



В.В. Трохимчук¹, А.Г. Салманов¹,
О.М. Вернер¹, О.О. Лугач²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

² Державна служба України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів, м. Київ, Україна

Єдине здоров'я: забруднення навколишнього середовища антимікробними препаратами

Реферат

Протягом останніх десятиліть велика кількість фармацевтичних засобів була виявлена в поверхні, ґрунтах та питній воді. Таке забруднення спричиняється побутовими каналізаційними стоками, сільськогосподарськими тваринами, лікарнями та хімічно-фармацевтичними підприємствами. Типові приклади таких забруднювачів – це потужні антибіотики, застосовувані в медицині людини та у ветеринарії. Наявність антибіотиків в середовищі може створювати серйозну загрозу для екосистеми та здоров'я людей внаслідок споживання у всьому світі. Навіть в низьких екологічних концентраціях антибіотики стимулюють бактеріальну резистентність. Наслідки присутності антибіотиків в навколишньому середовищі не зовсім усвідомлюються, але відомо, що вони токсичні для рослин та водних організмів. Приблизно 85% антимікробних препаратів можуть бути видалені за рахунок традиційного удобрення рослин стічними водами, але видалені фракції часто акумулюються в мулі, який іноді використовують як добриво, що означає додаткове потрапляння в навколишнє середовище. Видалення антимікробних препаратів шляхом біологічного очищення є неефективним, існують переконання, що лише технології посиленого окислення здатні знищити забруднювачі, які з'являються.

Ключові слова: антимікробні препарати, фторхінолони, відходи, забруднення навколишнього середовища.

Посилання: Трохимчук В.В., Салманов А.Г., Вернер О.М., Лугач О.О. Єдине здоров'я: забруднення навколишнього середовища антимікробними препаратами. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018 Jun-Sept; 2-3 (4):50-65. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.2-3.18.05>

ВСТУП

Протягом останнього десятиріччя резистентність патогенної бактеріальної мікрофлори до антибіотиків, обумовлена різними механізмами, поширилась, це спостерігається в усіх країнах світу, що призводить до терапевтичних невдач при лікуванні інфекційних захворювань людини та тварин [1-5].

Велика кількість фармацевтичних засобів виявлена в поверхні, ґрунтах та питній воді. Таке забруднення спричиняється побутовими каналізаційними стоками, сільськогосподарськими тваринами, лікарнями та хімічно-фармацевтичними підприємствами. Типові приклади

таких забруднювачів – це потужні антибіотики, застосовувані в медицині людини та у ветеринарії.

Бактерії здатні швидко адаптуватись до нових умов навколишнього середовища, в тому числі, і обумовлених наявністю молекул протимікробної дії, внаслідок чого їх резистентність зростає паралельно зростанню впливу протимікробних засобів [6]. Серйозна стурбованість через поширення резистентності нозокоміальних, позалікарняних та харчових патогенних організмів до антибіотиків протягом останніх років зростає, ці питання розглядаються як на національному, так і міжнародному

рівні [1, 3-6]. Наслідки присутності антибіотиків в навколишньому середовищі не зовсім усвідомлюються, але відомо, що вони токсичні для рослин та водних організмів.

Наявність антибіотиків в середовищі може створювати серйозну загрозу для екосистеми та здоров'я людей внаслідок споживання у всьому світі. Навіть в низьких екологічних концентраціях антибіотики стимулюють бактеріальну резистентність. Наслідки присутності антибіотиків в навколишньому середовищі не зовсім усвідомлюються, але відомо, що вони токсичні для рослин та водних організмів.

Очікується подальше зростання ринку антимікробних препаратів. Чи існує небезпека/ризик через потрапляння антимікробних препаратів на об'єкти навколишнього середовища, на виникнення бактерій, резистентних до дії протимікробних препаратів мікроорганізмів? У доступній літературі цим питанням приділена недостатня увага, інформація є обмеженою або взагалі відсутня.

Мета роботи – проаналізувати літературні дані щодо небезпеки для здоров'я людини через потрапляння в екосистеми антимікробних препаратів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За даними світової літератури проаналізовано результати наукових досліджень, присвячених проблемі резистентності бактерій до антибіотиків та біоцидів. У доступній літературі знайдено всього 118 джерел, присвячених резистентності бактерій до протимікробних препаратів. Вивчено та включено до мета-аналізу результати наукових досліджень, які описано в 54 статтях, опублікованих в період з 1997 по 2018 рр. Особлива увага приділена питанням, стосовно яких інформація є обмеженою, або взагалі відсутня, які потребують додаткових досліджень. Пошук матеріалу здійснювався за допомогою всесвітньої мережі Internet на електронних базах даних, як Medline, Pubmed, WHO, CDC, ECDC, Національної наукової медичної бібліотеки України та Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проблеми резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів розглядалися багатьма дослідниками. В літературі описані численні механізми виникнення резистентності до антибіотиків. Тоді як вивчення впливу за-

бруднення довкілля антимікробних препаратів на поширення резистентних штамів мікроорганізмів почалось відносно недавно.

Зростання населення та промисловий розвиток викликали світове забруднення атмосфери, ґрунту і води. Більше того, поглиблюється усвідомлення погіршення стану середовища та необхідності виправлення ситуації або хоча б мінімізувати такий процес. Питання, пов'язані з якістю води, широко обговорювали в розрізі її природних запасів, що є обов'язковими для широкого спектру людської діяльності, такої як постачання для населення і промисловості, сільськогосподарське зрошування, виробництво електроенергії, заходи відпочинку та оздоровлення, крім збереження життя водного середовища. Фармацевтичні відходи, наявні в навколишньому середовищі, спонукали до досліджень в галузі та наукових колах, щоб дати оцінку наслідків біоактивних складних речовин в середовищі [8,9].

Фармацевтичні засоби широко використовуються в медицині людини та у ветеринарії для лікування інфекцій, профілактики і діагностування захворювань, а також для стимуляції росту і профілактики для сільськогосподарських тварин [2, 10]. Після введення людям або тваринам значна частина фармацевтичних засобів, від 10 до 90%, виводиться з сечею і фекаліями в незмінній формі в каналізацію, залежно від лікарського препарату [11-14], і в результаті потрапляє до каналізаційно-очисних споруд, де такі складні речовини проходять обробку разом з іншими органічними і неорганічними складними речовинами, присутніми в каналізації [14, 15].

Безперервне потрапляння лікарських препаратів в водне середовище, навіть в низьких концентраціях, може створювати довготривалі потенційні ризики для водних і земних організмів [15, 16].

В 1970 р. було опубліковано перший звіт про складні речовини з активною фармакологічною дією у водному середовищі [17], але проблема присутності лікарських засобів в навколишньому середовищі виникла тільки в середині 1990-х, коли стали доступними нові аналітичні технології [18].

У всьому світі лікарські засоби, такі як антибіотики, гормони, анестетики, антидепресанти, хіміопрепарати, рентгеноконтрастні засоби, протизапальні засоби [15, 19], серед іншого, були виявлені в стічних водах, осадах і ґрунтах,

а також в різних водних резервуарах, таких як поверхневі, ґрунтові [12], питній воді, воді з-під крану та океанічній в низьких концентраціях [8, 16]. Такий факт вказує на їх неефективне видалення з води і стічних вод шляхом застосування традиційних технологій очищення [15].

Оскільки антибіотики є біоактивними речовинами високого рівня, існують серйозні занепокоєння з приводу їх ролі в рамках посилення резистентності до антибіотиків серед патогенних бактерій [17], неефективного застосування антибіотиків в лікуванні чисельних захворювань [18]. Антибіотики також можуть впливати на ендокринну систему риб і створювати токсичну дію для водоростей і безхребетних [20, 21]. Інший аспект в тому, що мало відомо про потенційні наслідки хронічних захворювань, пов'язаних з довготривалим прийомом комплексних антибіотиків з питною водою [15], за умови, що такі препарати передбачені створювати дію на специфічні біологічні системи [10].

Фторхінолони часто виявляють в поверхневих водах [22]. Дана група антибіотиків широко застосовується в медицині людини (з 1980-х) та у ветеринарії (з 1990-х), завдяки швидкій бактерицидній дії антибіотиків на певну кількість мікроорганізмів. Серед таких антимікробних засобів енрофлоксацин є найчастіше використовуваним препаратом у ветеринарній медицині [8, 20].

Антимікробні препарати здійснюють активну дію на багато патогенних бактеріальних форм шляхом синтезу селективного пригнічення бактеріального ДНК. Введені фторхінолони великою мірою виводяться в незміненому стані з сечею і поступово потрапляють в лікарняні і муніципальні каналізації [8, 10, 22]. Ці антибіотики не видаляються повністю з каналізаційно-очисних споруд, і відбувається їх безперервне проникнення в навколишнє середовище з утворенням 'псевдо-стійких' складних речовин фторхінолонів. Вони, в першу чергу, присутні у водних масах, швидко потрапляють в ґрунт і осади внаслідок потужного абсорбування мінералами і органічними матеріями [23].

