

С.Е. Тулегенова, Р.Р. Бейсенова

*Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан
(E-mail: symbat.udeshova@mail.ru)*

Балдырлардың дротавериннің әсеріне сезімталдылығы

Қазіргі таңда адамзат түрлі фармацевтикалық өнімдерді қажеттіліктеріне байланысты күнделікті өмірде пайдаланып, су көздеріне шығарып жатыр. Дәрі-дәрмектердің адам ағзасына тигізетін теріс әсерінен бөлек, олардың дұрыс емес жолмен жойылуы, қоршаған ортаға ретсіз төгілуі экожүйелер мен су биотасына зиянын келтіруі мүмкін. Қазақстанда қоршаған ортаның фармацевтикалық ластануы басқа шет елдермен салыстырғанда жете зерттелмеген. Зерттеу нәтижелерінде анықталғандай Қазақстанда басым түрде кездесетін фармацевтикалық қосындыларға экотоксикологиялық зерттеулер жүргізу қажет. Мақалада дәрілік препараттардың қолдану деңгейі мен қоршаған ортадағы фармацевтикалық қалдықтардың су биотасының өкілі *Chlorella species* тигізетін әсері зерттелді. Зерттеу нысаны ретінде дротаверин гидрохлоридті алдық, себебі дротаверин Қазақстанда басым түрде кездесетін қосындылардың біріне кіреді. Препараттың 1–100 мг/л аралығында концентрацияларының әсері анықталды. Бақылау тобымен дротаверин гидрохлоридтің өсу жылдамдығын салыстыратын болсақ, жеті есеге дейін төмендеп кеткен. Дротаверин гидрохлоридтің ең жоғарғы концентрациясы *Chlorella sp.*-тің өсу қарқынын төмендетіп, өсудің $99,7 \pm 0,13$ % тежелуіне алып келді.

Кілт сөздер: сандық анықтау, дротаверин, *Chlorella sp.*, өсу жылдамдығы, өсу ингибициясы, фармацевтикалық қалдықтар, ағынды су, қоректі орта, экоплютант, белсенді дәрілік қосындылар.

Kipicne

Соңғы екі мыңжылдықта су сапасы өзгеріп, адам денсаулығына теріс әсерін тигізетін болғандықтан кей жерлерде суды түрлі мақсаттарда пайдалануға тыйым салынып жатыр. Бұл нашарлау су бассейндерінің деңгейінде әлеуметтік-экономикалық дамуымен байланысты. Шалғай жерлерге ластанушылардың атмосфералық жолмен ауысуы адам қолы жете бермейтін жерлердің ластануына әкеліп отыр [1].

Ортағасырлық есептерде адам іс-әрекетінің өнімдерінің дұрыс жолмен жойылмауы болашақта судың ластануы еселеп кететінін көрсеткен. Қазіргі уақытта әлем бойынша адам іс-әрекетінің өнімдерімен ластанбаған су орталары жоққа шақ. Ағынды сулармен ауыл шаруашылық өнімдері пестицидтер мен тыңайтқыштар төгіледі. Сондай-ақ оларға дренажды арықтар мен кәріздерден де сулар төгіледі [2].

Кезінде дамыған елдерде судың ластануы өңделмеген ағынды сулардың төгілуінен болып жатыр. Өкінішке орай, дамушы елдер өздерінің негізгі ластанушы көздерін бақылаудан шет қалуда. Әрекеттердің нәтижесі ретінде дамушы елдерде қоршаған ортаның жағдайы күн санап нашарлап келеді [3]. Әлем бойынша фармацевтикалық өндірістің күрт дамуы медициналық препараттардың қалдықтарының өсуіне алып келіп отыр. Көптеген дамушы елдерде фармацевтикалық қалдықтарды қайта өңдеу мәселесі өзекті болып тұр [4].

