

УДК 556.047

## ОСОБЕННОСТИ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ КОМПОНЕНТАМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

© 2014 г. Г.М. Баренбойм<sup>1</sup>, М.А. Чиганова<sup>1</sup>, И.В. Березовская<sup>2</sup><sup>1</sup> Институт водных проблем Российской академии наук, Москва<sup>2</sup> ОАО «Всероссийский центр по безопасности биологически активных веществ»,  
г. Старая Купавна

**Ключевые слова:** лекарственное загрязнение вод, биологическая активность, фармакологическая активность, расчеты «структура-активность», ксенобиотики.



Г.М. Баренбойм



М.А. Чиганова



И.В. Березовская

Представлен обзор о лекарственном загрязнении вод в различных странах. Приведены оригинальные данные о загрязнении водных объектов – источников водоснабжения Москвы компонентами лекарственных средств и метаболитами лекарственных веществ. Предложено применение расчетных технологий типа «структура-активность» для прогноза побочного действия лекарств и фармакологической активности других органических ксенобиотиков. Рекомендованы некоторые пути снижения лекарственного загрязнения.

Фармацевтический рынок России входит в десятку крупнейших фармрынков мира: в 2013 г. его объем составил 32,7 млрд долл. в ценах конечного потребления (на 13,57 % больше, чем в 2012 г.). Затраты на покупку лекарств на одного человека в 2012 г. составили 140 долл. в год, что в 3 раза меньше среднеевропейского уровня и в 5 раз меньше потребления в США.

В России принята Стратегия развития фармацевтической промышленности, которая предполагает увеличение доли продукции отечественного производства на внутреннем рынке до 50 % в стоимостном выражении

Водное хозяйство России № 3, 2014

# Водное хозяйство России

к 2020 году [1]. По прогнозам продажи лекарственных препаратов в России к 2020 г. составят порядка 45,1 млрд долларов.

Все эти данные, включая прогнозные, свидетельствуют о том, что опасность лекарственного загрязнения окружающей среды будет неуклонно расти, если не будут предприняты специальные меры по ее снижению.

### Распространение лекарственного загрязнения вод в мире

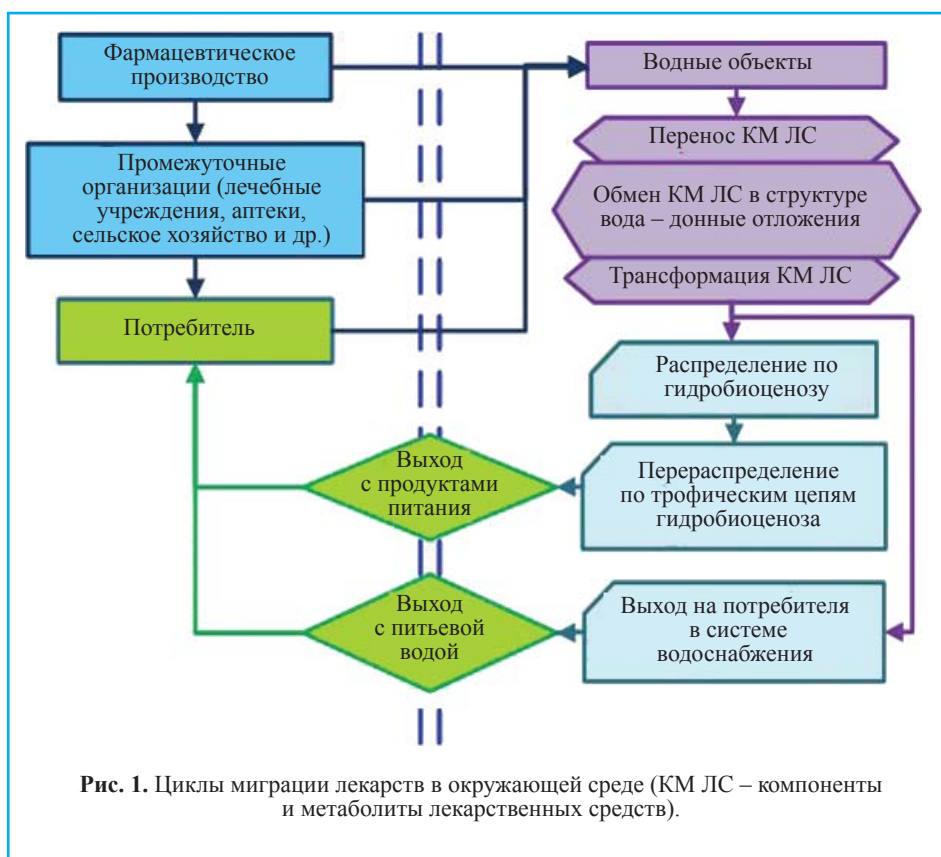
Резкий скачок в развитии аналитических методов исследования, в частности, высокочувствительной и высокоселективной хроматографии и масс-спектрометрии, позволил определять лекарственные средства в пробах в следовых количествах. В середине 1990-х гг. во многих странах начались исследования по обнаружению лекарств в водной среде [2]. В табл. 1 представлены наиболее часто встречающиеся в поверхностных водах классы лекарств [2].

