол	Флорфеникол	Тиамфеникол
Структурная формула			
Молярная масса	323.132	358.21	356.223
$S_{\text{мол}}$, нм ² *	0.75	0.60	0.82
logK _{ow} [137]	1.14	0.8	-0.3
pK _a [138]	11.03	10.73	11.05

* $S_{\text{мол}}$ – максимальная площадь поперечного сечения оптимальной конформации молекулы (ACD Labs 6.00 (“Advanced Chemistry Development Inc.”, Канада)).

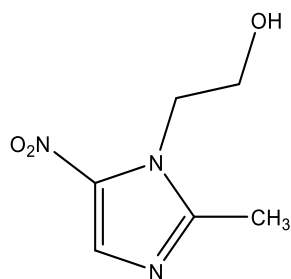
Таблица 6. Некоторые характеристики изученных нитроимидазолов и их метаболитов

Название	Метронидазол	Тинидазол	Орнидазол	Ронидазол	Диметридазол
Брутто-формула	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	C ₇ H ₁₀ ClN ₃ O ₃	C ₆ H ₈ N ₄ O ₃	C ₅ H ₇ N ₃ O ₂
Молярная масса г/моль	171.15	247.27	219.63	200.15	141.13
logP*	расчёт -0.01	расчёт -0.27	расчёт 0.69	расчёт -0.45	расчёт 0.31
pK _a **	pK ₁ : 2.58 pK ₂ : 14.44	pK ₁ : 4.7	pK ₁ : 2.72 pK ₂ : 13.29	pK ₁ : 1.32 pK ₂ : 12.99	pK ₁ : 2.81
Название	Ипронидазол	Тернидазол	Гидроксидиметридазол	Гидроксиипронидазол	Гидроксиметронидазол
Брутто-формула	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₂	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₃	C ₅ H ₇ N ₃ O ₃	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₃	C ₆ H ₉ N ₃ O ₄
Молярная масса г/моль	169.18	185.18	157.13	185.18	187.15
logP*	расчёт 1.18	расчёт 0.17	расчёт -0.49	расчёт 0.21	расчёт -0.81
pK _a **	pK ₁ : 2.55	pK ₁ : 2.72 pK ₂ : 14.90	pK ₁ : 2.21 pK ₂ : 13.31	pK ₁ : 2.21 pK ₂ : 13.44	pK ₁ : 1.98 pK ₂ : 13.28

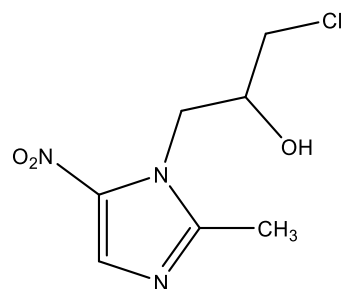
* рассчитаны в программе lgP (@ACD, Toronto, Canada).

** Значения pK_a для тинидазола взято с сайта [177], для остальных pK_a взяты из статьи [178].

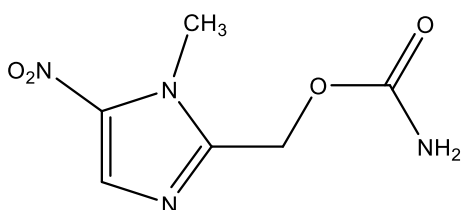
(а) Метронидазол



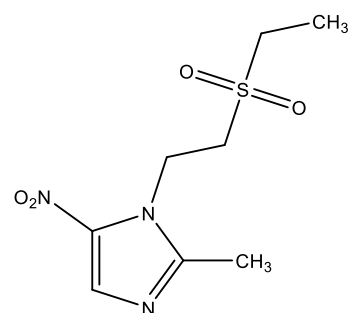
(б) Орнидазол



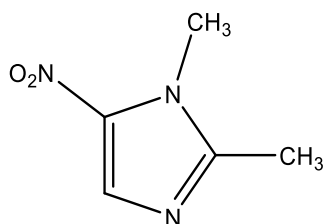
(в) Ронидазол



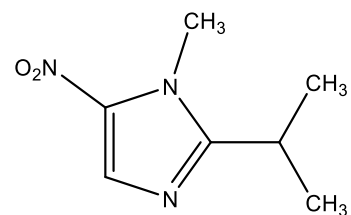
(г) Тинидазол



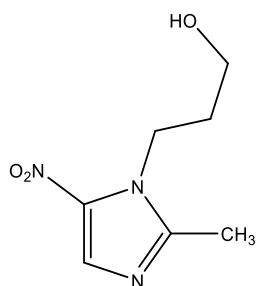
(д) Диметридазол



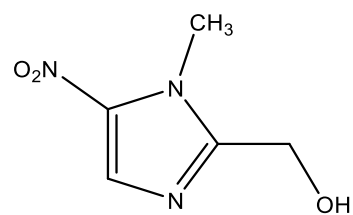
(е) Ипронидазол



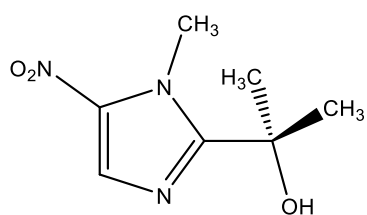
(ж) Тернидазол



(з) Гидроксидиметридазол



(и) Гидроксиипронидазол



(к) Гидроксиметронидазол

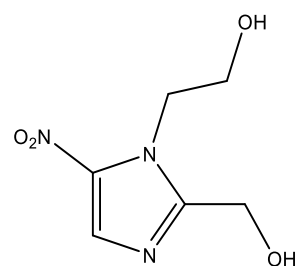


Рис. 6. Структурные формулы нитроимидазолов (а-ж) и их метаболитов (з-к).

2.3. Аппаратура

Регистрацию спектров поглощения проводили на спектрофотометре СФ-104 («Аквилон», Россия). Выбор условий прессования шипучих таблеток, а также изучение сорбции на МССПС в условиях МТФЭ и МТФЭ-СО₂ осуществляли используя хроматографическую колонку Luna 5u C18(2) (150×3 мм, 5 мкм, "Phenomenex") совместно с жидкостным хроматографом «Цвет-Яуза-04» (НПО «Химавтоматика», Россия) с фотометрическим детектором (310 нм) JETchrom UVV-107D (ООО «Портлаб», Россия).

Определение аналитов в продуктах питания и речных водах проводили методом ВЭЖХ-МС/МС. Определение амфениколов в мёде и молоке, а также 55 ветеринарных лекарственных веществ в речных водах осуществляли в режиме градиентного элюирования с использованием хроматографа Shimadzu HPLC Nexera X2 с автоматическим проботборником и двухканальным насосом совместно с тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Shimadzu LCMS 8060 (Shimadzu, Япония). Определение нитроимидазолов и их метаболитов в мёде проводили в режиме градиентного элюирования с использованием хроматографа ExionLC с автоматическим проботборником и двухканальным насосом в сочетании с тройным квадрупольным масс-спектрометром SCIEX Triple Quad™ 5500. Разделение аналитов проводили на хроматографической колонке Acclaim™ 120 C18 column (100 × 2.1 мм, 3 мкм).

Очистку воды проводили с помощью системы Millipore («Millipore», Германия). Оценку кислотности среды осуществляли с использованием рН-метра-иономера «Эксперт 001» («ЭкониксЭксперт», Россия). Пробы перемешивали на шейкере для пробирок Sky Line S-3.02M (ELMI Ltd., Латвия), отделение проводили на центрифуге ЦЛн-16 (Xiangzhi Centrifuge, Китай), десорбцию осуществляли в ультразвуковой ванне S15H (Elma Schmidbauer GmbH, Германия), упаривали элюаты в потоке воздуха на эвапораторе EVA EC S (VLM GmbH, Германия). МССПС от раствора отделяли неодимовым магнитом (20 × 20 × 20 мм). Таблетки прессовали на гидравлическом прессе (Техносоюз, Россия).

2.4. Методика эксперимента

Методика синтеза МНЧ Fe_3O_4 [179]. МНЧ Fe_3O_4 получали в полипропиленовой пробирке на 50 мл: к 1 мл 1М раствора FeCl_3 в 2М HCl прибавляли 1 мл 0.5 М раствора соли Мора. К полученной смеси приливали 1.5 мл конц. NH_3 и 38.5 мл деионизированной воды. В результате протекающей химической реакции образовывались частицы чёрного цвета. Полипропиленовую пробирку с полученной суспензией помещали на вибромеханический смеситель и перемешивали в течение 30 мин. Параметры полученных по данной методике МНЧ представлены в табл. 7.

Таблица 7. Характеристики МНЧ Fe_3O_4 .

Параметр МНЧ	Значение
Концентрация в суспензии	~ 3 мг/мл
Средний диаметр	16.6 нм
Удельная поверхность	70 м ² /г
Намагниченность насыщения	72 э.м.е./г

Методика получения магнитного сверхсшитого полистирола (МССПС). МССПС получали путём сорбции МНЧ Fe_3O_4 на его поверхности. Для получения МССПС отбирали 100 мг ССПС в полипропиленовую пробирку объёмом 50 мл, прибавляли 2 мл метанола и перемешивали. Отбирали 2 мл суспензии МНЧ, полученной по методике выше. Промывали дважды деионизированной водой до достижения нейтральной кислотности (рН 6-7). При каждой промывке МНЧ отделяли от раствора при помощи магнита. Затем их смешивали с 5 мл метанола и переносили к ССПС. Смесь МНЧ и полимерного сорбента диспергировали на электромеханическом вибросмесителе в течение 40 мин для осуществления сорбции. Полученный магнитный композит серо-жёлтого цвета отделяли от раствора магнитной сепарацией.

Методика получения эффервесцентных таблеток. Эффервесцентные таблетки получали путём смешивания диспергирующих реагентов с МССПС и дальнейшего прессования. Для этого навески 0.700 ± 0.001 г NaHCO_3 и 0.800 ± 0.001 г лимонной кислоты смешивали, измельчали в фарфоровой ступке. В полученную смесь вносили 20 мг МССПС, смачивали ацетонитрилом и переносили в пресс-

форму с внутренним диаметром 1.7 см. Прессование проводили в течение 1 мин при 200 бар. В дальнейшем полученные таблетки хранились в эксикаторе. Перед использованием их смачивали ацетонитрилом для активации поверхности сорбента. При выделении аналитов из некоторых реальных объектов в состав таблетки не входила лимонная кислота, т.к. исследуемый раствор обладал кислым pH.

Методика ТФЭ с использованием ССПС. В полипропиленовую пробирку объёмом 50 мл помещали навеску ССПС массой 0.020 ± 0.001 г, прибавляли небольшое количество метанола для активации поверхности сорбента и выдерживали 5 мин. После этого приливали исследуемый раствор и осуществляли диспергирование посредством электромеханического вибросмесителя вплоть до установления сорбционного равновесия. Сорбент отделяли от раствора путём декантации последнего после центрифугирования при 4000 об./мин в течение 5 мин, после чего промывали его деионизированной водой. Десорбцию проводили дважды последовательно 1 мл ацетонитрила по 5 мин в УЗ ванне.

Методика МТФЭ с использованием МССПС. В полипропиленовую пробирку объёмом 50 мл помещали навеску МССПС массой 0.020 ± 0.001 г, прибавляли небольшое количество метанола для активации поверхности сорбента и выдерживали 5 мин. Затем в пробирку приливали исследуемый раствор и переносили её на электромеханический вибросмеситель, где перемешивали в течение времени, необходимого для достижения сорбционного равновесия. Сорбент отделяли при помощи магнита и промывали деионизированной водой. Затем десорбировали аналиты дважды 1 мл ацетонитрила в течение 5 мин в УЗ ванне. Полученный элюат пропускали через шприцевой фильтр из ПТФЭ с размером пор 0.22, упаривали в токе воздуха и перерастворяли в подвижной фазе.

Методика проведения МТФЭ-СО₂. В полипропиленовую пробирку объёмом 50 мл приливали исследуемый раствор. Шипучую таблетку, содержащую МССПС и необходимые диспергирующие реагенты, извлекали из эксикатора и смачивали небольшим количеством подходящего органического растворителя для активации поверхности сорбента, после чего помещали в анализируемый раствор и наблюдали активное выделение углекислого газа. По его завершении проводили отделение МССПС при помощи магнита и промывали деионизированной водой.

Затем десорбировали аналиты дважды 1 мл ацетонитрила в течение 5 мин в УЗ ванне. Полученный элюат пропускали через шприцевой фильтр (ПТФЭ, 0.22 мкм), упаривали и перерастворяли в подвижной фазе.

Валидацию методик осуществляли согласно рекомендациями Европейской комиссии 2002/657/2002 (European Commission, 2002). Её проводили на реальных объектах с добавками аналитов на трех уровнях концентраций.

Степени извлечения аналитов при определении их содержания в реальных объектах оценивали с использованием образцов с добавлением аналитов ($n = 5$) на трёх уровнях концентрации ($1C_{\text{lim}}$, $2C_{\text{lim}}$ и $200 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$). Прецизионность метода оценивали путём проведения как внутрисуточных, так и междусуточных исследований. Она выражалась в виде относительного стандартного отклонения ($s_r, \%$). Внутрисуточная повторяемость оценивалась путем анализа пяти повторений для каждого уровня концентрации, тогда как междусуточная повторяемость оценивалась путём добавления аналита в пять образцов ($n = 15$) в течение трёх дней. Селективность метода проверяли с использованием контрольных образцов. Отсутствие какого-либо сигнала при том же времени удерживания, что и у выбранных соединений, указывало на отсутствие матричных помех, приводящих к ложноположительному сигналу.

Степени извлечения аналитов ($R, \%$) рассчитывали исходя из уравнения:

$$R, \% = \frac{C_0 - C}{C_0} \cdot 100\%, \text{ где } C_0 - \text{исходная концентрация определяемого вещества в}$$

растворе, C – концентрация раствора после сорбции.

Коэффициенты распределения (D) рассчитывали исходя из уравнения:

$$D = \frac{R, \%}{(100 - R, \%)} \cdot \frac{V}{m}, \text{ где } V - \text{объем анализируемого раствора (мл), } m - \text{масса навески}$$

сорбента (г).

Удельную сорбцию соединений (a) на сорбенте рассчитывали исходя из

уравнения: $a = \frac{(C_0 - C) \cdot V}{m}$, где a – удельная адсорбция (ммоль/г), C_0 и C –

соответственно исходная и равновесная концентрации аналита (ммоль/л), V – объем анализируемого раствора (л), m – масса навески сорбента (г).

Из-за сложности матриц исследуемых реальных объектов возможно возникновение матричных эффектов (МЭ). Они могут приводить как к завышению,

так и к занижению интенсивности аналитического сигнала. Оценку матричных эффектов (МЭ) для экстрактов, не содержащих исследуемых соединений, с добавками исследуемых соединений и соответствующих водных растворов. Для его численной оценки использовали следующую формулу $MЭ (\%) = (A/B - 1) \times 100$, где А – тангенс угла наклона калибровочной кривой, соответствующей матрице, В – тангенс угла наклона стандартной калибровочной кривой в растворителе. Значение 0% указывает на отсутствие МЭ.

2.5. Условия инструментального анализа

Получение изотермы сорбции. Изотермы сорбции строили для растворов амфениколов от 0.01 до 1 мМ. Для этого 0.020 ± 0.001 г сорбента помещали в полипропиленовую пробирку на 50 мл, смачивали его метанолом и перемешивали на шейкере в течение 10 мин. Равновесную концентрацию амфениколов определяли спектрофотометрически исходя из градуировочной зависимости, построенной по результатам измерения оптической плотности для растворов чистых веществ.

Изучение сорбции на ССПС в статическом режиме. С целью получения данных о распределении аналитов в статических условиях в системе раствор – сорбент использовали спекрофотометрическое детектирование по собственному поглощению (табл. 8). Оптическую плотность растворов аналитов измеряли при длинах волн, соответствующих максимумам поглощения, для растворов до и после сорбции.

Таблица 8. Длины волн, соответствующие максимумам поглощения, и молярные коэффициенты поглощения исследованных амфениколов и нитроимидазолов

Вещество	Длина волны, нм	Молярный коэффициент поглощения, л/(моль·см)
Метронидазол	щелочная среда: 315 нм нейтральная среда: 315 нм кислая среда: 275 нм	9180
Орнидазол	щелочная среда: 315 нм нейтральная среда: 315 нм кислая среда: 275 нм	9420
Ронидазол	305 нм	7640
Тинидазол	310 нм	4380
Тиамфеникол	225 нм	6588
Флорфеникол	225 нм	5810
Хлорамфеникол	275 нм	4463

Изучение сорбции на МССПС в условия МТФЭ и МТФЭ-СО₂.

Определение амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов проводили методом ОФ ВЭЖХ-УФ. Разделение амфениколов и нитроимидазолов проводили в изократическом режиме, первые элюировали смесью ацетонитрил:вода 30:70 (об. %) при скорости потока 0.8 мл/мин, вторые смесью ацетонитрил:0.1%-ная муравьиная кислота (водный раствор) (20:80) при скорости потока 0.4 мл/мин. Хроматографические пики тиамфеникола и флорфеникола регистрировали при 225 нм, хлорамфеникола при 275 нм, нитроимидазолов при 310 нм.

ВЭЖХ-МС/МС определение лекарственных веществ в пищевых продуктах и речных водах проводили в режиме мониторинга множественных реакций (ММР). Для каждого аналита оптимизировали потенциал декластеризации (ПД) и энергия соударений (ЭС) при введении растворов индивидуальных веществ, приготовленных в подвижной фазе. Характерные молекулярные ионы выбирали в качестве родительских ионов, и для каждого соединения выбирали два дочерних иона. Для количественного определения отслеживали наиболее интенсивный переход ММР, второй использовали для подтверждения. Аналитическим сигналом служило отношение площади пика аналита к площади пика соответствующего внутреннего стандарта. Определение неизвестной концентрации проводили методом матричной градуировки. Обработку данных проводили в программе Analyst 1.6.3 (AB Sciex, Сингапур).

Определение амфениколов в меде и молоке. Определение амфениколов в продуктах питания проводили методом ОФ ВЭЖХ-МС/МС в режиме градиентного элюирования. Характеристики хроматографической системы, а также подобранные оптимальные параметры представлены в табл. 9. Программа градиентного элюирования представлена на рис. 7а. Время удерживания и параметры ММР для амфениколов и внутреннего стандарта приведены в табл. 10, 11.

Определение нитроимидазолов и их метаболитов в мёде. Определение нитроимидазолов и их метаболитов в мёде проводили методом ВЭЖХ-МС/МС. Характеристики хроматографической системы и детектора представлены в табл. 9. Программа градиентного элюирования представлена на рис. 7б. Параметры ММР и времена удерживания для всех аналитов и внутренних стандартов приведены в табл. 10 и 11 соответственно.

Таблица 9. Параметры системы при ВЭЖХ-МС/МС определении амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов в продуктах питания

Характеристика	Амфениколы	Нитроимидазолы
Скорость потока	0.3 мл/мин	0.4 мл/мин
Температура колонки	40°C	
Температура автоматического пробоотборника	15°C	
Состав подвижной фазы А	Раствор 0.5%-ной муравьиной кислоты в воде	
Состав подвижной фазы Б	Раствор 0.5%-ной муравьиной кислоты в смеси ацетонитрила и метанола (50:50)	
Температура испарителя	550°C	
Напряжение на распыляющем капилляре	4500 В	5500 В
Газ завесы	Азот	
Газ в ячейке	Азот	
Давление газа соударений	10 psi	
Давление газа завесы	35 psi	
Давление осушающего газа	50 psi	
Давление распыляющего газа	50 psi	
Входной потенциал	10 В	

Таблица 10. Параметры внутренних стандартов при определении амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов методом ВЭЖХ-МС/МС.

Внутренний стандарт	Q ₁ m/z	Q ₃ m/z	t _R , мин	ЭС, эВ	ПД, В
Хлорамфеникол-D5	326.1(-)	157.3	8.697	17	12
Ипронилазол-D ₃	173.1(+)	127.1	4.54	25	110
Ронидазол- D ₃	204.0(+)	143.1	2.97	15	45
Диметридазол-D ₃	145.1(+)	99.1	2.81	23	70
Гидроксиипронидазол-D ₃	189.1(+)	171.1	3.95	18	70
Гидроксидиметридазол-D ₃	161.1(+)	143.1	2.68	20	70
Гидроксиметронидазол-D ₂	190.1(+)	125.1	2.41	19	90

Таблица 11. Параметры определения амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов методом ВЭЖХ-МС/МС.

Вещество	Внутренний стандарт	Q ₁ m/z	Q ₃ m/z	t _R , мин	ЭС, эВ	ПД, В
Флорфеникол	Хлорамфеникол-D ₅	356.2(-)	185.2/119.2	8.10	20/31	13/19
Хлорамфеникол	Хлорамфеникол-D ₅	321.2(-)	152.2/257.2	8.76	16/12	12/20
Тиамфеникол	Хлорамфеникол-D ₅	354.2(-)	290.1/185.2	7.05	13/21	25/19
Орнидазол	Ипронидазол-D ₃	220.2(+)	128.2/82.1	3.94	23/39	100/100
Тинидазол	Ронидазол-D ₃	248.1(+)	121.1/93.0	3.45	22/25	90/100
Ипронидазол	Ипронидазол-D ₃	170.1(+)	124.1/109.1	4.57	25/33	103/66
Диметридазол	Диметридазол-D ₃	142.1(+)	81.1/96.1	2.84	30/22	50/90
Ронидазол	Ронидазол-D ₃	201.1(+)	140.1/110.1	2.98	15/21	40/50
Метронидазол	Гидроксиметронидазол-D ₂	172.1(+)	128.1/82.0	2.61	20/30	100/100
Тернидазол	Ронидазол-D ₃	186.1(+)	128.1/82.1	2.98	27/35	90/90
Гидроксиипронидазол	Гидроксиипронидазол-D ₃	186.1(+)	168.1/122.1	3.98	17/27	100/70
Гидроксидиметридазол	Гидроксидиметридазол-D ₃	158.1(+)	140.1/55	2.69	20/29	100/80
Гидроксиметронидазол	Гидроксиметронидазол-D ₂	188.1(+)	125.1/123.1	2.41	19/17	90/60

Q₁: Родительский молекулярный ион, Q₃: Дочерние фрагментные ионы (ион количественного определения / ион-квалификатор)

Многокомпонентное определение 55 ветеринарных лекарственных веществ в речных водах проводили методом ОФ ВЭЖХ-МС/МС. Характеристики хроматографической системы, а также подобранные оптимальные параметры масс-спектрометрического детектирования представлены в табл. 12. Программа градиентного элюирования представлена на рис. 7в. Параметры ММР и времена удерживания для всех аналитов и внутренних стандартов приведены в табл. 34 на странице 111.

Таблица 12. Параметры ВЭЖХ-МС/МС при определении 55 ветеринарных лекарственных веществ в речных водах.

Характеристика	Значение
Скорость потока	0.3 мл/мин
Температура колонки	40°C
Температура автоматического пробоотборника	15°C
Состав подвижной фазы А	Раствор 0.5%-ной муравьиной кислоты в воде
Состав подвижной фазы Б	Раствор 0.5%-ной муравьиной кислоты в смеси ацетонитрила и метанола (50:50)
Температура интерфейса	300°C
Температура линии десольватации	250°C
Скорость потока газа-распылителя	3 л/мин
Скорость потока газа-осушителя	10 л/мин
Скорость потока газа-испарителя	10 л/мин

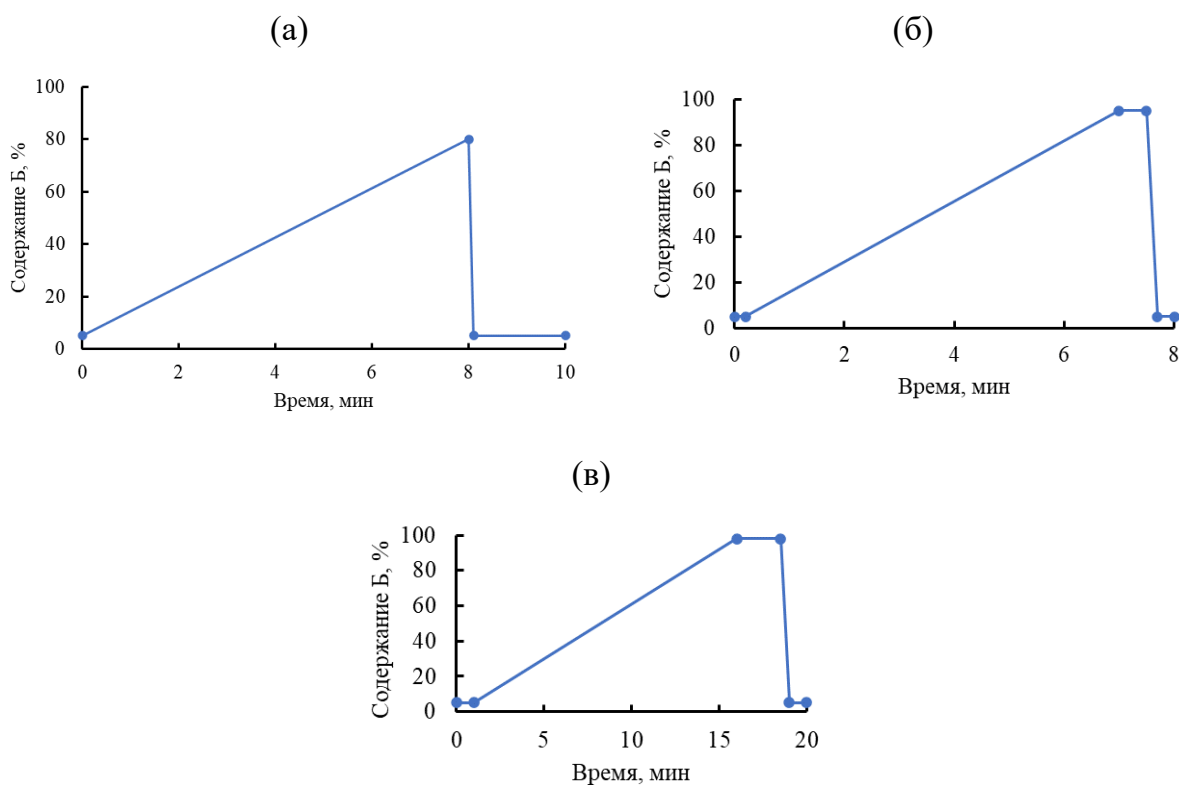


Рис. 7. Параметры градиентного элюирования при определении (а) амфениколов, (б) нитроимидазолов и их метаболитов в продуктах питания и 55 ветеринарных лекарственных веществ в речных водах (в).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глава 3. Изучение сорбции на ССПС и МССПС в статических условиях¹

Исследования структурных и магнитных характеристик МССПС были проведены в научной группе ранее [176, 180]. Рассчитанные из изотерм сорбции-десорбции параметры пористой структуры сорбентов приведены в табл. 13. Синтезированный сорбент проявляет суперпарамагнитные свойства, о чём свидетельствует отсутствие петли гистерезиса на кривой намагничивания (рис. 8а). Форма изотерм сорбции-десорбции азота содержит петли гистерезиса как в случае ССПС, так и МССПС (рис. 8б,в). Это свидетельствует о том, что как модифицированный МНЧ сорбент, так и немодифицированный относятся к микропористым (II, H₄-тип по ИЮПАК). Значение объёма пор и удельной поверхности в случае модификации поверхности сорбента МНЧ хоть и приводит к небольшому снижению данных показателей, но не является значительным. Дифференциальная кривая распределения объёма пор по диаметрам (рис. 8г) свидетельствует о наличии микро- (52%), мезо- (43%) и макропор (5%) в структуре МССПС. Наличие значительной доли микропор обуславливает высокую эффективность взаимодействия со многими органическими веществами, так как размеры пор соизмеримы с размерами молекул, помимо этого, для полярных органических соединений могут реализовываться и π - π -взаимодействия.