Окрім їх здатності підвищення резистентності до антибіотиків, фторхінолони також мають несприятливий екотоксичний профіль [8], і можуть сприяти появі значної вимірюваної бактеріальної генотоксичної дії в лікарняних очищених стічних водах [24].

Перший винайдений хінолон (quinolone) – налідіксова кислота (nalidixic acid), проявив

активну дію лише проти ентеробактерій [25]. Хінолони з'явилися випадково, як побічний продукт синтезу протималярійного засобу chloroquine, з відомою та доведеною антибактеріальною дією.

Оскільки налідіксова кислота не досягла належної концентрації у більшості тканин і органів, її призначення обмежили лікуванням простих інфекцій сечовивідних шляхів [25]. В результаті, інші quinolones були синтезовані і випробувані, що розширило антибактеріальний спектр і корисну дію таких препаратів [34].

Представлення різних функціональних груп в структурі хінолону спонукало появу нових складних речовин з ширшим спектром дії, кращою фармакокінетикою, нижчою токсичною дією, які були здатні перевершити резистентність різних мікроорганізмів [26].

Хоча багато фторхінолонів синтезували, найбільш відомі і застосовувані в даній групі – це amilofloxacin, ciprofloxacin, danofloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, norfloxacin та sarafloxacin [26].

МЕТАБОЛІЗМ ТА ВИВЕДЕННЯ З ОРГАНІЗМУ

Фторхінолони виводяться з організму в першу чергу за рахунок метаболізму печінки та ниркової екскреції. Загалом, ці препарати частково метаболізуються в печінці і виводяться з жовчю і сечею, в яких містяться високі концентрації активної речовини (незмінена речовина або активний метаболіт) [26]. Ципрофлоксацин, наприклад, на 65% виводиться з сечею і лише 25% з фекаліями [27].

ЗАСТОСУВАННЯ ФТОРХІНОЛОНІВ

На сьогоднішній день, quinolones є одним з основних класів антимікробних засобів і, відповідно, використовується у всьому світі для лікування інфекцій бактеріального походження, і згідно з терапевтичними показаннями – діапазон застосування передбачає інфекції сечовивідних шляхів та, фактично, весь організм [26] і є дуже важливими у лікуванні грам-негативних і грам-позитивних організмів. Останні покоління таких антимікробних засобів здійснюють активну дію проти анаеробних бактерій, включаючи резистентні до β -лактамних антибіотиків і сульфонамідів (sulfonamides), що робить такі препарати корисними для лікування широкого ряду інфекцій [28]. Терапевтична дія хінолонів є вирішальною, особливо при інфекціях, викли-

каних організмами, резистентними до препаратів інших класів [26].

В медицині людини ципрофлоксацин та офлоксацин відносяться до найчастіше використовуваних хінолонів у лікарнях [11, 29]. Вони застосовуються, серед іншого, для лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, інфекцій кісток і суглобів, черевного тифу, туберкульозу [30]. Більш нові фторхінолони, такі як гатифлоксацин, моксифлоксацин та геміфлоксацин застосовуються у випадках лікування гострого синуситу, хронічного бронхіту, інфекцій шкіри і м'яких тканин, циститу, пієлонефриту, ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і гонореї [31].

Крім їх антибактеріальної дії, в ході досліджень було виявлено, що фторхінолони пригнічують ензиме mammalian topoisomerase II, та, відповідно, використовуються в розробці протиракових засобів і засобів проти СНІДу [30].

Оскільки міжнародні дані ґрунтуються лише на оцінках, дійсний обсяг застосування антимікробних засобів в сільськогосподарсько-продовольчому секторі не відомий. Оцінки кількості використання антимікробних засобів суперечливі [12, 13, 19].

Щорічний прийом антибіотиків у всьому світі в 2003 р. оцінювали у 100,000 – 200,000 тонн [19]. В 1996 р. близько 10,200 тонн антибіотиків використовували в межах Європейського Союзу, з яких близько 50% застосовували у ветеринарній медицині як стимулятори росту. В 1999 р. всього було використано 13216 тонн антибіотиків в Європейському Союзі та Швейцарії, 65% з яких застосовували в медицині людини. В Сполучених Штатах одні оцінювали як 50% з 22,700 тонн всіх антимікробних засобів, що призначаються щорічно для людей, та 50% – використання для тварин, в сільському господарстві та аквакультурі. Недавній звіт оцінив, що тваринники в Сполучених Штатах використовують близько 11200 тонн антимікробних засобів не з метою лікування, а, в першу чергу, для стимуляції росту корів, свиней і птиці. Клінічне застосування оцінюється у близько 10% загального застосування антимікробних засобів [13, 32].

В розрізі Сполучених Штатів, Європейського Союзу, Японії і Південної Кореї, виробництво хінолонів і використання близько 50 тонн у формі запатентованих лікарських засобів та 70 тонн генеричних хінолонів; в 1998 р. оцінювали щорічне споживання хінолонів для людей

і тварин в Китаї у близько 1350 та 470 тонн, відповідно [32].

До недавніх пір до складних фармацевтичних речовин в навколишньому середовищі привертало мало уваги. Хоча їх присутність була зафіксована в частково очищених стічних водах каналізаційно-очисних споруд, існувало переконання, що такі складні речовини легко розпадаються в середовищі, при цьому, більшість з них деякою мірою можуть метаболізуватися і трансформуватись в людському організмі [11, 15]. Проте, величезна кількість нещодавніх досліджень підтвердила, що персистентність таких фармацевтичних речовин існує у водному середовищі [15].

Науковий інтерес до питання фармацевтичних речовин в навколишньому середовищі виник в 1970-х. Основні відомості, зібрані за той період, були такими, що ці речовини мають низький рівень біологічного розпаду. Протягом 1980-х загальна увага в рамках наук про навколишнє середовище була спрямована на ряд інших складних речовин, а лікарські засоби були певною мірою забуті. Проте, з середини 90-х знову розпочалися наукові дослідження з цього питання, разом з обговореннями про хімічні речовини, які порушують роботу ендокринної системи. Відповідно, досліджували зовнішні явища, наслідки і ризики щодо таких видів в навколишньому середовищі [33].

Дослідження показали, що фармацевтичні речовини та їх метаболіти присутні у водних середовищах в багатьох частинах світу, включаючи Німеччину, Бразилію, Канаду, Голландію, Англію, Італію, Швецію, Сполучені Штати, Великобританію [12, 15, 19], Іспанію [35], Францію, Швейцарію, Грецію [36], Японію [17], Австрію [37] і Китай [20].

В навколишньому середовищі існує три можливих моделі поведінки будь-якого лікарського засобу: а) він може підлягати біологічному розпаду і, відповідно, мінералізуватись у вуглекислий газ і воду; б) може проходити певні метаболічні процеси або частково розпадатись; або в) він може бути стійким [12].

Через зростаюче застосування фторхінолонів всюди було зафіксовано присутність та акумуляцію цих антимікробних засобів у водних середовищах; наприклад, було виявлено ципрофлоксацин та норфлоксацин в господарсько-побутовій каналізації у Швейцарії [8, 10]. Більші концентрації деяких фторхінолонів ($0.6-2 \mu\text{g L}^{-1}$) також були виявлені у стічних во-

дах в Сполучених Штатах. Середні концентрації $0.02 \mu\text{g L}^{-1}$ та $0.12 \mu\text{g L}^{-1}$ були зафіксовані щодо ципрофлоксацину та норфлоксацину, відповідно, стосовно зразків з 139 поверхневих струмків на території Сполучених Штатів. Крім цього, ципрофлоксацин з показниками $0.7\text{--}124.5 \mu\text{g L}^{-1}$ було виявлено у стічних водах шведської лікарні [12].

Ципрофлоксацин та норфлоксацин були виявлені в каналізації та каналізаційно-очисних спорудах в Швейцарії, з показниками $45\text{--}568 \text{ ng L}^{-1}$ та $36\text{--}367 \text{ ng L}^{-1}$, відповідно. Ефективність видалення таких лікарських засобів в каналізаційно-очисних спорудах становила 79–87% [11, 38].

Осади і відкладення в каналізаційно-очисних спорудах

Внаслідок наявності кількох здатних до іонізації груп і здатності утворення катіонних, аніонних або цвіттеріонних зразків, фторхінолони мають високу тенденцію поглинання ґрунтами і осадами, але це не означає, що складні речовини втрачають свою антимикробну дію [14]. Поглинання залежить від властивостей ґрунтів, таких як рН, вміст органічного вуглецю, вміст окису металів, іонна сила та здатність катіонного обміну [39].

