

БИОДЕГРАДАЦИЯ ЦЕФТРИАКСОНА В ПРОЦЕССЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЧИСТКИ СТОЧНЫХ ВОД

© 2011 З.Е. Мащенко¹, Р.В. Шафигулин¹, И.Ф. Шаталаев²

¹ Самарский медицинский институт «Реавиз»

² Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 03.10.2011

В работе представлены данные о биодеструкции цефтриаксона микроорганизмами активного ила в зависимости от концентрации и времени инкубации в аэробно-анаэробных условиях. Установлена закономерность трансформации Z-изомер цефтриаксона в сопутствующую примесь (E-изомер) с течением времени.

Ключевые слова: *цефтриаксон, активный ил, биодеструкция*

В конце 1990-ых годов в зарубежной литературе большое внимание уделялось проблеме обнаружения фармацевтических препаратов в окружающей среде. Во многих странах мира лекарственные вещества были найдены в сточных водах, поступающих на городские очистные сооружения [5, 7]. В процессе очистки сточных вод лекарственные средства удаляются неэффективно и при поступлении в природные водоисточники могут негативно влиять на состояние живых организмов [8]. В этой связи в последние годы проводится много исследований, связанных с изучением деструкции фармацевтических препаратов под действием различных факторов. В качестве способов воздействия применяют физико-химические методы (хлорирование, ультразвук, УФ-облучение, озонирование), а также методы биологической очистки [9, 11]. Установлено, что многие виды микроорганизмов способны переработать лекарственные вещества. Диклофенак, напроксен и карбамазепин были полностью удалены из опытных образцов двумя видами грибов *Bjerkandera* sp. R1 and *Phanerochaete chrysosporii*, а актинобактерии рода *Rhodococcus* утилизировали лекарственные средства, производные ароматических углеводов и гетероциклических азотсодержащих соединений [1, 10]. Однако не все группы лекарственных веществ могут быть удалены в процессе биологической очистки.

Особую проблему представляют антибиотики, фармакологическое действие которых проявляется как противомикробное. Так, в процессе биологической очистки содержание макролидов

уменьшилось на 90%, а тетрациклинов – на 75% [4, 6].

Цель исследования: определение возможности биодеструкции цефтриаксона микроорганизмами активного ила в процессе биологической очистки сточных вод.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования служил антибиотик группы цефалоспоринов – цефтриаксон. Выбранный антибиотик является цефалоспорином третьего поколения широкого спектра действия, химическое строение которого представлено на рисунке 1.

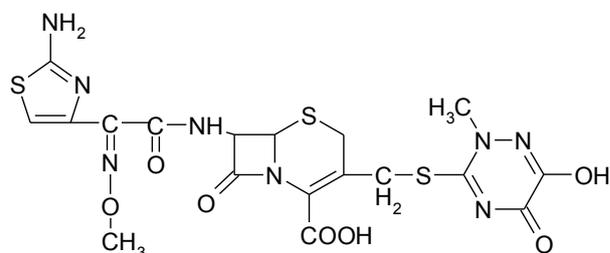


Рис. 1. Химическая структура цефтриаксона

В экспериментах использовали активный ил регенератора первой секции аэраторов городской станции МП «Самараводоканал». Инкубацию осуществляли в течение трех часов при температуре 20⁰С в аэробно-анаэробных условиях; отбор проб проводили через каждый час. Концентрацию цефтриаксона варьировали в количестве 10, 30, 50 и 70 мг/г биомассы. Содержание цефтриаксона устанавливали методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии на «Милихром -1» с УФ-детектором с рабочей длиной волны 254 нм. Использовали колонку Ultrasep ES 100 RP18 (длина 120 мм), заполненную сорбентом C18 с размером частиц 4 мкм. В качестве подвижной фазы применяли

Мащенко Зинаида Евгеньевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации. E-mail: mzinaida@yandex.ru

Шафигулин Роман Владимирович, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры фармации. E-mail: shafiro@mail.ru