В настоящей работе провели изучение влияния модификации поверхности ССПС МНЧ Fe₃O₄ на сорбционные свойства по отношению к амфениколам и нитроимидазолам и оценили возможность использования полученного композита в варианте пробоподготовки с диспергированием сорбента углекислым газом.

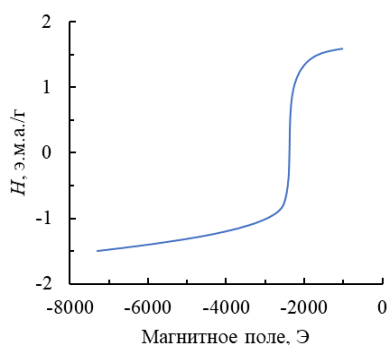
¹ При подготовке данной и последующих глав диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Толмачева В.В., Савинова В.Ю., Гончаров Н.О., Дмитриенко С.Г., Аняри В.В., Чернавский П.А., Панкина Г.В. Сорбция амфениколов на магнитном сверхсшитом полистироле // Журн. физич. химии. 2022. Т. 96. № 6. С. 875–879. EDN: KTAZKM.

Таблица 13. Характеристики пористой структуры ССПС и МССПС, рассчитанные из изотерм низкотемпературной адсорбции азота

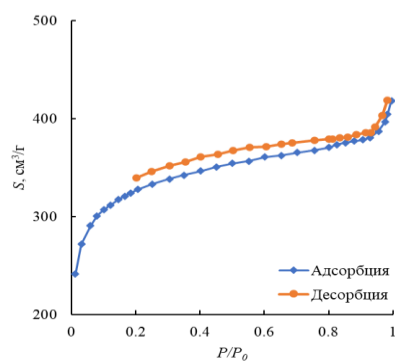
Характеристики сорбента	ССПС	МССПС
Удельная поверхность, м ² /г	1132	1080
Площадь микропор, м ² /г	707	685
Площадь мезопор, м ² /г	219	202
Объем пор, см ³ /г	0.60	0.58
Объем микропор, см ³ /г	0.32	0.30
Объем мезопор, см ³ /г	0.25	0.25
Средний диаметр пор, нм	2.11	2.14

(а)

(б)



(в)



(г)

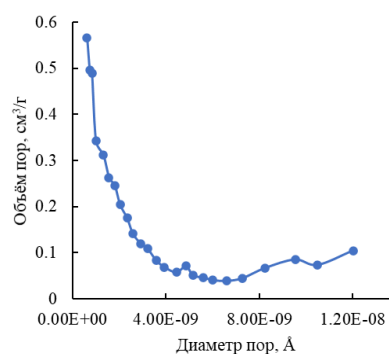
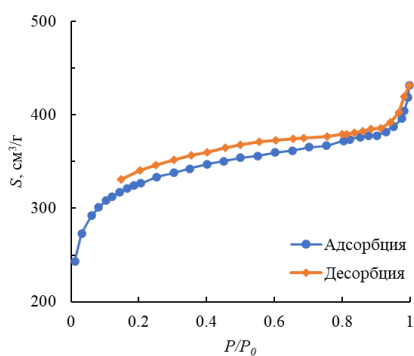


Рис. 8. Кривая намагничивания МССПС (а); изотермы сорбции-десорбции N₂ на ССПС (б) и МССПС (в), зависимость объема пор от их диаметра для МССПС (г); *H* – намагниченность; *S* – адсорбция; *P/P*₀ – относительное давление.

3.1. Сорбция на сверхсшитом полистироле

Влияние времени контакта фаз. Время установления сорбционного равновесия при извлечении трёх амфениколов (тиамфеникола, флорфеникола и хлорамфеникола) и четырёх нитроимидазолов (метронидазола, орнидазола, ронидазола и тинидазола) из водных растворов на ССПС определяли путём построения зависимостей степеней извлечения аналитов ($R, \%$) от времени контакта фаз (рис. 9). Для их построения проводили измерение оптической плотности растворов до и после отделения сорбента. Для большинства аналитов равновесие достигается за 5-10 мин.

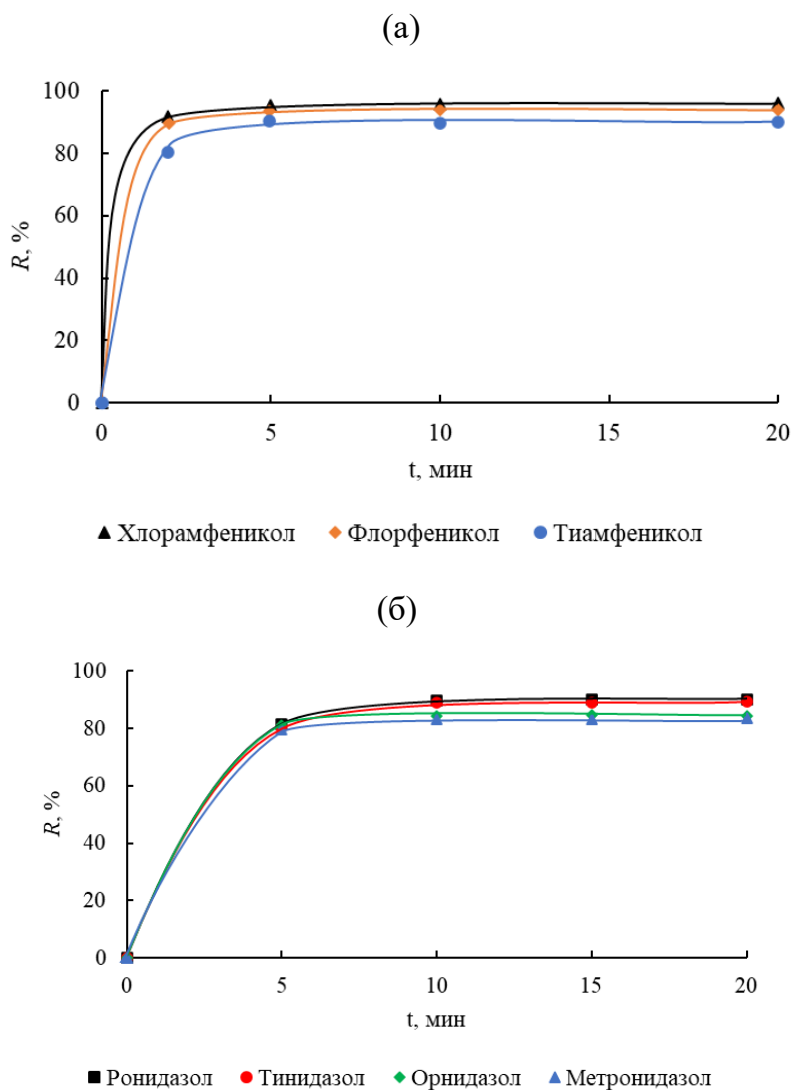


Рис. 9. Влияние времени контакта фаз на степени извлечения амфениколов (а) и нитроимидазолов (б) на ССПС; $C_{\text{в-тв}} = 5 \cdot 10^{-5}$ М, $V = 25$ мл, $m_{\text{сорб}} = 0.020 \pm 0.001$ г.

Влияние кислотности среды. Для оценки влияния кислотности растворов на сорбцию амфениколов и нитроимидазолов на ССПС варьировали рН от 1 до 11 и от 2 до 10 соответственно за счёт добавления соляной кислоты или гидроксида натрия. Влияние кислотности среды на извлечение аналитов обусловлено двумя факторами: зарядом аналита и зарядом поверхности сорбента. Исходя из значений pK_a амфениколов (табл. 5) можно сделать вывод о возможности депротонирования аминогруппы, поэтому при $pH < 9$ они присутствуют в растворе в нейтральной форме, в более же основной среде форма становится анионной. Нитроимидазолы и их метаболиты могут как протонироваться по имидазольному кольцу, так и депротонироваться по гидроксильной группе (табл. 6), по этой причине они могут существовать в виде катионов и анионов, в кислой и основной среде соответственно, а при $pK_{a1}-2$ до $pK_{a2}-2$ доминируют молекулярные формы сорбатов. Исходя из полученных зависимостей (рис. 10), заметно, что наибольшие степени извлечения для большинства аналитов достигаются при слабокислом и нейтральном рН, при этом снижение эффективности извлечения в кислой и щелочной средах может быть связано с перезарядкой поверхности ССПС с положительной на отрицательную при значении $pH > 3.3$ [181]. Нитроимидазолы лучше сорбируются в более щелочной области, по сравнению с амфениколами, при этом степени извлечения находятся в пределах 84-90% (табл. 14). Степени извлечения и логарифмы коэффициентов распределения нитроимидазолов увеличиваются с ростом $\log P$ в ряду метронидазол < ронидазол < тинидазол < орнидазол, что может свидетельствовать о факте наличия гидрофобных взаимодействий.

Таблица 14. Характеристики сорбционного извлечения нитроимидазолов на ССПС, $C_{в-тв}=5 \cdot 10^{-5}$ М, $pH \sim 7-10$, $V = 25$ мл, $m_{сорб} = 0.020 \pm 0.001$ г, $t = 10$ мин.

Вещество	R, %	$\lg D$
Метронидазол	85	3.84
Ронидазол	84	3.82
Тинидазол	89	4.02
Орнидазол	90	4.07

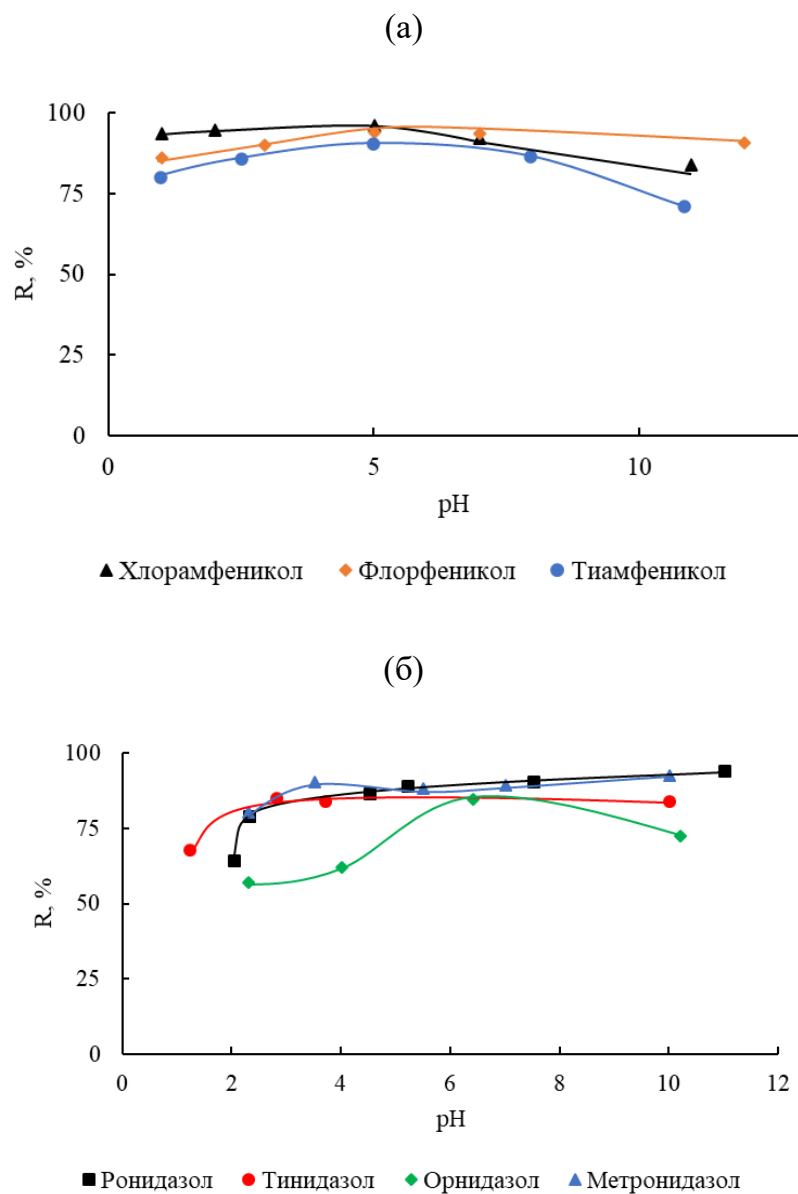


Рис. 10. Влияние pH на сорбцию амфениколов (а) и нитроимидазолов (б) на ССПС. $C_{\text{в-тв}} = 5 \cdot 10^{-5} \text{ М}$, $V = 25 \text{ мл}$, $m_{\text{сорб}} = 0.020 \pm 0.001 \text{ г}$, $t = 10 \text{ мин}$.

Выбор условий десорбции. На примере амфениколов показана зависимость эффективности десорбции с поверхности ССПС от природы элюента. Для этой цели рассмотрели ацетонитрил, метанол и этанол. После отделения сорбента от раствора аналитов и промывания деионизированной водой, десорбировали аналиты дважды 1 мл ацетонитрила в течение 5 мин в УЗ ванне. Элюат дозатором переносили в чистую пробирку, а процесс повторяли со вторым мл элюента. В случае метанола и этанола в объединенном элюате определяли концентрацию

амфениколов спектрофотометрически по градуировочной зависимости, построенной по результатам измерения оптической плотности для растворов чистых веществ. В случае ацетонитрила в объединенном элюате определяли концентрацию амфениколов хроматографически, по причине низких коэффициентов поглощения аналитов. Количественная десорбция достигается всеми растворителями (табл. 15). В дальнейшем использовали ацетонитрил из-за его меньшей токсичности.

Таблица 15. Изучение влияния природы элюента на десорбцию амфениколов с поверхности ССПС, $C_{в-тв} = 5 \cdot 10^{-5}$ М, $V = 25$ мл, $t_{сорбции} = 10$ мин, $V_{элюента} = 2$ мл, $m_{сорб} = 0.020 \pm 0.001$ г, $t_{десорбции} = 5$ мин, $n = 3$, $P = 0.95$.

Элюент	R _{дес} , %		
	Хлорамфеникол	Флорфеникол	Тиамфеникол
Метанол	102 ± 4	104 ± 3	106 ± 4
Этанол	98 ± 3	106 ± 5	103 ± 4
Ацетонитрил	98 ± 2	102 ± 3	106 ± 4

Изотермы сорбции. Было изучено влияние концентрации сорбатов на сорбционный процесс (рис. 11). Полученные изотермы описываются уравнением Ленгмюра, применимость которого была проверена путём спрямления в координатах C/a от C (табл. 16).

Изотерма Ленгмюра описывает монослойную равновесную адсорбцию веществ при выполнении следующих условий [182]:

- 1) адсорбент представляет собой совокупность одинаковых адсорбционных центров;
- 2) межмолекулярными взаимодействиями адсорбируемого вещества можно пренебречь;
- 3) каждый адсорбционный центр взаимодействует только с одной молекулой адсорбата.

Свободную энергию Гиббса рассчитывали исходя из уравнения:

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K \text{ (кДж/моль)}.$$

Рассчитанные термодинамические параметры представлены в табл. 17.

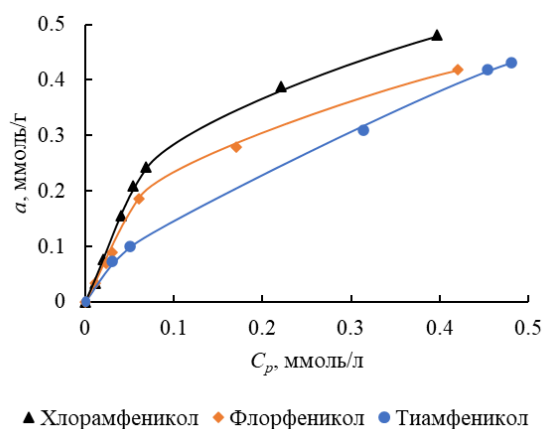


Рис. 11. Изотермы сорбции описывающие монослойную адсорбция амфениколов на ССПС $V = 25$ мл, $m_{\text{сорб}} = 0.020 \pm 0.001$ г, $t = 10$ мин.

Таблица 16. Оценка применимости уравнения Ленгмюра для описания сорбции амфениколов

Вещество	Уравнение	R^2
Тиамфеникол	$y=2.186x+0.147$	0.9859
Флорфеникол	$y=3.815x+0.021$	0.9998
Хлорамфеникол	$y=5.066x+0.101$	0.9886

Таблица 17. Параметры сорбции амфениколов в системе «водный раствор – ССПС».

Вещество	a_m , мкмоль/г	K , л/моль	ΔG°_{298} , кДж/моль
Флорфеникол	262.1	$186.11 \cdot 10^3$	-30.05
Хлорамфеникол	197.4	$50.15 \cdot 10^3$	-26.80
Тиамфеникол	457.5	$14.85 \cdot 10^3$	-23.79

3.2. Сорбция на магнитном сверхсшитом полистироле

Влияние времени контакта фаз. Время установления сорбционного равновесия при извлечении трёх амфениколов (тиамфеникола, флорфеникола и хлорамфеникола) и десяти нитроимидазолов и их метаболитов (гидроксидиметридазола, гидроксиипронидазола, гидроксиметронидазола, диметридазола, ипронидазола, метронидазола, орнидазола, ронидазола, тернидазола и тинидазола) из водных растворов на МССПС определяли путём построения зависимостей степеней извлечения аналитов ($R, \%$) от времени контакта

фаз (рис. 12). Для их построения в случае амфениколов проводили измерение оптической плотности растворов до и после отделения сорбента, а в случае нитроимидазолов и их метаболитов использовали ОФ ВЭЖХ-УФ. Для большинства аналитов равновесие достигается за 5-10 мин.

Влияние кислотности среды. Для оценки влияния кислотности растворов на сорбцию амфениколов и нитроимидазолов на МССПС варьировали рН от 1 до 11 и от 2 до 10 соответственно за счёт добавления соляной кислоты или гидроксида натрия. Исходя из полученных зависимостей (рис. 13а,б), можно сделать вывод о том, что в случае как амфениколов, так и нитроимидазолов и их метаболитов их сорбционное поведение на МССПС весьма схоже с таковым на ССПС.

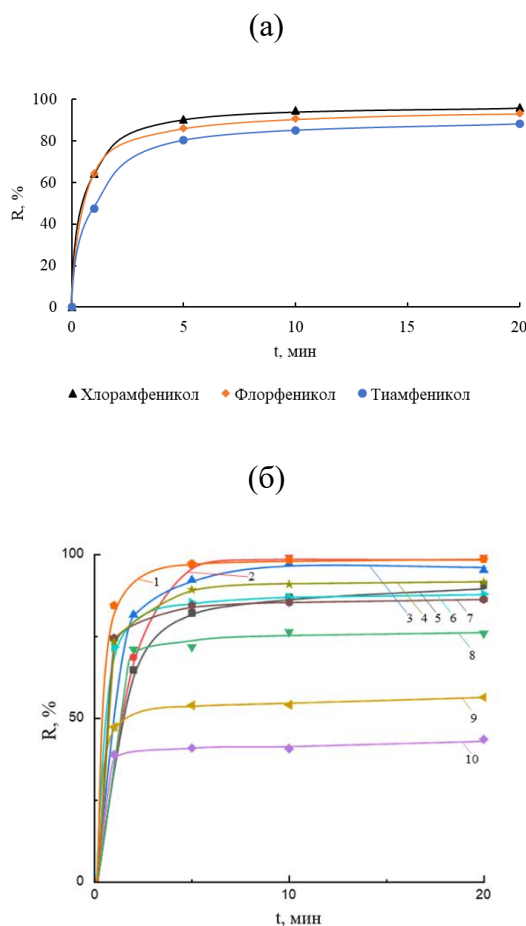


Рис. 12. Влияние времени контакта фаз на степени извлечения амфениколов (а) и ипронидазола (1), тинидазола (2), орнидазола (3), гидроксиипронидазола (4), ронидазола (5), тернидазола (6), диметридазола (7), метронидазола (8), гидроксидиметридазол (9), гидроксиметронидазола (10) на МССПС (б); $C_{в-тв} = 5 \cdot 10^{-5}$ М, $V = 25$ мл, $m_{сорб} = 0.020 \pm 0.001$ г.

Наибольшие степени извлечения для большинства веществ наблюдаются в области доминирования их молекулярных форм при слабокислом и нейтральном рН. Снижение степеней извлечения связано со сложностями удерживания заряженных аналитов на поверхности МССПС. В случае амфениколов возможно депротонирование аминогруппы, из-за чего при $\text{pH} > 9$ они могут присутствовать в растворе в виде анионов. В случае нитроимидазолов и их метаболитов возможен как переход в катионную форму в кислой среде за счёт протонирования имидазольного кольца, так и в анионную в щелочной среде из-за депротонирования гидроксильных групп, если таковые имеются в структуре. По этим причинам в дальнейшем извлечение проводили из нейтральных растворов.

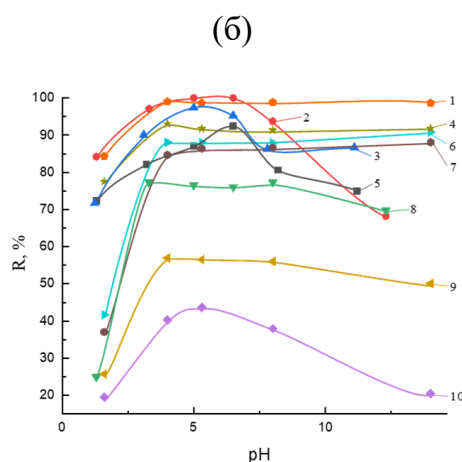
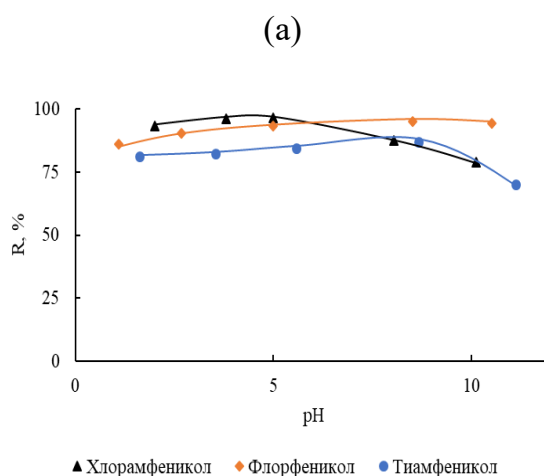


Рис. 13. Влияние pH на сорбцию амфениколов (а) и и ипронидазола (1), тинидазола (2), орнидазола (3), гидроксиипронидазола (4), ронидазола (5), тернидазола (6), диметридазола (7), метронидазола (8), гидроксидиметридазол (9), гидроксиметронидазола (10) (б) на МССПС; $C_{\text{в-тв}} = 5 \cdot 10^{-5}$ М, $V = 25$ мл, $m_{\text{сорб}} = 0.020 \pm 0.001$ г.

Для большинства веществ степени извлечения находятся в диапазоне 77 - 100% (табл. 18). Для амфениколов и нитроимидазолов (кроме тинидазола и ронидазола) на МССПС наблюдаются линейные зависимости между логарифмом коэффициента распределения ($D = R(\%) \cdot V(\text{мл}) / (100 - R(\%)) / m_{\text{сорб}}(\text{г})$, табл. 18) и параметром гидрофобности ($\log K_{\text{ow}}$, табл. 5 и 6):

Амфениколы: $\lg D = (0.36 \pm 0.02) \log K_{\text{ow}} + (4.07 \pm 0.01)$ ($R^2 = 0.998$),

Нитроимидазолы: $\lg D = (1.07 \pm 0.10) \log K_{\text{ow}} + (3.76 \pm 0.07)$ ($R^2 = 0.945$).

Полученные зависимости могут указывать на наличие гидрофобных взаимодействий, однако механизм может быть более сложным, поскольку тинидазол и ронидазол количественно сорбируются на МССПС, несмотря на их довольно высокую гидрофильность.

Выбор условий десорбции. На примере амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов показана зависимость эффективности десорбции с поверхности МССПС от природы элюента. В случае амфениколов сравнивали между собой метанол, этанол и ацетонитрил, а в случае нитроимидазолов и их метаболитов метанол и ацетонитрил. После отделения сорбента от раствора аналитов, его промывали деионизированной водой. Десорбцию амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов осуществляли двукратно и трехкратно 1 мл органического растворителя в статических условиях в УЗ-ванне (5 мин).

Таблица 18. Характеристики сорбционного извлечения амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов на МССПС, $C_{\text{в-тв}} = 5 \cdot 10^{-5}$ М, pH ~ 4-7, $V = 25$ мл, $m_{\text{сорб}} = 0.020 \pm 0.001$ г, $t = 10$ мин.

Вещество	R, %	lgD
Хлорамфеникол	96	4.48
Флорфеникол	95	4.29
Тиамфеникол	88	3.96
Тинидазол	100	6.10
Ипронидазол	99	5.02
Орнидазол	95	4.41
Ронидазол	92	4.18
Тернидазол	89	3.99
Диметридазол	86	3.90
Метронидазол	77	3.60
Гидроксидиметридазол	56	3.21
Гидроксиметронидазол	41	2.93
Гидроксиипронидазол	41	2.93

Элюат дозатором переносили в чистую пробирку, а процесс повторяли со следующим мл элюента. Концентрацию амфениколов оценивали спектрофотометрически по результатам измерения оптической плотности для растворов чистых веществ при изучении спиртов. В случае же ацетонитрила из-за низких коэффициентов поглощения амфениколов в этом растворителе, и для нитроимидазолов и их метаболитов элюат упаривали на эвапораторе в токе воздуха, перерастворяли в подвижной фазе и определяли концентрацию аналитов хроматографически. Количественная десорбция достигается всеми растворителями (табл. 19, 20). В дальнейшем использовали ацетонитрил из-за его меньшей токсичности и чуть более высоких степеней извлечения. В случае метанола наблюдалась жёлто-оранжевая окраска элюата, что может быть связано с образованием комплексов нитроимидазолов с поверхностными атомами железа.