Основний спосіб розпаду антибіотиків, застосовуваних у ветеринарній медицині, в ґрунтах відбувається шляхом аеробного біологічного розпаду. Показники розпаду в ґрунтах різняться, показники тривалості напіврозпаду становлять від кількох днів до кількох років. Хінолони, олакіндокс (olaquinox) можна вважати лише незначно стійкими (період напіврозпаду – від 6 до 9 днів), тоді як данорфлоксацин (danofloxacin) є дуже стійким (період напіврозпаду – від 87 до 143 днів) [39].

Поглинання рослинами

Деякі антибіотики, застосовувані в ветеринарній медицині, здатні проникати з ґрунтів в рослини. Залишки антибіотиків, які можна визначити, присутні в ґрунтах протягом декількох місяців після застосування гною, що містить такі складні речовини. Деякі з таких лікарських засобів поглинаються овочами, такими як морква (бульбові), листям салату, зеленою цибулею, капустою, огірками, картоплею і кукурудзою. Проте, спосіб зовнішнього впливу може бути важливим, якщо антибіотики, застосовувані в ветеринарній медицині, мають дуже низькі показники щоденного всмоктування, коли вони

можуть справляти незначний вплив протягом тривалих періодів або коли зовнішній вплив відбувається за рахунок кількох способів одночасно [13, 40].

Дослідження показали, що концентрації енрофлоксацину понад $100 \mu\text{g L}^{-1}$ є токсичними для коренів, сім'ядоль і листя деяких вирощуваних видів рослин, таких як бобові, огірки, салат і редиска; рослини здатні перетворювати частину енрофлоксацину, що поглинається, в метаболіт енрофлоксацин, ципрофлоксацин [37].

Екотоксичність

Екотоксикологічні дані у літературних джерелах доступні стосовно менше, ніж 1% лікарських засобів, і лише незначна кількість таких складних речовин проходила оцінку ризиків шляхом екотоксикологічних випробовувань. Фармацевтичні речовини передбачені справляти дію на певні органи, тканини, клітини або біомолекули, або на специфічні шляхи метаболізму у людей і тварин, а також мають відповідні побічні дії.

Лікарські засоби, які потрапляють в навколишнє середовище, можуть впливати на тварин за рахунок тих самих шляхів і діяти на подібні функції, що і в людей. Стосовно багатьох лікарських засобів, специфічна дія або порядок їх дії не дуже відомі, і часто може здійснюватись не лише один, а декілька різних шляхів дії [19].

Системи випробовувань використовують, щоб оцінити взаємодію антибіотиків і бактерій в навколишньому середовищі. Проте, коли випробовують декілька складних речовин з різними спектрами дії, динаміка популяції мікробів може приховувати дію на інші популяції, маскуючи результати. Крім цього, екологічні параметри, такі як рН, температура, поживні речовини і світло можуть відрізнитись від випробовуваних, як можуть відрізнитись число і стан бактерій та інших присутніх мікроорганізмів [40].

Випробовування на токсичну дію, як правило, проводяться стосовно концентрацій понад $1 \mu\text{g L}^{-1}$, щоб оцінити гостру токсичну дію, при тому, що в середовищі організми безперервно піддаються дії низьких концентрацій кількох видів складних речовин одночасно, і така хронічна дія є найбільш вірогідною, окрім можливого адитивного або синергічного впливу такої суміші складних речовин [36].

За даними літератури, фторхінолони вважаються високотоксичними для бактерій, ток-

сичними для водоростей і рослин, а також вважаються небезпечними для риби і ракоподібних [33, 41].

Проводилась певна кількість досліджень на токсичну дію. Так, Vasconcelos T.G. та соавтори досліджували фоторуйнування ципрофлоксацину, визначаючи первинні побічні продукти, і оцінювали їх здатність до біологічного розпаду і токсичну дію [42]. Фотопродукти були отримані шляхом опромінення ртутною дуговою лампою середнього тиску. Ципрофлоксацин не показав дії проти *Vibrio fischeri* в концентраціях до 300 $\mu\text{g L}^{-1}$. Антимікробна дія проти бактерій була все ще присутня. Таким чином, загальна токсична дія залишкового ципрофлоксацину і утворених фотопродуктів була меншою, тобто токсична дія фотопродуктів, вірогідно, не була вищою, ніж у самого ципрофлоксацину [42].

Ge та інші [43] досліджували водну аквахімію фторхінолонів і токсичну дію продуктів окислення, а також пригнічення люмінесценції *Vibrio fischeri*. Вісім фторхінолонів (ципрофлоксацин, данофлоксацин, левофлоксацин, сарафлоксацин, дифлоксацин, енрофлоксацин, гатифлоксацин та балофлоксацин) показали однаково токсичну дію [43]. Під час фоторуйнування води, токсична дія спочатку зменшується, потім збільшується і, в кінці кінців, зменшується, і утворюються певні проміжні речовини вищої токсичної дії, ніж у вихідної речовини. В природних водних масах рівень фторхінолонів зазвичай нижчий, ніж концентрації, застосовувані в дослідженнях. Отже, концентрації фторхінолонів можуть бути надто низькими, щоб продемонструвати свою фотозмінену токсичну дію [43].

Li Y, Niu J. та Wang W. досліджували фотоліз енрофлоксацину у воді під імітованим сонячним опроміненням з використанням ксенонної лампи [44]. Токсичну дію енрофлоксацину і продуктів його розпаду під час опромінення оцінювали шляхом випробовування з *Vibrio fischeri*. Результати показали утворення певних проміжних продуктів, які були більш токсичними, в порівнянні з вихідною речовиною, з наступним розпадом найбільш токсичних проміжних речовин.

Протягом першої години зростаюча токсична дія може виникати від продуктів розпаду. Аналіз LC-MS показав, що деякі групи були відокремлені від хінолінової функціональної групи енрофлоксацину. Такі групові втрати спричиняють нижчу стеричну невідповідність і легше проникнення в клітини люмінесцентних

бактерій, що в результаті приводить до зростання токсичної дії. Через годину токсична дія продуктів зменшується і відбувається розпад проміжних продуктів на менш токсичні продукти. Під час опромінення змішані продукти спочатку показали зростання токсичної дії, а потім зменшення токсичної дії на люмінесцентні бактерії [44].

Yuan та інші досліджували [45] фоторуйнування і токсичну дію антибіотиків, таких як тетрациклін, доксициклін та ципрофлоксацин під впливом UV та UV/H₂O₂. Токсичну дію трьох антибіотиків та їх реактивних зразків оцінювали з використанням *Vibrio fischeri*. Токсична дія зростала під час УФ фотолізу, коли властива структура вихідних складних речовин була збережена. При UV/H₂O₂ токсична дія спочатку зростала, а потім зменшувалась, коли утворювались нетоксичні продукти внаслідок окислення гідроксильного радикалу. Зростаюча токсична дія виникає під час УФ прямого фотолізу з передбаченим розпадом складних речовин. При UV/H₂O₂ токсична дія спочатку зростала, а потім зменшувалась до рівня, який не можна визначити. На основі таких результатів окислення трьох антибіотиків можна краще пояснити, якщо розділити на дві стадії: перша – розпад вихідної складної речовини, що спричиняє зростання токсичної дії побічних продуктів; друга стадія – коли більш токсичні побічні продукти далі перетворюються на нетоксичні [45].

Біологічний розпад антибіотиків

В цілому, антибіотики показують низьку здатність до біологічного розпаду, оскільки це біоциди, розпад яких не може бути завершений в навколишньому середовищі або в каналізаційно-очисних спорудах [46].

Деякі з антибіотиків, виявлені в ґрунтах і осадах, виявились дуже стійкими під час лабораторних випробовувань та польових досліджень. Деякі не здатні до належного біологічного розпаду в аеробному або анаеробному середовищі [13].

Küttner та інші досліджували біологічний розпад деяких антибіотиків, включаючи ципрофлоксацин та офлоксацин [11]. Жодна з випробовуваних складних речовин не була здатна до біологічного розпаду в будь-якій мірі за даною системою випробовувань. Відповідно, жоден з вище вказаних антибіотиків не може класифікуватись як «здатний до швидкого біологічного розпаду». З використанням контрольних засобів

ципрофлоксацину та офлоксацину спостерігали пригнічення біологічного розпаду протягом перших кількох днів випробовування. Таке пригнічення зникало через 8 та 11 днів, відповідно. Крім цього, ципрофлоксацин та офлоксацин показали високу генотоксичну дію. В імітованій водній екосистемі виведення ципрофлоксацину відбувалось шляхом поглинання осадами, але процес мінералізації був відносно повільним. Сарафлоксацин, зареєстрований для застосування у випадку захворювань птиці, мінералізувався менше, ніж на 1% в різних ґрунтах протягом 80 днів, вірогідно, через їх сильну спорідненість з ґрунтом. Ципрофлоксацин не підлягав біологічному розпаду під час випробовування в закритій тарі. В цілому, лише низькі показники розпаду можуть виникати в поверхневих водах і осадах [11].