Среди основных источников лекарственного загрязнения можно выделить следующие: население; фармацевтическое производство; научно-исследовательские организации, связанные с разработкой новых лекарств; учебные заведения медицинского и фармакологического профиля;

**Таблица 1.** Некоторые классы лекарственных средств и индивидуальные лекарственные вещества, обнаруженные в водных объектах различных стран [2]

Классы лекарственных средств	Названия лекарственных веществ	Концентрация, нг/л	Страна	Названия лекарственных веществ	Концентрация, нг/л	Страна
Антибиотики	Ципрофлоксацин	79,6–119,2	Португалия	Эритромицин	137	Южная Корея
	Триметоприм	24 (0,25)	Сербия	Сульфаметоксазол	402 (0,25)	Италия
Гормоны	17β-эстрадиол	0,6–1,0 (0,5)	Япония	Эстрон	18 (0,2)	Китай
	Эстриол	0,3	Италия	17α-этинилэстрадиол	73 (1)	США
Нестероидные противовоспалительные средства	Напроксен	22,4 (0,5)	Китай	Кетопрофен	<26	Словения
	Диклофенак	20–60	Бразилия	Индометацин	<1–33,5	Южная Корея
Антидепрессанты	Сертралин	0,84–2,4	Канада	Циталопрам	3,4–11,5	Канада
	Флуоксетин	0,42–1,3 (0,5)	Канада	Норфлуоксетин	0,77 (0,5)	США
Противоэпилептические средства	Карбамазепин	8–130 (0,5)	Сербия	Карбамазепин-10,11-эпоксид	<52	Франция

*Примечание:* в скобках даны известные значения максимально допустимого остаточного уровня (MRL), утвержденные US EPA [3].



лечебно-профилактические учреждения; социальные учреждения (учреждения длительного ухода за больными людьми и инвалидами, дома ребенка, дома для престарелых, хосписы и др.); аптеки и оптовые аптечные склады; сельское хозяйство; ветеринарные клиники; другие возможные источники загрязнения.

Отечественный обзор данных по лекарственному загрязнению вод представлен в [4].

Весь путь миграции лекарственных средств как компонентов загрязнения природных вод суши можно разбить на несколько этапов (рис. 1). Первый этап включает миграцию от производства лекарственного вещества к потребителю. Второй – миграцию лекарств внутри живых организмов с формированием метаболитов и остаточного количества исходных веществ. Третий – миграцию лекарств и их метаболитов, попавших в воду, внутри водного объекта. Четвертый – миграцию лекарственных веществ, их метаболитов и вторичных продуктов физико-химического происхождения к потребителю через питьевую воду.

### Методические подходы к идентификации, определению содержания и оценке биологической активности компонентов лекарственных средств, их метаболитов и других ксенобиотиков

*Аналитические исследования: идентификация и определение содержания компонентов лекарственных средств*

Наиболее часто при идентификации и определении содержания органических соединений в пробах воды используют хроматографию, хромато-масс-спектрометрию и (или) методы оптической спектроскопии (см., например, [1]). Идентификацию химических соединений проводят путем сопоставления экспериментальных и библиотечных спектров или путем специального обсчета экспериментальных данных. После определения структуры вещества его принадлежность к лекарствам и их метаболитам устанавливается по специализированным базам данных. В экспериментальной части данной работы использовали газовый хроматограф HP 7890 с масс-селективным детектором HP 5975С.