Таблица 19. Влияние природы элюента на десорбцию нитроимидазолов и их метаболитов с поверхности МССПС, $C_{\text{НМЗ}} = 5 \cdot 10^{-5} \text{ М}$, $V = 25 \text{ мл}$, $t_{\text{сорбции}} = 5\text{-}10 \text{ мин}$, $m_{\text{сорб}} = 0.020 \pm 0.001 \text{ г}$, $t_{\text{десорбции}} = 5 \text{ мин}$).

Вещество	Элюент			
	1 мл ацетонитрила	2 мл ацетонитрила	1 мл метанола	2 мл метанола
Тинидазол	90	99	69	94
Ипронидазол	57	58	55	57
Орнидазол	90	99	73	94
Ронидазол	91	99	81	97
Тернидазол	83	92	85	96
Диметридазол	42	43	43	44
Метронидазол	92	100	83	98
Гидроксидиметридазол	42	44	40	43
Гидроксиметронидазол	80	87	67	74
Гидроксиипронидазол	99	100	56	61

Таблица 20. Влияние природы элюента на десорбцию амфениколов с поверхности МССПС, $C_{в-тв} = 5 \cdot 10^{-5}$ М, $V = 25$ мл, $t_{сорбции} = 10$ мин, $V_{элюента} = 2$ мл, $m_{сорб} = 0.020 \pm 0.001$ г, $t_{десорбции} = 5$ мин, $n = 3$, $P = 0.95$.

Элюент	$R_{дес}, \%$		
	Хлорамфеникол	Флорфеникол	Тиамфеникол
Метанол	98 ± 3	103 ± 4	105 ± 4
Этанол	102 ± 3	104 ± 3	101 ± 3
Ацетонитрил	100 ± 3	99 ± 2	100 ± 3

Изотермы сорбции. Были построены изотермы сорбции трёх амфениколов (рис. 14). Полученные зависимости описываются уравнением Ленгмюра, применимость которого была проверена путём спрямления в координатах C/a от C (табл. 21).

Рассчитанные термодинамические параметры приведены в табл. 22. Как видно из полученных зависимостей, магнитный комозитный сорбент всё ещё склонен к монослойной равновесной адсорбции исследуемых аналитов.

В случае амфениколов значения предельной адсорбции обратно пропорциональны расчётным значениям площади поперечного сечения оптимальной конформации молекулы $a_m = 2721/S_{мол}$ (табл. 5), что свидетельствует о плотном заполнении пор сорбента, при этом предельная величина занимаемой ими предельной поверхности (160 ± 20) м²/г соответствует поверхности мезопор (табл. 13), что говорит об их основном вкладе в сорбционный процесс и обосновывает хорошую и мало зависящую от размера молекулы кинетику из-за большей доступности мезопор по сравнению с микропорами.

Таблица 21. Оценка применимости уравнения Ленгмюра для описания сорбции амфениколов

Вещество	Уравнение	R^2
Тиамфеникол	$y=3.176x+0.145$	0.9935
Флорфеникол	$y=2.224x+0.058$	0.9824
Хлорамфеникол	$y=2.624x+0.047$	0.9989

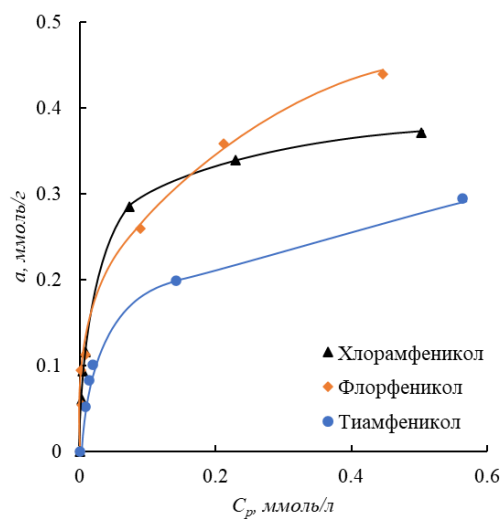


Рис. 14. Изотермы сорбции описывающие монослойную адсорбция амфениколов на МССПС. $V = 25$ мл, $m_{\text{сорб}} = 0.020 \pm 0.001$ г, $t = 10$ мин.

Таблица 22. Параметры сорбции амфениколов в системе «водный раствор –МССПС».

Вещество	K , л/моль	ΔG°_{298} , кДж/моль	a_m , мкмоль/г
Флорфеникол	$3.8 \cdot 10^4$	-26.14	449.7
Хлорамфеникол	$5.6 \cdot 10^4$	-27.07	381.2
Тиамфеникол	$2.2 \cdot 10^4$	-24.74	314.8

Глава 4. Изучение сорбции на МССПС в условиях МТФЭ-СО₂²

Шипучие таблетки, содержащие диспергирующие реагенты и магнитный сорбент, позволяют значительно упростить процедуру проведения МТФЭ-СО₂, что подтверждает анализ литературных данных [23, 68, 102, 113, 125, 128, 130, 132, 144, 183, 184]. Подобное сочетание позволяет объединить простоту отделения, свойственную МТФЭ, с эффективностью химического диспергирования.

В настоящей работе для проведения МТФЭ-СО₂ впервые предложено использовать МССПС. Он входил в состав таблеток вместе с гидрокарбонатом натрия в качестве источника углекислого газа и твёрдой органической кислотой. Согласно литературным данным, для использования в МТФЭ-СО₂ подходят твёрдые при комнатной температуре кислоты Бренстеда, при этом чем выше сила кислоты, тем к более интенсивно происходит перемешивание раствора [68, 102].

На эффективность извлечения аналитов из раствора могут оказывать влияние различные параметры: природа органической кислоты, соотношение диспергирующих агентов, суммарная масса реагентов и количество сорбента. Кроме того, для удобства использования таблетка должна быть механически устойчивой и не разваливаться при использовании.

4.1. Выбор условий прессования таблеток

Для удобства использования шипучие таблетки должны быть механически прочными. При выборе условий прессования в качестве источника углекислого газа и донора протонов использовали NaHCO₃ и лимонную кислоту соответственно. Их мольное соотношение 1:1 обеспечивало подходящую кислотность раствора для извлечения исследуемых аналитов. Лимонная кислота представляет из себя достаточно сильную трёхосновную органическую кислоту

² При подготовке данной и последующих глав диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

Goncharov N.O., Tolmacheva V.V., Melekhin A.O., Apyari V.V., Dmitrienko S.G. Effervescence-assisted magnetic solid-phase extraction of nitroimidazoles and their metabolites using magnetic hypercrosslinked polystyrene // Food Anal. Methods 2024. V. 17. P. 382–392. EDN: DNUUWX

Гончаров Н.О., Толмачева В.В., Лазаревич Т.В., Мелехин А.О., Пурыскин И.Д., Апяри В.В., Дмитриенко С.Г. Магнитная твердофазная экстракция с диспергированием сверхсшитого полистирола углекислым газом для выделения амфениколов из мёда и молока при их определении методом ВЭЖХ-МС/МС // Журн. аналит. химии. 2024. Т. 79. № 9. С. 1028-1036. EDN: TISJIF

($K_{a1} = 7.4 \cdot 10^{-4}$, $K_{a2} = 2.2 \cdot 10^{-5}$, $K_{a3} = 4.0 \cdot 10^{-7}$), что делает её хорошим выбором для проведения эффервесцентной реакции [102].

Диспергирующие реагенты без добавления сорбента свободно спрессовываются в таблетки при любом доступном давлении (20 бар и более). Добавление сорбента приводит к потере механической устойчивости (рис. 15а). По-видимому, это связано с тем, что МССПС обладает эластичностью и способен аккумулировать внешнюю нагрузку под внешним воздействием, а при её снятии релаксировать и разрушать структуру таблетки. При уменьшении массы магнитного сорбента (рис. 15б) ситуация улучшалась, хотя таблетки всё ещё не были достаточно прочными для комфортного использования. Введение связующего в состав позволяет решить проблему механической устойчивости. Это могут быть органические растворители, такие как ацетонитрил или метанол (рис. 15в,г) или твёрдая органическая кислота, например борная (рис. 15д). Первые способны частично растворять лимонную кислоту, тем самым увеличивая вязкость смеси. В каждом случае таблетка получалась достаточно прочной, однако, в случае с метанолом остаточные количества воды приводили к преждевременному началу эффервесцентной реакции.

Таблетки, в которых в качестве связующего выступали ацетонитрил и борная кислота, сравнили по эффективности выделения. Как видно из рис. 16, таблетки, спрессованные в присутствии ацетонитрила, дают немного большие степени извлечения и позволяют не смачивать дополнительно свежеприготовленные таблетки. Во всех дальнейших экспериментах в смесь МССПС и диспергирующих реагентов перед прессованием добавляли 250 мкл ацетонитрила. Время прессования составляло 1 мин, давление 200 бар.

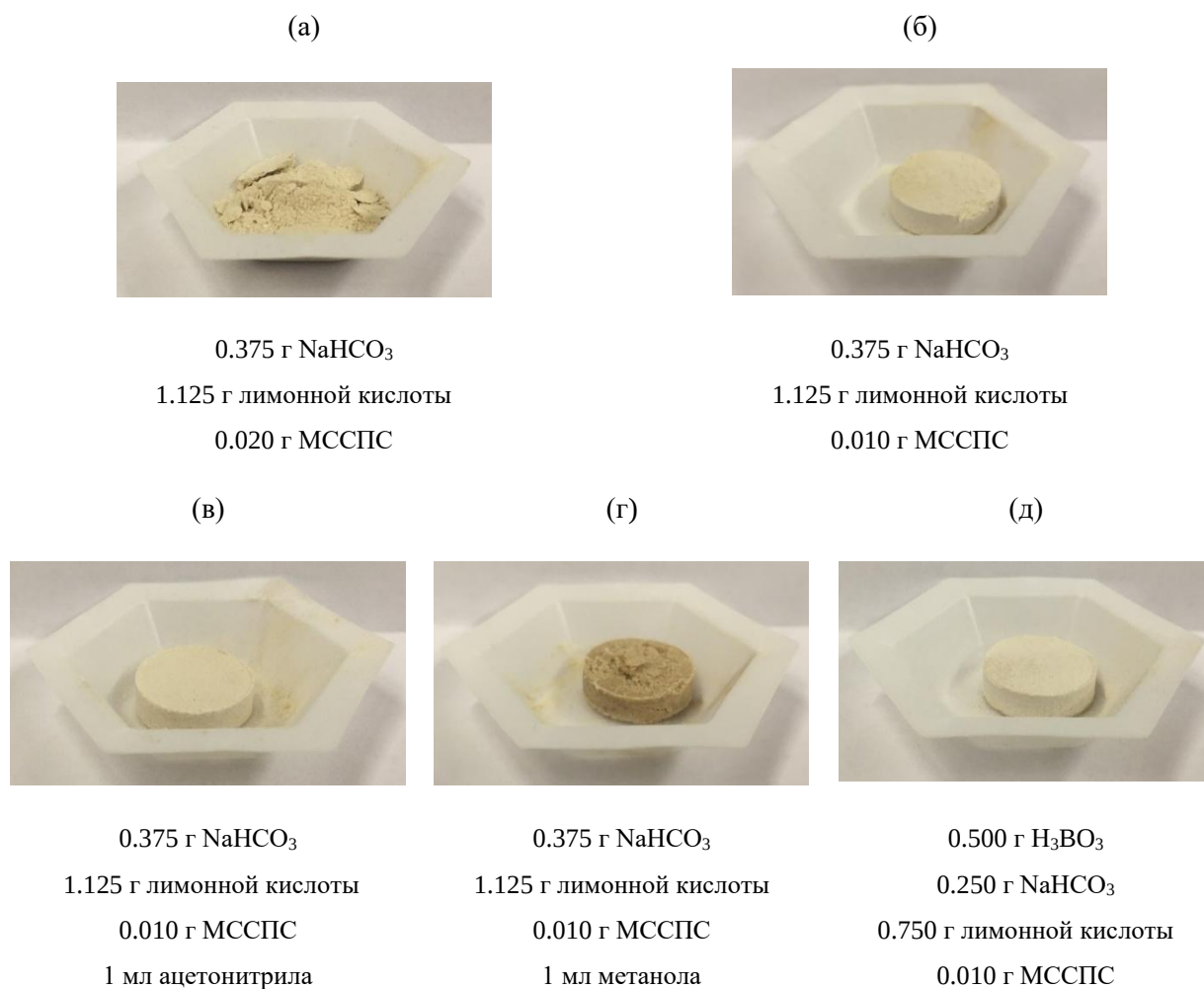


Рис. 15. Фотографии шипучих таблеток, (20 бар, 1 мин).

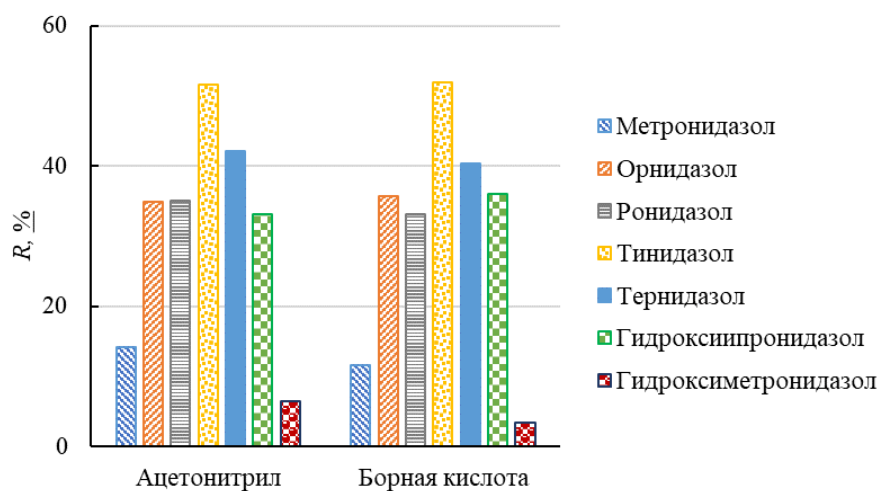


Рис. 16. Влияние связующего на степени извлечения нитроимидазолов и их метаболитов.

4.2. Влияние природы кислоты

С достаточно механически устойчивыми таблетками проводили подбор параметров, влияющих на извлечение аналитов. На примере амфениколов продемонстрировали влияние природы органической кислоты на степени извлечения аналитов. С этой целью сравнивали винную, лимонную и фталевую кислоты при сохранении мольного соотношения диспергирующих реагентов 1:1 (табл. 23). Исходя из полученных результатов, наибольшие степени извлечения были достигнуты при использовании лимонной кислоты (рис. 17). Это может быть связано как с наибольшим числом карбоксильных групп в её составе, так и с наибольшим временем протекания эффервесцентной реакции. Степени извлечения при использовании фталевой кислоты определить не удалось, т.к. хроматографический пик вещества перекрывал соответствующие пики определяемых веществ. В качестве источника протонов для последующих экспериментов использовали лимонную кислоту.

Таблица 23. Влияние природы органической кислоты на протекание эффервесцентной реакции и pH раствора.

Кислота	$m(\text{NaHCO}_3)$, г	$m(\text{кислоты})$, г	$m(\text{МССПС})$, г	pH	$t_{\text{акт}}$, сек	$t_{\text{зав}}$, мин
Лимонная	0.460 ± 0.001	1.040 ± 0.001	0.010 ± 0.001	4	20	4
Винная	0.434 ± 0.001	1.066 ± 0.001	0.010 ± 0.001	3.4	20	1
Фталевая	0.403 ± 0.001	1.097 ± 0.001	0.010 ± 0.001	4.1	30	2

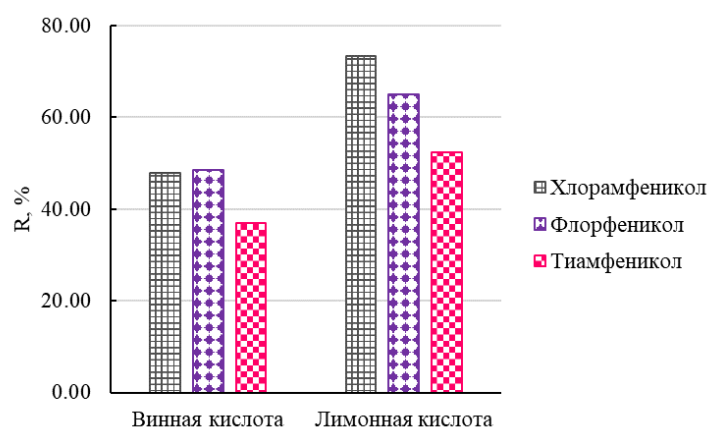
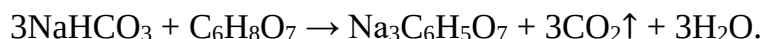


Рис. 17. Влияние природы кислоты на извлечение амфениколов, $V=25$ мл, $m_{\text{МССПС}} = 0.010 \pm 0.001$ г.

4.3. Влияние мольного соотношения гидрокарбоната натрия и лимонной кислоты

Мольное соотношение диспергирующих реагентов оказывает влияние на протекание эффервесцентной реакции. От него зависит как интенсивность, так и длительность перемешивания, а также pH раствора. Последнее заметно на примере цитратного буферного раствора, образующегося при взаимодействии NaHCO_3 и лимонной кислоты:



Время протекания реакции заметно увеличивается в кислой среде (табл. 24, 27). Соотношение диспергирующих реагентов, позволяющее эффективно выделять амфениколы (рис. 18а), а также нитроимидазолы и их метаболиты (рис. 18б) определяли, используя серию из пяти шипучих таблеток. Поддерживали постоянную массу таблетки и магнитного сорбента (1.500 ± 0.001 г и 0.010 ± 0.001 г МССПС). Наилучшие значения степеней извлечения достигаются при pH, соответствующем области доминирования молекулярных форм веществ. При этом дополнительный вклад может вносить и время перемешивания. Наилучших результатов удалось достичь при мольном соотношении NaHCO_3 и лимонной кислоты 3:1, а в случае нитроимидазолов и их метаболитов 2:1.

Таблица 24. Влияние мольного соотношения диспергирующих реагентов на протекание эффервесцентной реакции и pH раствора.

Соотношение NaHCO_3 : Лимонная кислота	m (NaHCO_3), г	m (лимонная кислота), г	pH	$t_{\text{реакции}}$, мин
1:1.3	0.375 ± 0.001	1.125 ± 0.001	3.6	4.3
1:1	0.460 ± 0.001	1.040 ± 0.001	4.0	4.0
2:1	0.700 ± 0.001	0.800 ± 0.001	5.4	3.5
3:1	0.850 ± 0.001	0.650 ± 0.001	6.4	2.6
4:1	0.950 ± 0.001	0.550 ± 0.001	7.0	1.3

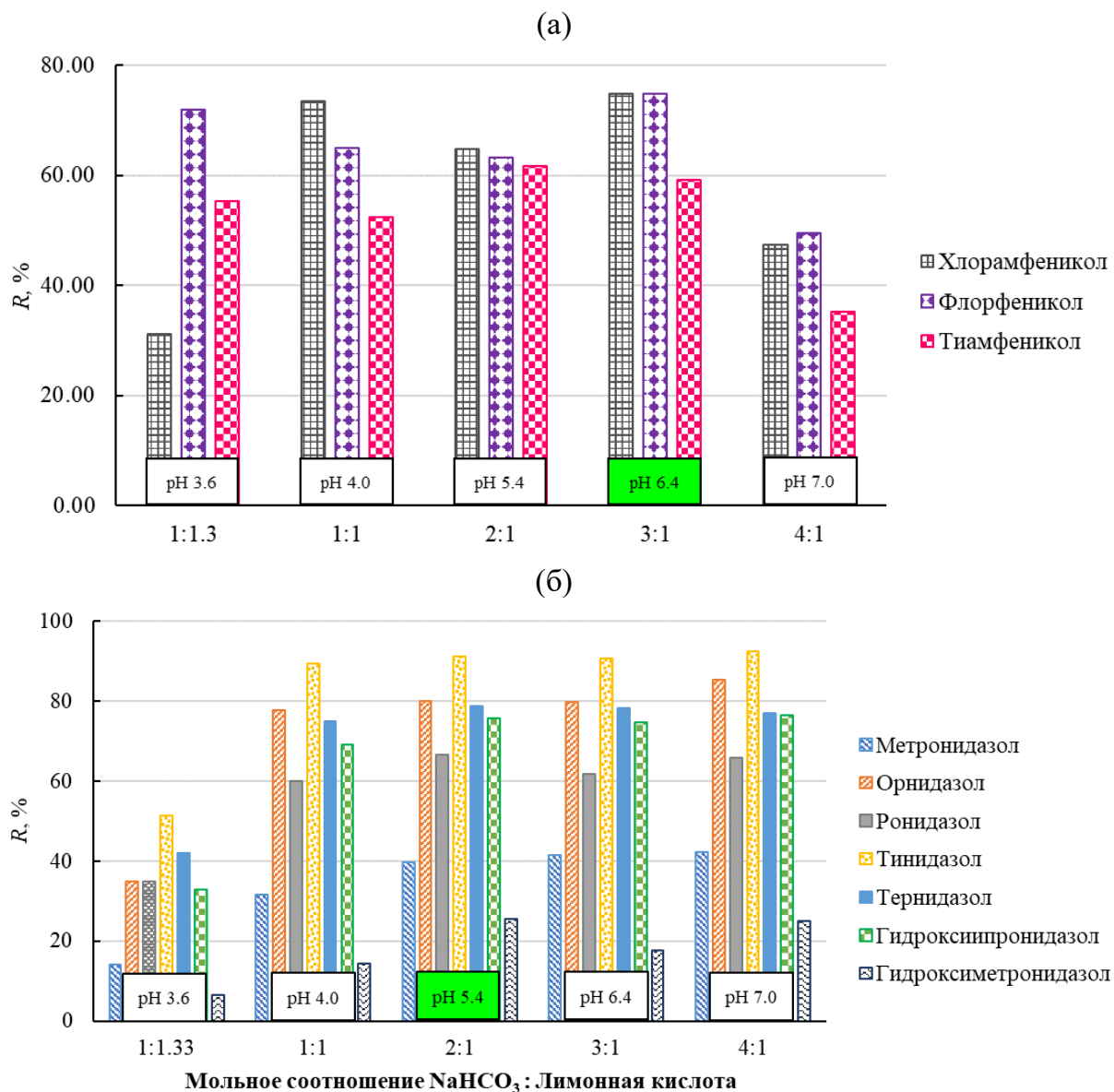


Рис. 18. Влияние мольного соотношения диспергирующих реагентов на извлечение амфениколов (а), нитроимидазолов и их метаболитов (б), $V=25$ мл, $m_{\text{МССПС}}=0.010\pm0.001$ г, $m_{\text{табл}} = 1.5$ г.

4.4. Влияние смачивания таблетки органическим растворителем

Перед использованием МССПС полистирол необходимо кондиционировать в органическом растворителе для активации поверхности и улучшения её смачиваемости водными растворами. По этой причине шипучие таблетки с данным магнитным сорбентом, которые какое-то время хранились, перед использованием необходимо смачивать подходящим растворителем. Для оценки влияния природы растворителя на степени извлечения сравнивали ацетонитрил и метанол.

Их наносили на таблетки, не менее суток находившиеся в эксикаторе после прессования. Они состояли из 0.850 ± 0.001 г гидрокарбоната натрия, 0.650 ± 0.001 г лимонной кислоты и 0.010 ± 0.001 г МССПС. Наилучшие результаты для амфениколов продемонстрировал метанол (рис. 19а), а в случае нитроимидазолов и их метаболитов ацетонитрил (рис. 19б,в). В дальнейших экспериментах таблетки смачивали 200 мкл подходящего растворителя перед использованием.

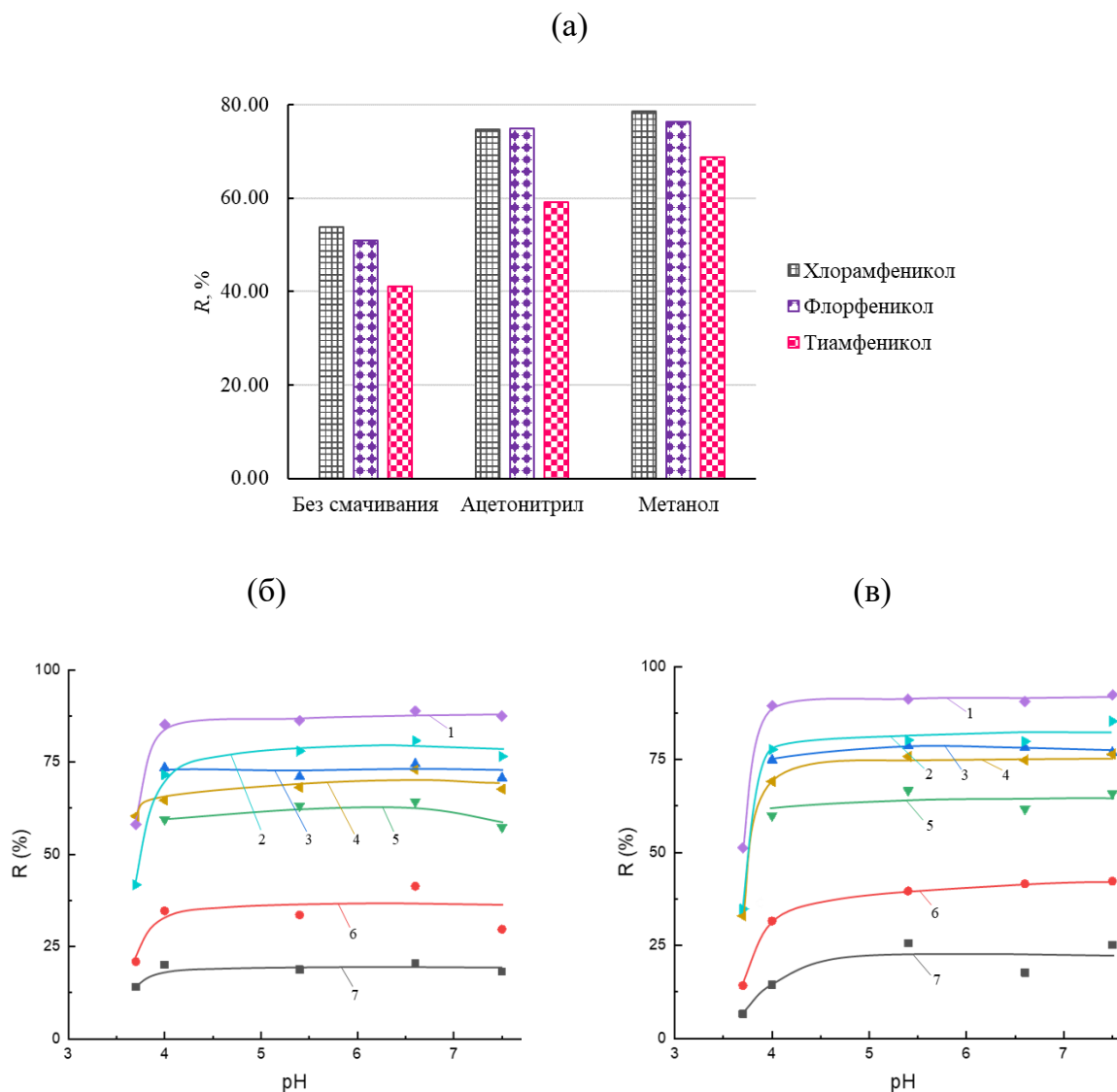


Рис. 19. Сравнение степеней извлечения амфениколов в зависимости от выбранного для смачивания таблетки органического растворителя (а), нитроимидазолов и их метаболитов с таблеткой, смоченной метанолом (б) или ацетонитрилом (в). $V=25$ мл, $m_{\text{МССПС}}=0.010 \pm 0.001$ г. 1 – тинидазол, 2 – орнидазол, 3 – ронидазол, 4 – метронидазол, 5 – гидроксипронидазол, 6 – тернидазол, 7 – гидроксиметронидазол.