Vasconcelos та інші досліджували біологічний розпад первинних побічних продуктів, утворених шляхом фотолізу ципрофлоксацину [42]. Початкова концентрація антибіотика становила $100 \mu\text{g L}^{-1}$, – рівень, подібний до виявленого у стічних водах Лікарні Університету Санта-Марія, Бразилія. Зразки подавали для випробовування в закритій тарі, щоб отримати дані стосовно здатності до біологічного розпаду побічних продуктів, утворюваних під час фотопроектів. Опромінювані зразки не показали відмінностей в порівнянні зі зразками до обробки, демонструючи, що фотопроекти не підвищили здатності до біологічного розпаду або токсичної дії на присутні бактерії. Присутність джерела вторинного вуглецю часом може сприяти біологічному розпаду. Проте, випробовування показало, що утворені фотопродукти не підлягали біологічному розпаду, навіть за наявності джерела вторинного вуглецю, здатного до біологічного розпаду [42].

Дія, пов'язана з мікроорганізмами, рослинами, біологічним накопиченням та природним розпадом антибіотиків

Фармацевтичні засоби, які залишаються стійкими після обробки в каналізаційно-очисних спорудах, можуть впливати на організми різних трофічних рівнів. Наприклад, в імітованій аквасистемі з використанням синтетичної прісної води, нітрифікуючі бактерії зазнавали впливу антибіотика, застосовуваного в рамках аквакультури [42].

Бактерії, гриби та мікроводорості – це організми, які, в першу чергу зазнають дії антибіотиків, оскільки антибіотики передбачені

для створення дії на мікроорганізми. В цілому, виявлена дія антибіотиків на бактерії та мікроводорості складала 2 – 3 у порядку зростання, нижче показників токсичної дії для вищих трофічних рівнів [13].

Чутливість водоростей до антибіотиків відрізняється. Блакитно-зелені водорості (cyanobacteria), наприклад, показали чутливість до багатьох антибіотиків, таких як sarafloxacin. Водорості зазнають впливу антибіотиків, які в свою чергу можуть впливати на рівновагу водних систем, оскільки водорості лежать в основі продовольчого ланцюга [13].

Звичайні рецептори були знайдені у рослин по відношенню до певної кількості антибіотиків, які здійснюють вплив на реплікацію хлоропласту (фторхінолони), транскрипцію і тлумачення (тетрацикліни, макроліти, лінкосаміди та аміноглікозиди), шляхи метаболізму, такі як фолатний біосинтез (sulphonamides) і біосинтез жирних кислот (тріклозан) [13].

Вплив антибіотиків в навколишньому середовищі може мати небажані наслідки для репродукції на стадіях раннього періоду життя різних організмів. Значно менший показник виведення *Artemia* sp. cysts та високий показник смертності *nauplii*, а також токсична дія на репродуктивну функцію *Daphnia magna* демонструють, яким серйозним може бути вплив антибіотиків на такі організми. Здатність змінювати пігментацію *Artemia salina nauplii*, що завершується втратою пристосовуваності таких організмів, було продемонстровано щодо антибіотика флумеквіну (flumequine).

Антибіотики в навколишньому середовищі також можуть впливати на поведінку водних організмів. Наприклад, було підтверджено, що антибіотики можуть впливати на фототаксис (locomotory movement) *Daphnia magna* [13].

Robinson та інші проводили випробовування на токсичну дію семи антибіотиків класу фторхінолони (ципрофлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, клинафлоксацин, енофлоксацин) на п'яти водних організмах [47]. Загальні показники токсичної дії становили від 7.9 до 23,000 $\mu\text{g L}^{-1}$. Cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* був найбільш чутливим організмом, після нього йшла ряска і зелені водорості *Pseudokirchneriella sub-capitata*. Результати випробовувань з ракоподібними *Daphnia magna* (48 год. виживання) та чорних товстоголовів (*Pimephales promelas*, 7-денна стадія раннього життєвого періоду виживання і росту) показали

обмежену токсичну дію з концентраціями, що не викликають небажаних ефектів з або біля 10 mg L^{-1} . В оцінюваній концентрації в навколишньому середовищі $1 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ лише *M. aeruginosa* може зазнавати дії в поверхневих водах [47].

Фізична, хімічна та біологічна обробка

Протягом останнього століття розроблено багато різних технологій з метою видалення забруднювачів з міських стічних вод, де вони можуть бути присутні у високих концентраціях в порядку $\mu\text{g L}^{-1}$ – mg L^{-1} .

В основі найчастіше застосовуваної обробки стічних вод і питної води лежить біологічний розпад, коагуляція, флокуляція, седиментація і фільтрація – процеси, які виявились не ефективними в рамках видалення/знищення фармацевтичних засобів, включаючи антибіотики. Виходячи з цього, виникає необхідність посилення розробок нових і більш ефективних процесів [18, 46].

Висока здатність розпаду органічних забруднювачів, включаючи фторхінолонів, здобута за рахунок Передових технологій окислювальної обробки води (AOP), які можуть визначатись як методи окислення водної фази, на основі високореактивних кисневих форм, таких як гідроксильні радикали [10]. Посилене окислення та виділення металів, як правило, включають утворення гідроксильних радикалів ($\cdot\text{OH}$) в якості окислювальних елементів та інші гідратні електрони або гідрогенні атоми (H^{\cdot}) в якості форм виділення, які можуть використовуватись для знищення органічних забруднювачів, присутніх в питній воді та стічних водах [48].

AOP характеризуються різноманітністю радикальних реакцій, що включають поєднання хімічних реактивів (наприклад, O_3 , hydrogen peroxide, перехідні метали та метал-оксиди) і допоміжні енергетичні джерела (наприклад, опромінення UV-VIS, електричний струм, γ -опромінення та ультразвук). Приклади AOP включають $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$, Fenton ($\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$), photo-electro-Fenton, chelating agent-assisted Fenton/photo-Fenton, гетерогенне фотоокислення з використанням титанію діоксид (TiO_2), γ -radiolysis та sonolysis [49]. Якщо окислювальний елемент достатньо потужний, як гідроксильні радикали, можлива повна мінералізація забруднювачів на діоксид вуглецю, воду і неорганічні складні речовини, або щонайменше перетворення органічних забруднювачів на високоокислені продукти, які часто здатні до подальшого розпаду.

Перекісь водню (Hydrogen peroxide) – найчастіше використовуваний додатковий окислювальний елемент, з можливістю відтворення, в залежності від pH. Він не є достатньо сильним, щоб окислювати більшість органічних забруднювачів та, відповідно, часто використовується разом з іншими реактивами, каталізаторами або УФ опроміненням, що в комбінації знижують утворення гідроксильних радикалів [10].

Оксиди марганцю, які, зазвичай, виявляють в ґрунтах і осадах, відносяться до найбільш важливих природних реактивів або каталізаторів під час перетворення органічних забруднювачів. На основі сильної спорідненості фторхінолонів з ґрунтами та осадами існує великий потенціал фторхінолонів вступати в реакцію з мінеральними елементами в таких системах [24].

Попередні дослідження зафіксували швидкі реакції ципрофлоксацину та енрофлоксацину з хлорином діоксиду (ClO_2) і озоном. Хлорін діоксид – це потужний дезінфектор з порівняно біоцидною здатністю, але меншою залежністю від pH та можливим утворенням побічних продуктів дезінфекції, в порівнянні з вільним хлором (free chlorine), а також це високо селективний окислювач. Структури молекул фторхінолонів містять як аліфатичні, так і ароматичні аміногрупи і, таким чином, вірогідно, чутливі до окислення за рахунок ClO_2 [50].

Гетерогенні каталізатори за допомогою напівпровідників виявились високоефективними для розпаду органічних забруднювачів. Сюди входить дія напівпровідників (зазвичай метал-оксидів), в якості суспензійних часток водних розчинів забруднювачів або як тонка плівка. Серед переваг гетерогенних каталізаторів – швидке видалення забруднювачів менше, або відсутність поліциклічних побічних продуктів та розпад забруднювачів з показниками $\mu\text{g L}^{-1}$. Найпоширеніші гетерогенні каталізатори – це діоксид титану (titanium dioxide) в поєднанні з УФ опроміненням 300-400 nm. У випадку застосування такого методу напівпровідник діє як сенсibilізатор світло-індукованих окислювально-відновлювальних процесів. Інші напівпровідники, такі як ZnO , ZnS , Fe_3O_4 , Fe_2O_3 та CuO також виявились ефективними [12].