Шаталаев Иван Федорович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой химии фармацевтического факультета. E-mail: shatalaev@list.ru

ацетонитрил/вода/ацетат аммония в соотношении 10/88/2 об.%. Для обработки результатов использовали программу «МультиХром» 3,0v (Ampersand Ltd). В качестве контроля применяли водные растворы антибиотика с такими же концентрациями. Контрольные образцы служили для того, чтобы подтвердить отсутствие пассивного гидролиза или фотоллиза цефтриаксона. Изменение содержания цефтриаксона и его примеси рассчитывали как процентное отношение площади пиков определяемых изомеров на хроматограмме опытной пробы к площади пиков на хроматограмме контрольной пробы.

Результаты и их обсуждение. Примеры ВЭЖХ-хроматограмм образцов активного ила с различными концентрациями антибиотика через определенные промежутки времени представлены на рис. 2. На полученных хроматограммах были идентифицированы 2 пика: 1 – E-изомер цефтриаксона (примесь), 2 – цефтриаксон (Z-изомер).

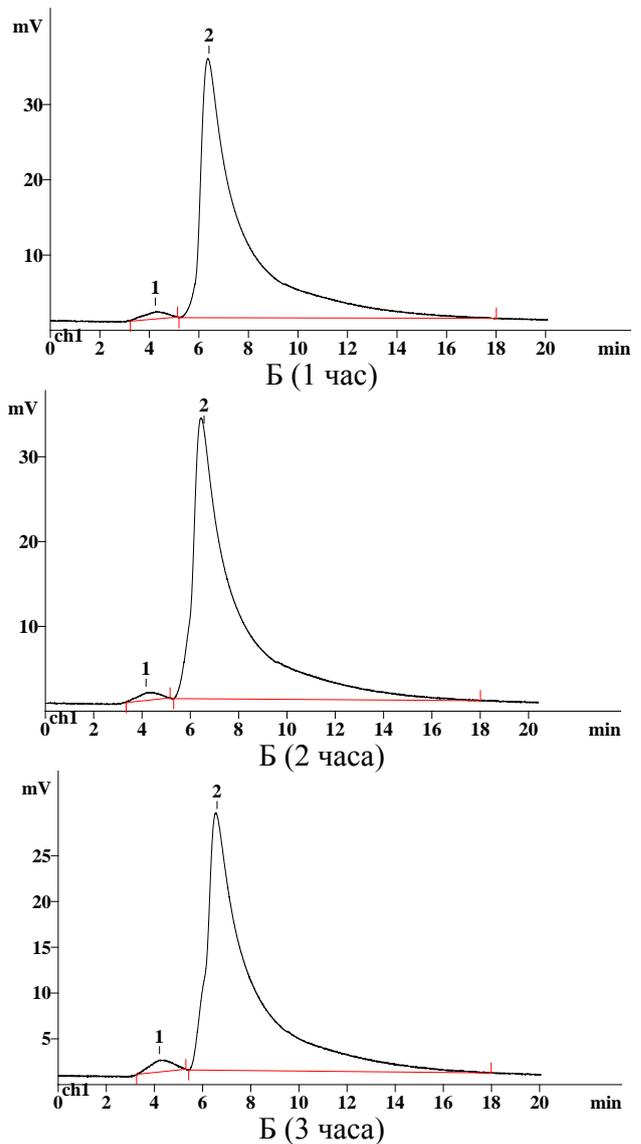
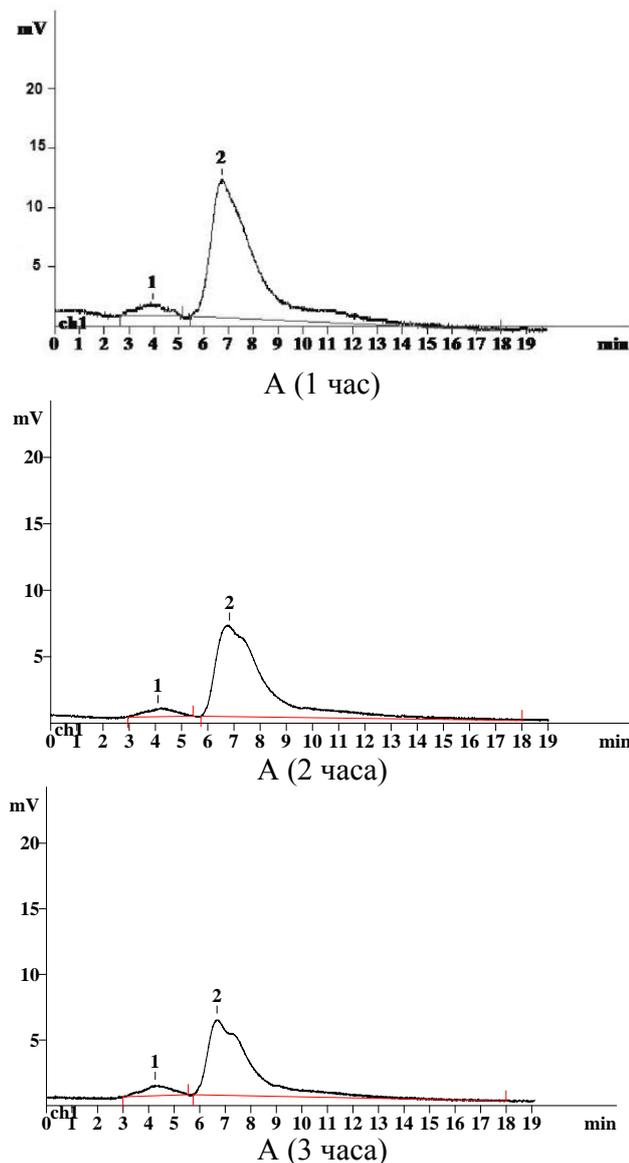