4.5. Влияние массы магнитного сверхсшитого полистирола

Масса МССПС в составе таблетки может оказывать влияние не только на её прочность, но и на степени извлечения определяемых аналитов. Результаты определения амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов при помощи таблеток, содержащих различное количество магнитного сорбента (рис. 20), свидетельствуют об улучшении извлечения при увеличении массы вплоть до 20 мг. При этом дальнейшее увеличение содержания МССПС не только не приводит к улучшению сорбционных характеристик, но и ведёт к ухудшению механической прочности используемых таблеток. В последующих опытах использовали таблетки, содержащие 0.020 ± 0.001 г МССПС.

4.6. Влияние массы таблетки

При растворении шипучей таблетки реакция между диспергирующими реагентами не только приводит к эффективному диспергированию и созданию подходящей кислотности среды, но также ведёт к увеличению концентрации сильных электролитов и, как следствие, росту ионной силы. Данный фактор может оказывать положительное влияние на результаты экстракции за счёт эффекта высаливания, и в то же время ведёт к росту вязкости и затруднению массопереноса [59]. Поэтому важно оценить влияние массы самой таблетки на экстракцию. С этой целью при сохранении фиксированного мольного соотношения реагентов (3:1 для амфениколов и 2:1 для нитроимидазолов и их метаболитов гидрокарбонат натрия : лимонная кислота) и фиксированной массе МССПС (20 мг) варьировали количество эффервесцентных реагентов. Как видно из полученных данных, изменение массы таблетки не оказывает значительного влияния на извлечение аналитов (рис. 21). Однако, рост относительного содержания МССПС при уменьшении массы таблетки негативно сказывается на её механической прочности, по этой причине для дальнейших экспериментов масса таблетки составляла 1.5 г.

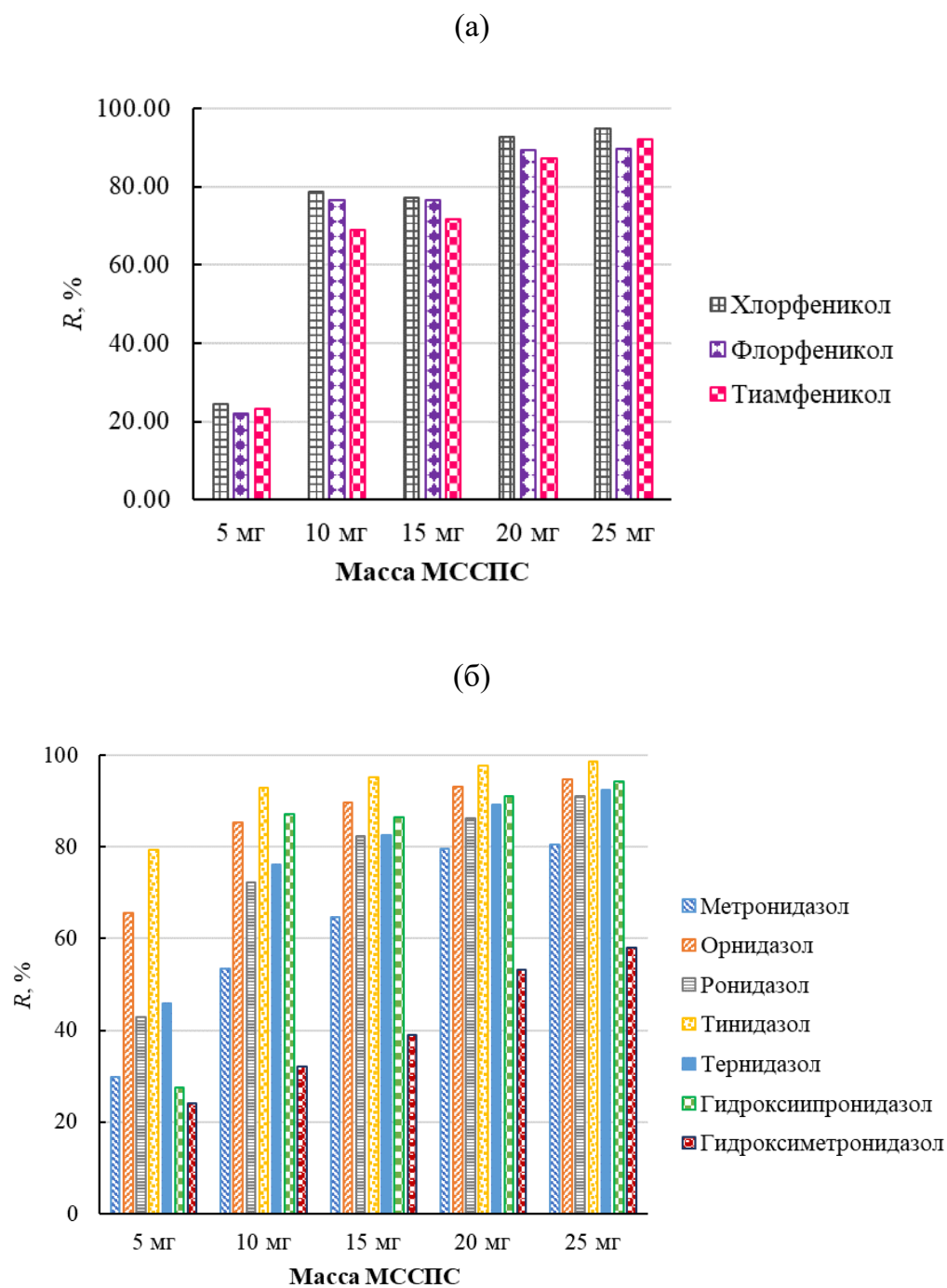


Рис. 20. Влияние количества магнитного сорбента в составе таблетки на извлечение амфениколов (а), нитроимидазолов и их метаболитов (б), $V=25$ мл, $m_{\text{табл}} = 1.5$ г, $\text{NaHCO}_3 : \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 = 3:1$ (мольн.), $t \sim 3$ мин для амфениколов, $V=25$ мл, $\text{pH} 5.4$, $m_{\text{табл}} = 1.5$ г, $\text{NaHCO}_3 : \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 = 2:1$ (мольн.), $t \sim 2.7$ мин для нитроимидазолов и их метаболитов.

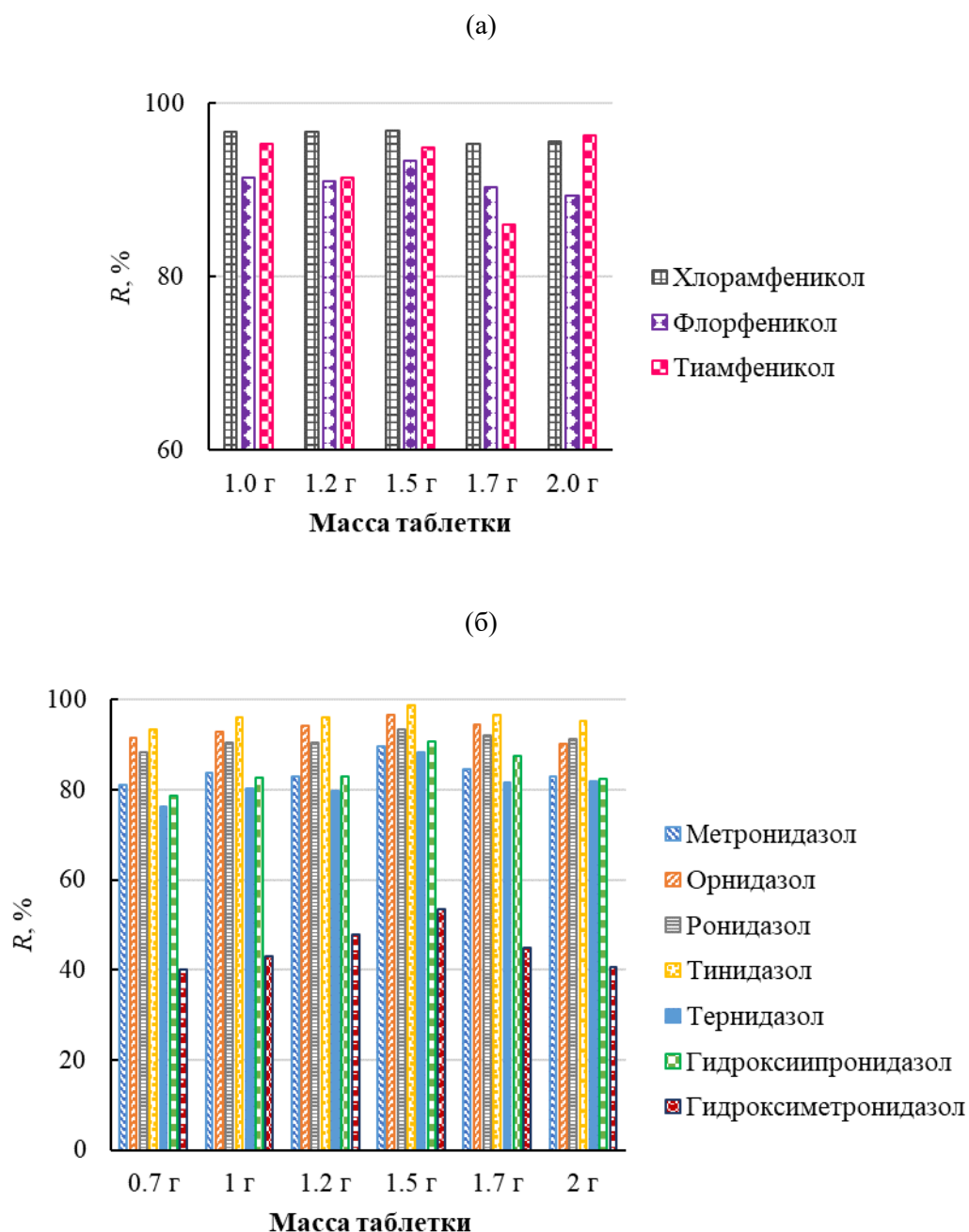


Рис. 21. Степени извлечения амфениколов (а) и нитроимидазолов и их метаболитов (б) в зависимости от массы таблетки. $V=25$ мл, $m_{\text{МССПС}}=0.020\pm0.001$ г, $\text{NaHCO}_3 : \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 = 3:1$ для амфениколов и $V=25$ мл, $m_{\text{МССПС}}=0.020\pm0.001$ г, $\text{NaHCO}_3 : \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 = 2:1$ (мольн.) для нитроимидазолов и их метаболитов.

4.7. Влияние объема анализируемого раствора

На примере амфениколов оценили влияние объема анализируемого раствора на извлечение аналитов. Его осуществляли из растворов объемами от 5 до 100 мл. Наблюдалась обратная пропорциональная зависимость степеней извлечения аналитов и объема раствора (рис. 22а), связанная с уменьшением эффективности диспергирования при увеличении объема более 25 мл. Однако, возможно добиться количественного извлечения и из раствора объемом 100 мл (рис. 22б). Для этого достаточно увеличить массу сорбента до 30 мг, а массу таблетки до 2.250 г.

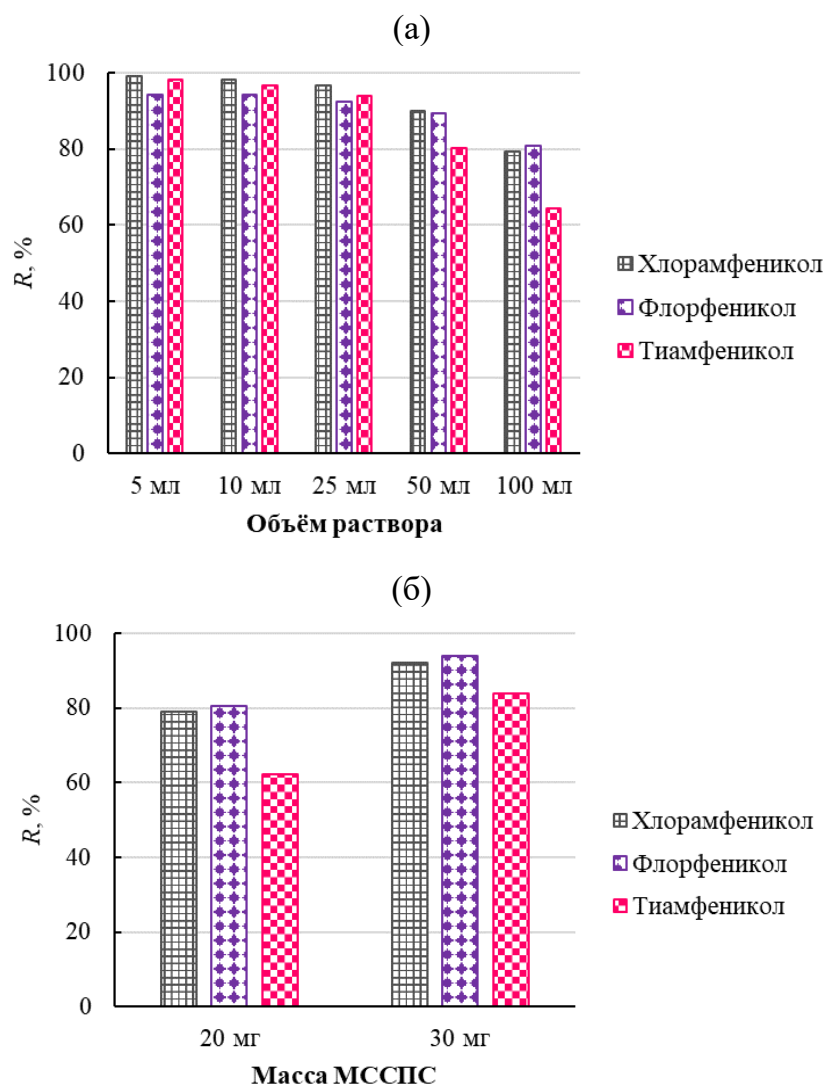


Рис. 22. Влияние объема раствора на степени извлечения амфениколов; $m_{\text{табл}} = 1.5$ г, $m_{\text{МССПС}} = 0.020 \pm 0.001$ г (а); при увеличении массы таблетки для пробоподготовки из 100 мл воды, $m_{\text{табл}} = 2.25$ г, $m_{\text{МССПС}} = 0.030 \pm 0.001$ г (б); $C_{\text{веществ}} = 5 \cdot 10^{-5}$ М, $\text{NaHCO}_3 : \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 = 2:1$ (мольн.).

4.8. Сравнение степеней извлечения амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов в вариантах МТФЭ и МТФЭ-СО₂

После выбора оптимальных параметров для извлечения аналитов из водных растворов в выбранных условиях провели сравнение степеней извлечения нитроимидазолов и амфениколов в вариантах МТФЭ и МТФЭ-СО₂. Как видно из данных табл. 25, метод МТФЭ-СО₂ сопоставим по эффективности с методом МТФЭ, но выгодно отличается от него меньшим временем сорбции.

Таблица 25. Сравнение степеней извлечения амфениколов и нитроимидазолов в вариантах МТФЭ и МТФЭ-СО₂. Условия сорбции: V = 25 мл; для МТФЭ-СО₂: m_{таблетки} = 1.5 г, m_{сорб} = 0.020 ± 0.001 г, для амфениколов (МТФЭ):, t ≈ 10 мин; для амфениколов (МТФЭ-СО₂): NaHCO₃:C₆H₈O₇ 3:1 (мольн.), t ≈ 3 мин; для нитроимидазолов (МТФЭ): t = 10 мин; для нитроимидазолов (МТФЭ-СО₂): NaHCO₃:C₆H₈O₇ 2:1 (мольн.), t ≈ 3 мин. (n = 3, P = 0.95)

Вещество	R, %	
	МТФЭ	МТФЭ-СО ₂
Тиамфеникол	92 ± 5	95 ± 3
Флорфеникол	92 ± 3	94 ± 2
Хлорамфеникол	95 ± 5	98 ± 2
Тинидазол	100 ± 7	99 ± 5
Ипронидазол	99 ± 5	99 ± 7
Орнидазол	95 ± 7	97 ± 7
Ронидазол	92 ± 8	93 ± 5
Тернидазол	89 ± 7	88 ± 5
Диметридазол	86 ± 7	86 ± 6
Метронидазол	87 ± 4	90 ± 4
Гидроксидиметридазол	56 ± 4	56 ± 3
Гидроксиметронидазол	47 ± 4	53 ± 3
Гидроксиипронидазол	85 ± 7	91 ± 7

4.9. Изучение десорбции амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов

На примере амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов показана зависимость эффективности десорбции при пробоподготовке методом МТФЭ-СО₂ с использованием МССПС от природы элюента. Сравнивали между собой ацетонитрил и метанол. После отделения сорбента от раствора аналитов, его промывали деионизированной водой. Десорбцию амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов осуществляли двукратно и трехкратно 1 мл органического растворителя в течение 5 мин в УЗ ванне соответственно. Элюат упаривали на эвапораторе в токе воздуха, перерастворяли в подвижной фазе и определяли концентрацию аналитов хроматографически. Исходя из данных, представленных в табл. 26, 27, наилучшие результаты достигаются при использовании всего двух мл ацетонитрила.

Таблица 26. Влияние природы элюента на десорбцию амфениколов с поверхности МССПС после пробоподготовки методом МТФЭ-СО₂, $C_{\text{амф}} = 0.5$ мкг/мл, $V = 25$ мл, $m_{\text{сорб}} = 0.020 \pm 0.001$ г, $t_{\text{десорбции}} = 5$ мин, УЗ.

Вещество	Объем элюента	Элюент	
		Ацетонитрил	Метанол
		R _{дес} , %	
Тиамфеникол	1 мл	83	65
	2 мл	93	74
	3 мл	94	75
Флорфеникол	1 мл	71	56
	2 мл	80	70
	3 мл	83	74
Хлорамфеникол	1 мл	75	54
	2 мл	85	65
	3 мл	86	67

Таблица 27. Влияние природы элюента на десорбцию нитроимидазолов и их метаболитов с поверхности МССПС после пробоподготовки методом МТФЭ-СО₂, $C_{\text{НМЗ}} = 1$ мкг/мл, $V = 25$ мл, $t_{\text{сорбции}} = 5\text{-}10$ мин, $V_{\text{элюента}} = 2$ мл, $m_{\text{сорб}} = 0.020 \pm 0.001$ г, $t_{\text{десорбции}} = 5$ мин.

Вещество	Элюент			
	1 мл ацетонитрила	2 мл ацетонитрила	1 мл метанола	2 мл метанола
Тинидазол	63	70	51	56
Орнидазол	72	85	68	87
Ронидазол	67	75	74	80
Тернидазол	78	87	80	88
Метронидазол	71	84	67	53
Гидроксиметронидазол	75	83	62	69
Гидроксиипронидазол	99	100	51	57

Глава 5. Методики определения в реальных объектах³

Метод ВЭЖХ-МС/МС использовали в режиме ММР для определения ветеринарных лекарственных веществ в реальных объектах. Незвестную концентрацию аналита определяли методом матричной градуировки. Линейность градуировок оценивали на модельных образцах без остатков аналитов. Матричный эффект (МЭ) оценивался путем расчета отношения наклона калибровочной кривой, соответствующей матрице, к наклону стандартной калибровочной кривой в растворителе. Значение 0% указывает на отсутствие МЭ. Пределы обнаружения (C_{lim}) и определения (C_{min}) определялись как самые низкие концентрации с отношением сигнал/шум (S/N), равным 3 для C_{lim} и 10 для C_{min} . Правильность методик подтверждалась методом введено-найдено. В условиях электрораспылительной ионизации большинство рассматриваемых в работе веществ образуют протонированные формы $[M + H]^+$, за исключением

³ При подготовке данной и последующих глав диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

Goncharov N.O., Tolmacheva V.V., Melekhin A.O., Apyari V.V., Dmitrienko S.G. Effervescence-assisted magnetic solid-phase extraction of nitroimidazoles and their metabolites using magnetic hypercrosslinked polystyrene // Food Anal. Methods 2024. V. 17. P. 382–392. EDN: DNUUWX

Гончаров Н.О., Толмачева В.В., Лазаревич Т.В., Мелехин А.О., Пурыскин И.Д., Апяри В.В., Дмитриенко С.Г. Магнитная твердофазная экстракция с диспергированием сверхсшитого полистирола углекислым газом для выделения амфениколов из мёда и молока при их определении методом ВЭЖХ-МС/МС // Журн. аналит. химии. 2024. Т. 79. № 9. С. 1028-1036. EDN: TISJIF

амфениколов, которые в режиме отрицательных ионов образуют ион-молекулы $[M - H]^-$.

5.1. Определение амфениколов в мёде

Определение амфениколов в мёде проводили согласно схеме пробоподготовки, представленной на рис. 23. Для этого к образцу раствора мёда в полипропиленовой пробирке объёмом 50 мл добавляли шипучую таблетку массой 1.5 г, смоченную 250 мкл метанола. Она состояла из 0.020 ± 0.001 г МССПС, гидрокарбоната натрия и лимонной кислоты в мольном соотношении 3:1. После завершения эффервесцентной реакции сорбент отделяли магнитом и дважды промывали 10 мл деионизированной воды. Затем десорбировали аналиты дважды 1 мл ацетонитрила в течение 5 мин в УЗ ванне. Полученный элюат пропускали через шприцевой фильтр из ПТФЭ с размером пор 0.22 мкм, упаривали в токе воздуха и перерастворяли в смеси ацетонитрил:метанол (1:1) : вода (5:95).

Результаты определения амфениколов в мёде (табл. 28) свидетельствуют о количественном выделении аналитов (степени выделения от 92 до 106%), хорошей прецизионности ($s_r \leq 0.15$) и низких матричных эффектах (-16-11%), свидетельствующих об эффективной очистке экстрактов от матричных компонентов. При этом достигнутые пределы определения ниже соответствующих МДУ данных веществ в продуктах питания., Результаты оценки методом “введено-свидетельствуют о хорошей правильности предложенной методики. На рис. 24 представлены масс-хроматограммы экстракта из мёда с добавлением 100 нг/г аналитов.



Рис. 23. Схема пробоподготовки мёда методом МТФЭ-СО₂.

Таблица 28. Основные характеристики определения амфениколов в мёде, после пробоподготовки методом МТФЭ-СО₂.

Вещество	$C_{\min}$, мкг/кг	$C_{\lim}$, мкг/кг	Содержание	Степень выделения, %	Внутридневная повторяемость (s_r , $n = 5$)	Междневная повторяемость (s_r , $n = 15$)	МЭ, %
Тиамфеникол	0.3	1	1/5/200	99/101/98	0.09/0.10/0.08	0.12/0.11/0.10	-16
Хлорамфеникол	0.1	0.3	1/5/200	106/102/101	0.11/0.09/0.06	0.15/0.11/0.05	4
Флорфеникол	0.1	0.3	1/5/200	92/94/95	0.12/0.08/0.10	0.13/0.13/0.07	11

Таблица 29. Результаты оценки правильности определения амфениколов в мёде методом «введено-найдено» ($n = 3$, $P = 0.95$)

Вещество	Введено, мкг/кг	Найдено, мкг/кг	s_r
Тиамфеникол	0	0	-
	2.0	2.0 ± 0.6	0.12
Флорфеникол	0	0	-
	2.0	1.9 ± 0.6	0.13
Хлоамфеникол	0	0	-
	2.0	2.1 ± 0.5	0.09

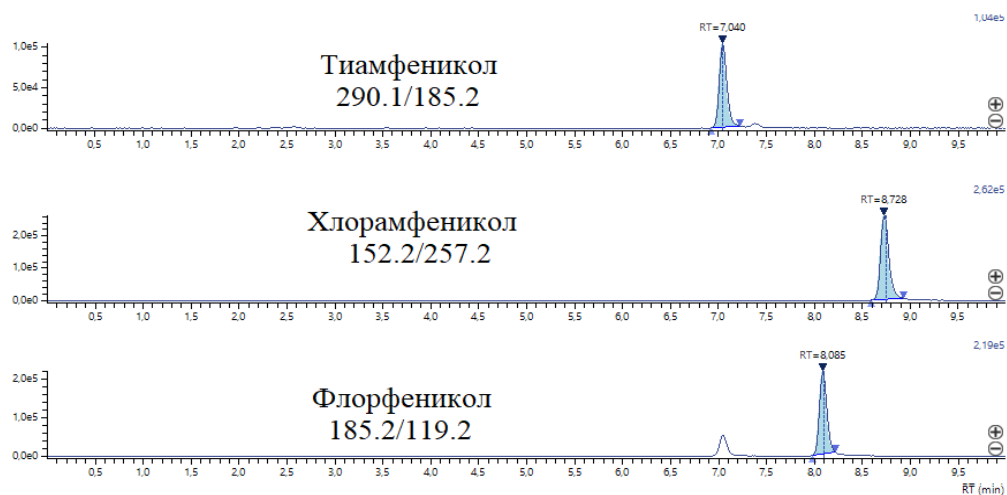


Рис. 24. Масс-хроматограммы по выделенным ионам экстракта мёда с добавлением 100 нг/г амфениколов после очистки методом МТФЭ-СО₂.