$\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$ було запропоновано в якості методу ефективної обробки органічних забруднювачів питної води та відновленої води. При цьому забруднювачі розпадаються двома способами. Деякі органічні хімікати безпосередньо

поглинають УФ світло, викликаючи руйнування хімічних сполук і наступне руйнування забруднювача. Проте, інші органічні елементи не розпадаються швидко або ефективно під час прямого УФ фотолізу. Виходячи з цього, необхідно додавати H_2O_2 , щоб забруднювачі розпадались більш ефективно. Проте, присутність поглиначів гідроксильних радикалів в матрицях природної води, включаючи вуглецеві форми (HCO_3^- , CO_3^{2-}), природні органічні матерії та інші органічні складні речовини можуть справляти негативний вплив на ефективність UV/H_2O_2 . Мінералізація мікроорганічних складних речовин – це першочергова мета при обробці потоків стічних вод в рамках повторного застосування води або питної води з джерел, що зазнали впливу стічних вод. Проте, під час такої обробки стічних вод, повна мінералізація часто неможлива [45].

Фотоліз – це один з найважливіших способів досягнення виведення антибіотиків з природних водних середовищ. В природних водах гумусові речовини та нітратні іони можуть сприяти розпаду залишкових лікарських засобів, оскільки під дією сонячного світла здатні утворювати високореактивні форми, такі як синглетний кисень та гідроксильні радикали. З іншого боку, гумусові речовини поглинають широкий радіус радіації, таким чином зменшуючи кількість вільної енергії для інших молекул, які діють в якості фільтра і, в результаті, запобігають прямому фотолізу [36].

Нещодавно було проведено кілька досліджень, щоб визначити найефективніші процеси і найсприятливіші умови для розпаду фторхінолонів. Деякі з таких досліджень вказані нижче.

Wetzstein та інші досліджували розпад енрофлоксацину з грибок бурі гнилі *Gloeophyllum striatum* [51]. Енрофлоксацин 10 mg L^{-1} було перетворено на метаболіти тільки через 1 тиждень. Утворені метаболіти вказували на існування чотирьох основних шляхів розпаду, які можуть відбуватись одночасно. Кожен шлях, ініційований або окислювальним decarboxylation, defluorination, hydroxylation в C-8, або окисленням складової піперазинілу (шріперазинілу), може відбивати початковий наступ гідроксильних радикалів в різних точках. Під час хімічного розпаду енрофлоксацин з реактивом Fenton, було визначено п'ять метаболітів. Такі результати забезпечують нові докази на підтримання гіпотези, що грибок бурі гнилі може бути здатний утворювати гідроксильні радикали,

які можуть використовуватись для руйнування дерева та ксенобіотиків [51].

Wetzstein та інші досліджували розпад ципрофлоксацину за рахунок basidiomycetes та ідентифікацію метаболітів, які утворились внаслідок грибка бурі гнилі *Gloeophyllum striatum* [52]. Їх розпад через базидіоміцетний грибок досліджували шляхом моніторингу утворення CO_2 з ципрофлоксацину та рідинних культур. Шістнадцять зразків, представлених з дерева, ґрунту, гумусу або тваринного гною утворили до 35% CO_2 протягом 8 тижнів витримки. Незважаючи на дещо низькі показники утворення CO_2 , всі випробовувані зразки знизили антибактеріальну дію ципрофлоксацину в надсадових рідинах до 0-33% через 13 тижнів. *Gloeophyllum striatum* використовували для ідентифікації метаболітів, утворених з ципрофлоксацину. Через 8 тижнів міцелій утворив 17 та 10% CO_2 з C-4 та складової піперазинілу, відповідно, хоча більше половини ципрофлоксацину (застосовано при 10 ppm) було трансформовано в метаболіти через 90 годин. Вперше такі результати показали широкий потенціал розпаду ципрофлоксацину серед basidiomycetes, розпилених в різних середовищах, включаючи сільськогосподарські ґрунти і тваринний гній [52].

Balcioğlu та Ötöker досліджували обробку імітованих стічних вод виробництва enrofloxacin за допомогою процесів O_3 , O_3/H_2O_2 та O_3/UV , а також ефективність процесів обробки порівнювали за рахунок хімічного споживання кисню (COD), усунення поглинання та посилення біологічного розпаду [46]. Результати вказували на те, що при обробці шляхом озонування важливим фактором є контроль рН для того, щоб отримати високоефективну обробку. За рахунок озонування з рН = 12, співвідношення BOD_5/COD було покращено до 0.5. Введення H_2O_2 не підвищило ефективності обробки імітованих стічних вод. З O_3/UV використання УФ світла для загального руйнування бензолних ядер та посилення біологічного розпаду було високим. В результаті, озонування та фотолітичне озонування здаються надійними способами попередньої обробки стічних вод з вмістом антибіотиків [46].

Zhang та Huang досліджували окислювальне перетворення фторхінолону та структурно пов'язаних аміногруп за допомогою окису марганцю [24]. В цьому дослідженні були досягнуті високі показники реактивності фторхінолонів з окисом марганцю. Сім фторхінолонів (ци-

профлораксацин, енрофлораксацин, норфлораксацин, офлораксацин, левофлораксацин, піпемідичька кислота (pipemidic acid) та флумеквіне (flumequine) вивчали на взаємодію поглинання та окислення з MnO_2 в умовах навколишнього середовища. Не спостерігали антимікробної дії продуктів фоторозпаду ципрофлораксацину; навпаки, антимікробна дія проти *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* та *Klebsiella oxytoca* має статистичне значення навіть після збільшення рівнів фоторозпаду офлораксацину та левофлораксацину. Деалкізовані продукти мають набагато нижчу антимікробну дію, ніж знефторені продукти. Якщо вище надане обґрунтування насправді вірне, деалкізовані продукти окислення фторхінолонів за допомогою окису марганцю означали б зниження антимікробної дії. Дане дослідження чітко вказує на те, що окис марганцю, зазвичай присутній в ґрунтах, вірогідно відіграватиме важливу роль абіотичного розпаду fluoroquinolones в навколишньому середовищі [24].

Zhang та Huang досліджували поглинання та окислення семи фторхінолонів (ципрофлораксацин, енрофлораксацин, норфлораксацин, офлораксацин, левофлораксацин, піпемідичька кислота (pipemidic acid) та флумеквіне (flumequine)) і структурно пов'язаних аміногруп з гетитом [53]. Дане дослідження продемонструвало дуже тісну взаємодію фторхінолонів з окисом заліза в широкому діапазоні умов навколишнього середовища, включаючи поглинання і окислення. Поглинання фторхінолонів гетитом є сильним і відбувається швидко, а окислення відбувається повільно, з утворенням ряду побічних продуктів. Карбонова група fluoroquinolone є важливою для поглинання, при тому, що ядро піперазину є чутливим до окислення; обидві функціональні групи представлені у більшості компонентів фторхінолонів. В порівнянні з роботою Zhang та Huang про взаємодію фторхінолонів з окисами Mn, мають різні точки поглинання (ядро піперазину проти карбоксильної групи, відповідно), але така сама ділянка окислення (ядро piperazine) до Mn та оксидів заліза [24]. Хоча з цими двома окисами пов'язана різна динаміка поглинання, в обох випадках представлений один і той самий механізм окислення на основі радикалів. Результати цього дослідження вказували на те, що окиси Fe у водних осадах можуть відігравати важливу роль в процесі природного розпаду фторхінолонів [53].

Guinea та інші досліджували імітовані стічні води, що містили енрофлораксацин, з застосуванням електромеханічного окислення за рахунок алмазного провідника, озонування та процедури Fenton [20]. Використання електромеханічного окислення за допомогою алмазного провідника – це найефективніша технологія стосовно мінералізації. Це говорить про те, що озонування є більш ефективним для руйнування складних органічних молекул, але не для видалення карбоксильних кислот. Висока ефективність первинного окислення за процедурою Fenton показує, що такий процес є дуже дієвим у видаленні enrofloxacin, незважаючи на дещо швидке утворення стійких складних речовин. Це вказує на важливість інших механізмів окислення, що покращують результати.

Santoke та інші досліджували розпад, викликаний окисленням та відновленням шести фторхінолонів, у тому числі орбіфлораксацин, флумеквіне, марбофлораксацин, данофлораксацин, енрофлораксацин і змодельованої складної речовини (6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolone карбоксильна кислота) шляхом імпульсного радіолізу електронів, внаслідок якого утворюються гідроксильні радикали, та гамма-радіолізу, внаслідок якого утворюються гідровані електрони [48]. Найбільше піддався розпаду за рахунок гідроксильних радикалів марбофлораксацин, потім йшов енрофлораксацин, змодельована складна речовина, орбіфлораксацин та данофлораксацин. Найбільше піддавався розпаду за рахунок гідрованих електронів марбофлораксацин, потім йшов орбіфлораксацин, енрофлораксацин, флумеквіне, данофлораксацин та змодельована складна речовина. Основні механізми розпаду в результаті гамма-опромінення антибіотиків класу фторхінолони виникають з додатковою участю гідроксильних радикалів до ароматичних ядер, щоб створювати суміші фенольних складних речовин. Гідроксильні радикали можуть замінити водородні атоми, фтористі атоми або повністю замінити ядра піперазину [48].

