

УДК 57.043

ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРДЫҢ СУ БАЛДЫРЫНА ӘСЕРІ

Журманова Нурсила Шамшадинова

nursila1717@mail.ru

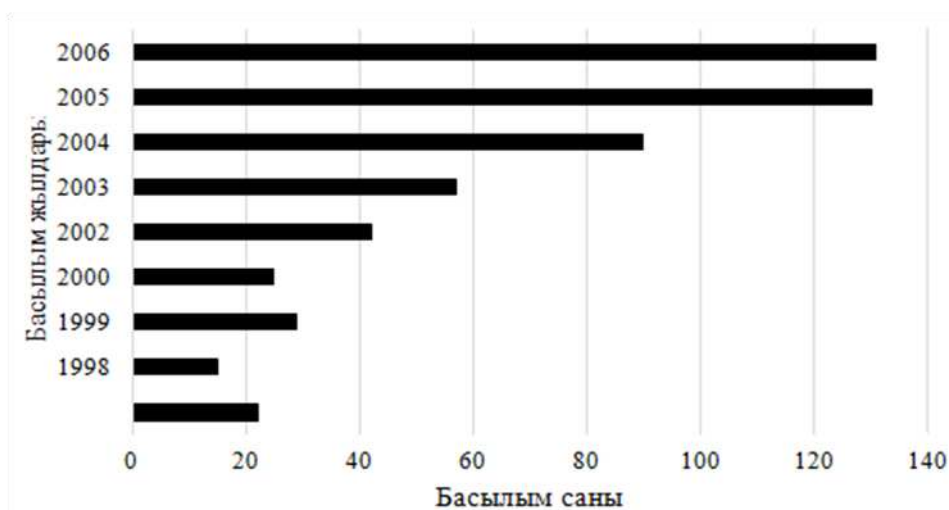
6B060800 – Экология мамандығының 4 курс студенті, Қоршаған ортаны қорғау саласындағы басқару және инжиниринг кафедрасы, Жаратылыстану ғылымдары факультеті, Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ

Ғылыми жетекші – PhD докторы Б.Н. Аубакирова

Дәрілік препараттар - бұл фармакологиялық белсенді заттардан тұратын және аурулардың алдын алу, диагностикалау және емдеуге арналған дәрілер. Фармакологиялық белсенділігі бар дәрілік препараттар организмнің функционалдық жағдайын өзгерту қасиеттеріне ие [1]. Жыл сайын біз бірнеше мың тонна дәрілік өнімдерді қолданамыз. Олардың біз ауруды алдын алу, диагностикалау, адам ағзасын және жануарлар денесін жақсарту үшін сияқты алуан-түрлі мақсаттарда пайдаланамыз [2].

Дәрілік заттардың химиялық құрылымына байланысты олар қоршаған ортадағы жануарлар мен микроағзаларға күтпеген әсер етуі мүмкін. Адам мен жануарлардың денсаулығына жанама әсерін анықтау үшін әдетте қауіпсіздік пен токсикологиялық зерттеулер жүргізіледі. Алайда, қоршаған ортаға ықтимал әсері соңғы жылдары ғылыми қызығушылық тудыра бастады [3].

Қоршаған ортаға фармацевтикалық өнімдердің тірі ағзаларға әсер етуі туралы ғылыми қызығушылық XX ғасырдан басталды. Фармацевтикалық препараттарды қауіптілігі жағынан өнеркәсіптік химиялық заттармен бірдей деңгейде орналастырды, себебі олар тіпті төмен концентрацияда жағымсыз әсер етуі мүмкін. XX ғасырдың соңында дәрілік заттардың ластануы туралы жарияланған мақалалардың өсуі баяу жүрді. Алайда, 2003 жылдан бастап мақалалар саны күрт өсті (Сурет 1) [4].



