



**Дарья Алексеевна Шашура,  
Юлия Олеговна Привар**

Дарья Алексеевна Шашура (на фото слева) и Юлия Олеговна Привар работают в лаборатории органических и гибридных функциональных материалов Института химии ДВО РАН под руководством члена-корреспондента РАН, доктора химических наук С.Ю. Братской. Дарья обучается на 2-м курсе магистратуры ДВФУ по направлению «Химия», Юлия – младший научный сотрудник, готовится к защите кандидатской диссертации. Свою научно-исследовательскую работу в институте обе начали будучи студентками 3-го курса. Область их научных интересов – функциональные материалы на основе хитозана и его производных. За достижения в исследовательской работе Юлия и Дарья

неоднократно отмечались почетными грамотами и благодарностями от ректора ДВФУ, были лауреатами стипендий губернатора Приморского края, стипендиатами программы «За особые успехи в научной деятельности ДВФУ».

В 2018 г. проект «Полимерные и металл-полимерные сорбенты для извлечения антибиотиков хинолонового ряда из водных сред» под руководством Юлии Привар получил поддержку РФФИ, Дарья участвует в нем как исполнитель. Первые результаты были опубликованы в высокорейтинговом журнале «International Journal of Biological Macromolecules» и представлены на XI Международной конференции молодых ученых по химии «Mendeleev 2019» (г. Санкт-Петербург) и XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (г. Москва).

В свободное время Юлия и Дарья активно участвуют в экстрим-турах и спортивных соревнованиях по волейболу, бегу и беговым лыжам среди работников РАН, регулярно занимают призовые места.

УДК 544.723.54+577.114.4

DOI: 10.25808/08697698.2019.208.6.013

Д.А. ШАШУРА, Ю.О. ПРИВАР

## Влияние природы металлоцентра на эффективность извлечения фторхинолонов из водных сред металл-хелатными сорбентами на основе ковалентно-сшитого карбоксиэтилхитозана

*Исследованы возможности извлечения антибиотиков фторхинолонового ряда (ципрофлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин) с применением металл-хелатных сорбентов на основе N-(2-карбоксиэтил)хитозана (КЭХ)*

ШАШУРА Дарья Алексеевна – инженер 1 категории, \*ПРИВАР Юлия Олеговна – младший научный сотрудник (Институт химии ДВО РАН, Владивосток). \*E-mail: privar.juliya@gmail.com

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 18-33-00335 мол\_а с использованием оборудования Приморского центра локального элементного и изотопного анализа (Дальневосточный геологический институт ДВО РАН, Владивосток), Дальневосточного центра структурных исследований (Институт химии ДВО РАН). Авторы благодарят к.х.н. А.В. Пестова (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург) за синтез образца КЭХ для металл-хелатных сорбентов.

с иммобилизованными ионами  $Al^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ . Сорбция фторхинолонов полученными металл-хелатными сорбентами изучена в зависимости от pH среды и природы металлоцентра. Показано, что эффективность извлечения повышается с ростом констант устойчивости комплексов фторхинолонов с соответствующими ионами металлов и для всех исследованных антибиотиков максимальна в случае КЭХ с иммобилизованными ионами  $Al^{3+}$ . Независимо от природы металлоцентра эффективность извлечения снижается в ряду пefлоксацин > ципрофлоксацин > левофлоксацин. Максимальная степень извлечения фторхинолонов при применении металл-хелатного сорбента КЭХ, содержащего ионы  $Al^{3+}$ , была достигнута в диапазоне pH от 6,5 до 9,5.

Ключевые слова: карбоксиалкилхитозан, криогели, фторхинолоны, сорбция, алюминий, медь, никель, цинк.

**The influence of the nature of metallocenter on the efficiency of fluoroquinolones removal from aqueous media using metal-chelate sorbents based on covalently cross-linked carboxyethylchitosan.** D.A. SHASHURA, Yu.O. PRIVAR (Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok).