Одной из ключевых задач при анализе ксенобиотического, в т. ч. лекарственного, загрязнения вод вышеперечисленными методами является пробоподготовка. Применительно к лекарственным веществам, учитывая их разнообразие, как правило, доминируют технологии пробоподготовки и последующего анализа, привязанные к выявлению определенных веществ или химических классов (см., например, [5]). При определении большого числа веществ, в частности лекарств, включая априори неизвестные, необходимы скрининговые методы пробоподготовки и анализа, что уменьшает специфичность анализа проб и снижает чувствительность анализа.

Для скрининга была создана методика определения ксенобиотиков в пробах воды и донных отложений, условно названная универсальной и включающая две ветви пробоподготовки (для неполярных и полярных соединений) [6]. Апробирована также методика определения индивидуальных лекарственных веществ при наличии стандарта искомого вещества (на примере ампициллина, флуоксетина и ципрофлоксацина).

В целом выбор оптимальных методов и инструментов хроматографии и масс-спектрометрии является сложной задачей, учитывая многообразие лекарственных веществ, которые могут присутствовать в воде. Поэтому один из перспективных путей поиска лекарств – ранжирование их по региональному потреблению, затем по опасности и последующий поиск по заданному списку.

*Модельные исследования: расчетные методы выявления фармакологических и токсикологических видов биологической активности*

У многих лекарственных веществ в ходе клинического применения обнаруживаются токсические свойства, которые не были выявлены в доклинических

ких и клинических исследованиях. Подтверждением этого является смертность больных в результате неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственное средство. Так, например, во Франции в 1997 г. НПР, наблюдавшиеся у 1 317 650 больных, привели к летальному исходу у 1,4 % [7].

Для метаболитов, генерируемых гидробиотой, а также для вторичных продуктов, возникающих в воде в результате физических и химических превращений лекарственных веществ, вообще не предусмотрено проведение каких-либо токсикологических исследований. Кроме того, в воде могут содержаться ксенобиотики, не используемые в медицине, но обладающие фармакологическими активностями.

Одним из методов оценки побочных токсических свойств является расчетный прогноз биологической активности веществ на основании знания их химической структуры с использованием обучающей выборки. Такой метод реализован в компьютерной программе PASS [8], разработанной преимущественно для конструирования новых лекарств. В наших работах программа PASS, определяющая 4000 видов биологической активности по обучающей выборке из более чем 250 000 лекарственных препаратов и биологически активных соединений, была использована для прогноза биологической активности органических ксенобиотиков, загрязняющих воду, включая лекарства [9]. Программа позволяет прогнозировать фармакологическую активность даже у тех соединений, которые никогда не использовались в медицине («квазифармакологическая активность»). Через такую активность можно спрогнозировать биологическую мишень действия соединения.

Оценить биологическую активность можно по схожести структур «ближайших соседей», определение которых позволяет «облачный» расчет. Если для «ближайших соседей» известны их токсические свойства, можно дать приближенные качественные характеристики опасности исходного соединения. Одной из программ, основанных на таком принципе, является система Skoal [10]. Авторами работы [11] в рамках системы Skoal были определены ближайшие соседи дибутилфталата (CAS#84-74-2;  $C_{16}H_{22}O_4$ ) – одного из ксенобиотиков, обнаруженных в источниках питьевого водоснабжения Москвы. Дибутилфталат условно был принят за соединение, токсические свойства которого неизвестны. Было выявлено 5 ближайших соседей, один из них – 2-(3-этилгексоксикарбонил) бензойная кислота (CAS#106636-64-0;  $C_{16}H_{22}O_4$ ), токсические свойства которой, выявленные по представленным в Интернете сведениям, близки к аналогичным свойствам дибутилфталата, согласно тем же источникам.

Расчетные технологии позволяют также определять синергическое действие соединений, обнаруживаемых в одной пробе. Такую информационную технологию реализует программа «Микрокосм» [12]. По нашему предложе-

нию, ее авторами проведен расчет действия на сердце виртуальной смеси двух лекарственных веществ (циклотетрадекан и октадеканол), обнаруженных в природных водах. Расчет показал, что смесь этих препаратов обладает умеренной кардиостимулирующей активностью, т. е. в данной смеси наблюдается выраженный положительный синергетический эффект – неактивный октадеканол усиливает кардиостимулирующее действие циклотетрадекана.