Көптеген микробты агенттер, элементтер мен химиялық қосылыстар судың қатты ластануына алып келуі мүмкін. Сондай ластанушы экоплютанттардың бірі ретінде фармацевтикалық препараттарды айта аламыз. Қоршаған ортада соның ішінде су ортасында кездесетін дәрілік препараттар жайлы мәліметтер бар [5]. Су нысандарының фармацевтикалық ластануы адам мен гидробиотаға кейбір теріс әсерлерін тигізеді. Қоршаған ортаның фармацевтикалық ластануы дәрі-дәрмектерді пайдаланудың өсуімен тығыз байланысты. ХХІ ғасырдың басында қоршаған орта бойынша Еуропа агенттігі (ЕЕА) фармацевтикалық субстанциялардың міндетті әрекетті қажет ететін қоршаған орта үшін жаңа мәселе екенін белгіледі [6]. Соңғы әлемдік баяндамада 713 дәрілік заттардың экологияға әсері зерттеліп, нәтижелері жайлы ақпарат берілген болатын. Зерттеу соңында 631 дәрілік заттың концентрациясы шекті рұқсат етілген концентрациядан асып кеткені дәлелденген [7]. Қазіргі кезде әлем бойынша 4000 белсенді дәрілік қосындылар тіркелген. Қазақстан бойынша су ортасында басым түрде кездесетін 12 белсенді дәрілік қосынды бар. Қоршаған ортада фармацевтикалық қалдықтардың кездесуі экожүйе құрылымы мен қызметіне кері әсерін тигізеді [8].

Су экожүйесіндегі метаболиттердің химиялық реакциялары әлі де толық ашылмаған. Дәрі-дәрмектер бастапқыда жоғары биологиялық белсенділікпен дамытылатындығын және әдетте

қоршаған ортада жоғары тұрақтылыққа ие екенін есте ұстаған жөн. Көптеген жағдайда олар биологиялық тұрғыдан бөлінбейтіндіктен, дәрілік компоненттердің және олардың метаболиттерінің төмен концентрациясы ағзада жиналуы мүмкін [9]. Сонымен қатар, дәрі-дәрмектер жануарлардың ұлпаларында биоконцентрленіп, жинақталу ықтималдығы жоғары [10]. Қазақстанда дәрі-дәрмектер фармацевтикалық лақтаушылар ретінде қарастырылмайды және қоршаған ортаны қорғау ұйымдарымен қадағаланбайды. Сондықтан қазіргі таңда дәрі-дәрмектердің түрлі су организмдеріне әсерін зерттеу маңызды болып табылады.

Материалдар мен зерттеу әдістері

Зерттеу жұмыстары OECD 201 әдісі негізінде жүргізілді: тұщы су балдырлары мен цианобактериялардың ингибициялық тесті [11]. Зерттеу нысаны ретінде бір жасушалы *Chlorella sp.* қолданылды. Ал зерттеу нысаны — эколопютант ретінде дротаверин гидрохлорид алынды. Дротаверин папаверинмен байланысқан спазмолитикалық препарат болып табылады. Дротаверин антихолинергетикалық әсері жоқ, фосфодиэстераза 4-тің селективті ингибиторы болып табылады [12]. Қазақстанның су ортасында басым түрде кездесетін дәрілік препарат — дротаверин гидрохлорид су биотасына теріс әсерін тигізуі мүмкін. Сондықтан міндетті түрде экотоксикологиялық зерттеу жүргізілуі қажет. Дротаверин гидрохлоридтің еріткіші ретінде 96 % этил спирті қолданылды.

Балдырларға дротаверин гидрохлоридтің әсерін бағалау үшін үш ретті қайталаумен жүргізілетін үш түрлі концентрацияда (1, 10, 100 мг/л) ерітінділер жасалынды. Ерітінділердің рН зерттеудің басында және соңында өлшенген мәндері 1-кестеде берілген. Ерітіндідегі *Chlorella sp.* оптикалық тығыздығы мен биомассасы өлшенді. Тәжірибе барысында барлық ерітінділер жарықтандырылған жарық камерада ұсталынды.

1 - кесте

Тәжірибе барысында ерітінділердің рН мәні

Концентрация	0 сағат	72 сағат
Бақылау тобы	3,89	3,69
1 мг/л	5,57	5,45
10 мг/л	5,39	5,48
100 мг/л	5,18	5,09

Қоректік орта ретінде минералды орта Тамия қолданылды. Ортаның құрамы 2-кестеде көрсетілген.