Сурет 1. Экологиялық журналдарда жыл сайын жарияланған қоршаған ортадағы фармацевтикалық заттар туралы мақалалар [4]

Қазіргі уақытта қоршаған ортаны қорғаудағы саласындағы негізгі мәселелердің бірі – биотаның фармацевтикалық ластануы, себебі дәрілік препараттар бүкіл әлемде таралған.

Фармацевтикалық салалар мен үкіметтік емес ұйымдар 2015 жылы өткізілген Химиялық Заттарды Басқару бойынша Халықаралық конференцияда қоршаған ортаны «фармацевтикалық ластанудан» қорғауға баса назар аударған маңызды екенін мойындаған [5-6]. Фармацевтикалық ингредиенттер барлық жерде кездеседі. Мысалы, Германияда шамамен 2300 адамға арналған дәрілік заттар тіркелген. Фармацевтикалық препараттардың биоаккумуляция қабілеті жоғары, сондықтан олар қоршаған ортада ұйытты және тұрақты болуы мүмкін [7].

Соңғы бірнеше онжылдықта су биотасында 100-ден астам түрлі фармацевтикалық ингредиенттердің концентрациясы нг/л-ден мкг/л-ға дейін байқалды. Анықталған деңгейлер төмен, бірақ фармацевтикалық препараттар мұндай деңгейде де теріс әсер етуі мүмкін, себебі олардың тіпті төмен концентрациясы белгілі биологиялық әсерге ие болады. Сонымен қатар, қоршаған ортаға дәрі-дәрмектерді түсуі үздіксіз жүреді. Нәтижесінде қоршаған ортадағы тірі организмдер өмір бойы дәрілік заттардан зардап шегеді [8].

Жыл сайын адамдар тоннаға жуық дәрілік заттарды пайдаланады, ал фармацевтикалық препараттар тұтынғаннан кейін қоршаған ортаға түрлі жолдармен шығуы мүмкін. Әрбір фармацевтикалық препарат өз ерекшеліктеріне ие, сондықтан ағын суларды тазарту қондырғылары (АСТҚ) барлық дәрілік заттар жоя алмайды. АСТҚ қоршаған ортада фармацевтикалық препараттар таралуының негізгі көздерінің бірі болып саналады. АСТҚ-нан шығатын фармацевтикалық өнімдерінің қалдықтары беткей суларға еніп, су организмдеріне әсер етеді. Қоршаған ортада медициналық заттардың басқа да көздеріне фармацевтика өнеркәсіптер, ауруханалар мен адамдардың дәрілік препараттарды су биотына

тікелей жіберуі болып табылады. Осыған байланысты көптеген су объектілерінде фармацевтикалық препараттардың елеулі концентрациялары шоғырлануы мүмкін [9-10].

Фармацевтикалық ингредиенттердің су биотасына экотоксикологиялық әсері Батыс Еуропа елдерінде және АҚШ-та жақсы зерттелген. Алайда Қазақстанда оларды қауіп туралы мәселесі қарастырмаланған, негізнен тек антибиотиктерге бағытталған бірнеше ғана зерттеулер жүргізілген. Мысалы, жақында Қазақстандағы приоритеті антибиотиктердің *Lemna minor* макрофитіне әсерін зерттеу жүргізілді. Нәтижесінде сульфаметоксазолдың жартылай максималды әсер ету концентрациясы (ЭК50) 3,67 мг/л мөлшерінде макрофитте жоғары уыттылықты байқалды. Сонымен қатар, бес антибиотиктердің амоксициллин, кларитромицин, азитомицин, сульфаметоксазол және окситетрациклин сияқты қосындысы *Lemna minor* ЭК50 0,13 мг/л көрсетіп, оның өсуін елеулі тежеді [11-12]. Боксалл және т.б. зерттеулеріне сәйкес фармацевтикалық препараттары жауын құрттарына улы әсер етеді. Ацетаминофен препараты 100 мг/кг концентрациясында *Eisenia fetida* жауын құрттарының өліміне әкелді [13].