### **Исследования ксенобиотического, включая лекарственное, загрязнения источников водоснабжения Москвы**

Исследования ксенобиотического, включая лекарственное, загрязнения вод проводили на четырех водозаборах станций водоподготовки (Восточной, Западной, Рублевской и Северной), шести водохранилищах (Иваньковское, Истринское, Клязьминское, Можайское, Озернинское, Рузское и Учинское), трех реках (Москва, Истра и Руза).

По результатам исследования за период 2009–2013 гг. обнаружено 170 органических соединений, причем для подавляющего количества веществ (более 85 %) нормативно не установлены значения ПДК. Из всех обнаруженных соединений выявлено 49 действующих веществ лекарственных средств, 11 вспомогательных веществ лекарственных форм, 43 метаболита известных лекарственных веществ и 5 соединений, входящих в состав витаминных комплексов и биологически активных добавок.

Среди обнаруженных лекарственных веществ выявлены соединения, проявляющие антибактериальную активность (например, ампициллин, тетрациклин, уротропин, ципрофлоксацин и др.). Такие соединения могут повышать устойчивость патогенных микроорганизмов в воде и в организме. В табл. 2 представлены некоторые обнаруженные лекарства и их фармакологическое действие.

Концентрации лекарственных веществ, обнаруженных в источниках питьевого водоснабжения Москвы – от микрограмм до наногамм на литр. Среднее значение аналога ПДК в США для лекарственных веществ в питьевой воде – единицы наногамм [3]. Действие таких малых концентраций и малых доз на живой организм – отдельное направление токсикологии и фармакологии (см., например, [13]).

В литературе приведены примеры наблюдения негативного влияния лекарственных веществ на объекты гидробиоты, в том числе и в сверхмалых концентрациях [2, 3]. При длительном воздействии лекарственного загрязнения вод на микроорганизмы может развиваться бактериальная устойчивость с дальнейшим появлением перекрестной резистентности к различным антибиотикам [14]. В свою очередь, разнообразные гормоны способны вызывать нарушения репродуктивной функции у гидробиоты, а также менять половое соотношение в популяции [15].

Таблица 2. Некоторые обнаруженные лекарственные вещества

Название: фирменное (один из синонимов)/химическое	Фармакологическое действие	Концентрация, мг/л	Место обнаружения
Ампициллин / [2S-[2альфа,5альфа,6бета(S*)]-6-[(Аминофенилацетил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (натриевая соль)	Антибактериальное широкого спектра (антибиотик)	0,000005*	Иваньковское водохранилище
N-бутил-бензолсульфамид	Противогрибковое, лечение рака простаты	0,026	р. Москва
Кофеин / 1,3,7-Триметилксантин (натрия бензоат)	Психостимулирующее, аналептическое	0,026	р. Москва
		0,027*	Иваньковское водохранилище
Диклофенак / 2-[(2,6-Дихлорфенил)амино]бензолуксусная кислота (натриевая соль)	Противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее	0,00019	сточные воды г. Истра (р. Истра)
		0,00035	сточные воды г. Дмитрова (канал им. Москвы)
		0,000025	Иваньковское водохранилище
12-метилтетрадекановая кислота	Противоопухолевое	0,038*	Иваньковское водохранилище
Тетрациклин / [4S-(4альфа,4а альфа,5а альфа,6бета,12а альфа)]-4-(Диметиламино)-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-2-нафтацен-карбоксамид (гидрохлорид)	Антибактериальное (антибиотик)	0,00662	Истринское водохранилище
9-октадеценовая кислота	Желчегонное	0,069	Сточные воды г. Дмитрова (канал им. Москвы)

Примечание: \* – в случае пробы донных отложений (отмечены \*) концентрация в мкг/г.

Все обнаруженные лекарственные вещества были дополнительно прочитаны в программе PASS с целью прогноза побочных, пока не выявленных видов токсической активности. Прогноз показал возможность появления таких видов активности.

Кроме того, среди обнаруженных органических соединений были выявлены метаболиты исходных субстратов, которые, в свою очередь, являются субстанциями известных лекарственных средств (табл. 3).