An та інші досліджували [42] обробку за рахунок посиленого окислення трьох фторхінолонів (норфлораксацин, левофлораксацин та ломефлораксацин), застосовуючи гетерогенний каталіз TiO_2 . Показник розпаду був однаковим у випадку всіх трьох складних речовин. Механізми фотокаталітичного розпаду, запропоновані для трьох фторхінолонів та трьох механізмів, також показали однаковий результат. Втрата

іонів фтору вказувала на те, що складні речовини будуть більш чутливі до біологічного розпаду, якщо мінералізація не відбувається. Проте, більшість утворюваних проміжних продуктів можуть бути мінералізовані в CO_2 , вода та мінеральні форми протягом 180 хвилин в результаті фотокаталітичного процесу розпаду [42].

Ge та інші досліджували водну фотохімію антибіотиків класу фторхінолони [44] fluoroquinolone. В цьому дослідженні вісім фторхінолонів (ципрофлоксацин, данофлоксацин, левофлоксацин, сарафлоксацин, дифлоксацин, енрофлоксацин, гатифлоксацин та балофлоксацин) піддавали дії імітованого сонячного світла. Результат сонячного фоторозпаду в чистій воді вказує на те, що фторхінолони, по суті, проходять фоторозпад під дією сонячного світла в поверхневих водах. Проте, автори виявили, що складові прісної води і морської води, такі як гумусні кислоти (НА), Fe(III) , NO_3^- , та HA-Cl^- , пригнічують їх фоторозпад. Дане дослідження виявило, що дія сонячного світла сприяє розпаду фторхінолонів в ефотичній зоні поверхневих вод. Проте, фотолітичні механізми та різноманітна роль складових води при фотолізі фторхінолони має враховуватись під час оцінки поведінки фторхінолонів [44].

Sturini та інші досліджували фотохімічну поведінку марбофлоксацину та енрофлоксацину, двох фторхінолонів, широко використовуваних в якості бактерицидів і присутніх в поверхневих водах [54]. Розпад таких забруднювачів (початкова концентрація 5-50 $\mu\text{g L}^{-1}$) завершився через 1 годину витримки на сонячному світлі. Всі первинні продукти самі розпадались через 1 годину. Показники реактивності ледь зазнавали дії Ca^{2+} (200 mg L^{-1}), Mg^{2+} (30 mg L^{-1}), Cl^- (30 mg L^{-1} та гумусної кислоти (1 mg L^{-1}), але зростала присутність фосфатів (20 mg L^{-1}). Найшвидший розпад відбувався з енрофлоксацином при рН 8, коли була присутня цвіттеріонна форма, у той час, як у випадку з марбофлоксацином катіонна форма була найбільш реактивною [54].

Wang та інші досліджували окислення семи фторхінолонів (ципрофлоксацин, енрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, піпедеміцька кислота та флумекуїн) і трьох структурно пов'язаних аміногруп за рахунок хлорін діоксиду [50]. Порівняння серед фторхінолонів та пов'язаних аміногруп і параметри продукту вказували на те, що піперазинові ядра fluoroquinolones є першочерговим реактивним

центром на ClO_2 . Проте, перетворення може не зменшити антибактеріальну дію через незначну деструкцію хінолінового ядра. Окислення фторхінолонів за рахунок ClO_2 викликає деалкілацію, гідроксилацію та закриття внутрішньомолекулярного ядра в складовій піперазини, при цьому хінолінове ядро залишається в більшій мірі незмінним, що тісно пов'язано з антимікробними властивостями фторхінолонів.

Руйнування fluoroquinolones за рахунок ClO_2 викликається матрицею води, особливо стічних вод [50].

Li та інші досліджували фотоліз енрофлоксацину у воді під імітованим сонячним світлом, із застосуванням ксенонової лампи [45]. Після опромінювання протягом 90 хвилин, виникло лише 13.1% зниження всього органічного вуглецю (ТОС), незважаючи на швидкий фотоліз 58.9% енрофлоксацину, вказуючи на те, що енрофлоксацин перетворився на проміжні продукти без повної мінералізації. Фотоліз енрофлоксацину включає три основні механізми: decarboxylation, defluorination та piperazinyl *N-dealkylation*. Аналіз з застосуванням *Vibrio fischeri* вказував на утворення проміжних продуктів з більшою токсичною дією, ніж у випадку енрофлоксацину [45].

Fink та інші досліджували [10] хімічне окислення енрофлоксацину за рахунок hydrogen peroxide, каталізованого за допомогою наночасток copper oxide (CuO), titanium carbide (TiC) та silicon nitride (Si_3N_4). Середній реактив складався з водного розчину енрофлоксацину 1,000 $\mu\text{g L}^{-1}$, 0.1 g L^{-1} наночасток та 0.8 mol L^{-1} hydrogen peroxide. При тривалості реакції 240 хвилин 150, 200 та 600 mg L^{-1} залишкового енрофлоксацину було отримано для CuO , TiC та Si_3N_4 , відповідно. Процеси, каталізовані за рахунок наночасток, були більш ефективними для CuO [10].

Sturini та інші (2012) досліджували фоторозпад за рахунок сонячного світла, марбофлоксацину та енрофлоксацину, що поглинаються ґрунтами [23]. Зразки ґрунтів, просочених фторхінолонами (0.5 mg kg^{-1}), витримували на сонячному світлі, посилюючи розпад (80%) обох лікарських засобів через 60-150 годин. Фоторозпад марбофлоксацину показав таку саму ефективність і механізми, які спостерігались у водних розчинах, і включав розщеплення ядра tetrahydrooxadiazine. Навпаки, така сама обробка, застосована щодо енрофлоксацину, показала менше фотопродуктів, ніж у водних розчинах (внаслідок сходінкового окислення

бокового ланцюга piperazine). З екологічної точки зору, важливо відзначити, що фоторозпад, головним чином, впливає на бокові ланцюги, тоді як ядро фторхінолону, з яким пов'язана біологічна дія, залишається без змін до останніх стадій розпаду [23].

Прогалини в інформації у доступній літературі

В ході роботи було встановлено відсутність важливої інформації, у тому числі даних, отриманих за результатами досліджень в навколишньому середовищі, метою яких є ідентифікація та характеристика резистентності та перехресної резистентності до антибіотиків внаслідок застосування або неправильного застосування антимікробних препаратів.

Аналіз даних літератури показав, що наразі не існує прозорого та надійного критерію або стандарту для оцінки здатності антимікробних препаратів, що потрапили на об'єкти навколишнього середовища, викликати / селективно обирати резистентність до антибіотиків. Отже, необхідне створення інструментів для визначення «мінімальної концентрації, що завдає селективного впливу»: мінімальної концентрації антибіотику на об'єктах довкілля, яка обирає або запускає виникнення / експресію генів, що регулюють механізми резистентності до певного класу антибіотиків різних видів бактерій.

Обсяги впливу на бактерій антимікробних препаратів та/або їх метаболітів на об'єктах навколишнього середовища оцінити неможливо через відсутність даних щодо об'ємів виробництва та застосування; брак лабораторних досліджень впливу низької концентрації антимікробних препаратів.

Всупереч вимогам регуляторних органів про необхідність дослідження стабільності хімічних продуктів при потраплянні в навколишнє середовище, дані щодо розкладення

та концентрації антибіотиків в навколишньому середовищі є дуже обмеженими. Відсутня також і затверджена методологія визначення відношення доза-відповідь, а також порогу концентрації, при якому запускаються механізми виникнення резистентності до антибіотиків та/або селекції резистентних бактерій.

ВИСНОВКИ

Сучасні наукові дані свідчать про те, що застосування або неправильне застосування, а також певних активних речовин в складі біоцидних продуктів, які застосовуються в різноманітних сферах, сприяє виникненню резистентних до антибіотиків бактерій як в організмі людини, так і в навколишньому середовищі.

Результати досліджень свідчать про необхідність переглянути та гармонізацію офіційних нормативів з раціонального застосування антибіотиків в різних галузях. На додаток доцільне втілення програм епідеміологічного нагляду для вивчення проблем резистентності бактерій до антибіотиків.