*In this work feasibility to remove fluoroquinolone antibiotics (ciprofloxacin, pefloxacin, levofloxacin) using metal chelate sorbents based on N-(2-carboxyethyl)chitosan (CEC) with immobilized ions  $Al^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ , and  $Zn^{2+}$  has been investigated. The sorption of fluoroquinolones on the fabricated metal-chelate sorbents was studied depending on pH and the nature of the metallocenter. It was shown that the removal efficiency increased with increasing stability constants of the fluoroquinolones complexes with corresponding metal ions, and the maximal efficiency was found for CEC with immobilized  $Al^{3+}$  ions for all antibiotics studied. Regardless of the nature of metallocenter, the removal efficiency decreased in the order pefloxacin > ciprofloxacin > levofloxacin. The maximum degree of fluoroquinolones removal using metal-chelate sorbent CEC containing  $Al^{3+}$  ions was achieved in the pH range from 6.5 to 9.5.*

Key words: carboxyalkylchitosan, cryogels, fluoroquinolones, sorption, aluminum, copper, nickel, zinc.

## Введение

Качество питьевой воды – одна из главных экологических проблем, напрямую влияющая на здоровье населения. В современном мире практически все источники питьевого водоснабжения подвергаются антропогенному и техногенному воздействию разной интенсивности, в связи с чем в поверхностных и грунтовых водах обнаруживается широкий спектр поллютантов – от тяжелых металлов до антибиотиков и пестицидов. В последнее десятилетие в связи с несовершенством традиционных методов водоподготовки, ростом использования антибиотиков в ветеринарии и постоянным их поступлением в окружающую среду со сточными водами фармацевтических предприятий и больниц антибиотиков обнаруживаются даже в питьевой воде развитых стран.

Из известных способов очистки сточных и природных вод от антибиотиков разных классов наиболее исследованы сорбционные методы и жидкофазное окисление [2, 7]. Однако последний метод слишком дорогостоящий для переработки больших объемов вод с низким содержанием органических веществ. С точки зрения соотношения стоимость/результат сорбционные технологии наиболее перспективны, но для достижения необходимой эффективности извлечения антибиотиков, присутствующих в воде в низких концентрациях, требуются высокоаффинные сорбенты.

Так как многие антибиотики из-за наличия хелатирующих групп достаточно хорошо взаимодействуют с ионами металлов, эффективность их сорбционного извлечения можно повысить за счет хемосорбции и образования на поверхности сорбентов устойчивых комплексных соединений. Так, наиболее распространенные антибиотики фторхинолонового ряда образуют стабильные хелаты с ионами двух- и трехвалентных металлов [12], что открывает возможность использования для их извлечения металл-хелатных сорбентов с соответствующими металлоцентрами.

Типичные металл-хелатные сорбенты представляют собой аминокарбоксилаты с иммобилизованными ионами металлов. Их отличительной особенностью является координационная ненасыщенность металлоцентра, что определяет возможность координирования лигандов, присутствующих в растворе. Этот метод нашел широкое применение в протеомике, однако только в последнее время его начали применять для пробоподготовки в анализе наркотиков и антибиотиков [11].

Карбоксиалкилированные производные хитозана, методы синтеза которых хорошо разработаны и даже реализованы в производстве [8], являются типичными полиаминокислотами, но их использование в качестве металл-хелатных сорбентов практически неизвестно.

Ранее мы показали, что высокопористые металл-хелатные сорбенты на основе N-карбоксиитилхитозана с иммобилизованными ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Al}^{3+}$  обеспечивают эффективное извлечение ципрофлоксацина из водных растворов [10]. Цель данной работы – изучение влияния природы металлоцентра на эффективность извлечения ряда фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и пефлоксацина) металл-хелатными сорбентами на основе N-карбоксиитилхитозана с иммобилизованными ионами  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ .

## Материалы и методы

В работе использовали хитозан «Сонат» (степень дезацетилирования – 0,84, молекулярная масса – 250 кДа, зольность 0,19 %), фторхинолоны приобретены в Sigma-Aldrich, остальные реагенты квалификации ч.д.а. и о.с.ч. использовали без дополнительной очистки. N-(2-карбоксиитил)хитозан (КЭХ) со степенью карбоксиитилирования 1,06 синтезирован к.х.н. А.В. Пестовым (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург) по ранее разработанной методике [9]. Для получения гранул супермакропористого сорбента (криогеля) к 3%-му раствору КЭХ в дистиллированной воде добавляли гексаметилендиизоцианат в мольном соотношении КЭХ/сшивающий агент 2 : 1. Раствор обрабатывали в течение 1 мин на ультразвуковом диспергаторе и заполняли им поливинилхлоридные трубки (внутренний диаметр 2,5 мм). После выдерживания при температуре  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 72 ч криогель извлекали, промывали 0,1 М раствором NaOH и водой, разрезали на цилиндрические гранулы длиной 3–3,5 мм и сушили на воздухе.

Морфологию криогеля КЭХ изучали методом криоэлектронной сканирующей микроскопии с использованием микроскопа MIRA3-TESCAN (исследования проведены Яной Хавранковой (Jana Havrankova) в центре Tescan Orsay Holding, Брно, Чехия).

Изотермы сорбции ионов металлов на криогеле КЭХ исследовали из водных растворов нитратов с исходной концентрацией ионов металлов в диапазоне 10–400 мг/л при соотношении сорбент/раствор 1 : 1000, температуре  $25\text{ }^\circ\text{C}$  и времени сорбции 24 ч. Равновесное содержание металлов в растворе после сорбции определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС) на спектрометре Solaar M6 (Thermo Electron Corporation, США). Условия получения и характеристики металл-хелатных сорбентов, использованных для дальнейших исследований, приведены в таблице.

Серия металл-хелатных сорбентов на основе криогеля КЭХ

Металл	Концентрация раствора металла, ммоль/л (при соотношении сорбент/раствор 1 : 1000)	Содержание металла в сорбенте, мг/г
$\text{Al}^{3+}$	4,57	18
$\text{Cu}^{2+}$	3,97	54
$\text{Ni}^{2+}$	4,3	30
$\text{Zn}^{2+}$	4,6	50

Растворы фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и пефлоксацина) с концентрацией  $2,5 \cdot 10^{-4}$  моль/л готовили по точной навеске в дистиллированной воде с подщелачиванием для увеличения растворимости. После полного растворения рабочие растворы с pH в диапазоне 3,5–9,5 ед. получали с использованием растворов 0,1 М  $\text{HNO}_3$  или 0,1 М NaOH. Степень извлечения фторхинолонов на металл-хелатных сорбентах оценивали следующим образом: 5 мг сорбента приводили в контакт с 5 мл рабочего раствора

фторхинолона с концентрацией  $2,5 \cdot 10^{-4}$  моль/л и установленным значением pH, встряхивали на лабораторном шейкере Biosan OS-10 в течение 24 ч, сорбент отделяли декантацией и снимали спектры поглощения раствора в диапазоне длин волн 190–450 нм с использованием двухлучевого сканирующего спектрофотометра UV-1800 Shimadzu. Равновесную концентрацию фторхинолонов в растворах определяли по калибровочным кривым зависимости оптической плотности от концентрации на длине волны максимума поглощения 275, 286 и 271 нм для ципрофлоксацина, левофлоксацина и пефлоксацина соответственно.

Содержание меди, никеля и цинка в растворе после сорбции фторхинолонов на металл-хелатных сорбентах определяли методом ААС как описано выше, содержание алюминия – методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре iCAP 6500Duo (Thermo Electron Corporation, США).

### Обсуждение результатов

Для получения сорбентов КЭХ обычно сшивают с использованием эпихлоргидрина при нагревании в щелочной среде [14], что не позволяет использовать метод криогелирования с ковалентной сшивкой для получения пористых сорбентов. В данном случае для сшивки КЭХ при температуре  $-20$  °С использовали ранее разработанный нами подход с применением в качестве сшивающего агента гексаметилендиизоцианата [3]. В результате такой сшивки формируется слабосшитый высокопористый криогель КЭХ, проявляющий свойства суперсорбента со степенью набухания в воде  $\sim 1000$  %, который может быть получен как в гранулированной форме, так и в форме монолита непосредственно в сорбционной колонке, при этом механические свойства такого сорбента обеспечивают возможность пропускания раствора со скоростью до 300 к.о./ч.