Использование программы PASS позволило выявить те соединения, у которых прогнозируется фармакологическая активность, но которые используются в медицине («квазилекарства»). Возможную биологическую

Таблица 3. Некоторые обнаруженные метаболиты известных лекарственных средств

Обнаруженный метаболит и его лекарственная активность	Субстрат	Фармакологическое действие субстрата	Место обнаружения метаболита
Гексадекановая кислота (противоопухолевое, агонист апоптоза)	Эйкозапентаеновая кислота	Противоастматическое, антидиабетическое, антигипертензивное, антитромботическое	р. Москва
Октадеканол (противогрибковое)	Эдельфосин	Противоопухолевое	р. Москва
Мочевина (антисептик, дерматологическое, мочегонное)	Амобарбитал	Противоэпилептическое средство, снотворное	Иваньковское водохранилище
Сквален/сквалан (антиканцерогенное, антимикробное, фунгицидное средство)	Линолевая кислота	Дерматологическое	Истринское водохранилище, Иваньковское водохранилище

мишень действия таких соединений также можно смоделировать по прогнозируемой фармактивности.

Из всего массива обнаруженных органических ксенобиотиков удалось выбрать те, которые проявляют особо опасные токсические свойства – канцерогенность, мутагенность, эмбриотоксичность и т. д. Опасные свойства, присущие конкретному соединению, были нанесены на точки обнаружения данных соединений в водном объекте, что составило новый вид тематических карт – экотоксикологический. Пример такой карты представлен на рис. 2 (в скобках обозначено количество обнаруженных в данном месте соединений с указанным видом активности). Такая карта может быть воспроизведена и в терминах фармакологических активностей обнаруживаемых компонентов лекарственных средств.

#### Рекомендации по снижению поступления лекарственных средств в водную среду

В связи с тем, что лекарственное загрязнение окружающей среды – новая и растущая экологическая угроза человеку и биоте в глобальном масштабе, требуется принятие незамедлительных мер по снижению экологических рисков. В различных странах уже приняты специальные нормативные документы правовой и иных форм. В России аналогичная инициатива пока отсутствует.

Принятие нормативных документов, включая правовые, должно стать генеральным направлением деятельности по снижению экологических





рисков, связанных с лекарственным загрязнением вод. Реализация законодательных задач, как правило, требует немало времени. Поэтому, учитывая уже существующее лекарственное загрязнение вод, необходимо срочно развивать системы мониторинга водных объектов – источников питьевого водоснабжения и водоемов рыбохозяйственного значения применительно к оценкам содержания и биологической опасности ксенобиотиков с фармакологической активностью, а также к выявлению основных антропогенных источников ксенобиотической, включая лекарственную, нагрузки (каталогизация, экологическая паспортизация, картографирование).

Альтернативой региональным или межрегиональным аналитическим центрам на базе существующих лабораторий, снабженных соответствующим оборудованием и квалифицированными специалистами, могут стать многофункциональные мобильные аналитические центры, способные осуществлять периодический контроль водных объектов в различных регионах или в рамках различных бассейновых водных управлений. Подобные ана-

литические центры комплексного мониторинга и управления экологическими рисками уже действуют в США и Канаде, разрабатываются в ЕС.

В перечень первоочередных мер необходимо также включить совершенствование технологий водоподготовки применительно к лекарственному загрязнению питьевых вод.

В научном плане следует развивать исследования по действию низких концентраций компонентов лекарственных средств и их метаболитов на гидробиоту и человека, совершенствовать методы определения компонентов лекарственного загрязнения при наногаммовых концентрациях на фоне присутствия в пробе большого количества иных ксенобиотиков, исследовать лекарственное загрязнение источников питьевого водоснабжения крупных городов.

### Заключение

Поверхностные воды суши, в т. ч. и те, что служат источниками питьевого водоснабжения, интенсивно загрязняются компонентами лекарственных средств. При этом доказано, что компоненты лекарственных средств могут негативно влиять на гидробиоту, предполагается их воздействие на человека через питьевую воду и пищевые продукты водного хозяйства.