Через високе споживання антимікробних препаратів та їх спорідненості з ґрунтом, більшість таких складних речовин поглинаються осадами з каналізаційно-очисних спорудах. За стандартною практикою використання таких осадів в якості добрив, антибіотики можуть проникати в рослини, входити до продовольчого ланцюга людини. З цієї причини необхідно розробляти ефективні способи обробки в рамках розпаду або інактивації таких складних речовин. Згідно з дослідженнями, розпад антибіотиків, абсорбованих ґрунтом, можливий; проте, необхідно більше одного антибіотику для оцінки утворення продуктів розпаду, що не мають антимікробної дії, з метою зменшення тенденції виникнення бактерій, резистентних до лікарських засобів, які застосовуються в наші дні.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній. Дослідження виконані в рамках науково-пошукової теми кафедри мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Держ. Реєстрація № 0118U003566).

Фінансова підтримка

Автори заявляють, що не отримували будь-яку фінансову підтримку для проведення дослідження.

Подяка

Автори висловлюють подяку Всеукраїнській асоціації інфекційного контролю та антимікробної резистентності за допомогу в зборі даних для даної роботи.

Література

- Salmanov AG, Muzyka VP. Combating antibiotic resistance on the «One Health» approach. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017 Dec; 1 (2): 8-29. doi:10.31405/ijap.1-2.17.01 [in Ukrainian].
- Salmanov AG, Kotsyumbas IYa, Stybel VV, Muzyka VP, Brezvyun OM, Savchuk GV. «One Health» approach: transfer of antimicrobial resistance from animals to humans. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018 Mar; 2 (1):64-83. doi: 10.31405/ijap.2-1.18.06[in Ukrainian].
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
- EASAC (European Academies Science Advisory Council). Tackling antibacterial resistance in Europe, 2007. available from URL: <http://www.easac.eu/document.asp?id=68&pageno=1&detail=1&parent=31>
- EFSA. Community summary reports on trend and sources of zoonoses, zoonotic agents, antimicrobial resistance and food borne outbreaks in the European Union 2007. Available from: URL: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902269834.htm.
- Jansen WT, van der Bruggen JT, Verhoef J, Fluit AC. Bacterial resistance: a sensitive issue complexity of the challenge and containment strategy in Europe. *Drug Resist Updat*. 2006 Jun; 9(3):123-33.
- Salmanov AG. Resistance to antibiotics and biocides. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017 Dec; 1 (2): 92-125. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.1-2.17.07>. [in Ukrainian]
- Golet EM, Alder AC, Giger W. Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolones antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Environ Sci Technol*. 2002 Sep 1; 36(17):3645-51.
- Lin JS, Pan HY, Liu SM, Lai HT. Effects of light and microbial activity on the degradation of two fluoroquinolone antibiotics in pond water and sediment. *J Environ Sci Health B*. 2010 Jul; 45(5):456-65. doi: 10.1080/03601231003800222.
- Fink L., Dror I., Berkowitz B. Enrofloxacin oxidative degradation facilities by metal oxide nanoparticles. *Chemosphere*. 2012; 86:144-149.
- Kümmerer K, al-Ahmad A, Mersch-Sundermann V. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere*. 2000 Apr; 40(7):701-10.
- Bila DM, Dezotti M. Fármacos no meio ambiente. *Quimica Nova* 2003; 26 (4):523-530.
- Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment – a review – Part I. *Chemosphere*. 2009 Apr; 75(4): 417-34. doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.11.086.
- Pereira LA, Jardim ICSF, Fostier AH, Rath S. Ocorrência, comportamento e impactos ambientais provocados pela presença de antimicrobianos veterinários em solos. *Quim. Nova*, 2012; 35:159-169.
- Ikehata K, Naghashkar NJ, EL-DIN MG. Degradation of aqueous pharmaceuticals by ozonation and advanced oxidation process: a review. *Ozone-Sci. Eng*. 2006; 28:353-414.
- Klavarioti M, Mantzavinos D, Kassinos D. Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation process. *Environ Int*. 2009 Feb; 35(2):402-17. doi: 10.1016/j.envint.2008.07.009.
- Ghosh GC, Okuda T, Yamashita N, Tanaka H. Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in Japan and their effects on bacterial ammonia oxidation. *Water Sci Technol*. 2009;59(4):779-86. doi: 10.2166/wst.2009.067.
- Homem V, Santos L. Degradation and removal methods of antibiotics from aqueous matrices – a review. *J Environ Manage*. 2011 Oct;92(10):2304-47. doi: 10.1016/j.jenvman.2011.05.023.
- Tambosi JL. Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos de degradação através de tecnologias avançadas de tratamento. *Florianópolis*, 2008. 141 p.
- Guinea E, Brillas E, Centellas F, Canizares P, Rodrigo MA, Saez C. Oxidation of enrofloxacin with conductive-diamond electrochemical oxidation, ozonation and Fenton oxidation. A comparison. *Water Res.*, 2009; 43:2131-2138.
- Guinea E, Centellas F, Brillas E, Canizares P, Saez C, Rodrigo MA. Electrocatalytic properties of diamond in the oxidation of a persistent pollutant. *Appl. Catal. B-Environ.*, 2009; 89:645-650.
- Pena A, Chmielova D, Lino CM, Solich P. Determination of fluoroquinolone antibiotics in surface from Mondego River by high performance liquid chromatography using a monolithic column. *J Sep Sci*. 2007 Nov; 30(17):2924-8.
- Sturini M, Speltini A, Maraschi F, Profumo A, Pretali L, Fasani E, Albini A. Sunlight-induced degradation of soil-adsorbed veterinary antimicrobials marbofloxacin and enrofloxacin. *Chemosphere*, 2012; 86:130-137.
- Zhang H, Huang C-H. Oxidative transformation of fluoroquinolone antibacterial agents and structurally related amines by manganese oxide. *Environ. Sci. Technol.*, 2005; 39:4474-4483.
- Nava ISJ. Determinação seletiva de fluoroquinolonas por fosforimetria na temperatura ambiente em substrato de celulose com nitrato de tório. Rio de Janeiro, 2007. 162 p.