Қазіргі уақытта біздің елімізде фармацевтикалық ингредиенттерді ластаушы заттар ретінде қарастырмайды, сондықтан зерттеу жұмыстары шектеулі. Сол себептен, берілген жұмыстың мақсаты – Қазақстанда приоритеті фармацевтикалық препараттары дротоверин мен дисульфрамның су ағзаларына әсерін бағалау. Су биотасының өкілі ретінде *Chlorella species* балдырлары таңдалды.

Зерттеу әдісі

Зерттеу Экономикалық ынтымақтастық және даму ұйымы 201 (ЭЫДҰ 201): Су Балдырлары мен Цианобактериялардың ингибиторлық сынау әдісіне негізделген [14]. Зерттеу жұмысы Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің «Қолданбалы экология» зертханасында өткізілді. Тест 72 сағатқа созылды. Зерттеудің объектісі *Chlorella species* Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің «Қолданбалы экология» зертханасынан алынды. Зерттеудің мақсаты ретінде біз дротоверин және дисульфрам қолдандық, өнім жеткізушісі, дисульфрам- NOBEL-AFF Алматы, дротоверин ХИНИОН Венгрия болып табылады. Бұл препараттың таңдалу себебі, ол Қазақстанның су биотасын әсер тигізе алатын басым дәрілік ингредиенттердің бірі болып табылады [15]. Дротоверин мен дисульфрам суда ерімейтіндіктен, дротоверин үшін ацетон және дисульфрам үшін диметилсульфоксид еріткішін қолданылды [16]. Алдымен негізгі ерітінде 1000 мг/л концентрациясында дайындалды. Дисульфрамның балдырларға әсерін бағалау үшін үш концентрация қолданылды: 1 мг/л, 5 мг/л және 10 мг/л. Ал дротоверин тәжірибесі 1 мг/л, 10 мг/л және 100 мг/л концентрацияларында жүргізілді. Әрбір концентрация мен бақылау сынамаларына 2 репликат қолданылды. *Chlorella species* 100 мл қолба 50 мл Тамия өсу ортасында егілді. Тамия өсіру ортасы *Chlorella species* балдырлары үшін қолайлы орта болып табылады. Сынамалар камераға кездейсоқ ретпен қойылды. Бір литр Тамия ортасын дайындау үшін ерітіндінің құрамы туралы ақпарат Кесте 1 көрсетілген.

Кесте 1 - Тамия құрамының концентрациясы

<i>Реагент</i>	<i>Массасы г/л</i>
KNO ₃	5,0
MgSO ₄ ×7H ₂ O	2,5
KH ₂ PO ₄	1,25
ЭДТА	0,037
FeSO ₄ ×7H ₂ O*	0,009
Микроэлементтер ерітіндісі	1 мл

Тәжірибе барысында сынамалар үнемі шайқалыста (100 цикл/мин) және жарықтандырылған өсіру камерасында сақталды. Балдырлардың жасушалар саны мен

биомассасы сынақтың басында және соңында есептелді. Балдырлар жасушалары микроскоп арқылы Горяев камерасында және биомассасы фотометрде анықталды.

Дротоверин мен дисульфрам *Chlorella species* улылығы бойынша реакциясының айнымалы мәндері ретінде жасушаларының өсу тежелуі мен биомасса жылдамдығының алынды. Балдыр биомассасының өсу жылдамдығы келесі теңдеумен есептелді (1) [14]:

$$\mu_{i-j} = \frac{\ln(N_j) - \ln(N_i)}{t} \quad (1)$$

яғни, μ_{i-j} – i және j аралығындағы өсу жылдамдығы; N_i – i уақыт аралығында тест немесе бақылау сынамасындағы балдырлар биомассасы; N_j – j уақыт аралығында тест немесе бақылау сынамасындағы балдырлар биомассасы; t – i және j аралығындағы мерзім.