Исследование морфологии криогеля КЭХ методом криоэлектронной сканирующей микроскопии подтвердило наличие системы связанных пор с широким распределением по размерам – от десятков до сотен микрон (рис. 1), что характерно для криогелей, пористая структура которых формируется в результате оттаивания кристаллов льда после завершения сшивки полимеров при отрицательных температурах [1].

Для получения металл-хелатных сорбентов для фторхинолонов важно, чтобы полимер проявлял хорошие комплексообразующие свойства по отношению к ионам тех металлов, которые эффективно взаимодействуют с данным классом антибиотиков. На рис. 2 видно, что после модификации КЭХ диизоцианатом сохраняется высокая аффинность по отношению к ионам переходных металлов.

Антибиотики из-за наличия в их структуре фторхинолонового ряда карбоксильных и аминных групп являются амфолитами и в зависимости от значения pH среды могут находиться в катионной, анионной либо цвиттер-ионной формах [5]. Учитывая, что КЭХ также относится к полиамфолитам с изоэлектрической точкой около 4,5 ед. [4], в определенном диапазоне pH сорбция фторхинолонов на криогеле КЭХ возможна за счет электростатических взаимодействий, однако, как мы показали ранее на примере ципрофлоксацина, при концентрации на уровне десятых ммоль/л он сорбируется преимущественно из кислых растворов в катионной форме со степенью извлечения не выше 50 % [10].

Согласно литературным данным, константы устойчивости хелатов фторхинолонов с ионами металлов изменяются в ряду  $Al^{3+} > Cu^{2+} > Zn^{2+} > Mn^{2+} > Mg^{2+}$  для ципрофлоксацина

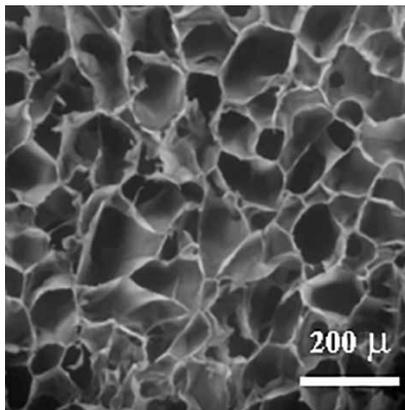


Рис. 1. Изображение криогеля КЭХ, полученное методом криоэлектронной сканирующей микроскопии

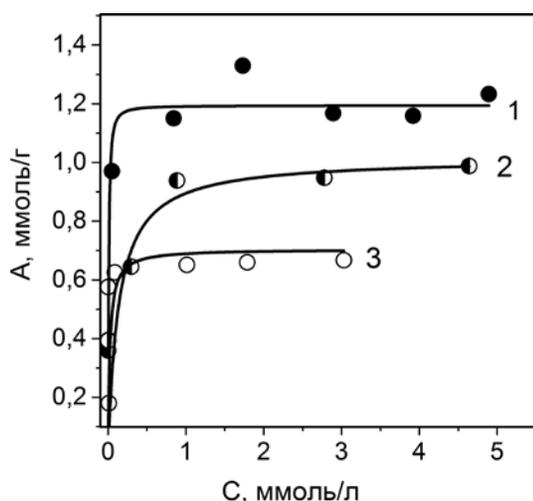


Рис. 2. Изотермы сорбции ионов металлов (1 –  $\text{Cu}^{2+}$ , 2 –  $\text{Co}^{2+}$ , 3 –  $\text{Al}^{3+}$ ) на криогеле КЭХ, сшитом гексаметилендиизоцианатом:  $A$  – величина сорбции;  $C$  – равновесная концентрация ионов металлов

фторхинолонов действительно изменяется в соответствии с рядами устойчивости их комплексов с ионами металлов. Максимальная степень извлечения для всех фторхинолонов достигнута на КЭХ с иммобилизованными ионами  $\text{Al}^{3+}$ , при этом эффективность извлечения изменяется в ряду пefлоксацин > ципрофлоксацин > левофлоксацин. Для пefлоксацина и ципрофлоксацина при  $\text{pH} = 7,5$  она составила более 90 %.