Рис. 2. Хроматограммы ВЭЖХ-анализа образцов активного ила с концентрацией цефтриаксона 10 мг/г (А) и 70 мг/г биомассы (Б)

Динамика изменения содержания Z- и E-изомеров цефтриаксона в процессе биологической очистки приведена в таблице 1 и 2 соответственно. В течение первого часа инкубации отмечали уменьшение содержания цефтриаксона во всех исследуемых пробах в среднем на 30%. Двухчасовая экспозиция образцов с концентрацией 30, 50 и 70 мг/г биомассы приводила к усилению процессов биодеструкции антибиотика. Продолжение инкубации сопровождалось устойчивым снижением содержания исследуемого вещества во всех опытных пробах. Во всех пробах наблюдали повышение содержания E-изомера в течение всего времени инкубации. Значительное увеличение концентрации оказалось в образцах с содержанием цефтриаксона 10 мг/г биомассы.

Таблица 1. Изменение содержания Z-изомера, в %

Концентрация антибиотика, мг/г биомассы	Время инкубации, час		
	1	2	3
10	-37,96	-34,82	-53,62
30	-29,11	-39,59	-41,53
50	-27,85	-32,03	-43,00
70	-34,22	-35,97	-41,51

Таблица 2. Изменение содержания E-изомера, в %

Концентрация антибиотика, мг/г биомассы	Время инкубации, час		
	1	2	3
10	598,78	797,08	968,32
30	123,76	317,11	319,26
50	208,35	345,32	495,33
70	244,67	329,62	407,37

В соответствии с требованиями нормативной документации на фармацевтическую субстанцию содержание E-изомера не должно превышать 0,5% [3]. В контрольных образцах при различных концентрациях на протяжении всего времени инкубации содержание E-изомера варьировало 0,25-0,55%, тогда как в пробе (10 мг/г) количество E-изомера увеличивалось от 6,27% (1 час) до 7,17% (2 часа) и 10,37% (3 часа), а в пробе (70 мг/г) – от 1,86% (1 час) до 1,70% (2 часа) и 2,54% (3 часа).