5.2. Определение амфениколов в молоке

Молоко является объектом достаточно сложного состава, состоящим из воды, белков, жиров, витаминов и солей. Часто определению аналитов в нём предшествует стадия отделения белков. Ранее в нашей научной группе удалось её избежать при многокомпонентном выделении ветеринарных лекарственных веществ методом МТФЭ с использованием МССПС [185]. Однако, при использовании МТФЭ-СО₂ не удаётся избежать этой стадии по причине образования устойчивой пены при протекании эффервесцентной реакции, в которой могут удерживаться частицы сорбента, и частичной денатурации белков в присутствии лимонной кислоты. По этой причине проведению эффервесцентной реакции предшествовала стадия осаждения белков, за счёт добавления 0.9 мл соляной кислоты и отделения сыворотки за счёт центрифугирования (5 мин, 5000 об./мин). Состав таблетки также отличался. Из-за изначально кислой среды получаемой сыворотки не было необходимости использовать лимонную кислоту в качестве источника протонов. Таблетку прессовали из 20 мг МССПС и 1 г гидрокарбоната натрия и смачивали 200 мкл метанола перед проведением анализа. Схема пробоподготовки представлена на рис. 25. При растворении таблетки в сыворотке устанавливался подходящий для извлечения аналитов рН 6.4. По завершении протекания эффервесцентной реакции смесь сбрызгивали небольшим количеством этанола для снижения поверхностного натяжения и уменьшения количества пены, после чего сорбент отделяли магнитом и 4 раза промывали 10 мл деионизированной воды. Затем десорбировали аналиты дважды 1 мл ацетонитрила в течение 5 мин в УЗ ванне. Полученный элюат пропускали через шприцевой фильтр (ПТФЭ, 0.22 мкм), упаривали в токе воздуха и перерастворяли в подвижной фазе. Результаты определения амфениколов в молоке (табл. 30) свидетельствуют о количественном выделении аналитов (степени выделения от 92 до 105%) и хорошей прецизионности ($s_r \leq 0.14$). Рассчитанный матричный эффект находится в диапазоне -16-11%, что свидетельствует об эффективной очистке экстрактов от компонентов матрицы.

При этом достигнутые пределы определения ниже соответствующих МДУ данных веществ в продуктах питания. Результаты оценки методом “введено-найдено” приведены в табл. 31 и свидетельствуют о хорошей правильности предложенной методики. На рис. 26 представлены масс-хроматограммы амфениколов, выделенных из молока.

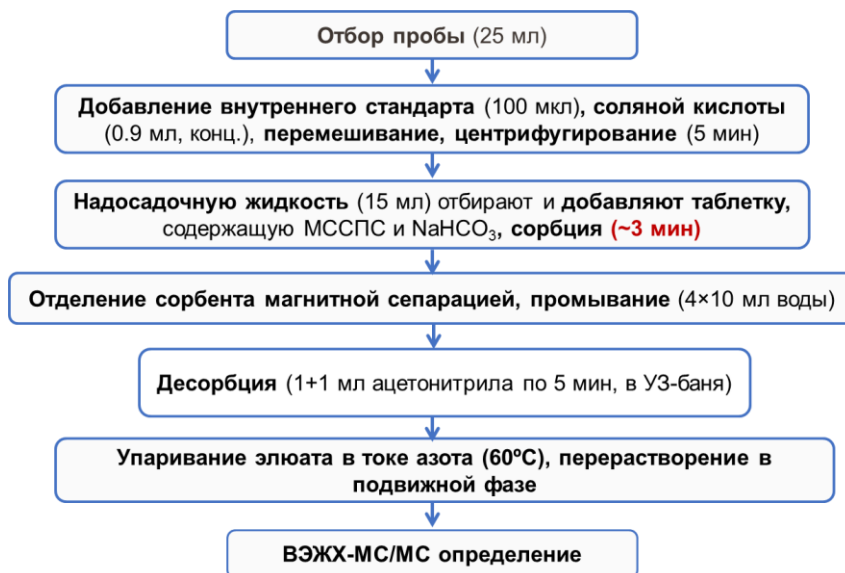


Рис. 25. Схема пробоподготовки молока с использованием метода МТФЭ-СО₂.

Таблица 30. Основные характеристики определения амфениколов в молоке, после пробоподготовки методом МТФЭ-СО₂.

Вещество	$C_{\min}$, мкг/кг	$C_{\lim}$, мкг/кг	Содержани е	Степень выделения, %	Внутридневная повторяемость (s_r , $n = 5$)	Междневная повторяемость (s_r , $n = 15$)	МЭ, %
Тиамфеникол	0.02	0.05	1/5/200	105/101/99	0.12/0.10/0.11	0.14/0.13/0.10	-17
Хлорамфеникол	0.005	0.02	1/5/200	103/102/99	0.12/0.13/0.08	0.12/0.11/0.10	2
Флорфеникол	0.005	0.02	1/5/200	93/92/94	0.13/0.11/0.12	0.14/0.11/0.11	7

Таблица 31. Результаты оценки правильности определения амфениколов в молоке методом «введено-найдено» ($n = 3$, $P = 0.95$)

Вещество	Введено, мкг/кг	Найдено, мкг/кг	s_r
Тиамфеникол	0	0	-
	5.0	5.0 ± 1.4	0.11
Флорфеникол	0	0	-
	5.0	4.6 ± 1.1	0.10
Хлорамфеникол	0	0	-
	5.0	5.1 ± 1.5	0.12

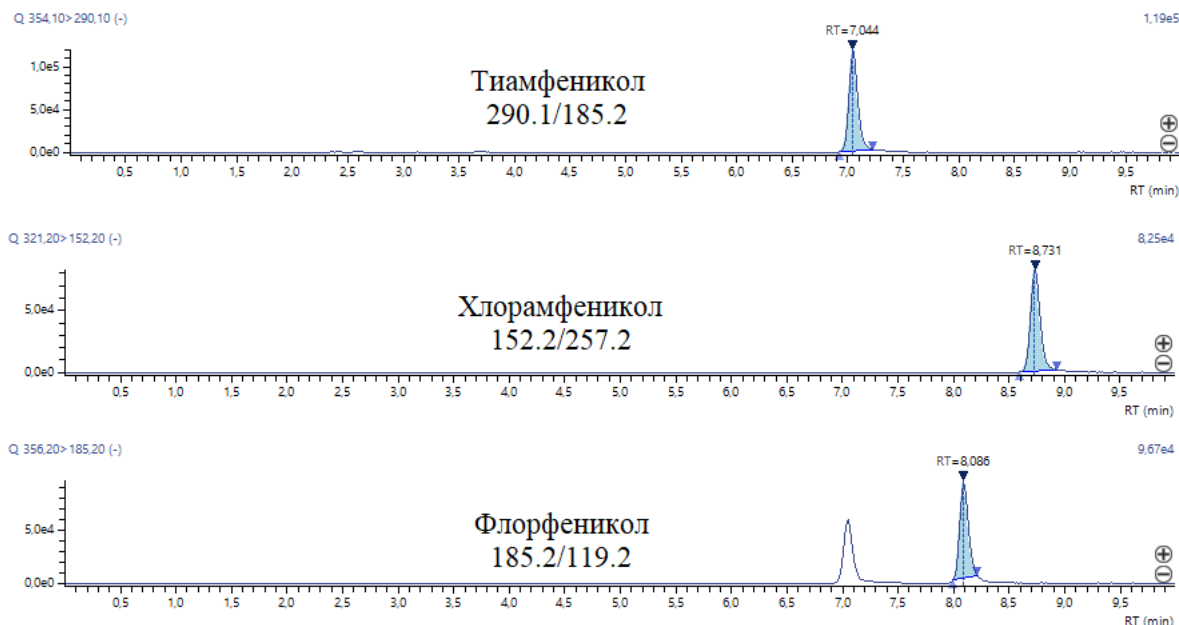


Рис. 26. Масс-хроматограммы по выделенным ионам экстракта молока с добавлением 100 мг/кг амфениколов после очистки методом МТФЭ-СО₂.

5.3. Определение нитроимидазолов и их метаболитов в мёде

Подготовленный по п. 2.2 образец раствора мёда (25 мл), содержащий аналиты, помещали в полипропиленовую пробирку объемом 50 мл. Затем в раствор добавляли активированную таблетку. Немедленно образовывалось большое количество пузырьков углекислого газа, и МССПС равномерно распределялся в образце благодаря эффервесцентной реакции, которая длилась около 2.5 мин. Сорбент отделяли магнитом и 2 раза промывали 5 мл деионизированной воды. Затем десорбировали аналиты дважды 1 мл ацетонитрила в течение 5 мин в УЗ ванне. Полученный элюат пропускали через шприцевой фильтр (ПТФЭ, 0.22 мкм), упаривали в токе воздуха и перерастворяли в 1 мл смеси подвижных фаз (А и В (95:5)). Схема пробоподготовки представлена на рис. 23.

Линейность и матричные эффекты устанавливали с использованием калибровочных кривых, соответствующих растворителю и матрице, при различных уровнях добавления аналитов. Калибровочные кривые, соответствующие матрице, построили с использованием образцов мёда, обогащенных 0, 1, 10, 50, 100 и 200 мкг·кг⁻¹ нитроимидазолов и их метаболитов, а также соответствующими внутренними стандартами (100 мкг·кг⁻¹ в эквиваленте мёда). Калибровочные

кривые для растворителей строились аналогичным образом, но с использованием водных растворов аналитов (25 мл).

Результаты определения нитроимидазолов и их метаболитов в мёде (табл. 32) свидетельствуют о количественном выделении аналитов (степени извлечения от 93 до 109%) и хорошей прецизионности ($s_r \leq 0.17$). Рассчитанный матричный эффект находится в диапазоне -13-14%, что свидетельствует об эффективной очистке экстрактов от компонентов матрицы. Результаты оценки методом “введено-найдено” (табл. 33) свидетельствуют о хорошей правильности предложенной методики. На рис. 27 представлены масс-хроматограммы экстрактов мёда с добавлением раствора нитроимидазолов и их метаболитов.

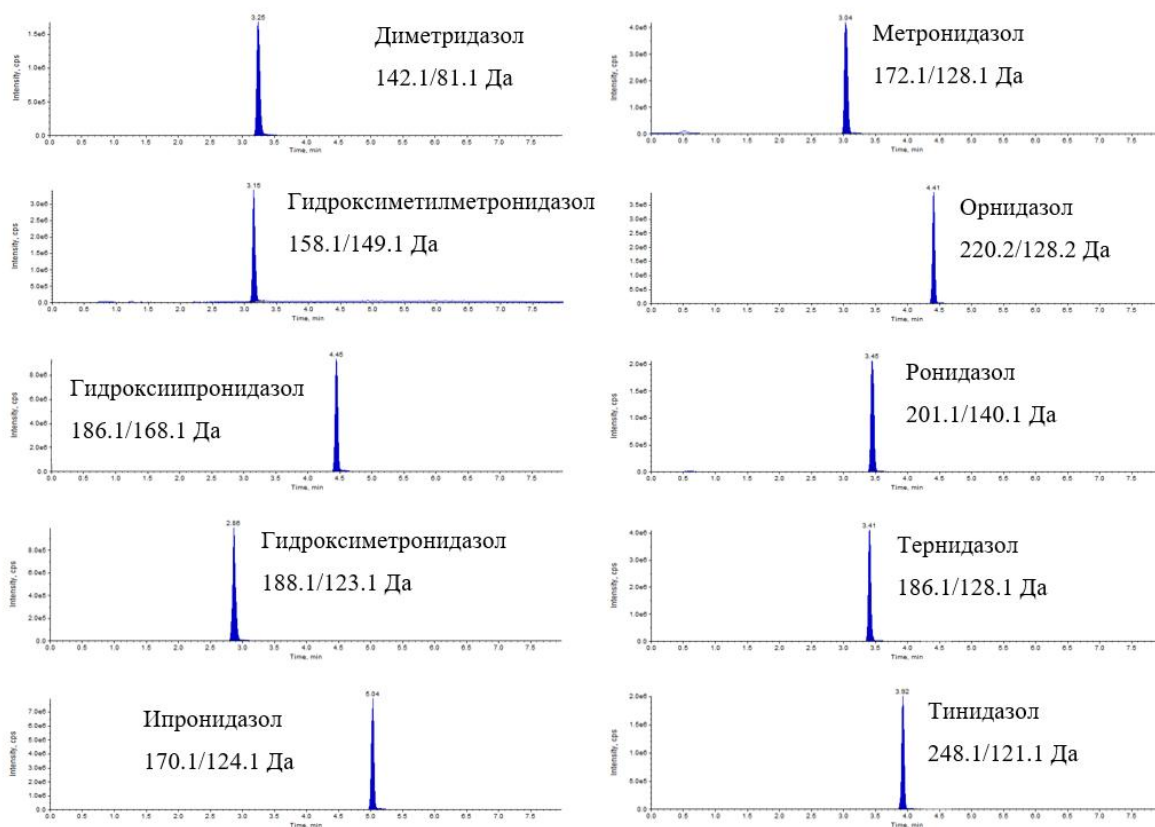


Рис. 27. Масс хроматограммы экстрактов мёда с добавлением раствора нитроимидазолов и их метаболитов концентрацией 50 нг/г после проведения МТФЭ-СО₂ с использованием МССПС в качестве сорбента.

Таблица 32. Основные характеристики определения нитроимидазолов и их метаболитов в мёде, после пробоподготовки методом МТФЭ-СО₂.

Вещество	Содержание	C _{min} , мкг/кг	C _{lim} , мкг/кг	Степень выделения, %	Внутридневная повторяемость (s _r , n = 5)	Междневная повторяемость (s _r , n = 15)	МЭ, %
Тинидазол	1/2/200	0.3	1	96/103/109	0.14/0.13/0.07	0.13/0.12/0.10	-2
Ипронидазол	1/2/200	0.3	1	102/101/95	0.17/0.09/0.05	0.13/0.10/0.06	5
Орнидазол	1/2/200	0.3	1	100/105/99	0.08/0.08/0.04	0.16/0.12/0.10	-13
Ронидазол	1/2/200	0.3	1	99/97/101	0.16/0.09/0.04	0.12/0.13/0.10	6
Тернидазол	1/2/200	0.3	1	93/98/96	0.14/0.09/0.05	0.12/0.15/0.08	0
Диметридазол	1/2/200	0.3	1	99/94/94	0.11/0.10/0.06	0.13/0.14/0.11	8
Метронидазол	1/2/200	0.3	1	113/96/91	0.16/0.08/0.04	0.13/0.16/0.08	14
Гидроксидиметридазол	1/2/200	0.3	1	103/101/100	0.16/0.05/0.06	0.16/0.16/0.07	2
Гидрокси метронидазол	1/2/200	0.3	1	103/104/101	0.10/0.12/0.04	0.16/0.14/0.11	6
Гидрокси ипронидазол	1/2/200	0.3	1	102/97/98	0.11/0.07/0.06	0.14/0.14/0.08	0

Таблица 33. Результаты оценки правильности определения нитроимидазолов и их метаболитов в мёде методом «введено-найдено» ($n = 3$, $r = 0.95$).

Вещество	Введено, мкг/кг	Найдено, мкг/кг	S_r
Тинидазол	0/2/50	0/2.0±0.5/53±8	–/0.11/0.07
Ипронидазол	0/2/50	0/2.1±0.7/52±10	–/0.13/0.08
Орнидазол	0/2/50	0/1.8±0.4/45±11	–/0.09/0.1
Ронидазол	0/2/50	0/2.0±0.7/50±0.6	–/0.14/0.05
Тернидазол	0/2/50	0/1.9±0.5/50±11	–/0.11/0.09
Диметридазол	0/2/50	0/2.2±0.6/51±15	–/0.11/0.12
Метронидазол	0/2/50	0/2.2±0.7/54±9	–/0.13/0.07
Гидроксидиметридазол	0/2/50	0/2.1±0.6/49±7	–/0.12/0.06
Гидроксиметронидазол	0/2/50	0/2.0±0.5/55±8	–/0.1/0.06
Гидроксиипронидазол	0/2/50	0/2.1±0.5/50±11	–/0.1/0.09

Глава 6. Многокомпонентное определение 55 ветеринарных лекарственных веществ в речной воде⁴

Ранее в нашей научной группе была продемонстрирована возможность разработки методики многокомпонентного выделения 132 ветеринарных лекарственных веществ с использованием МССПС в варианте МТФЭ из молока с последующим ВЭЖХ-МС/МС определением. [185]. А в настоящей работе было показано, что наибольшие степени выделения амфениколов и нитроимидазолов в методе МТФЭ-СО₂ достигаются в схожих условиях, что стало основой для разработки методики одновременного многокомпонентного выделения лекарственных веществ этим методом.

Для одновременного определения 55 ветеринарных лекарственных веществ из речных вод предложено использовать модифицированную таблетку, содержащую помимо ранее выбранных диспергирующих реагентов гидрокарбоната натрия (0.700 ± 0.001 г) и лимонной кислоты (0.800 ± 0.001 г), и МССПС (0.020 ± 0.001 г) в качестве магнитного сорбента, ещё и ЭДТА-Na₂ (0.200 ± 0.001 г). Согласно литературным данным, ЭДТА-Na₂ увеличивает степени извлечения лекарственных веществ методом ТФЭ [186 – 188], выступая в качестве комплексообразователя для ионов металлов, которые могут мешать выделению целевых аналитов. При этом диспергирующие реагенты и лиганд предварительно объединяли и перетерали в фарфоровой ступке, и лишь после смешивали с сорбентом. Полученную смесь смачивали ацетонитрилом, перемешивали и спрессовывали в шипучие таблетки (диаметр 1.7 см, давление 200 бар, 1 мин) и хранили в эксикаторе. Перед проведением МТФЭ их смачивали ацетонитрилом для активирования поверхности сорбента и добавляли к образцу речной воды (25 мл) и проводили процедуру МТФЭ-СО₂ (рис. 28). Важно отметить, что схема не включает предварительную пробоподготовку речной воды: магнитное отделение

⁴ При подготовке данной и последующих глав диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: *Гончаров Н.О., Толмачева В.В., Мелехин А.О., Бирюкова М.А., Аняри В.В., Дмитриенко С.Г.* Магнитная твердофазная экстракция с диспергированием магнитного сверхсшитого полистирола углекислым газом для многокомпонентного выделения остатков 55 ветеринарных лекарственных веществ из речных вод перед их ВЭЖХ-МС/МС-определением // Журн. аналит. химии. 2025. Т. 80. №4. С. 623-633. EDN: AKGULE

сорбента позволяет отделить сорбент от взвешенных частиц, а необходимый pH устанавливается в результате растворения таблетки.

Степени выделения ветеринарных лекарственных веществ оценивали с использованием образца речной воды (р. Раменка), не содержащего остаточных количеств определяемых аналитов, с добавками определяемых соединений на трех уровнях концентраций (табл. 34, рис. 29). Предложенный метод позволяет выделять большинство соединений в количествах, достаточных для обеспечения правильности их определения и обеспечивает высокие степени выделения: для амфениколов – 81–117 %, β-лактамов – 81–122 %, линкозамидов – 98–122 %, макролидов – 97–120 %, нитроимидазолов – плевомутилинов – 90–101 %, сульфаниламидов – 85–121 %, триметоприма – 100–101 %, хинолонов – 79–108 %. Результаты определения внутридневной и междневной повторяемости представлены на рис. 30. Метод отличается хорошей прецизионностью ($s_r \leq 0.12$) (табл. 34).

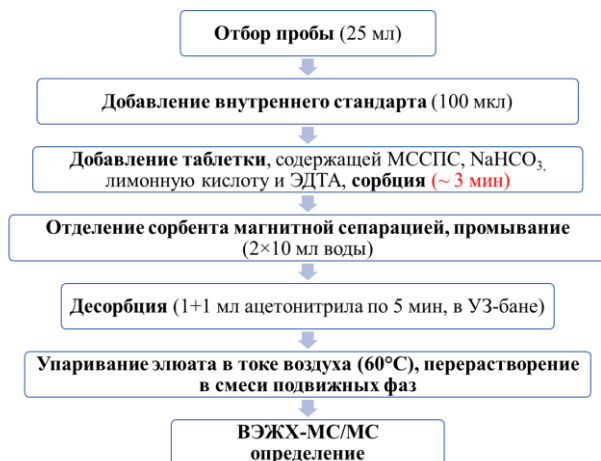


Рис. 28. Схема пробоподготовки образцов речной воды методом МТФЭ-СО₂.

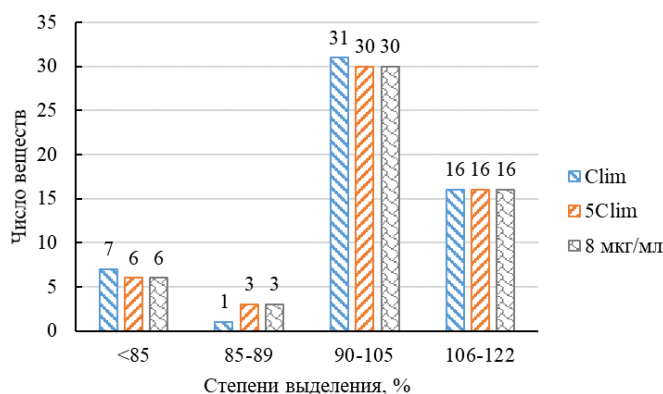


Рис. 29. Степени выделения ветеринарных лекарственных веществ из речной воды.

Ветеринарные лекарственные вещества определяли методом матричной градуировки. Для построения градуировочных зависимостей в образцы речной воды, не содержащей аналитов, вводили в зависимости от природы исследуемого аналита от 0.04 (0.2) до 8 мкг/л каждого аналита. Коэффициенты корреляции линейных зависимостей площадей хроматографических пиков аналитов от их концентрации в анализируемых образцах составили не менее 0.99. Пределы обнаружения и определения составили 0.012 и 0.04 мкг/л для большинства сульфаниламидов, амфениколов, нитроимидазолов, макролидов, триметоприма, плевомутилинов и линкозамидов и 0.06 и 0.2 мкг/л для β -лактамов и хинолонов соответственно (табл. 34). Как видно из табл. 34 и рис. 31, в большинстве случаев отклонение величины МЭ от 0% составляет менее 20 %.

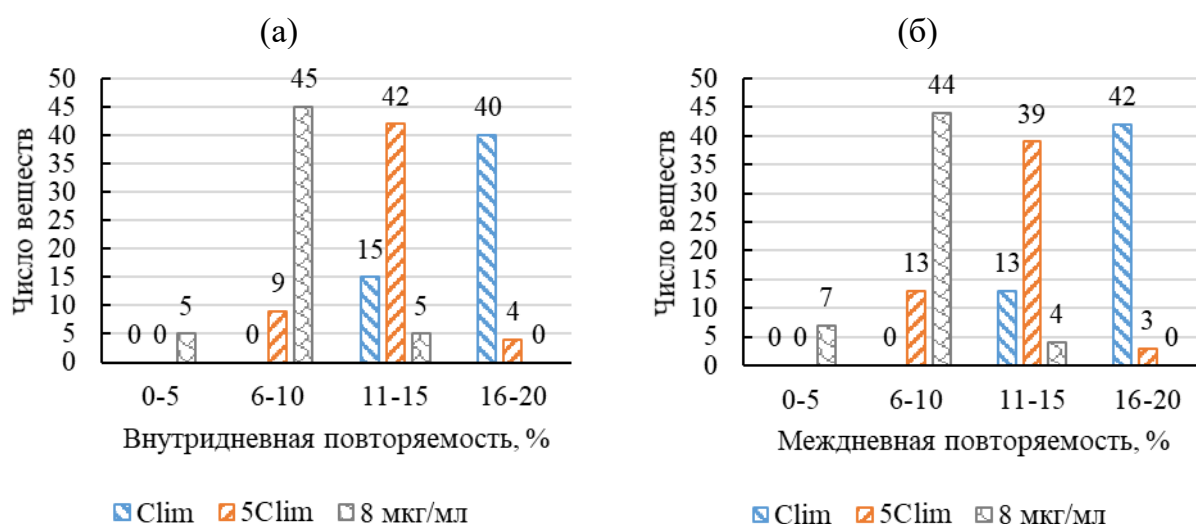


Рис. 30. Внутрисуточная (а) и межсуточная (б) повторяемость при определении ветеринарных лекарственных веществ из речных вод.

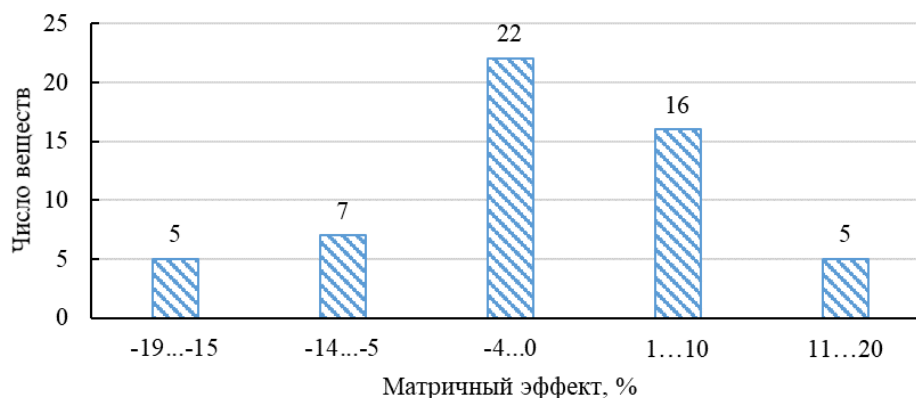


Рис. 31. Значения матричного эффекта при определении ветеринарных лекарственных веществ из речных вод.

Правильность и воспроизводимость определения ветеринарных лекарственных веществ оценивали методом введено–найдено на трех образцах речной воды (р. Москва, р. Ока, р. Вуокса). Результаты определения, представленные в табл. 35, свидетельствуют о правильности разработанного способа. На рис. 32 приведены типичные хроматограммы по выделенным ионам экстракта речной воды для представителей каждого из изученных классов соединений.

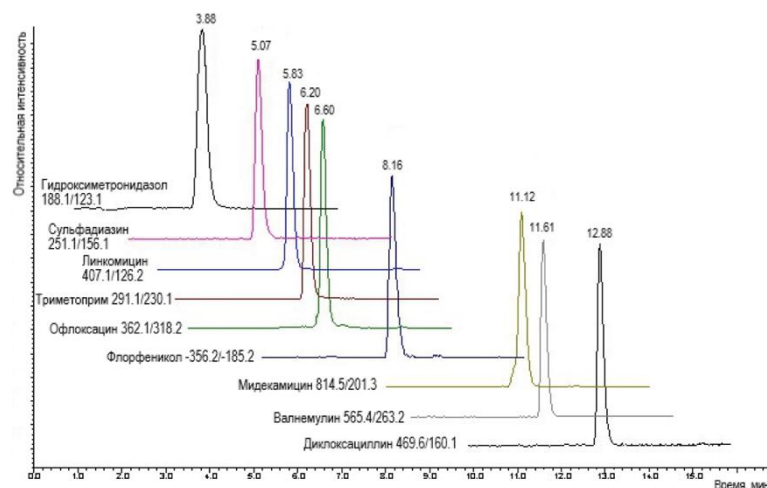


Рис. 32. Хроматограммы по выделенным ионам для гидроксиметронидазола, сульфадиазина, линкомицина, триметоприма, офлоксацина, флорфеникола, мидекамицина, валнемулина, диклоксациллина их выделения методом МТФЭ-СО₂ из речной воды с добавлением 20 мкг/л этих веществ.