Как эффективные лиганды фторхинолоны могут не только достраивать координационное окружение металлоцентра с образованием смешанно-лигандных комплексов

[12] и в ряду  $\text{Al}^{3+} > \text{Cu}^{2+} = \text{Ni}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$  для левофлоксацина [6]. Пefлоксацин входит в число наиболее распространенных антибиотиков фторхинолонового ряда, однако в доступных источниках ряды устойчивости комплексов с металлами для данного антибиотика не представлены. Структуры пefлоксацина и норфлоксацина, для которого такой ряд известен ( $\text{Al}^{3+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$  [13]), отличаются на одну  $\text{CH}_3$ -группу (рис. 3).

Принимая во внимание ряды констант устойчивости комплексов фторхинолонов с ионами двухвалентных и трехвалентных металлов, можно ожидать высокую эффективность извлечения этого типа антибиотиков из водных растворов с применением металл-хелатных сорбентов с иммобилизованными ионами  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ . Рис. 4 показывает, что эффективность извлечения

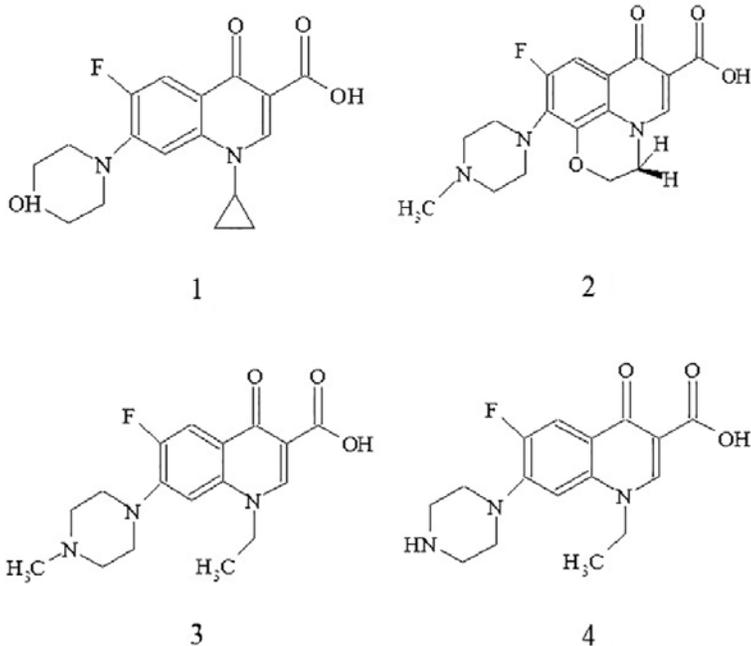


Рис. 3. Структурные формулы фторхинолонов: 1 – ципрофлоксацин; 2 – левофлоксацин; 3 – пefлоксацин; 4 – норфлоксацин

на поверхности металл-хелатного сорбента, но и приводит к элюированию ионов металла из матрицы сорбента в раствор. Так, более низкую степень извлечения левофлоксацина сорбентом  $Al^{3+}$ -КЭХ, несмотря на большую устойчивость его комплексов с  $Al^{3+}$  по сравнению с цiproфлоксацином [13], можно связать с конкурирующим процессом образования хелатов в растворе за счет перелигандирования фторхинолоном ионов  $Al^{3+}$ , иммобилизованных в матрицу КЭХ.

Результаты определения содержания меди, никеля, цинка и алюминия в растворах после сорбции фторхинолонов показывают (рис. 5), что снижение эффективности сорбции фторхинолонов на КЭХ с иммобилизованными ионами  $Al^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$  и  $Ni^{2+}$  (по сравнению с наиболее эффективно сорбирующимся антибиотиком) во всех случаях связано с повышением содержания металлов в растворе, т.е. с влиянием конкурирующего процесса – образования фторхинолонами хелатов в растворе. В случае металл-хелатного сорбента с ионами  $Zn^{2+}$  такая корреляция отсутствует. Вероятно, в данном случае снижение эффективности извлечения фторхинолонов связано с их более низкой координирующей способностью по отношению к ионам  $Zn^{2+}$ : константы устойчивости хелатов с  $Zn^{2+}$  на 2–4 порядка ниже, чем у комплексов с ионами  $Al^{3+}$  и  $Cu^{2+}$  [13].