В работе представлена оригинальная технология обнаружения лекарственного загрязнения вод и выявления ксенобиотиков с прогнозируемой фармакологической активностью, не являющихся лекарствами. В ходе исследований, проведенных на водохранилищах и реках, входящих в систему водоснабжения Москвы, выявлено их лекарственное загрязнение, определен его компонентный состав, установлено наличие фармакологической активности у ряда других обнаруженных ксенобиотиков, не используемых в медицине. По итогам исследования предложен комплекс рекомендаций, направленных на снижение экологических рисков, связанных с лекарственным загрязнением природных вод.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года. Экспертная площадка открытого обсуждения. Режим доступа: <http://www.pharma2020.ru/>.
2. Santos L., Araujo A., Fachini A. et al. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment // J. of Hazardous Materials. 2010. 175. P. 45–95.
3. Snyder S., Lue-Hing C., Cotruvo J. et al. Pharmaceuticals in the water environment. NACWA. 34 p.
4. Баренбойм Г.М., Чиганова М.А. Загрязнение поверхностных и сточных вод лекарственными препаратами // Вода: химия и экология. 2012. № 10. С. 40–46.

5. *Fatta D., Nikolaou A., Achilleos A. et al.* Analytical methods for tracing pharmaceutical residues in water and wastewater // *Trends in Analytical Chemistry*. 2007. Vol. 26, 6. P. 515–533.
6. *Баренбойм Г.М., Чиганова М.А., Аксенов А.В.* Оценка биологической опасности органических ксенобиотиков // *Методы оценки соответствия*. 2011. № 7. С. 28–33.
7. *Березовская И.В.* Система оценки безопасности фармакологических веществ // *Лечебное дело*. 2006. № 4. С. 18–23.
8. *Филлимонов Д.А., Поройков В.В.* Прогноз спектра биологической активности органических соединений // *Российский хим. журнал*. 2006. Т. L. № 2. С. 66–75.
9. *Данилов-Данильян В.И., Храменков С.В., Поройков В.В., Чиганова М.А., Козлов М.Н., Филлимонов Д.А., Баренбойм Г.М.* Новые методы оценки биологической активности ксенобиотиков в водных объектах // *Методы анализа и контроля качества воды: Мат-лы конф. М.: Науч. совет РАН по аналит. химии, Эколого-аналитическая организация «Экоаналитика», Ин-т геохимии и аналит. химии имени В.И. Вернадского РАН, 2012. С. 5.*
10. *Skoal*. МераЛабс. Режим доступа: <http://www.meralabs.com/skoal-ru/>.
11. *Пономаренко А.А., Мальков Ю.А., Логвинов А.А., Крылов В.В.* Структура со свойствами тесного мира для решения задачи поиска ближайшего соседа в метрическом пространстве // *Вестник Нижегородского ун-та им. Н.И. Лобачевского*. 2012. № 5. С. 409–415.
12. *Васильев П.М., Спасов А.А.* Языки фрагментарного кодирования структуры соединений для компьютерного прогноза биологической активности // *Российский хим. журнал*. 2006. Т. L. № 2. С. 108–127.
13. *Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л.* Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // *Хим. физика*. 2003. Т. 22. № 2. С. 21–40.
14. *Супотницкий М. В.* Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий // *Биопрепараты*. 2011. № 2 (42). С. 4–44.
15. *Christen V., Hickmann S., Rechenberg B., Fent K.* Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action // *Aquatic Toxicology*. 2010. 96. P. 167–181.

**Сведения об авторах:**

Баренбойм Григорий Матвеевич, д-р физ.-мат. наук, профессор, главный научный сотрудник, ФГБУН «Институт водных проблем Российской академии наук», 119333, Москва, ул. Губкина, д. 3; e-mail: [gbarenboim@gmail.com](mailto:gbarenboim@gmail.com)

Чиганова Мария Алексеевна, канд. геогр. наук, младший научный сотрудник, ФГБУН «Институт водных проблем Российской академии наук», 119333, Москва, ул. Губкина, д. 3; e-mail: [mblshok@mail.ru](mailto:mblshok@mail.ru)

Березовская Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом лекарственной безопасности ОАО «Всероссийский центр по безопасности биологически активных веществ» (ВНЦ БАВ), 142450, Московская обл., г. Старая Купавна, ул. Кирова, 23; e-mail: [vnc@pc-club.ru](mailto:vnc@pc-club.ru)