Балдырларының жасуша саның өсу тежелуін анықтау үшін келесі теңдеу қолданылды (2) [15]:

$$\% I_r = \frac{(\mu_c - \mu_t)}{\mu_c} \times 100 \quad (2)$$

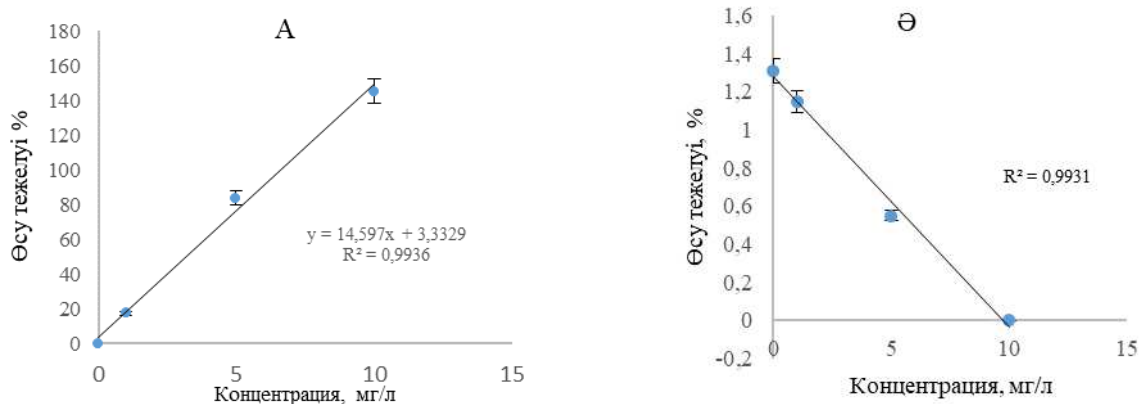
яғни, I_r – *Chlorella sp.* өсуінің орташа тежелу пайызы; μ_c – бақылау сынамадағы μ аралығындағы орташа балдырлар саны; μ_t – тест сынамадағы μ аралығындағы орташа балдырлар саны.

Зерттеу басында және аяғында сынамалардың рН мәні анықталды [14].

Зерттеу нәтижелері мен қорытынды

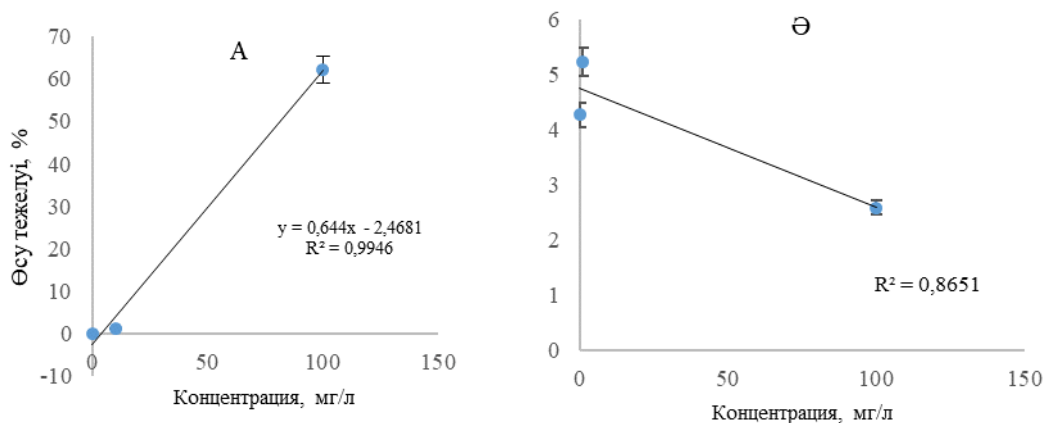
Балдырлар биотада маңызды рөл атқарады, олар көптеген су биотасындағы ағзалар үшін бастапқы өнім болып табылады. Сондықтан, балдырларға фармацевтикалық заттардың әсері жоғары трофикалық деңгейдегі ағзаларға да әсерін тигізеді. Балдырлар ортадағы кез келген өзгерістерге сезімтал болып келеді, сондықтан олар химиялық заттардың қолайсыз әсерінің жақсы көрсеткіші болып табылады [18].