Диссоциация металл-хелатного комплекса и высвобождение ионов металлов в процессе взаимодействия с растворенными антибиотиками может стать источником вторичного загрязнения очищаемой воды токсичными металлами. Сравнение полученных данных о содержании металлов в воде после сорбционной очистки от фторхинолонов (рис. 5) с требованиями санитарно-эпидемиологических правил и нормативов СанПиН 2.1.4.1116-02 «Гигиенические требования и нормативы качества питьевых вод, расфасованных в емкости» показало, что содержание ионов меди и цинка в воде, очищенной от цiproфлоксацина, левофлоксацина и пefлоксацина, не превышает предельно допустимые концентрации (ПДК) ионов металлов в питьевой воде высшей категории. В серии исследованных ионов металлов никель является наиболее токсичным. При ПДК 0,02 мг/л во всех растворах после извлечения фторхинолонов на  $Ni^{2+}$ -КЭХ сорбенте обнаружен никель в диапазоне концентраций 0,05–0,2 мг/л. Это означает, что такой сорбент непригоден для очистки воды питьевого назначения.

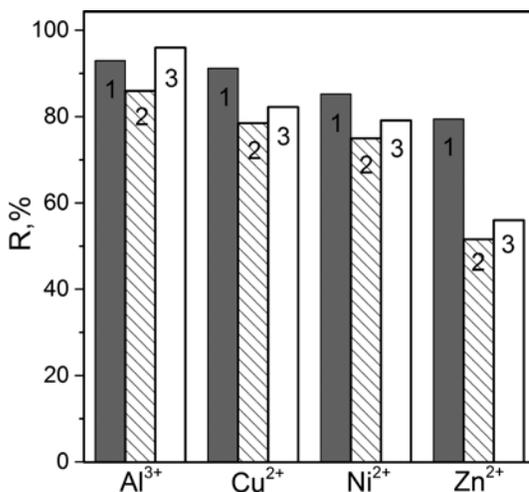


Рис. 4. Степень извлечения (R) фторхинолонов металл-хелатными сорбентами на основе КЭХ в зависимости от природы металлоцентра, pH = 7,5: 1 – цiproфлоксацин; 2 – левофлоксацин; 3 – пefлоксацин

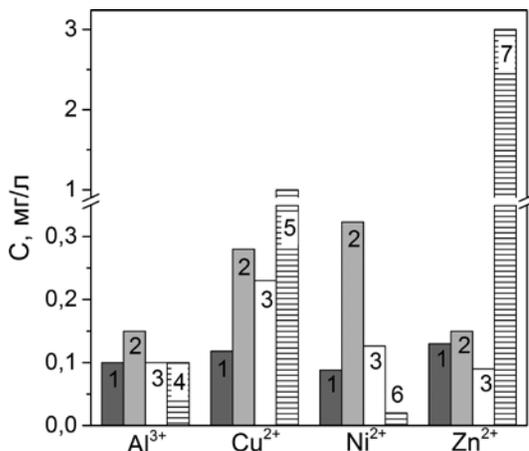


Рис. 5. Содержание ионов металлов в растворе (C) после извлечения фторхинолонов металл-хелатными сорбентами на основе КЭХ: 1 – цiproфлоксацин; 2 – левофлоксацин; 3 – пefлоксацин; 4, 5, 6, 7 – ПДК для соответствующих металлов ( $Al$  – 0,1,  $Cu$  – 1,0,  $Ni$  – 0,02,  $Zn$  – 3,0 мг/л)