2 - кесте

Қоректік орта ретінде пайдаланылған минералды орта Тамия

Реактивтер	Масса, г/л
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

Балдырлардың саны мен биомассасы тәжірибе басында және тәжірибе соңында есептелінді. Балдырлар санына есептеулер Горяев камерасымен микроскоп астында жасалынды. Балдыр биомассасының өсу қарқыны келесі формула бойынша есептелді (1) [11]:

$$\mu_{i-j} = \frac{\ln X_j - \ln X_i}{t}, \quad (1)$$

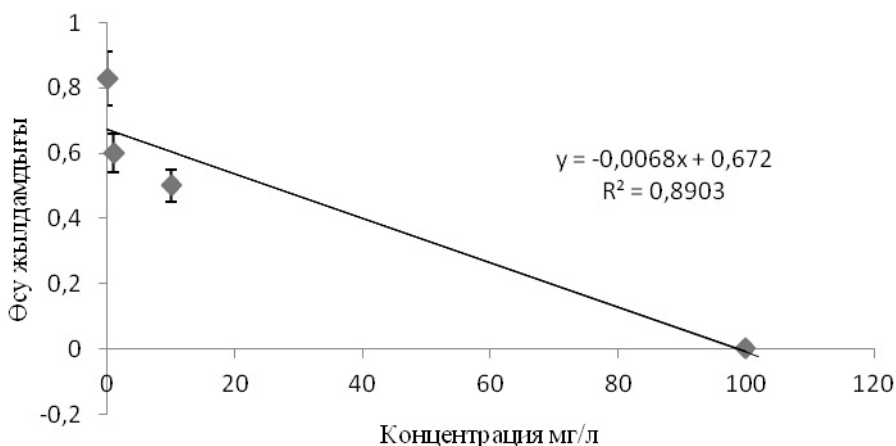
мұндағы, μ_{i-j} — i -ден j -ге дейінгі орташа нақты жылдамдық; X_i — i уақыты кезінде бақылау және сынақ ыдыстарындағы балдырлар биомассасы; X_j — j уақыты кезінде бақылау және сынақ ыдыстарындағы балдырлар биомассасы; t — i -ден j -ге дейінгі уақыт аралығы.

Балдыр биомассасының өсу жылдамдығын есептеу үшін төмендегі теңдеуді қолдандық (2) [11]:

$$\%I_r = \frac{(\mu c - \mu t)}{\mu c} \cdot 100, \quad (2)$$

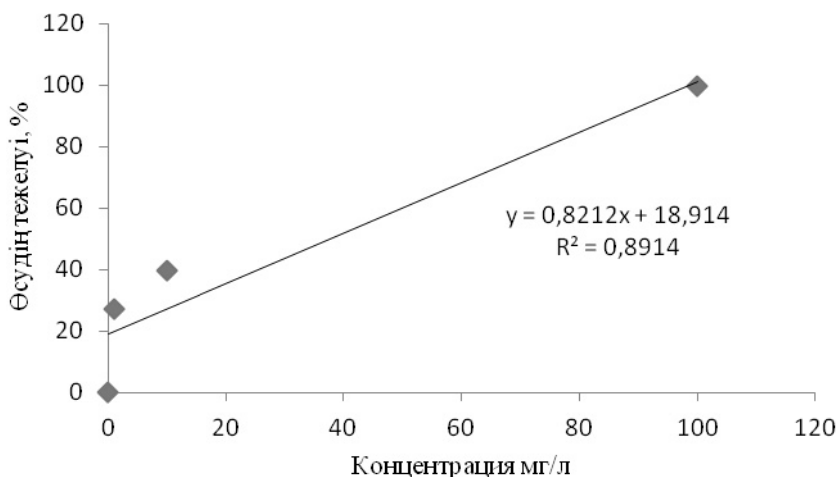
мұндағы, I_r — *Chlorella sp.* орташа өсу қарқыны кезіндегі тежелу пайызы; μc — бақылау тобындағы μ орташа нақты қарқыны үшін орташа мәні; μt — сынақ тобындағы μ орташа нақты қарқыны үшін орташа мәні.