Сурет 1 дисульфрам 1-10 мг/л концентрациясындағы өсу тежелуі мен өсу жылдамдығын көрсетеді.



Сурет 1. Дисульфрамның *Chlorellas sp.* өсу тежелуіне (А) және өсу жылдамдығына (Ә) әсер

Сурет 2 дротоверин 1-100 мг/л концентрациясындағы өсу тежелуі мен өсу жылдамдығын көрсетеді.



Сурет 2. Дротовериннің *Chlorellas sp.* өсу тежелуіне (А) және өсу жылдамдығының (Ә) әсері

Дисульфирамның жоғарғы концентрациясы өсу жылдамдығының төмендеуі мен тежелуіне әсер етті. Тежелу 1мг/л және 10 мг/л болғанда сәйкесінше 17,37% және 145,52% тең болды. Ал дротоверин концентрациясы бойынша 100 мг/л болғандағы мәні 27,21%.

Зерттеу барысындағы *Chlorella sp.* балдырлар жасушаларының санының өзгерісі байқалды. Балдырдың жасушалар саны қалыпты жағдайда 4,6 есе өсті. Ал 10 мг/л дисульфирам концентрациясында көрсеткіш 0,6 есе ғана өсті.

Дисульфирамның жартылай максималды әсер ету концентрациясы (ӘК50) 3,197 мг/л, дротовериннің жартылай максималды әсер ету концентрациясы (ӘК50) 81,46 мг/л мәніне тең.

Салыстырмалы түрде қарастыратын болсақ, дротоверин препаратына қарағанда дисульфирамның қоршаған ортада жинақталуы қауіпті. Себебі дисульфирамның аз мөлшердегі концентрациясы *Chlorella sp.* балдырларының өсуінің тежелуіне алып келіп отыр. Тірі ағзаның 50 % жоғалуына дисульфирамның 3,197 мг/л жеткілікті. Бұл көрсеткіштерге баса назар аударуымыз қажет.

Өткен зерттеу бойынша антибиотиктер *Chlorella vulgaris*-дің популяция тығыздығына әсерін тигізді, олардың ӘК50 мәні шамамен 100 мг/л төмен болды. Бұл зерттеу барысында ең ұлы заттар 2,4-дихлорфенол және ципрофлоксацин (сәйкесінше 10,75 және 29,09 мг/л) екені анықталды [19]. Сонымен қатар, *Chlorella species* антибиотиктердің уыттылығы бойынша зерттеулер жүргізілді. Нәтижелері бойынша *Chlorella species* балдырлары азитромицин және кларитромицин атты макролидтеріне сезімтал болып келеді. Азитомицин мен кларитромициннің ӘК50 мәндері сәйкесінше 0,33 және 0,59 мг/л құрады [20].

Қазіргі уақытта ғалымдар Қазақстанда су биотасының дәрілік өнімдерімен ластануына аса назар аудармайды, себебі фармацевтикалық препараттардың экотоксикологиясы туралы ақпарат жетімсіз. Мұндай ластану қоршаған ортадағы тірі ағзалардың жоғалуына үлкен қауіп төндіру мүмкін, сондықтан тірі ағзаларға фармацевтикалық заттардың әсері туралы зерттеулер жүргізу маңызды.

Қолданылған әдебиеттер тізімі

1. Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау және денсаулық сақтау жүйесі туралы кодексі. - Астана, 2009. - 170 б.
2. Ternes T.A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers // Water Research. – 1998. - № 32. – P.3245–3260.
3. Abhilash N.T. Pharmaceuticals in the Environment: A review on its effect // Research Journal of Chemical Sciences. – 2012. - №2 – P.103-105.
4. Aga D.S. Fate of Pharmaceuticals in the Environment and in Water Treatment Systems. – Boca Raton: CRC Press, 2008. - 408 p.