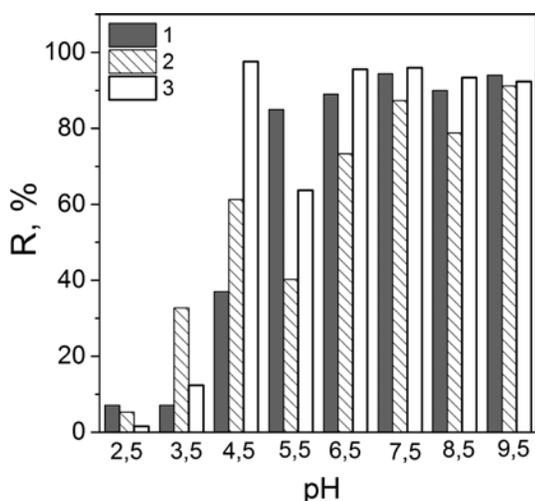


Рис. 6. Зависимость степени извлечения (R) фторхинолонов на сорбенте  $Al^{3+}$ -КЭХ от pH: 1 – ципрофлоксацин; 2 – левофлоксацин; 3 – пefлоксацин. Концентрация фторхинолонов  $2 \cdot 10^{-4}$  моль/л

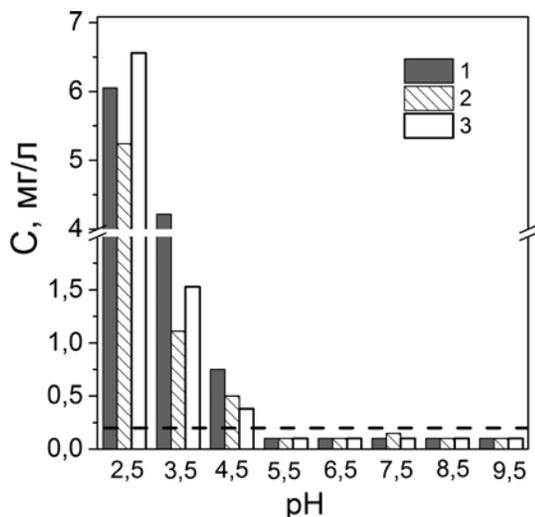


Рис. 7. Содержание алюминия в растворе (C) после извлечения фторхинолонов сорбентом  $Al^{3+}$ -КЭХ: 1 – ципрофлоксацин; 2 – левофлоксацин; 3 – пefлоксацин (пунктирная линия – ПДК алюминия в воде питьевого назначения 1-й категории)

комплекса КЭХ–металл. Наиболее ярко это проявилось для левофлоксацина. В этом случае снижение эффективности сорбции фторхинолона может сопровождаться вторичным загрязнением очищаемой воды металлами. С учетом этих двух факторов показано, что наиболее перспективными металл-хелатными сорбентами являются  $Al^{3+}$ -КЭХ и  $Cu^{2+}$ -КЭХ: они обеспечивают эффективное (>80 %) извлечение всех исследованных фторхинолонов при pH 7,5–9,5, а ципрофлоксацина и пefлоксацина при pH 6,5–9,5, при этом концентрация меди и алюминия в очищенной воде не превышает ПДК для данных металлов.

Для наиболее эффективного металл-хелатного сорбента –  $Al^{3+}$ -КЭХ – исследовали зависимость степени извлечения фторхинолонов от pH (рис. 6). Видно, что стабильно высокая (>80 %) эффективность извлечения исследованных фторхинолонов сохраняется в диапазоне pH 7,5–9,5, а ципрофлоксацин и пefлоксацин эффективно извлекаются также при pH 6,5.

Анализ содержания алюминия в растворах после сорбции фторхинолонов показал, что очистку воды можно проводить при pH от 6,5 до 9,5, т.е. в диапазоне, в котором при высокой эффективности сорбции не наблюдается превышения ПДК алюминия в воде питьевого назначения 1-й категории (рис. 7).