26. Sousa ICSC. Inteiração da enrofloxacin com modelos biomembranares: Influencia das suas propriedades físico químicas. Porto 2007. 107 p.
26. Otero JL, Mestorino N, Errecalde JO. Enrofloxacin: una fluoroquinolona de uso exclusivo en veterinaria – Parte I: Química, mecanismo de acción, actividad antimicrobiana y resistencia bacteriana. *Analecta Vet.*, 2001; 21:31-41.
27. Krause LGT. Degradação do antibiótico sulfametoxazol por ozonização e avaliação da atividade antimicrobiana. Rio de Janeiro, 2009. 69 p.
28. Silva RG. Farmacocinética e determinação de resíduos de enrofloxacin e seu metabólito em tecidos de frangos. Campinas, 2004. 127 p.
29. Salmanov AG. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Ukraine. Epidemiological report of the multicenter study (2010–2014). Kyiv: AgrarMediaGroup, 2015:452 p. [In Ukrainian].
30. Rocha DP, Pinto GF, Ruggiero R, Oliveria CA, Guerra W, Fontes APS, et al. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. *Quím. Nova*, 2011; 34:111-118.
31. Lopes HV. O papel das novas fluoroquinolonas na terapia antibiótica. *Rev. Panam. Infectol*, 2004; 6:18-20.
32. Sukul P, Spitteller M. Fluoroquinolones antibiotics in the environment. *Rev. Environ. Contam. T*, 2007; 191:131-154.
33. Vasconcelos TG. Antimicrobial ciprofloxacin em efluente hospitalar: exposição ambiental, avaliação de risco e degradação através de processos avançados de oxidação. Santa Maria, 2006. 70 p.
34. Silva RG. Farmacocinética e determinação de resíduos de enrofloxacin e seu metabólito em tecidos de frangos. Campinas, 2004. 127 p.
35. Gros M, Petrović M, Ginebreda A, Barceló D. Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environ Int.* 2010 Jan; 36(1):15-26. doi: 10.1016/j.envint.2009.09.002.
36. Melo SAS, Trovó AG, Bautitz IR, Nogueira RFP. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. *Quím. Nova*, 2009; 32:188-197.
37. Regitano JB, Leal RMP. Comportamento e impacto de antibióticos usados na produção animal brasileira. *Rev. Bras. Cienc. Solo*, 2010; 34:601-616.
38. Golet EM, Alder AC, Giger W. Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolones antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Environ Sci Technol.* 2002 Sep 1; 36(17):3645-51.
39. Aga DS. Fate of pharmaceuticals in the environment and in water treatments systems. New York. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2008.391 pages,
40. Kummerer K. Antibiotics in the aquatic environment – a review – Part II. *Chemosphere.* 2009 Apr; 75(4): 435-41. doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.12.006.
41. An T, Yang H, Li G, Song W, Luo H, Cooper WJ. Mechanistic considerations for the advanced oxidation treatment of fluoroquinolone pharmaceutical compounds using TiO₂ heterogeneous catalysis. *J. Phys. Chem. A*, 2010; 114:2569-2575.
42. Vasconcelos TG, Henriques DM, König A, Martins AF, Kummerer K. Photo-degradation of the antimicrobial ciprofloxacin at high pH: identification and biodegradability assessment of the primary by-products. *Chemosphere*, 2009; 76:487-493.
43. Ge L., Chen J, Wei X, Zhang S, Qiao X, Cai X, XIE Q. Aquatic photochemistry of fluoroquinolone antibiotics: kinetics, pathways, and multivariate effects of main water constituents. *Environ Sci Technol.* 2010 Apr 1; 44(7):2400-5. doi: 10.1021/es902852v.
44. Li Y, Niu J, Wang W. Photolysis of enrofloxacin in aqueous systems under simulated sunlight irradiation: kinetics, mechanism and toxicity of photolysis products. *Chemosphere*, 2011; 85:892-897.
45. Yuan F, Hu Chun, Hu X, Wei D, Chen Y, Q J. Photodegradation and toxicity changes of antibiotics in UV and UV/H₂O₂ process. *J. Hazard. Mater.*, 2011; 185:1256-1263.
46. Balcioglu IA, Otker M. Pre-treatment of antibiotic formulation wastewater by O₃, O₃/H₂O₂, and O₃/UV processes. *J. Environ. Eng. Sci.*, 2004; 28:325-331.
47. Robinson A A, Belden JB, Lydy MJ. Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environ Toxicol Chem.* 2005 Feb;24(2):423-30.
48. Santoke H, Song W, Cooper WJ, Greaves J, Miller GE. Free-radical-induced oxidative and reductive degradation of fluoroquinolones pharmaceutical: kinetic studies and degradation mechanism. *J Phys Chem A.* 2009 Jul 9;113(27):7846-51. doi: 10.1021/jp9029453.
49. Petrovic M, Radjenovic J, Barcelo D. Advanced oxidation process (AOPs) applied for wastewater and drinking water treatment. Elimination of pharmaceuticals. *Holistic Approach to Environment* 1, 2011; 2:63-74, 2011.
50. Wang P, He Y-L, Haung C-H. Oxidation of fluoroquinolones antibiotics and structurally related amines by chlorine dioxide: reaction kinetics, product and pathway evaluation. *Water Res.* 2010 Dec;44(20):5989-98. doi: 10.1016/j.watres.2010.07.053
51. Wetzstein HG, Shemmer N, Karl W. Degradation of the fluoroquinolone enrofloxacin by the brown rot fungus *Gloeophyllum striatum*: identification of metabolites. *Appl Environ. Microb.*, 1997; 63:4272-4281.
52. Wetzstein HG, Stadler M, Tichy H, Dalhoff A, Karl W. Degradation of ciprofloxacin by basidiomycetes and identification of metabolites G generated by the brown rot fungus *Gloeophyllum striatum*. *Appl Environ Microbiol.* 1999 Apr; 65(4): 1556–1563.
53. Zhang H, Huang C-H. Adsorption and oxidation of fluoroquinolone antibacterial agents and structurally related amines with goethite. *Chemosphere.* 2007 Jan; 66(8):1502-12.
54. Sturini M, Speltini A, Maraschi F, Profumo A, Pretali L, Fasani E, Albini A. Photochemical degradation of marbofloxacin and enrofloxacin in natural waters. *Environ. Sci. Technol.*, 2010; 44: 4564-4569.

ЕДИНОЕ ЗДОРОВЬЕ: ЗАГРЯЗНЕНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ АНТИМИКРОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

В.В. Трохимчук¹, А. Салманов¹, О.М. Вернер¹, О.А. Лугач²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
г. Киев, Украина

² Государственная служба Украины по вопросам безопасности пищевых продуктов и защиты
потребителей, г. Киев, Украина

Реферат

В течение последних десятилетий большое количество лекарств было обнаружено на поверхности различных объектов внешней среды, в том числе почве и воде. Такое загрязнение вызывается бытовыми канализационными стоками, сельскохозяйственными животными, больницами и фармацевтическими предприятиями. Типичные примеры таких загрязнителей – это мощные антибиотики, применяемые в медицине человека и в ветеринарии. Наличие антибиотиков в среде может создавать серьезную угрозу для экосистемы и здоровья людей в результате потребления во всем мире. Даже в низких экологических концентрациях антибиотики стимулируют бактериальную резистентность. Последствия присутствия антибиотиков в окружающей среде не совсем осознаются, но известно, что они токсичны для растений и водных организмов. Примерно 85% антимикробных препаратов, могут быть удалены за счет традиционного удобрения растений сточными водами, но удаленные фракции антибиотиков часто аккумулируются в иле, который иногда используют как удобрение, что означает дополнительное попадание в окружающую среду. Удаление антимикробных препаратов путем биологической очистки является неэффективным, и существуют убеждения, что только технологии усиленного окисления способны уничтожить загрязнители, которые появляются.

Ключевые слова: антимикробные препараты, фторхинолоны, отходы, загрязнение окружающей среды.

ONE HEALTH: ENVIRONMENTAL CONTAMINATION BY ANTIMICROBIALS

V.V. Trokhymchuk¹, A.G. Salmanov¹, O.M. Verner¹, O.O. Lugach²

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² State service of Ukraine on food safety and consumer protection, Kyiv, Ukraine

Abstract

Over the past few decades, a high number of pharmaceuticals have been detected in surface, ground and drinking waters. This contamination comes from domestic sewage, livestock, hospitals and chemical-pharmaceutical industries. Typical examples of these pollutants are the antimicrobials – powerful antibiotics used in human and veterinary medicine. The presence of antimicrobials in the environment can pose a serious threat to the ecosystem and to human health due to their high consumption globally. Even at low environmental concentrations, antibiotics stimulate bacterial resistance. The consequences of the presence of fluoroquinolones in the environment are not fully understood, but are known to be toxic to plants and aquatic organisms. Approximately 85% of the antimicrobials present in influents can be removed by conventional wastewater treatment plants, but the removed fraction is frequently accumulated in the sludge, which is sometimes used as fertilizer, representing an additional input route into the environment. The removal of antimicrobials by biological treatment is ineffective, and it is believed that only advanced oxidation technologies are able to destroy these emerging pollutants.

Key words: Antimicrobials, resistance, fluoroquinolones, waste, environmental contamination.

Citation: Trokhymchuk VV, Salmanov AG, Verner OM, Lugach OO. One Health: environmental contamination by antimicrobials. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018 Jun-Sept; 2-3 (4):50-65. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.2-3.18.05> [In Ukrainian].

Адреса для листування

Проф. Салманов Айдын Гурбанович,
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
вул. Дорогожицька, 9,
04112, м. Київ, Україна,
Тел./факс. +38 044 205 49 67
Тел. моб.: +38 066 799 76 31
E-mail: mozsago@gmail.com

Інформація про авторів

Трохимчук В.В. – д. фарм. н., професор,
декан медико-профілактичного та
фармацевтичного факультету Національної
медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, Київ, Україна
E-mail: decanmpp@ukr.net

Салманов А.Г. – д.мед.н., професор, завідувач
кафедри мікробіології, епідеміології та
інфекційного контролю Національної медичної
академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
E-mail: mozsago@gmail.com

Вернер О.М. – к. мед. н., доцент кафедри
мікробіології, епідеміології та інфекційного
контролю, начальник навчального відділу
Національної медичної академії післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика
E-mail: mozsago@gmail.com

Лугач О.О. – головний спеціаліст Державної
служби України з питань безпечності харчових
продуктів та захисту споживачів.
E-mail: lugach@ukr.net

Address for correspondence

Prof. Aidyn Salmanov,
Shupyk National Medical Academy
of postgraduate education,
Str. Dorohozhytska, 9,
04112, Kyiv, Ukraine,
Tel./fax +38 (044) 205 49 67
E-mail: mozsago@gmail.com

About the authors

Viktor Trokhymchuk – Dr. Sc. (Pharmacy),
Full Professor, Dean of Medical and Prophylactic,
Pharmaceutical Faculty (MPPF) of Shupyk National
Medical Academy of Postgraduate Education,
Kyiv, Ukraine
E-mail: decanmpp@ukr.net

Aidyn Salmanov – MD. Professor, Chair
of the Department of Microbiology, Epidemiology
and Infection Control of Shupyk National Medical
Academy of postgraduate education, Ukraine
E-mail: mozsago@gmail.com

Olga Verner – MD, PhD, Associate Professor
of the Department of Microbiology, Epidemiology
and Infection Control, Head
of the Educational Department of Shupyk National
Medical Academy of Postgraduate Education
E-mail: mozsago@gmail.com

Olga Lugach – Chief Specialist of
State service of Ukraine on food safety
and consumer protection.
E-mail: lugach@ukr.net

Стаття надійшла 10.05.2018 р
Прийнята до друку 29.05.2018 р.

Received 10.05.2018
Accepted 29.05.2018