Выводы. Проведенные эксперименты показали положительную динамику биодеструкции цефтриаксона водными микроорганизмами. Одним из механизмов биологической очистки является изомеризация – трансформация Z-изомера в менее активную форму (E-изомер). При увеличении концентрации антибиотика процесс изомеризации замедляется, на это также свидетельствует уменьшение активности ферментов микроорганизмов активного ила [2]. Полученные результаты указывают на возможность и целесообразность биологической очистки воды, содержащей цефтриаксон, на городских станциях аэрации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Вихарева, Е.В. Биодеструкция парацетамола актинобактериями рода *Rhodococcus sensu stricto* / Е.В. Вихарева, И.Б. Ившина, Л.А. Чекрышкина и др. // XI Рос. нац. конгр.: Человек и лекарство. – М., 2004. С. 16-17.
2. Мащенко, З.Е. Влияние цефтриаксона на функциональное состояние микросообществ модельных гидрозкоосистем / З.Е. Мащенко, Р.В. Шафигулин, И.Ф. Шаталаев // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т. 13, №1(6). С. 1164-1466.
3. ФСП 42-9078-08. Цефтриаксона натрия субстанция – порошок стерильный.
4. Arikian, O.A. Degradation and metabolization of chlorotetracycline during the anaerobic digestion of manure from medicated calves / O.A. Arikian, J. Hazard // Mater. 2008. № 158. P. 485-490.
5. Buser, H-R. Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide mecoprop in various Swiss Lakes and in the North Sea / H-R Buser, M.D. Müller, N. Theobald // Environ. Sci. Technol. 1998. Vol. 32. № 1. P. 188-192.
6. Chelliapan, S. Performance of an up-flow anaerobic stage reactor (UASR) in the treatment of pharmaceutical wastewater containing macrolide antibiotics / S. Chelliapan, T. Wilby, P.J. Sallis // Water Res. 2006. № 40. P. 507-516.
7. Holm, J.V. Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill (Grinsted, Denmark) / J.V. Holm, K. Rügge, P.L. Bjerg et al. // Environ. Sci. Technol. 1995. Vol. 29, № 5. P. 1415-1420.
8. Huber, M.M. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: Apilot study / M.M. Huber, A. Yobel, A. Joss et al. // Environ. Sci. and Technol. 2005. Vol. 39, № 11. P. 4290-4299.
9. Jatindra, N.B. Degradation of Antibiotics (Trimethoprim and Sulphamethoxazole) Pollutants Using UV and TiO₂ in Aqueous Medium / N.B. Jatindra, M. Yukihiro // Modern Applied Science. 2009. Vol. 3, № 2. P. 3-13.
10. Rodarte-Morales, A.I. Evaluation of two fungal strains for the degradation of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) / A.I. Rodarte-Morales, M.T. Moreira, G. Feijoo et al. // <http://www.aidic.it/ibic2010/webpapers/51Rodarte-Morales.pdf>
11. Weilin, G. Sonochemical degradation of the antibiotic cephalixin in aqueous solution / G. Weilin, W Hongzhi, S. Yahui et al. / Water SA. 2010. Vol. 36, No. 5. P. 651-654.

CEFTRIAZONE BIODEGRADATION IN PROCESS OF BIOLOGICAL SEWAGE TREATMENT

© 2011 Z.E. Mashchenko¹, R.V. Shafigulin¹, I.F. Shatalaev²

¹ Samara Medical Institute "Reaviz"

² Samara State Medical University

In work the data about ceftriaxone biodestruction by microorganisms of active silt depending on concentration and incubation time in aerobic-anaerobic conditions is presented. Law of transformation the ceftriaxone Z-isomer in accompanying impurity (E-isomeasures) is established eventually.

Key words: *ceftriaxone, active silt, biodestruction*

Zinaida Mashchenko, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Pharmacy Department.

E-mail: mzinaida@yandex.ru

Roman Shafigulin, Candidate of Chemistry, Senior Lecturer at the Pharmacy Department. E-mail:

shafiro@mail.ru

Ivan Shatalaev, Doctor of Biology, Head of the Chemistry Department at Pharmaceutical Faculty.

E-mail: shatalaev@list.ru