Таблица 34. Основные характеристики определения 55 ветеринарных лекарственных веществ в речной воде, после пробоподготовки методом МТФЭ-СО₂.

№	Аналит (logP)/ внутренний стандарт	t _R , мин	Q ₁ m/z	Q ₃ m/z	Содержание (мкг/л)	Степень выделения (R, %)	Внутридневная повторяемость (s _r , %, n = 5)	Междневная повторяемость (s _r , %, n = 15)	МЭ, %	C _{min} , мкг/л	C _{lim} , мкг/л
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Амфениколы (4)											
1	Флорфеникол (-0.12)/ Хлорамфеникол-D ₅	8.16	-356.2	-185.2/-119.2	0.04/0.2/8	101/100/101	17/11/8	18/14/7	12	0.012	0.04
2	Хлорамфеникол (1.02)/ Хлорамфеникол-D ₅	9.13	321.2	152.2/257.2	0.04/0.2/8	102/99/101	15/11/7	14/12/6	-1	0.012	0.04
3	Тиамфеникол (-0.27)/ Хлорамфеникол-D ₅	6.76	-354.1	-290.0/-185.2	0.04/0.2/8	84/83/81	17/11/11	18/14/10	-18	0.012	0.04
4	Флорфеникол амин (-0.8)/ Хлорамфеникол-D ₅	2.40	248.0	230.1/130.1	0.2/1/8	117/115/115	18/17/15	17/17/12	4	0.06	0.2
Сульфаниламиды (12) и триметоприм											
5	Сульфаклорпиридазин (1.02)/ Сульфаметазин-D ₄	7.63	285.0	156.1/108.0	0.04/0.2/8	95/98/97	15/13/6	14/14/6	-2	0.012	0.04
6	Сульфадиазин (-0.12)/ Сульфадиазин-D ₄	5.07	251.1	156.1/108.1	0.04/0.2/8	104/101/102	14/9/5	13/10/6	-1	0.012	0.04
7	Сульфадиметоксин (1.48)/ Сульфаметатоксин-D ₄	9.24	311.1	156.1/245.1	0.2/1/8	102/99/101	15/12/7	14/11/8	1	0.06	0.2
8	Сульфазтоксипиридазин (0.32)/ Сульфаметаксазол-D ₄	8.41	295.1	156.1/140.1	0.2/1/8	119/116/114	16/11/8	17/10/9	-15	0.06	0.2
9	Сульфатуанидин (-1.22)/ Сульфадиазин-D ₄	2.21	215.1	156.1/60.1	0.2/1/8	87/87/85	17/15/11	16/16/12	19	0.06	0.2
10	Сульфамеразин (0.34)/ Сульфадиазин-D ₄	6.01	265.1	156.1/110.1	0.04/0.2/8	101/98/96	15/11/6	14/10/5	-7	0.012	0.04
11	Сульфаметоксазол (0.89)/ Сульфаметоксазол-D ₄	7.93	254.1	156.1/108.1	0.04/0.2/8	105/102/101	18/14/8	17/13/7	0	0.012	0.04
12	Сульфаметазин (0.8)/ Сульфаметазин-D ₄	6.71	279.1	186.1/124.1	0.04/0.2/8	100/99/98	14/10/5	15/9/6	1	0.012	0.04
13	Сульфаметоксипиридазин (0.85)/ Сульфаметаксазол-D ₄	6.96	281.1	156.1/108.1	0.04/0.2/8	111/112/112	18/13/9	17/16/8	4	0.012	0.04
14	Сульфамоксол (1.08)/ Сульфаметоксазол-D ₄	6.52	268.1	156.1/113.1	0.04/0.2/8	120/118/121	17/16/10	18/15/10	20	0.012	0.04

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
15	Сульфapipидин (0.03)/ Сульфадiazин-D ₄	5.65	250.0	184.1/156.1	0.04/0.2/8	114/113/113	17/10/6	18/11/7	-2	0.012	0.04
16	Сульфатиазол (0.05)/ Сульфатиазол-D ₄	5.53	256.1	156.1/108.1	0.04/0.2/8	103/100/101	17/9/5	18/11/6	-2	0.012	0.04
17	Триметоприм (0.38)/ Триметоприм-D ₉	6.20	291.1	230.1/261.1	0.04/0.2/8	101/101/100	17/11/8	17/10/7	0	0.012	0.04
Нитроимидазолы (9)											
18	Диметридазол (0.31)/ Диметридазол-D ₃	4.57	142.1	81.0/96.0	0.04/0.2/8	104/101/101	18/15/6	17/13/5	1	0.012	0.04
19	Ронидазол (-0.45)/ Ронидазол-D ₃	5.23	201.0	140.1/110.1	0.04/0.2/8	102/100/98	15/9/5	16/10/5	0	0.012	0.04
20	Ипронидазол (1.18)/ Ипронидазол-D ₃	8.30	170.1	124.1/109.1	0.04/0.2/8	97/98/99	18/10/6	17/11/7	1	0.012	0.04
21	Гидроксиипронидазол (0.21)/ Гидроксиипронидазол-D ₃	7.26	186.1	168.1/122.1	0.04/0.2/8	101/99/97	17/11/7	18/11/6	-1	0.012	0.04
22	Метронидазол (-0.01)/ Метронидазол-D ₃	4.32	172.1	128.1/82.1	0.04/0.2/8	103/102/105	18/11/8	18/10/7	0	0.012	0.04
23	HMMNI (0.49)/ HMMNI-D ₃	4.44	158.1	140.1/55.0	0.2/1/8	102/100/98	17/14/9	18/15/10	-2	0.06	0.2
24	Тернидазол (-0.1)/ Ронидазол-D ₃	5.22	186.1	128.1/82.1	0.04/0.2/8	95/96/96	16/16/10	18/14/8	9	0.012	0.04
25	Тинидазол (-0.27)/ Ронидазол-D ₃	6.29	248.1	121.1/93.0	0.04/0.2/8	79/81/82	17/11/8	18/14/9	-16	0.012	0.04
26	Гидроксиметронидазол (- 0.81)/ Гидроксиметронидазол-D ₂	3.88	188.1	123.1/126.1	0.2/1/8	100/102/104	18/15/9	16/14/8	0	0.06	0.2
β-лактамы (9)											
27	Бензилпенициллин (1.67)/ Бензилпенициллин-D ₇	10.76	333.5	176.1/160.1	0.2/1/8	99/101/103	16/12/5	17/13/6	1	0.06	0.2
28	Оксациллин (2.05)/ Бензилпенициллин-D ₇	11.76	402.0	243.0/160.0	0.2/1/8	80/83/81	17/14/10	16/12/8	-3	0.06	0.2
29	Клоксациллин (2.53)/ Бензилпенициллин-D ₇	12.21	436.0	160.0/277.1	0.2/1/8	82/85/88	18/14/10	18/12/11	-19	0.06	0.2
30	Диклоксациллин (3.02)/ Бензилпенициллин-D ₇	12.88	469.9	160.1/310.5	0.2/1/8	119/119/122	17/11/8	18/10/9	1	0.06	0.2
31	Феноксиметилпенициллин (1.88)/ Бензилпенициллин-D ₇	11.54	351.0	160.0/114.0	0.2/1/8	121/120/122	16/12/7	15/11/8	10	0.06	0.2
32	Цефепирин (-0.79)/ Цефетамет-D ₃	5.41	423.9	152.0/292.1	0.2/1/8	90/88/87	15/14/8	16/11/7	18	0.06	0.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
33	Цефотаксим (1.2)/ Цефетамет-D ₃	6.79	455.9	324.1/167.0	0.04/0.2/8	82/84/83	18/12/9	17/11/8	-7	0.012	0.04
34	Цефетамет (1.18)/ Цефетамет-D ₃	6.56	397.9	241.1/126.0	0.2/1/8	103/100/99	16/11/6	15/11/7	0	0.06	0.2
35	Цефтиофур (2.05)/ Цефетамет-D ₃	9.14	524.0	241.1/368.1	0.2/1/8	118/119/120	17/15/11	16/12/12	-19	0.06	0.2
Хинолоны (6)											
36	Налидиксовая кислота (1.19)/ Налидиксовая кислота-D ₅	10.68	233.1	187.1/215.2	0.2/1/8	100/102/102	17/13/7	16/13/8	0	0.06	0.2
37	Оксолиновая кислота (1.43)/ Оксолиновая кислота-D ₅	11.00	262.0	202.0/244.1	0.2/1/8	96/98/98	18/12/7	17/11/8	-2	0.06	0.2
38	Офлаксацин (0.84)/ Оксолиновая кислота-D ₅	6.60	362.1	318.2/261.0	0.2/1/8	81/81/79	17/16/8	18/13/5	1	0.06	0.2
39	Флюмеквин (2.41)/ Оксолиновая кислота-D ₅	11.00	262.0	202.0/244.1	0.2/1/8	94/94/96	15/11/7	13/10/5	5	0.06	0.2
40	Циноксацин (0.35)/ Оксолиновая кислота-D ₅	8.70	263.2	245.1/217.1	0.2/1/8	107/108/107	14/10/7	16/10/7	-12	0.06	0.2
41	Надифлоксацин (1.95)/ Налидиксовая кислота-D ₅	11.07	361.1	343.1/282.9	0.2/1/8	83/82/84	15/11/8	16/8/7	19	0.06	0.2
Макролиды (9)											
42	Кларитромицин (3.16)/ Рокситромицин-D ₇	11.44	748.5	158.1/590.4	0.04/0.2/8	117/115/115	14/11/7	16/12/7	-12	0.012	0.04
43	Тилозин (3.27)/ Рокситромицин-D ₇	10.48	916.3	174.2/772.3	0.04/0.2/8	109/110/110	18//13/7	17/14/7	-6	0.012	0.04
44	Эритромицин (2.83)/ Рокситромицин-D ₇	10.29	734.3	158.1/576.2	0.04/0.2/8	102/101/102	15/13/7	14/13/7	-11	0.012	0.04
45	Олеандомицин (1.23)/ Рокситромицин-D ₇	10.12	814.5	158.1/116.1	0.2/1/8	103/100/101	16/13/8	14/11/8	-4	0.06	0.2
46	Азитромицин (3.33)/ Азитромицин-D ₃	8.22	749.5	591.4/158.2	0.04/0.2/8	103/100/99	18/15/11	17/13/9	-1	0.012	0.04
47	Китасамицин (3.35)/ Азитромицин-D ₃	10.60	772.4	174.1/109.0	0.04/0.2/8	107/106/108	18/15/8	17/14/7	0	0.012	0.04
48	Джозамицин (3.88)/ Азитромицин-D ₃	11.44	828.3	174.2/229.2	0.04/0.2/8	110/110/109	17/11/7	18/11/6	-4	0.012	0.04
49	Мидекамицин (3.53)/ Рокситромицин-D ₇	11.12	814.5	201.3/614.3	0.04/0.2/8	120/119/116	17/11/7	18/10/5	10	0.012	0.04
50	Рокситромицин (3.73)/ Рокситромицин-D ₇	11.54	837.5	158.2/116.2	0.04/0.2/8	103/100/97	15/13/7	18/15/7	1	0.012	0.04

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Плевромугилины (2)											
51	Тиамулин (5.93)/ Валнемулин-D ₆	10.54	494.3	192.0/118.9	0.04/0.2/8	94/91/90	17/12/8	18/11/7	1	0.012	0.04
52	Валнемулин (4.72)/ Валнемулин-D ₆	11.61	565.4	263.2/147.0	0.04/0.2/8	100/101/98	17/11/7	18/10/8	-1	0.012	0.04
Линкозамиды (3)											
53	Клиндамицин (1.83)/ Клиндамицин-D ₃	8.81	425.0	126.2/377.2	0.04/0.2/8	100/101/98	14/10/6	13/11/5	1	0.012	0.04
54	Линкомицин (0.91)/ Клиндамицин-D ₃	5.83	407.1	126.2/359.2	0.04/0.2/8	119/120/121	18/10/8	17/11/7	0	0.012	0.04
55	Пирлимицин (1.47)/ Клиндамицин-D ₃	8.53	295.1	156.1/140.1	0.04/0.2/8	119/119/121	16/11/8	15/11/9	-9	0.012	0.04

Таблица 35. Оценка правильности определения 55 ветеринарных лекарственных веществ в речной воде методом введено-найдено ($n = 3$, $P = 0.95$).

№	Вещество	Введено, мкг/л	Найдено, мкг/л		
			р. Вуокса	р. Ока	р. Москва
1	2	3	4	5	6
1	Сульфаклорпиридазин	0 0.20	— 0.19±0.05 (0.10)	— 0.20±0.04 (0.09)	— 0.19±0.06 (0.12)
2	Сульфадиазин	0 0.20	— 0.21±0.05 (0.10)	— 0.20±0.04 (0.08)	— 0.20±0.05 (0.10)
3	Сульфадиметоксин	0 0.20	— 0.19±0.05 (0.11)	— 0.20±0.07 (0.14)	— 0.20±0.07 (0.14)
4	Сульфазтоксипиридазин	0 0.20	— 0.19±0.07 (0.15)	— 0.20±0.07 (0.13)	— 0.19±0.05 (0.11)
5	Сульфагуанидин	0 0.20	— 0.17±0.06 (0.15)	— 0.17±0.07 (0.16)	— 0.18±0.05 (0.12)
6	Сульфамеразин	0 0.20	— 0.21±0.07 (0.14)	— 0.19±0.04 (0.09)	— 0.21±0.05 (0.10)
7	Сульфаметоксазол	0 0.20	— 0.21±0.05 (0.1)	— 0.19±0.07 (0.14)	— 0.21±0.06 (0.12)
8	Сульфаметазин	0 0.20	— 0.19±0.06 (0.13)	— 0.21±0.05 (0.10)	— 0.20±0.04 (0.08)
9	Сульфаметоксипиридазин	0 0.20	— 0.21±0.06 (0.12)	— 0.20±0.06 (0.12)	— 0.20±0.06 (0.12)
10	Сульфамоксол	0 0.20	— 0.23±0.08 (0.14)	— 0.22±0.05 (0.09)	— 0.22±0.06 (0.11)
11	Сульфапиридин	0 0.20	— 0.19±0.04 (0.08)	— 0.21±0.05 (0.09)	— 0.19±0.06 (0.12)
12	Сульфатиазол	0 0.20	— 0.20±0.07 (0.14)	— 0.20±0.07 (0.13)	— 0.20±0.06 (0.11)
13	Триметоприм	0 0.20	— 0.21±0.07 (0.13)	— 0.20±0.07 (0.13)	— 0.20±0.07 (0.14)
14	Хлорамфеникол	0 0.20	— 0.19±0.04 (0.09)	— 0.19±0.07 (0.14)	— 0.21±0.05 (0.09)
15	Флорфеникол	0 0.20	— 0.20±0.06 (0.13)	— 0.21±0.07 (0.14)	— 0.21±0.04 (0.08)
16	Тиафеникол	0 0.20	— 0.17±0.04 (0.09)	— 0.17±0.03 (0.08)	— 0.17±0.04 (0.10)
17	Флорфеникол амин	0 0.20	— 0.22±0.07 (0.13)	— 0.21±0.07 (0.13)	— 0.22±0.09 (0.16)
18	Диметридазол	0 0.20	— 0.20±0.04 (0.08)	— 0.20±0.04 (0.09)	— 0.19±0.06 (0.13)
19	Ронидазол	0 0.20	— 0.19±0.07 (0.14)	— 0.20±0.05 (0.10)	— 0.19±0.06 (0.12)
20	Ипронидазол	0 0.20	— 0.19±0.07 (0.14)	— 0.20±0.04 (0.08)	— 0.20±0.06 (0.12)
21	Гидроксиипронидазол	0 0.20	— 0.20±0.07 (0.14)	— 0.21±0.07 (0.13)	— 0.21±0.06 (0.12)
22	Метронидазол	0 0.20	— 0.20±0.04 (0.08)	— 0.20±0.04 (0.09)	— 0.21±0.07 (0.14)
23	НММНИ	0 0.20	— 0.20±0.06 (0.13)	— 0.19±0.08 (0.16)	— 0.19±0.06 (0.13)
24	Тернидазол	0 0.20	— 0.20±0.05 (0.09)	— 0.20±0.05 (0.10)	— 0.19±0.04 (0.08)
25	Тинидазол	0 0.20	— 0.17±0.06 (0.15)	— 0.16±0.06 (0.16)	— 0.16±0.07 (0.16)
26	Гидроксиметронидазол	0 0.20	— 0.20±0.08 (0.15)	— 0.19±0.08 (0.18)	— 0.20±0.08 (0.17)

1	2	3	4	5	6
27	Бензилпенициллин	0 0.20	— 0.20±0.04 (0.09)	— 0.21±0.06 (0.12)	— 0.21±0.06 (0.11)
28	Оксациллин	0 0.20	— 0.17±0.07 (0.17)	— 0.17±0.08 (0.18)	— 0.18±0.06 (0.13)
29	Клоксациллин	0 0.20	— 0.17±0.06 (0.14)	— 0.16±0.08 (0.19)	— 0.17±0.05 (0.12)
30	Диклоксациллин	0 0.20	— 0.21±0.07 (0.13)	— 0.22±0.10 (0.18)	— 0.21±0.06 (0.12)
31	Феноксиметилпенициллин	0 0.20	— 0.24±0.08 (0.14)	— 0.24±0.10 (0.17)	— 0.23±0.07 (0.13)
32	Цефапирин	0 0.20	— 0.19±0.06 (0.13)	— 0.19±0.08 (0.17)	— 0.20±0.09 (0.18)
33	Цефотаксим	0 0.20	— 0.17±0.04 (0.09)	— 0.17±0.04 (0.09)	— 0.18±0.04 (0.08)
34	Цефетамет	0 0.20	— 0.19±0.09 (0.19)	— 0.21±0.07 (0.13)	— 0.19±0.08 (0.17)
35	Цефтиофур	0 0.20	— 0.23±0.06 (0.10)	— 0.23±0.09 (0.15)	— 0.23±0.09 (0.16)
36	Налидиксовая кислота	0 0.20	— 0.20±0.06 (0.13)	— 0.21±0.06 (0.12)	— 0.20±0.08 (0.16)
37	Оксолиновая кислота	0 0.20	— 0.20±0.08 (0.17)	— 0.20±0.07 (0.15)	— 0.20±0.09 (0.19)
38	Офлаксацин	0 0.20	— 0.16±0.06 (0.16)	— 0.17±0.06 (0.14)	— 0.17±0.07 (0.16)
39	Флюмеквин	0 0.20	— 0.20±0.09 (0.18)	— 0.21±0.07 (0.14)	— 0.20±0.06 (0.12)
40	Циноксацин	0 0.20	— 0.21±0.07 (0.14)	— 0.20±0.09 (0.18)	— 0.21±0.08 (0.16)
41	Надифлоксацин	0 0.20	— 0.16±0.06 (0.14)	— 0.16±0.07 (0.17)	— 0.16±0.05 (0.12)
42	Кларитромицин	0 0.20	— 0.23±0.06 (0.10)	— 0.22±0.07 (0.13)	— 0.22±0.07 (0.12)
43	Тилозин	0 0.20	— 0.21±0.06 (0.12)	— 0.21±0.07 (0.13)	— 0.22±0.06 (0.11)
44	Эритромицин	0 0.20	— 0.19±0.04 (0.09)	— 0.20±0.04 (0.08)	— 0.20±0.07 (0.13)
45	Олеандомицин	0 0.20	— 0.2±0.08 (0.16)	— 0.21±0.09 (0.17)	— 0.20±0.07 (0.14)
46	Азитромицин	0 0.20	— 0.20±0.07 (0.14)	— 0.21±0.05 (0.09)	— 0.21±0.04 (0.08)
47	Китасамицин	0 0.20	— 0.19±0.04 (0.08)	— 0.19±0.05 (0.11)	— 0.21±0.07 (0.14)
48	Джозамицин	0 0.20	— 0.22±0.05 (0.1)	— 0.21±0.06 (0.12)	— 0.20±0.06 (0.12)
49	Мидекамицин	0 0.20	— 0.24±0.07 (0.11)	— 0.23±0.07 (0.13)	— 0.24±0.06 (0.11)
50	Рокситромицин	0 0.20	— 0.21±0.05 (0.10)	— 0.19±0.06 (0.12)	— 0.19±0.05 (0.11)
51	Тиамулин	0 0.20	— 0.21±0.04 (0.08)	— 0.20±0.04 (0.08)	— 0.21±0.04 (0.08)
52	Валнемулин	0 0.20	— 0.19±0.06 (0.13)	— 0.19±0.07 (0.14)	— 0.19±0.04 (0.08)
53	Клиндамицин	0 0.20	— 0.20±0.05 (0.11)	— 0.20±0.04 (0.08)	— 0.20±0.04 (0.08)
54	Линкомицин	0 0.20	— 0.23±0.06 (0.11)	— 0.23±0.06 (0.11)	— 0.23±0.08 (0.13)
55	Пирлимицин	0 0.20	— 0.22±0.05 (0.09)	— 0.22±0.06 (0.12)	— 0.23±0.07 (0.12)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённого исследования предложен новый подход к осуществлению МТФЭ-СО₂ с использованием МССПС. Это открывает новые возможности для дальнейшего развития метода в рамках концепции «зеленой» аналитической химии.

Был разработан способ получения шипучих таблеток, состоящих из МССПС, NaHCO₃ и лимонной кислоты. Показано, что варьирование соотношения компонентов в составе шипучих таблеток позволяет управлять такими важными для сорбции характеристиками, как время контакта фаз, pH раствора и степень выделения.

Использование МССПС позволяет быстро (менее 3 мин) и эффективно проводить выделение как отдельных классов ветеринарных лекарственных веществ, что было показано на примере 4-х амфениколов, а также 10-ти нитроимидазолов и их метаболитов, так и осуществлять одновременное мультиклассовое выделение 55 соединений 9-ти различных классов, включая амфениколы и нитроимидазолы. При этом, насколько нам известно, МТФЭ-СО₂ впервые применен для выделения ветеринарных лекарственных веществ.

Важным достижением является реализация МТФЭ-СО₂ в пробоподготовке продуктов питания (молока и меда). Предложенные методики определения амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов просты в исполнении, экономичны, не требуют больших временных затрат и позволяют отказаться от насосов, перемешивающих устройств и центрифуг, в отличие от классической ТФЭ и МТФЭ. Сочетание МТФЭ-СО₂ с ВЭЖХ-МС/МС позволяет определять антибиотики ниже максимально допустимых уровней в меде и молоке. Отсутствие значительных матричных эффектов свидетельствует о хорошей очистке экстрактов от мешающих компонентов. Разработанные методики важны с точки зрения внедрения современных способов выделения и концентрирования, направленных на снижение затрат времени и ресурсов, в аналитическую практику и могут использоваться в лабораториях, занимающихся контролем качества пищевых продуктов.

В рамках борьбы с распространением антибиотикорезистентности важна разработка способов определения антибиотиков не только в пищевых продуктах,

но и в объектах окружающей среды. Использование МССПС в варианте МТФЭ-СО₂ перспективно для выделения антибиотиков из речных вод. На стадии пробоподготовки не требуется использование диспергирующих устройств, а отделение проводится с помощью магнитной сепарации. Предложенный нами вариант пробоподготовки можно применять на месте отбора проб, что может уменьшить издержки на транспортировку проб до лаборатории и позволяет проводить скрининг речных вод на наличие основных классов антибиотиков, встречающихся в речных водах. Таким образом, методика, разработанная в работе, будет интересна лабораториям, занимающимся экологическим мониторингом.

ВЫВОДЫ

1. Продемонстрирована перспективность использования магнитного сорбента на основе ССПС в методе МТФЭ-СО₂.

2. Предложены условия получения таблеток для проведения МТФЭ-СО₂, состоящих из магнитного сорбента (МССПС) и диспергирующих реагентов (NaHCO₃ и лимонной кислоты). Наиболее прочные таблетки получаются при прессовании в присутствии связующего (ацетонитрила) в течение 5 мин при давлении 200 бар.

3. Выбраны составы шипучих таблеток, обеспечивающих эффективное выделение амфениколов, нитроимидазолов и их метаболитов из водных растворов. Наибольшие степени извлечения достигаются при использовании таблеток массой 1.5 г, содержащих 20 мг МССПС, а также гидрокарбонат натрия и лимонную кислоту в мольном соотношении 3:1 для амфениколов и 2:1 для нитроимидазолов и их метаболитов. Степени извлечения варьируются в пределах 86-99%.

4. Показана возможность и предложен способ определения амфениколов (тиамфеникола, флорфеникола и хлорамфеникола) в мёде и молоке после пробоподготовки методом МТФЭ-СО₂ в сочетании с ВЭЖХ с последующим масс-спектрометрическим детектированием. Простое растворение навески мёда в воде и выделение амфениколов с помощью шипучих таблеток, содержащих МСППС в качестве магнитного сорбента, а также гидрокарбонат натрия и лимонную кислоту в качестве диспергирующих реагентов, позволяет извлекать аналиты на 92–106% и определять на уровне 0.3–1 мкг/кг. Для выделения аналитов из молока необходимо предварительное отделение белков соляной кислотой. Пределы определения составили 0.02–0.05 мкг/кг.

5. Разработана и валидирована методика определения нитроимидазолов и их метаболитов (гидроксидиметридазола, гидроксиипронидазола, гидроксиметронидазола, диметридазола, ипронидазола, метронидазола, орнидазола, ронидазола, тернидазола и тинидазола) методом ВЭЖХ-МС/МС в мёде после их выделения методом МТФЭ-СО₂ с пределами определения равными 1 мкг/кг.

6. Разработана и валидирована методика одновременного многокомпонентного выделения методом МТФЭ-СО₂ 55 антибиотиков 9-ти

различных классов (4 амфеникола, 9 β -лактима, 3 линкозамида, 9 макролидов, 9 нитрозоимидазолов, 2 плевомутилинов, 12 сульфаниламидов, триметоприм, 6 хинолонов) в сочетании с ВЭЖХ с последующим масс-спектрометрическим детектированием. Концентрирование из 25 мл речной воды позволяет определять аналиты на уровне 0.04–0.2 мкг/л. Использование диспергирования углекислым газом открывает перспективы проведения внелабораторной пробоподготовки.