5. Desbiolles F. Occurrence and ecotoxicological assessment of pharmaceuticals: Is there a risk for the Mediterranean aquatic environment? / Desbiolles F., Malleret L., Tiliacos C., Wong-Wah-Chung P., Laffont-Schwob I. // *Science of the Total Environment*. – 2018. - № 639. – P.1334-1348.
6. Miller T.H. A review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna / Miller T.H., Bury N.R., Owen S.F., MacRae J.I. Barron L. // *Environmental Pollution*. – 2018. - №239. – P.129-146.
7. Klätte S. Pharmaceuticals in the environment – A short review on options to minimize the exposure of humans, animals and ecosystems / Klätte S., Schaefer H.C., Hempel M. // *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. – 2017. - №5. – P.61-66.
8. Monteiro S.C. Occurrence and Fate of Human Pharmaceuticals in the Environment / Monteiro S.C., Boxall A.B.A. // *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. – 2010. - №202 – P.54-143.
9. Madikizela L.M. Uptake of pharmaceuticals by plants grown under hydroponic conditions and natural occurring plant species: A review / Madikizela L.M., Ncube S., Chimuka L. // *Science of the Total Environment*. - №636. – P.477-486.
10. Quadra G.R. Do pharmaceuticals reach and affect the aquatic ecosystems in Brazil? A critical review of current studies in a developing country / Quadra G.R., Souza H.O., Costa R.S. // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2018. - №24. – P.1200-1218.
11. Aubakirova B.N. Toxicity of antibiotics mixture to the aquatic biota / Aubakirova B.N., Beisenova R.R., Rakhymzhankyzy Zh // *Bulletin of the Karaganda University*. – 2017. - №87. – P.15-19.
12. Aubakirova B.N. Toxicity study of antibiotics to the common duckweed (*Lemna minor*) / Aubakirova B.N., Boxall A.B.A., Beisenova R.R. // *Bulletin of the Karaganda University*. – 2017. №85. – P.15-20.
13. Khanturin M.R., Beisenova R.R. // *Bulletin of the Karaganda University*. – 2014. - №75. – P.4- 10.
14. The Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD guidelines for the testing of chemicals Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test No 201. [Electronic resource]. – Available at: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/1946914.pdf>
15. Aubakirova B.N. Prioritization of Pharmaceuticals based on Risks to the Aquatic Environments in Kazakhstan / Aubakirova B.N., Beisenova R.R., Boxall A. // *Integrated Environmental Assessment and Management* – 2017. - №5. – P.832-839.
16. Wishart D.S. 2006. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration / Wishart D.S., Knox C., Guo A.C., Shrivastava S., Hassanali M., Stothard P. et al. // *Nucleic Acids Research*. – 2006. – Vol. 34. – P. 668-672.
17. Кузнецов Е.Д. и Владиморова М.Г. Железо как фактор, лимитирующий рост хлореллы на среде Тамия // *Физиология растений*. – 1964. – № 4 – С.615-619.
18. *Scenedesmus subspicatus* and to marine diatoms *Phaeodactylum tricornutum* and *Skeletonema costatum* / Pavlic Z., Zeljka V., Dinko P. // *Chemosphere*. – 2005. – Vol. 61, №8. – P.1061-1068.
19. Geiger E. Single and mixture toxicity of pharmaceuticals and chlorophenols to freshwater algae *Chlorella vulgaris* / Geiger E., Hornek-Gausterer R., Sacan M.T. // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2016. - №129. – P.189-198.
20. Aubakirova B.N. The effect of pharmaceutical ingredients to the growth of algae / Aubakirova B.N., Beisenova R.R., Zhamangara A.K. // *News of the National academy of sciences of the republic of Kazakhstan. Series of biological and medical*. – 2017. - №322. – P.5-11.