### Заключение

Разработана серия высокопористых металл-хелатных сорбентов на основе N-(2-карбоксиэтил)хитозан (КЭХ), сшитого гексаметилендиизоцианатом при температуре  $-20^{\circ}C$  с иммобилизованными ионами  $Al^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  и  $Zn^{2+}$ . Установлено, что в зависимости от природы металлоцентра эффективность извлечения фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина, пefлоксацина) изменяется в ряду  $Al^{3+} > Cu^{2+} > Ni^{2+} > Zn^{2+}$ , что соответствует ряду изменения констант устойчивости комплексов фторхинолонов с соответствующими ионами металлов. Показано, что снижение эффективности извлечения фторхинолонов может быть также связано с конкурентным процессом – образованием стабильных хелатов фторхинолонов в растворе за счет диссоциации менее устойчивого

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лозинский В.И. Криогели на основе природных и синтетических полимеров: получение, свойства и области применения // Успехи химии. 2002. Т. 71, № 6. С. 559–585.
2. Ahmed M.B., Zhou J.L., Ngo H.H., Guo W. Adsorptive removal of antibiotics from water and wastewater: Progress and challenges // *Sci. Total Environ.* 2015. Vol. 532. P. 112–126.
3. Bratskaya S.Yu., Privar Yu.O., Slobodyuk A.B., Shashura D.A., Marinin D.V., Mironenko A.Yu., Zheleznov V.V., Pestov A.V. Carboxyalkylchitosans as a Universal Platform for the Fabrication of Composite Materials // *Carbohydr. Polymers.* 2019. Vol. 209. P. 1–9.
4. Bratskaya S.Yu., Pestov A.V., Yatluk Y.G., Avramenko V.A. Heavy metals removal by flocculation/precipitation using N-(2-carboxyethyl)chitosans // *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.* 2009. Vol. 339, N 1. P. 140–144.
5. Carabineiro S.A.C., Thavorn-Amornsri T., Pereira M.F.R., Serp P., Figueiredo J.L. Comparison between activated carbon, carbon xerogel and carbon nanotubes for the adsorption of the antibiotic ciprofloxacin // *Catal. Today.* 2012. Vol. 186, N 1. P. 29–34.
6. Djurdjevic P. et al. The effect of some fluoroquinolone family members on biospeciation of copper(II), nickel(II) and zinc(II) ions in human plasma // *Molecules.* 2014. Vol. 19, N 8. P. 12194–12223.
7. Ikehata K., Jodeiri Naghashkar N., Gamal El-Din. M. Degradation of aqueous pharmaceuticals by ozonation and advanced oxidation processes: a review // *Ozone: Sci. and Eng.* 2006. Vol. 28, N 6. P. 353–414.
8. Muzzarelli R.A.A. Carboxymethylated chitins and chitosans // *Carbohydr. Polymers.* 1998. Vol. 8, N 1. P. 1–21.
9. Pestov A.V., Zhuravlev N.A., Yatluk Y.G. Synthesis in a gel as a new procedure for preparing carboxyethyl chitosan // *Rus. J. Appl. Chem.* 2007. Vol. 80, N 7. P. 1154–1159.
10. Privar Yu.O., Shashura D.A., Pestov A.V., Modin E.B., Baklykov A.V., Marinin D.V., Bratskaya S.Yu. Metal-chelate sorbents based on carboxyalkylchitosans: Ciprofloxacin uptake by Cu(II) and Al(III)-chelated cryogels of N-(2-carboxyethyl)chitosan // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. Vol. 131. P. 806–811.
11. Takeda N., Matsuoka T., Gotoh M. Potentiality of IMAC as sample pretreatment tool in food analysis for veterinary drugs // *Chromatographia.* 2010. Vol. 72(1/2). P. 127–131.
12. Uivarosi V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: An update // *Molecules.* 2013. Vol. 18, N 9. P. 11154–11197.
13. Urbaniak B., Kokot Z.J. Analysis of the factors that significantly influence the stability of fluoroquinolone–metal complexes // *Anal. Chim. Acta.* 2009. Vol. 647, N 1. P. 9–54.
14. Zhou C., Gao X.L., Li S.S., Gao C.J. Fabrication and characterization of novel composite nanofiltration membranes based on zwitterionic O-carboxymethyl chitosan // *Desalination.* 2013. Vol. 317. P. 67–76.