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shi M., Zheng X., Zhang N., Guo Y., Liu M., Yin L. Overview of sixteen green analytical chemistry metrics for evaluation of the greenness of analytical methods // *TrAC Trends Anal. Chem.* Elsevier BV, 2023. Vol. 166. Article 117211.
2. Psillakis E. Towards sustainable analytical chemistry // *TrAC Trends Anal. Chem.* Elsevier BV, 2025. Article 118371.
3. Доклад Всемирной комиссии по вопросам Окружающей среды и развития 4 августа 1987.
4. Nowak P.M. What does it mean that “something is green”? The fundamentals of a Unified Greenness Theory // *Green Chem.* Royal Society of Chemistry (RSC), 2023. Vol. 25, No. 12. P. 4625–4640.
5. Nowak P.M., Wietecha-Posluszný R., Pawliszyn J. White Analytical Chemistry: An approach to reconcile the principles of Green Analytical Chemistry and functionality // *TrAC Trends Anal. Chem.* Elsevier BV, 2021. Vol. 138. Article 116223.
6. Nowak P.M., Kościelniak P. What Color Is Your Method? Adaptation of the RGB Additive Color Model to Analytical Method Evaluation // *Anal. Chem.* 2019. Vol. 91, No. 16. P. 10343–10352.
7. Fuente-Ballesteros A., Samanidou V., Ares A.M., Bernal J. Ten principles for developing and implementing tools in the context of white analytical chemistry // *Sustain. Chem. Pharm.* 2025. Vol. 45. Article 102031.
8. Hussain C.M., Hussain G., Keçili R. Smart analytical chemistry: Integrating green, sustainable, white and AI-driven approaches in modern analysis // *TrAC Trends Anal. Chem.* Elsevier BV. 2025. Vol. 191. Article 118295.
9. Sun M., Ning Z., Tu Z., Li Y., He Q. Advances of Nanobody-Based Immunoassay Platforms: Promising Diagnosis Tools. // *J. Anal. Test.* 2026. Vol. 10. P. 164–186.
10. Доктрина продовольственной безопасности РФ от 21 января 2020 года.
11. Liu W.-X., Song S., Ye M.-L., Zhu Y., Zhao Y.-G., Lu Y. Nanomaterials with Excellent Adsorption Characteristics for Sample Pretreatment: A Review // *Nanomaterials.* 2022. Vol. 12, No. 11. Article 1845.
14. Hussain G., Keçili R., Hussain C.M. Eco-friendly nanomaterials in white analytical chemistry: Design, role and implications // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2025. Vol. 190. Article 118285.
15. Hussain C.M., Hussain C.G., Keçili R. White analytical chemistry approaches for analytical and bioanalytical techniques: Applications and challenges // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2023. Vol. 159. Article 116905.
16. Kabeer M., Hakami Y., Asif M., Alrefaei T., Sajid M. Modern solutions in magnetic analytical extractions of metals: A review // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2020. Vol. 130. Article 115987.
17. Moldoveanu S., David V. Chapter 2 – The role of sample preparation // *Modern Sample Prep. for Chrom., Sec. Edit.* 2021. VOL. 2. P. 51.
12. Dmitrienko S.G., Apyari V.V., Tolmacheva V.V., Gorbunova M.V., Furletov A.A., Zolotov Yu.A. Methods for the Extraction of Organic Compounds from Solid Samples: 1. Solvent Extraction. Review of Reviews // *J. Anal. Chem.* 2024. Vol. 79, No. 8. P. 999–1010.
13. 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. Vol. 27, No. 9. Article 2953.
18. *Дмитриенко С.Г., Аняри В.В., Толмачева В.В., Горбунова М.В.* Жидкофазное микроэкстракционное концентрирование органических соединений // М.: Наука. 2020. 133 с. ISBN 978-5-02-040783-1.
 19. *Pereira M.V.S., Ribeiro I.S., Da Silva A.R.V., Silva J.P.P., Aquino W.C.P., Lopes Júnior C.A., De Jesus J.R.* Sample preparation for environmental monitoring under the perspective of white analytical chemistry: Green, sustainable and, effective // *Microchem. J.* Elsevier BV, 2025. Vol. 215. Article 114444.
 20. *Дмитриенко С.Г., Аняри В.В., Толмачева В.В., Горбунова В.В.* Дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция органических соединений. Обзор обзоров // *Журн Аналит Хим.* 2020. Т. 75, № 10. С. 867–884.
 21. *Дмитриенко С.Г., Аняри В.В., Толмачева В.В., Горбунова М.В., Фурлетов А.А.* Дисперсионная и магнитная твердофазная экстракция органических соединений. Обзор обзоров // *Журн Аналит Хим.* 2024. Т. 79, № 2. С. 99–118.
 22. *Bamorowat M., Mogaddam M.R.A., Farajzadeh M.A.* Development of an ultrasonic-assisted and effervescent tablet-assisted dispersive liquid–liquid microextraction based on ionic liquids for analysis of benzoylurea insecticides // *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 2022. Vol. 102, No. 8. P. 1834–1848.
 23. *Lasarte-Aragonés G., Lucena R., Cárdenas S.* Effervescence-Assisted Microextraction—One Decade of Developments // *Molecules*. 2020. Vol. 25, No. 24. Article 6053.
 24. *Cruz-Vera M., Lucena R., Cárdenas S., Valcárcel M.* Sample treatments based on dispersive (micro)extraction // *Anal. Methods*. 2011. Vol. 3, No. 8. Article 1719.
 25. *Chisvert A., Cárdenas S., Lucena R.* Dispersive micro-solid phase extraction // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2019. Vol. 112. P. 226–233.
 26. *Farajzadeh M.A., Mogaddam M.R.A., Aghdam A.A.* Comparison of air-agitated liquid–liquid microextraction technique and conventional dispersive liquid–liquid micro-extraction for determination of triazole pesticides in aqueous samples by gas chromatography with flame ionization detection // *J. Chromatogr. A*. 2013. Vol. 1300. P. 70–78.
 27. *Farajzadeh M.A., Djozan D., Nouri N., Bamorowat M., Shalamzari M.S.* Coupling stir bar sorptive extraction-dispersive liquid–liquid microextraction for preconcentration of triazole pesticides from aqueous samples followed by GC-FID and GC-MS determinations // *J. Sep. Sci.* 2010. Vol. 33, No. 12. P. 1816–1828.
 28. *Psillakis E.* Vortex-assisted liquid-liquid microextraction revisited // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2019. Vol. 113. P. 332–339.
 29. *Seebunrueng K., Santaladchaiyakit Y., Srijaranai S.* Vortex-assisted low density solvent based demulsified dispersive liquid–liquid microextraction and high-performance liquid chromatography for the determination of organophosphorus pesticides in water samples // *Chemosphere*. 2014. Vol. 103. P. 51–58.
 30. *Sereshti H., Khorram P., Nouri N.* Recent trends in replacement of disperser solvent in dispersive liquid-liquid microextraction methods // *Sep. Purif. Rev.* 2019. Vol. 48, No. 2. P. 159–178.
 31. *Albero B., Tadeo J.L., Pérez R.A.* Ultrasound-assisted extraction of organic contaminants // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2019. Vol. 118. P. 739–750.
 32. *Farajzadeh M.A., Asghari A., Feriduni B.* An efficient, rapid and microwave-accelerated dispersive liquid–liquid microextraction method for extraction and pre-

- concentration of some organophosphorus pesticide residues from aqueous samples // *J. Food Compos. Anal.* 2016. Vol. 48. P. 73–80.
33. Rutkowska M., Owczarek K., Guardia M.D.L., Płotka-Wasyłka J., Namieśnik J. Application of additional factors supporting the microextraction process // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2017. Vol. 97. P. 104–119.
 34. Kocúrová L., Balogh I.S., Šandrejová J., Andruch V. Recent advances in dispersive liquid–liquid microextraction using organic solvents lighter than water. A review // *Microchem. J.* 2012. Vol. 102. P. 11–17.
 35. Lasarte-Aragonés G., Lucena R., Cárdenas S., Valcárcel M. Effervescence-assisted dispersive micro-solid phase extraction // *J. Chromatogr. A.* 2011. Vol. 1218, No. 51. P. 9128–9134.
 36. Lasarte-Aragonés G., Lucena R., Cárdenas S., Valcárcel M. Effervescence assisted dispersive liquid–liquid microextraction with extractant removal by magnetic nanoparticles // *Anal. Chim. Acta.* 2014. Vol. 807. P. 61–66.
 37. Дмитриенко С.Г., Аняри В.В., Горбунова М.В., Толмачева В.В., Золотов Ю.А. Гомогенная жидкостная микроэкстракция органических соединений // *Журн Аналит Хим.* 2020. Т. 75, № 11. С. 963–979.
 38. Mortada W.I. Recent developments and applications of cloud point extraction: A critical review // *Microchem. J.* 2020. Vol. 157. Article 105055.
 39. Дмитриенко С.Г., Аняри В.В., Толмачева В.В., Горбунова М.В. Жидкостная экстракция органических соединений в каплю экстрагента. Обзор обзоров // *Журнал Аналитической Химии.* 2021. Т. 76, № 8. С. 675–690.
 40. 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. Vol. 10, No. 11. Article 311.
 41. Ghorbani M., Aghamohammadhassan M., Chamsaz M., Akhlaghi H., Pedramrad T. Dispersive solid phase microextraction // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2019. Vol. 118. P. 793–809.
 42. Jiménez-Soto J.M., Cárdenas S., Valcárcel M. Dispersive micro solid-phase extraction of triazines from waters using oxidized single-walled carbon nanohorns as sorbent // *J. Chromatogr. A.* 2012. Vol. 1245. P. 17–23.
 43. Asfaram A., Ghaedi M., Goudarzi A. Optimization of ultrasound-assisted dispersive solid-phase microextraction based on nanoparticles followed by spectrophotometry for the simultaneous determination of dyes using experimental design // *Ultrason. Sonochem.* 2016. Vol. 32. P. 407–417.
 44. Aladaghlo Z., Fakhari A., Behbahani M. Solvent-assisted dispersive solid-phase extraction: A sample preparation method for trace detection of diazinon in urine and environmental water samples // *J. Chromatogr. A.* 2016. Vol. 1462. P. 27–34.
 45. Rezaee M., Assadi Y., Milani Hosseini M.-R., Aghaee E., Ahmadi F., Berijani S. Determination of organic compounds in water using dispersive liquid–liquid microextraction // *J. Chromatogr. A.* 2006. Vol. 1116, No. 1–2. P. 1–9.
 46. Szreniawa-Sztajnert A., Zabiegała B., Namieśnik J. Developments in ultrasound-assisted microextraction techniques for isolation and preconcentration of organic analytes from aqueous samples // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2013. Vol. 49. P. 45–54.
 47. Li Y., Peng G., He Q., Zhu H., Al-Hamadani S.M.Z.F. Dispersive liquid–liquid microextraction based on the solidification of floating organic drop followed by

- ICP-MS for the simultaneous determination of heavy metals in wastewaters // *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2015. Vol. 140. P. 156–161.
48. *Farajzadeh M.A., Mogaddam M.R.A.* Air-assisted liquid–liquid microextraction method as a novel microextraction technique; Application in extraction and preconcentration of phthalate esters in aqueous sample followed by gas chromatography–flame ionization detection // *Anal. Chim. Acta.* 2012. Vol. 728. P. 31–38.
 49. *Raterink R.-J., Witkam Y., Vreeken R.J., Ramautar R., Hankemeier T.* Gas Pressure Assisted Microliquid–Liquid Extraction Coupled Online to Direct Infusion Mass Spectrometry: A New Automated Screening Platform for Bioanalysis // *Anal. Chem.* 2014. Vol. 86, No. 20. P. 10323–10330.
 50. *Chang C.-M., Yang H.-C., Urban P.L.* On the mechanism of automated fizzy extraction // *PeerJ Anal. Chem.* 2019. Vol. 1. Article e2.
 51. *Chang C.-H., Urban P.L.* Fizzy Extraction of Volatile and Semivolatile Compounds into the Gas Phase // *Anal. Chem.* 2016. Vol. 88, No. 17. P. 8735–8740.
 52. *Yang H.-C., Urban P.L.* On-line coupling of fizzy extraction with gas chromatography // *Anal. Bioanal. Chem.* 2019. Vol. 411, No. 12. P. 2511–2520.
 53. *Elpa D.P., Wu S.-P., Urban P.L.* Rapid Extraction and Analysis of Volatile Solutes with an Effervescent Tablet // *Anal. Chem.* 2020. Vol. 92, No. 3. P. 2756–2763.
 54. *Jiang W., Chen X., Liu F., You X., Xue J.* Effervescence-assisted dispersive liquid–liquid microextraction using a solid effervescent agent as a novel dispersion technique for the analysis of fungicides in apple juice // *J. Sep. Sci.* 2014. Vol. 37, No. 21. P. 3157–3163.
 55. *Yıldız E., Çabuk H.* A new solidified effervescent tablet-assisted dispersive liquid–liquid microextraction for the analysis of fungicides in fruit juice samples // *Anal. Methods.* 2018. Vol. 10, No. 3. P. 330–337.
 56. *Liu X., Shen Z., Wang P., Liu C., Zhou Z., Liu D.* Effervescence assisted on-site liquid phase microextraction for the determination of five triazine herbicides in water // *J. Chromatogr. A. Elsevier B.V.*, 2014. Vol. 1371. P. 58–64.
 57. *Jafarinejad M., Ezoddin M., Lamei N., Abdi K., Babhadi-Ashar N., Pirooznia N., Akhgari M.* Effervescent tablet-assisted demulsified dispersive liquid–liquid microextraction based on solidification of floating organic droplet for determination of methadone in water and biological samples prior to GC-flame ionization and GC-MS // *J. Sep. Sci.* 2020. Vol. 43, No. 16. P. 3266–3274.
 58. *Wu J., Li J., Chen Y., Bao X., Tang H., Ma S., Zhou S., Xu M., Tao J., Wang W., Wang X.* Preconcentration/Extraction of Phthalate Esters in Milk Samples Using MFe₂O₄-Based Magnetic Ionic Liquid Effervescent Tablets Consisting of Accessory Functional Fillers // *Food Anal. Methods.* 2019. Vol. 12, No. 9. P. 2106–2119.
 59. *Zhou P., Chen K., Gao M., Qu J., Zhang Z., Dahlgren R.A., Li Y., Liu W., Huang H., Wang X.* Magnetic effervescent tablets containing ionic liquids as a non-conventional extraction and dispersive agent for determination of pyrethroids in milk // *Food Chem.* 2018. Vol. 268. P. 468–475.
 60. *Rajendran S., Loh S.H., Ariffin M.M., Khalik W.M.A.W.M.* Magnetic effervescent tablet-assisted ionic liquid dispersive liquid–liquid microextraction employing the response surface method for the preconcentration of basic pharmaceutical drugs: Characterization, method development, and green profile assessment // *J. Mol. Liq.* 2022. Vol. 367. Article 120411.

61. Yang M., Wu X., Jia Y., Xi X., Yang X., Lu R., Zhang S., Gao H., Zhou W. Use of magnetic effervescent tablet-assisted ionic liquid dispersive liquid-liquid microextraction to extract fungicides from environmental waters with the aid of experimental design methodology // *Anal. Chim. Acta*. Elsevier, 2016. Vol. 906. P. 118–127.
62. Li Y., Hu J., Liu W., Jin L., Zhou P., Zhang Y., Zhang B., Dahlgren R.A., Wang X., Zhou Y. Magnetic effervescent tablet-assisted ionic liquid-based dispersive liquid-liquid microextraction of polybrominated diphenyl ethers in liquid matrix samples // *Talanta*. 2019. Vol. 195. P. 785–795.
63. Zhang W., Zhou P., Liu W., Wang H., Wang X. Enhanced adsorption/extraction of five typical polycyclic aromatic hydrocarbons from meat samples using magnetic effervescent tablets composed of dicationic ionic liquids and NiFe₂O₄ nanoparticles // *J. Mol. Liq.* 2020. Vol. 315. Article 113682.
64. Wu J., Xu Z., Pan Y., Shi Y., Bao X., Li J., Tong Y., Tang H., Ma S., Wang X., Lyu J. Combination of in situ metathesis reaction with a novel “magnetic effervescent tablet-assisted ionic liquid dispersive microextraction” for the determination of endogenous steroids in human fluids // *Anal. Bioanal. Chem.* 2018. Vol. 410, No. 12. P. 2921–2935.
65. Nouri N., Khorram P., Duman O., Sibel T., Hassan S. Overview of nanosorbents used in solid phase extraction techniques for the monitoring of emerging organic contaminants in water and wastewater samples // *Trends Environ. Anal. Chem.* 2020. Vol. 25. Article e00081.
66. Liu T., Gloria M., Hou X., Shen S., Ayele W.A., Qin H., Ma Q., Gong H., Wang X. Recent advances regarding development of effervescence reaction-assisted microextraction techniques for determination of organic pollutants in complex media // *Microchem. J.* 2024. Vol. 207. Article 112249.
67. Zhao W., Jing X., Tian Y., Feng C. Magnetic Fe₃O₄@porous activated carbon effervescent tablet-assisted deep eutectic solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction of phenolic endocrine disrupting chemicals in environmental water // *Microchem. J.* 2020. Vol. 159. Article 105416.
68. Jing X., Cheng X., Zhao W., Wang H., Wang X. Magnetic effervescence tablet-assisted switchable hydrophilicity solvent-based liquid phase microextraction of triazine herbicides in water samples // *J. Mol. Liq.* 2020. Vol. 306. Article 112934.
69. Gao M., Wang H., Wang J., Wang X., Wang H. Effervescence-Enhanced Microextraction Based on Acidic Ionic Liquids and In Situ Metathesis Reaction for Bisphenol Detection in Milk Samples // *Food Anal. Methods*. 2022. Vol. 15, No. 7. P. 2036–2047.
70. Xue J., Zhu X., Wu X., Shi T., Zhang D., Hua R. Self-acidity induced effervescence and manual shaking-assisted microextraction of neonicotinoid insecticides in orange juice // *J. Sep. Sci.* 2019. Vol. 42, No. 18. P. 2993–3001.
71. Jing X., Zhang J., Zhu J., Chen Z., Yi L., Wang X. Effervescent-assisted dispersive liquid-liquid microextraction based on the solidification of floating organic droplets for the determination of fungicides in vinegar and juice // *Food Addit. Contam. Part A*. 2018. Vol. 35, No. 11. P. 2128–2134.
72. Medinskaia K., Vakh C., Aseeva D., Andruch V., Moskvina L., Bulatov A. A fully automated effervescence assisted dispersive liquid-liquid microextraction based on a stepwise injection system. Determination of antipyrine in saliva samples // *Anal. Chim. Acta*. 2016. Vol. 902. P. 129–134.

73. Wei Q., Song Z., Nie J., Xia H., Chen F., Li Z., Lee M. Tablet-effervescence-assisted dissolved carbon flotation for the extraction of four triazole fungicides in water by gas chromatography with mass spectrometry // *J. Sep. Sci.* 2016. Vol. 39, No. 23. P. 4603–4609.
74. Ago K.A., Kitte S.A., Chirfa G., Gure A. Effervescent powder-assisted floating organic solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction for determination of organochlorine pesticides in water by GC–MS // *Heliyon*. 2023. Vol. 9, No. 1. Article e12954.
75. Jiang W., Chen X., Liu F., You X., Xue J. Effervescence-assisted dispersive liquid–liquid microextraction using a solid effervescent agent as a novel dispersion technique for the analysis of fungicides in apple juice // *J. Sep. Sci.* 2014. Vol. 37, No. 21. P. 3157–3163.
76. Vakh C., Evdokimova E., Pochivalov A., Moskvina L., Bulatov A. Effervescence assisted dispersive liquid–liquid microextraction followed by microvolume UV-Vis spectrophotometric determination of surfactants in water // *Toxicol. Environ. Chem.* 2017. Vol. 99, No. 4. P. 613–623.
77. Hemmati M., Rajabi M. Switchable fatty acid based CO₂-effervescence ameliorated emulsification microextraction prior to high performance liquid chromatography for efficient analyses of toxic azo dyes in foodstuffs // *Food Chem.* 2019. Vol. 286. P. 185–190.
78. Jing Q., Chen L., Zhao Q., Zhou P., Li Y., Wang H., Wang X. Effervescence-assisted dual microextraction of PAHs in edible oils using lighter-than-water phosphonium-based ionic liquids and switchable hydrophilic/hydrophobic fatty acids // *Anal. Bioanal. Chem.* 2021. Vol. 413, No. 7. P. 1983–1997.
79. Han W., Hu K., Zhao W., Li S., Lu P. Effervescent tablet-assisted switchable hydrophilicity solvent-based on-site dispersive liquid-liquid microextraction coupled with gas chromatography for the determination of pyrethroid pesticides in environmental waters // *E3S Web Conf.* / ed. Abomohra A.E.-F. 2021. Vol. 269. Article 02001.
80. Shishov A., Sviridov I., Timofeeva I., Chibisova N., Moskvina L., Bulatov A. An effervescence tablet-assisted switchable solvent-based microextraction: On-site preconcentration of steroid hormones in water samples followed by HPLC-UV determination // *J. Mol. Liq.* 2017. Vol. 247. P. 246–253.
81. Qie-Gen L., Li-Juan Y., Jian-Jun X., Da-Wen Z., Lin-Guang L. Simultaneous Determination of Azaperone and Azaperol in Swine Adipose Samples Using Switchable Fatty Acid-Based CO₂-Effervescence-Ameliorated Emulsification Microextraction // *Food Anal. Methods*. 2022. Vol. 15, No. 1. P. 185–191.
82. Gao M., Wang J., Song X., He X., Dahlgren R.A., Zhang Z., Ru S., Wang X. An effervescence-assisted switchable fatty acid-based microextraction with solidification of floating organic droplet for determination of fluoroquinolones and tetracyclines in seawater, sediment, and seafood // *Anal. Bioanal. Chem.* 2018. Vol. 410, No. 11. P. 2671–2687.
83. Abdi K., Ezoddin M., Alimoradi H., Sadeghi R. Development of in-situ produced CO₂ switchable fatty acid microextraction based solidification of floating organic droplet for quantification of morin and quercetin in tea, vegetable and fruit juice samples by HPLC // *Microchem. J.* 2022. Vol. 175. Article 107197.
84. Shi Z., Li X., Tian Y., Fan Y., Liu J., Zhang H. Hydrophobicity-switchable deep eutectic solvent-based effervescence-assisted dispersive liquid–liquid

- microextraction with solidification of floating droplets for HPLC determination of anthraquinones in fried *Cassia* semen tea infusions // *Anal. Methods*. 2021. Vol. 13, No. 40. P. 4739–4746.
85. Shi Z., Li X., Wu Y., Chen M., Zhang H. Determination of Synthetic Colorants in Beverages by Deep Eutectic Solvent-Based Effervescence-Assisted Dispersive Liquid–Liquid Microextraction Coupled with High-Performance Liquid Chromatography // *J. Chromatogr. Sci.* 2021. Vol. 59, No. 9. P. 887–897.
 86. Ghorbani Ravandi M., Fat'hi M.R. Green effervescence assisted dispersive liquid–liquid microextraction based on a hydrophobic deep eutectic solvent for determination of Sunset Yellow and Brilliant Blue FCF in food samples // *New J. Chem.* 2018. Vol. 42, No. 18. P. 14901–14908.
 87. Barbayanov K., Timofeeva I., Bulatov A. An Effervescence-Assisted Three-Component Deep Eutectic Solvent-Based Dispersive Liquid-Liquid Microextraction: Fluoroquinolones Determination in Foods // *SSRN Electron. J.* 2022.
 88. Saedi H., Fat'hi M.R., Zargar B. An effervescence-assisted dispersive liquid–liquid micro-extraction of captopril based on hydrophobic deep eutectic solvent // *J. Chin. Chem. Soc.* 2021. Vol. 68, No. 11. P. 2185–2193.
 89. Safaei S., Atazadeh R., Afshar Mogaddam M.R. Combination of microwave-assisted solvent extraction and effervescence-assisted deep eutectic solvent-based in-syringe dispersive liquid-liquid microextraction and its application in the extraction of triazine pesticides from apple samples // *J. Sep. Sci.* 2022. Vol. 45, No. 19. P. 3735–3744.
 90. Zare Sani M., Mogaddam M.R.A., Khandaghi J. Combination of cold induced HLLME with an effervescence-assisted DLLME based on deep eutectic solvent decomposition; application in extraction of some pyrethroid and carbamate pesticides from edible oils // *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 2023. Vol. 103, No. 18. P. 6367–6382.
 91. Shishov A., Gerasimov A., Nechaeva D., Volodina N., Bessonova E., Bulatov A. An effervescence-assisted dispersive liquid–liquid microextraction based on deep eutectic solvent decomposition: Determination of ketoprofen and diclofenac in liver // *Microchem. J.* 2020. Vol. 156. Article 104837.
 92. Lu Y., Wang X., Gu H., Gao M. Morphological transformation assisted switchable deep eutectic solvents combined with HPLC-DAD for the detection of six UV-filters in surface and bathing waters // *Microchem. J.* 2021. Vol. 169. Article 106626.
 93. Rajendran S., Loh S.H., Ariffin M.M., Khalik W.M.A.W.M. CO₂-Effervescence in Liquid Phase Microextraction for the Determination of Micropollutants in Environmental Water: a Review // *J. Anal. Chem.* 2021. Vol. 76, No. 12. P. 1371–1383.
 94. Rajendran S., Hong Loh S., Mohd Ariffin M., Mohd Afiq Wan Mohd Khalik W. Magnetic effervescent tablet-assisted ionic liquid dispersive liquid–liquid microextraction employing the response surface method for the preconcentration of basic pharmaceutical drugs: Characterization, method development, and green profile assessment // *J. Mol. Liq.* 2022. Vol. 367. Article 120411.
 95. Wu X., Li X., Yang M., Zeng H., Zhang S., Lu R., Gao H., Xu D. An ionic liquid-based nanofluid of titanium dioxide nanoparticles for effervescence-assisted dispersive liquid–liquid extraction for acaricide detection // *J. Chromatogr. A.* 2017. Vol. 1497. P. 1–8.

96. *Jing X., Xue H.-Y., Huang X., Li H.-Y., Wang X.-W., Jia L.-Y.* An Effervescence-assisted Centrifuge-less Dispersive Liquid-Phase Microextraction Based on Solidification of Switchable Hydrophilicity Solvents for Detection of Alkylphenols in Drinks // *Chin. J. Anal. Chem.* 2021. Vol. 49, No. 5. P. e21065–e21071.
97. *Barbayanov K., Timofeeva I., Bulatov A.* An effervescence-assisted dispersive liquid-liquid microextraction based on three-component deep eutectic solvent for the determination of fluoroquinolones in foods // *Talanta*. 2022. Vol. 250. Article 123709.
98. *Jing X., Wang H., Huang X., Chen Z., Zhu J., Wang X.* Digital image colorimetry detection of carbaryl in food samples based on liquid phase microextraction coupled with a microfluidic thread-based analytical device // *Food Chem.* 2021. Vol. 337. Article 127971.
99. *Nemati M., Tuzen M., Altunay N., Farajzdeh M.A., Abdi F., Afshar Mogaddam M.R.* Development of sodium hydroxide-induced homogenous liquid-liquid extraction-effervescent assisted dispersive liquid-liquid microextraction based on deep eutectic solvents; Application in the extraction of phytosterols from cow cream samples // *J. Food Compos. Anal.* 2022. Vol. 106. Article 104291.
100. *Vakh C., Pochivalov A., Andruch V., Moskvina L., Bulatov A.* A fully automated effervescence-assisted switchable solvent-based liquid phase microextraction procedure: Liquid chromatographic determination of ofloxacin in human urine samples // *Anal. Chim. Acta*. 2016. Vol. 907. P. 54–59.
101. *Fu Z., Wang X., You J., Li W., Han L., Wang L., Chen D.* Magnetic effervescence-assisted salting-out liquid-liquid extraction enables fast and effortless determination of pyrethroid insecticide residues in fresh fruits and herbal plants // *Food Chem.* 2025. Vol. 486. Article 144656.
102. *Zhao W., Jing X., Tian Y., Feng C.* Magnetic Fe₃O₄@porous activated carbon effervescent tablet-assisted deep eutectic solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction of phenolic endocrine disrupting chemicals in environmental water // *Microchem. J.* 2020. Vol. 159. Article 105416.
103. *Hemmati M., Rajabi M.* Switchable fatty acid based CO₂-effervescence ameliorated emulsification microextraction prior to high performance liquid chromatography for efficient analyses of toxic azo dyes in foodstuffs // *Food Chem.* 2019. Vol. 286. P. 185–190.
104. *Jing X., He J., Zhao W., Huang X., Wang X.* Effervescent tablet-assisted switchable hydrophilicity solvent-based microextraction with solidification of floating organic droplets for HPLC determination of phenolic endocrine disrupting chemicals in bottled beverages // *Microchem. J.* 2020. Vol. 155. Article 104680.
105. *Piao H., Jiang Y., Qin Z., Tao S., Ma P., Sun Y., Wang X., Song D.* Development of a novel acidic task-specific ionic liquid-based effervescence-assisted microextraction method for determination of triazine herbicides in tea beverage // *Talanta*. 2020. Vol. 208. Article 120414.
106. *Anastassiades M., Lehotay S.J., Štajnbaher 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. Vol. 86, No. 2. P. 412–431.
107. *Khan W.A., Varanusupakul P., Haq H.U., Arain M.B., Boczkaj G.* Applications of nanosorbents in dispersive solid phase extraction/microextraction approaches for

- monitoring of synthetic dyes in various types of samples: A review // *Microchem. J.* 2025. Vol. 208. Article 112419.
108. Qiu Y., Deng Q., Zhang Y., Sun B., Li W., Dong W., Sun X. Applications of Microextraction Technology for the Analysis of Alcoholic Beverages Quality: Current Perspectives and Future Directions // *Foods*. 2025. Vol. 14, No. 7. Article 1152.
 109. Šafaříková M., Šafařík I. Magnetic solid-phase extraction // *J. Magn. Magn. Mater.* 1999. Vol. 194, No. 1–3. P. 108–112.
 110. Wierucka M., Biziuk M. Application of magnetic nanoparticles for magnetic solid-phase extraction in preparing biological, environmental and food samples // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2014. Vol. 59. P. 50–58.
 111. Faraji M. Recent analytical applications of magnetic nanoparticles. // *Nanochem. Res.* 2016. Vol. 1. No. 2. P. 264–290.
 112. Castañeda F.N., Prince D.L., Peirano S.R., Giovannoni S., Echevarría R.N., Keunchkarian S., Reta M. “New sorbents for sample pretreatment: Development and applications” // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2024. Vol. 180. Article 117924.
 113. Yang X., Mi Y., Liu F., Li J., Gao H., Zhang S., Zhou W., Lu R. Preparation of magnetic attapulgite/polypyrrole nanocomposites for magnetic effervescence-assisted dispersive solid-phase extraction of pyrethroids from honey samples // *J. Sep. Sci. Wiley-VCH Verlag*, 2020. Vol. 43, No. 12. P. 2419–2428.
 114. Wu X., Yang M., Zeng H., Xi X., Zhang S., Lu R., Gao H., Zhou W. Effervescence-assisted dispersive solid-phase extraction using ionic-liquid-modified magnetic β -cyclodextrin/attapulgite coupled with high-performance liquid chromatography for fungicide detection in honey and juice // *J. Sep. Sci. Wiley-VCH Verlag*, 2016. Vol. 39, No. 22. P. 4422–4428.
 115. Hotan Alsohaimi I., Abdo Kariri M., Alzaid M., Alhumaimess M.S., El-Sayed M.Y., Alshammari M.S., Alenezy E.K., Hassan H.M.A. Efficient extraction of heavy metals from aqueous environments using magnetic effervescent Tablet-Assisted ionic Liquid-Based dispersive Solid-Phase microextraction // *J. Mol. Liq.* 2024. Vol. 393. Article 123663.
 116. Rajabi M., Mollakazemi Z., Hemmati M., Arghavani-Beydokhti S. CO₂ - effervescence assisted dispersive micro solid-phase extraction based on a magnetic layered double hydroxide modified with polyaniline and a surfactant for efficient pre-concentration of heavy metals in cosmetic samples // *Anal. Methods*. 2020. Vol. 12, No. 40. P. 4867–4877.
 117. Liu T., AgyeKum E., Ma S., Ye H., Li J., Gao M., Ni M., Zhang X., Wang X. Novel nanohybrids for effervescence enhanced magnetic solid-phase microextraction of wide-polarity organic pollutants in roasted meat samples // *J. Sep. Sci.* 2021. Vol. 44, No. 24. P. 4313–4326.
 118. Jamshidi S., Rofouei M.K., Thorsen G. Using magnetic core-shell nanoparticles coated with an ionic liquid dispersion assisted by effervescence powder for the micro-solid-phase extraction of four beta blockers from human plasma by ultra high performance liquid chromatography with mass spectrometry detection // *J. Sep. Sci.* 2019. Vol. 42, No. 3. P. 698–705.
 119. Wang X., Xu G., Guo X., Chen X., Duan J., Gao Z., Zheng B., Shen Q. Effervescent tablets containing magnetic ionic liquids as a non-conventional extraction and dispersive agent for speciation of arsenite and arsenate in vegetable samples // *J. Mol. Liq. Elsevier B.V.*, 2018. Vol. 272. P. 871–877.

120. *Chen D., Ma S., Zhang X., Wang X., Gao M., Li J., Wang H.* Enhanced extraction of organophosphorus pesticides from fruit juices using magnetic effervescent tablets composed of the $\text{NiFe}_2\text{O}_4@\text{SiO}_2 @\text{PANI-IL}$ nanocomposites // *RSC Adv.* 2021. Vol. 11, No. 3. P. 1668–1678.
121. *Wu J., Lan S., Sun J., She H., Wang G., Wen X., Zhou S., Ying B., Wang X., Wang H.* Trace-Level Detection of Cr(VI) and Cu(II) in Edible Vegetable Oils Using Dicationic Ionic Liquids and MFe_2O_4 -Based Effervescence-Enhanced Emulsification Microextraction Followed by ICP-MS Analysis // *Food Anal. Methods.* 2023. Vol. 16, No. 11–12. P. 1655–1672.
122. *Jiang H.-L., Li N., Cui L., Wang X., Zhao R.-S.* Recent application of magnetic solid phase extraction for food safety analysis // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2019. Vol. 120. Article 115632.
123. *Jabbari S., Sorouraddin S.M., Farajzadeh M.A., Afshar Mogaddam M.R.* Determination of Cd(II) and Zn(II) ions in honey samples by in-situ produced CO_2 -assisted dispersive micro solid phase based on covalent organic framework // *Sci. Rep.* 2025. Vol. 15, No. 1. Article 32235.
124. *Wang S.-L., Pang X.-Q., Cao J., Cao W., Xu J.-J., Zhu Q.-Y., Zhang Q.-Y., Peng L.-Q.* Effervescence and graphitized multi-walled carbon nanotubes assisted microextraction for natural antioxidants by ultra high performance liquid chromatography with electrochemical detection and quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2015. Vol. 1418. P. 12–20.
125. *Yang X., Zhang P., Li X., Hu L., Gao H., Zhang S., Zhou W., Lu R.* Effervescence-assisted β -cyclodextrin/attapulgitite composite for the in-syringe dispersive solid-phase extraction of pyrethroids in environmental water samples // *Talanta.* 2016. Vol. 153. P. 353–359.
126. *Lasarte-Aragonés G., Lucena R., Cárdenas S., Valcárcel M.* Effervescence-assisted carbon nanotubes dispersion for the micro-solid-phase extraction of triazine herbicides from environmental waters // *Anal. Bioanal. Chem.* 2013. Vol. 405, No. 10. P. 3269–3277.
127. *Ye L.-H., Cao W., Hu S.-S., Da J.-H., Dai H.-B., Cao J., Xu J.-J., Pang X.-Q.* Effervescent-salt-assisted dispersive micro-solid-phase extraction using mesoporous hybrid materials coupled with ultra-performance liquid chromatography for the determination of trace-level compounds in complicated plant preparations // *Anal. Bioanal. Chem.* 2015. Vol. 407, No. 6. P. 1763–1773.
128. *Tan C., Li J., Liu W., Zhao Q., Wang X., Li Y.* Core-shell magnetic covalent organic framework nanocomposites as an adsorbent for effervescent reaction-enhanced microextraction of endocrine disruptors in liquid matrices // *Chem. Eng. J. Elsevier B.V.*, 2020. Vol. 396. Article 125191.
129. *Sypko K.S., Gubin A.S., Sukhanov P.T., Kushnir A.A.* Application of Effervescent Tablets Based on Magnetic Charcoal for the Preconcentration and Determination of Dichlorophenoxyacetic Acids and Their Metabolites by Gas Chromatography–Mass Spectrometry in Soils and Natural Waters // *J. Anal. Chem.* 2024. Vol. 79, No. 7. P. 973–981.
130. *Fahimirad B., Rajabi M., Elhampour A.* A rapid and simple extraction of anti-depressant drugs by effervescent salt-assisted dispersive magnetic micro solid-phase extraction method using new adsorbent $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{N}_3$ // *Anal. Chim. Acta. Elsevier B.V.*, 2019. Vol. 1047. P. 275–284.

131. Liu T., Wang Q., Kong J., Zhang L., Qian F., Gao M., Ding Y., Dahlgren R.A., Wang X. Enhanced adsorption/extraction of bisphenols by pyrrolic N-based 3D magnetic carbon nanocomposites for effervescence-assisted solid-phase microextraction of bisphenols from juices and the underlying interaction mechanisms // *Chem. Eng. J.* 2022. Vol. 448. Article 137690.
132. Ding W., Wang X., Liu T., Gao M., Qian F., Gu H., Zhang Z. Preconcentration/extraction of trace bisphenols in milks using a novel effervescent reaction-assisted dispersive solid-phase extraction based on magnetic nickel-based N-doped graphene tubes // *Microchem. J.* Elsevier Inc., 2019. Vol. 150. Article 104109.
133. Borahan T., Karlıdağ N.E., Zaman B.T., Bakırdere S. A Sensitive Microextraction Method Using Effervescence Tablets to Disperse Fe₃O₄ Nanoparticles for Cadmium Determination in Lake Water Samples // *ChemistrySelect.* 2021. Vol. 6, No. 26. P. 6797–6802.
134. Karbalaie B., Rajabi M., Fahimirad B. Dopamine-modified magnetic graphene oxide as a recoverable sorbent for the preconcentration of metal ions by an effervescence-assisted dispersive micro solid-phase extraction procedure // *Anal. Methods.* 2020. Vol. 12, No. 18. P. 2338–2346.
135. Fahimirad B., Rangraz Y., Elhampour A., Nemati F. Diphenyl diselenide grafted onto a Fe₃O₄-chitosan composite as a new nanosorbent for separation of metal ions by effervescent salt-assisted dispersive magnetic micro solid-phase extraction // *Microchim. Acta.* 2018. Vol. 185, No. 12. Article 560.
136. Zhou P., Zheng R., Zhang W., Liu W., Li Y., Wang H., Wang X. Development of an effervescent tablet microextraction method using NiFe₂O₄-based magnetic nanoparticles for preconcentration/extraction of heavy metals prior to ICP-MS analysis of seafood // *J. Anal. At. Spectrom.* 2019. Vol. 34, No. 3. P. 598–606.
137. Gao M., Zhang X., Ma S., Wang J., Mammah M., Du L., Wang X. Ionic-liquid-based effervescence-enhanced magnetic solid-phase extraction for organophosphorus pesticide detection in water samples // *Anal. Meth.* 2022. Vol. 14. P. 661 // *Anal. Methods.* 2022. Vol. 14. Article 661.
138. Li W., Zhang Q., Liu Y., Deng B., Zheng Y., Li J., Chen D. Simultaneous effervescence-assisted microextraction and magnetic adsorbent generation for rapid and cost-effective organochlorine pesticides analysis // *Food Chem.* 2024. Vol. 457. Article 140192.
139. Marzi Khosrowshahi E., Afshar Mogaddam M.R., Farajzadeh M.A., Javadzadeh Y., Nemati M. Application of magnetic benzamide-coated SiC nanocomposite in effervesces-assisted DSPE combined with DLLME for the extraction of pesticides from fruit juice samples // *Microchem. J.* 2022. Vol. 181. Article 107749.
140. Zhou P., Wang R., Fan R., Yang X., Mei H., Chen H., Wang H., Wang Z., Wang X. Magnetic amino-functionalized metal-organic frameworks as a novel solid support in ionic liquids-based effervescent tablets for efficient extraction of polycyclic aromatic hydrocarbons in milks // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021. Vol. 222. Article 112482.
141. Goncharov N.O., Tolmacheva V.V., Melekhin A.O., Biryukova M.A., Apyari V.V., Dmitrienko S.G. Dispersive Magnetic Solid-Phase Extraction of Magnetic Hypercrosslinked Polystyrene with Carbon Dioxide for the Multicomponent Extraction of Residues of 55 Veterinary Drugs from River Waters Before Their

- Determination by HPLC–MS/MS // *J. Anal. Chem.* 2025. Vol. 80, No. 4. P. 623–633.
142. *Goncharov N.O., Tolmacheva V.V., Melekhin A.O., Apyari V.V., Dmitrienko S.G.* Effervescence-Assisted Magnetic Solid-Phase Extraction of Nitroimidazoles and Their Metabolites Using Magnetic Hypercrosslinked Polystyrene // *Food Anal. Methods.* 2024. Vol. 17, No. 3. P. 382–392.
 143. *Goncharov N.O., Tolmacheva V.V., Lazarevich T.V., Melekhin A.O., Purytskin I.D., Apyari V.V., Dmitrienko S.G.* Magnetic Solid-Phase Extraction with Dispersion of Magnetic Hypercrosslinked Polystyrene by Carbon Dioxide for the Extraction of Amphenicols from Honey and Milk in Their Determination by HPLC–MS/MS // *J. Anal. Chem.* 2024. Vol. 79, No. 9. P. 1296–1303.
 144. *Wang N., Xin H., Zhang Q., Jiang Y., Wang X., Shou D., Qin L.* Carbon nanotube-polymer composite for effervescent pipette tip solid phase microextraction of alkaloids and flavonoids from *Epimedium herba* in biological samples // *Talanta.* Elsevier B.V., 2017. Vol. 162. P. 10–18.
 145. *Hu Y.H., Wang Q.Y., Ye L.H., Yang J., Dong X., Zheng H., Zhou J., Cao J.* Effervescent salt and crown ether-assisted matrix solid-phase dispersion extraction of coumarins from *Cortex fraxini* // *Ind. Crops Prod.* Elsevier B.V., 2019. Vol. 141. Article 104109.
 146. *Zhen X.-T., Chen Y., Yu Y.-L., Shi M.-Z., Yan T.-C., Yue Z.-X., Gu Y.-X., Zheng H., Cao J.* In situ effervescence reaction-assisted mechanochemical extraction of ganoderic acids from *Ganoderma lucidum* // *Ind. Crops Prod.* 2021. Vol. 168. Article 113577.
 147. *Hashim N.M., Mohd Husani N.I., Wardani N.I., Alahmad W., Shishov A., Madurani K.A., Liao P.-C., Yahaya N., Mohamad Zain N.N.* Advancements in effervescent-assisted dispersive micro-solid phase extraction for the analysis of emerging pollutants // *Anal. Chim. Acta.* 2024. Vol. 1325. Article 342891.
 148. *Elpa D.P., Urban P.L.* Bubble-Assisted Sample Preparation Techniques for Mass Spectrometry // *Mass Spectrom. Rev.* 2024. P. mas.21913.
 149. *Lemos A.A., Chapana A.L., Lujan C.E., Botella M.B., Oviedo M.N., Wuilloud R.G.* Eco-friendly solvents in liquid–liquid microextraction techniques for biological and environmental analysis: a critical review // *Anal. Bioanal. Chem.* 2025. Vol. 417, No. 7. P. 1239–1259.
 150. *Faraji H.* Advancements in overcoming challenges in dispersive liquid-liquid microextraction: An overview of advanced strategies // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2024. Vol. 170. Article 117429.
 151. *Vega-Morales T., Sosa-Ferrera Z., Santana-Rodríguez J.J., Montesdeoca-Esponda S.* Magnetic-based microextraction systems for the determination of emerging contaminants in environmental liquid samples // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2025. Vol. 183. Article 118116.
 152. *Tabata M., Kumamoto M., Nishimoto J.* Chemical Properties of water-miscible solvents separated and their application to solvent extraction // *Anal. Sci.* 1994. Vol. 10. P. 383–388.
 153. *Matkovich C.E., Christian G.D.* Salting-out of acetone from water. Basis of a new solvent extraction system // *Anal. Chem.* 1973. Vol. 45, No. 11. P. 1915–1921.
 154. *Semysim F.A., Shabaa G.J., Azooz E.A., Snigur D.* Alternative green solvents in cloud point extraction methods: recent developments, challenges, and greenness evaluation // *Trends Environ. Anal. Chem.* 2025. Vol. 45. Article e00250.

155. Sznek B., Kupczyk O., Czyrski A. Cloud Point Extraction as an Environmentally Friendly Technique for Sample Preparation // *Processes*. 2025. Vol. 13, No. 2. Article 430.
156. Socas-Rodríguez B., Herrera-Herrera A.V., Asensio-Ramos M., Hernández-Borges J. Dispersive Solid-Phase Extraction // *Anal. Sep. Sci.* 1st ed. / ed. Pino V., Anderson J.L., Berthod A., Stalcup A.M. Wiley, 2015. P. 1525–1570.
157. Ridgway K., Lalljie S.P.D., Smith R.M. Sample preparation techniques for the determination of trace residues and contaminants in foods // *J. Chromatogr. A*. 2007. Vol. 1153, No. 1–2. P. 36–53.
158. Buszewski B., Szultka M. Past, Present, and Future of Solid Phase Extraction: A Review // *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2012. Vol. 42, No. 3. P. 198–213.
159. Gilart N., Marcé R.M., Borrull F., Fontanals N. New coatings for stir-bar sorptive extraction of polar emerging organic contaminants // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2014. Vol. 54. P. 11–23.
160. Jano A., Fuente-Ballesteros A., Ares A.M., Bernal J. Miniaturized solid-phase extraction techniques in sample preparation applied to food matrices: A review // *Microchem. J.* 2025. Vol. 213. Article 113794.
161. Abdel-Rehim M. New trend in sample preparation: on-line microextraction in packed syringe for liquid and gas chromatography applications // *J. Chromatogr. B*. 2004. Vol. 801, No. 2. P. 317–321.
162. Moein M.M., Abdel-Rehim A., Abdel-Rehim M. Microextraction by packed sorbent (MEPS) // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2015. Vol. 67. P. 34–44.
163. Martins R.O., Borsatto J.V.B., Will C., Lanças F.M. Advancements in Microextraction by Packed Sorbent: Insights into Sorbent Phases and Automation Strategies // *Separations*. 2025. Vol. 12, No. 1. Article 11.
164. Abdel-Rehim M. Recent advances in microextraction by packed sorbent for bioanalysis // *J. Chromatogr. A*. 2010. Vol. 1217, No. 16. P. 2569–2580.
165. Bordin D.C.M., Alves M.N.R., De Campos E.G., De Martinis B.S. Disposable pipette tips extraction: Fundamentals, applications and state of the art // *J. Sep. Sci.* 2016. Vol. 39, No. 6. P. 1168–1172.
166. Seidi S., Tajik M., Baharfar M., Rezazadeh M. Micro solid-phase extraction (pipette tip and spin column) and thin film solid-phase microextraction: Miniaturized concepts for chromatographic analysis // *TrAC Trends Anal. Chem.* 2019. Vol. 118. P. 810–827.
167. Dugheri S., Marrubini G., Mucci N., Cappelli G., Bonari A., Pompilio I., Trevisani L., Arcangeli G. A review of micro-solid-phase extraction techniques and devices applied in sample pretreatment coupled with chromatographic analysis // *Acta Chromatogr.* 2021. Vol. 33, No. 2. P. 99–111.
168. Trujillo-Rodríguez M.J., Pacheco-Fernández I., Taima-Mancera I., Díaz J.H.A., Pino V. Evolution and current advances in sorbent-based microextraction configurations // *J. Chromatogr. A*. 2020. Vol. 1634. Article 461670.
169. TP TC 021/2011 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (с изменениями на 22 апреля 2024 года). 2024. № 021.
170. TP TC 034/2013 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности мяса и мясной продукции» (с изменениями на 27 сентября 2023 года) (редакция, действующая с 10 июля 2024 года). 2023. № 034.

171. ГОСТ 33526— 15 «Молоко и продукты переработки молока. Методика определения содержания антибиотиков методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.
172. ГОСТ Р 54904— 12 «Продукты пищевые, продовольственное сырье. Метод определения остаточного содержания сульфаниламидов, нитроимидазолов, пенициллинов, амфениколов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором».
173. Подготовка проб для проведения исследований по определению остаточных количеств антибиотиков и антимикробных препаратов: Методические указания. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018.—99 с. ISBN 978-5-7508-1627-9.
174. López-Lorente Á.I., Pena-Pereira F., Pedersen-Bjergaard S., Zuñin V.G., Ozkan S.A., Psillakis E. The ten principles of green sample preparation // *TrAC Trends Anal. Chem.* Elsevier BV, 2022. Vol. 148. P. 116530.
175. Yu X., Zhong T., Zhang Y., Zhao X., Xiao Y., Wang L., Liu X., Zhang X. Design, Preparation, and Application of Magnetic Nanoparticles for Food Safety Analysis: A Review of Recent Advances // *J. Agric. Food Chem.* 2022. Vol. 70, No. 1. P. 46–62.
176. Толмачева В.В., Аняри В.В., Ибрагимова Б.Н., Кочук Е.В., Дмитриенко С.Г., Золотов Ю.А. Полимерный магнитный сорбент на основе наночастиц Fe₃O₄ и свёрнутого полистирола для концентрирования антибиотиков тетрациклинового ряда // *Журн Аналит Химии*. 2015. Т. 70, № 11. С. 1149–1157.
177. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tinidazole#section=Octanol-Water-Partition-Coefficient> (19.05.2022).
178. Hernández-Mesa M., García-Campaña A.M., Cruces-Blanco C. Novel solid phase extraction method for the analysis of 5-nitroimidazoles and metabolites in milk samples by capillary electrophoresis // *Food Chem.* 2014. Vol. 145. P. 161–167.
179. Massart R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media // *IEEE Trans. Magn.* 1981. Vol. 17, No. 2. P. 1247–1248.
180. Tolmacheva V.V., Apyari V.V., Furletov A.A., Dmitrienko S.G., Zolotov Y.A. Facile synthesis of magnetic hypercrosslinked polystyrene and its application in the magnetic solid-phase extraction of sulfonamides from water and milk samples before their HPLC determination // *Talanta.* Elsevier B.V., 2016. Vol. 152. P. 203–210.
181. Tolmacheva V.V., Yarykin D.I., Serdiuk O.N., Apyari V.V., Dmitrienko S.G., Zolotov Y.A. Adsorption of catecholamines from their aqueous solutions on hypercrosslinked polystyrene // *React. Funct. Polym.* 2018. Vol. 131. P. 56–63.
182. Gimbert F., Morin-Crini N., Renault F., Badot P.-M., Crini G. Adsorption isotherm models for dye removal by cationized starch-based material in a single component system: Error analysis // *J. Hazard. Mater.* 2008. Vol. 157, No. 1. P. 34–46.
183. Karbalaie B., Rajabi M., Fahimirad B. Dopamine-modified magnetic graphene oxide as a recoverable sorbent for the preconcentration of metal ions by an effervescence-assisted dispersive micro solid-phase extraction procedure // *Anal. Methods.* Royal Society of Chemistry, 2020. Vol. 12, No. 18. P. 2338–2346.
184. Zhou P., Zheng R., Zhang W., Liu W., Li Y., Wang H., Wang X. Development of an effervescent tablet microextraction method using NiFe₂O₄-based magnetic nanoparticles for preconcentration/extraction of heavy metals prior to ICP-MS

- analysis of seafood // *J. Anal. At. Spectrom.* Royal Society of Chemistry, 2019. Vol. 34, No. 3. P. 598–606.
185. *Melekhin A.O., Tolmacheva V.V., Goncharov N.O., Apyari V.V., Dmitrienko S.G., Shubina E.G., Grudev A.I.* Multi-class, multi-residue determination of 132 veterinary drugs in milk by magnetic solid-phase extraction based on magnetic hypercrosslinked polystyrene prior to their determination by high-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry // *Food Chem.* 2022. Vol. 387. P. 132866.
186. *Wu H., Liu R., Liu G., He M., Arif M., Li F. et al.* Unveiling antibiotic contamination in surface water: A study of the Huaihe River Basin's Huaibei Plain, a significant Chinese herbal medicine planting region // *Sci Total Environ.* 2024. Vol. 933. Article 173125.
187. *Gros M., Rodriguez-Mozaz S., Barcelo D.* Fast and comprehensive multi-residue analysis of a broad range of human and veterinary pharmaceuticals and some of their metabolites in surface and treated waters by ultrahigh-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2012. Vol. 1248. P. 104.
188. *Gros M., Rodriguez-Mozaz S., Barcelo D.* Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2013. Vol. 1292. P. 173.