1-ші суретте балдырларға дротаверин гидрохлоридтің әр түрлі концентрациясымен әсер еткендегі өсу жылдамдығы көрсетілген. Зерттеу жұмыстары 72 сағат ішінде жүргізілді. Зерттеудің бірінші күнінен бастап дротаверин гидрохлорид *Chlorella sp.* жасушаларына өз әсерін тигізе бастағаны көрінеді. Бақылау тобының өсу жылдамдығы $0,84 \pm 0,02$, бірінші сынақ тобының өсу жылдамдығы $0,06 \pm 0,03$, екінші сынақ тобының өсу жылдамдығы $0,05 \pm 0,02$, үшінші сынақ тобының өсу жылдамдығы $0,002 \pm 0,03$ болды.



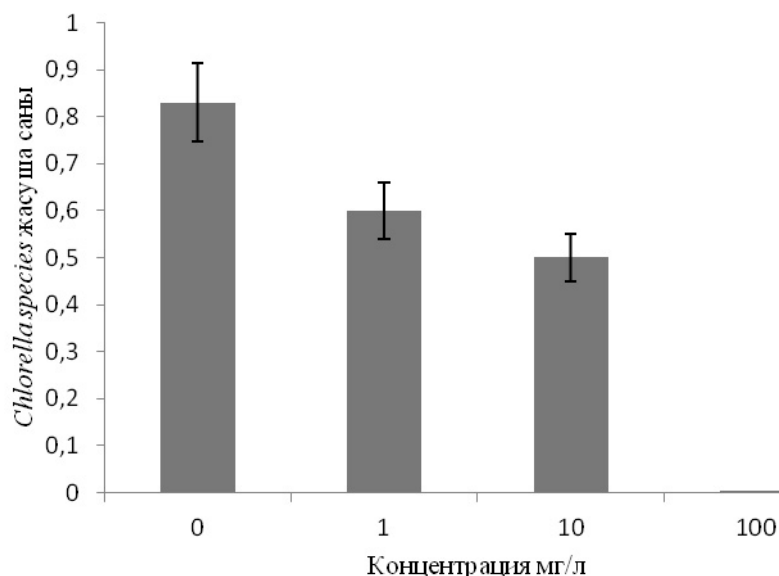
1-сурет. *Chlorella sp.* дротаверин гидрохлоридпен әсер ету кезіндегі өсу жылдамдығы

2-ші суретте құрамында дротаверин гидрохлориді бар ерітінділерде *Chlorella sp.* жасушаларының күрт төмендеуі көрсетілген. Бірінші сынақ тобында өсудің тежелуі $27,39 \pm 0,4$ %, екінші сынақ тобында өсудің тежелуі $39,72 \pm 0,11$ %, үшінші сынақ тобында өсудің тежелуі $99,7 \pm 0,13$ % байқалды.



2-сурет. *Chlorella sp.* дротаверин гидрохлоридпен әсер ету кезіндегі өсудің тежелуі

Дротаверин гидрохлоридтің су биотасының өкілі *Chlorella sp.* жасушалар санының көбеюіне кері әсерін тигізіп, *Chlorella sp.* биомассаның азаюына әкелді.



3-сурет. *Chlorella sp.* жасушалар санының зерттеуде алынған 3 түрлі концентрацияның бақылау тобымен салыстырмасы

3-ші суретте *Chlorella sp.* жасушаларының зерттеуде алынған 3 түрлі концентрацияның бақылау тобымен салыстырмалы графигі көрсетілген. Бақылау тобымен 100 мг/л концентрациялы ерітіндідегі балдырдың жасушалар саны жеті есеге азайған.

Нәтижелер мен талқылау

Дротаверин гидрохлорид зерттеу жұмысының 24 және 72 сағаттан кейін балдырларға өз әсерін тигізді. Ерітіндідегі *Chlorella sp.* жасушаларын есептеп, олардың өсу жылдамдығын анықтадық. Үшінші сынақ тобының өсу жылдамдығын бақылау тобымен салыстырғанда $0,002 \pm 0,03 \text{ к}^{-1}$ кеміген. Зерттеу жұмысын қорытындылай келе, зерттеу нысаны болған дротаверин гидрохлорид су биотасының өкілі *Chlorella sp.* жасушаларының өсу қарқынын бұзды. Зерттеу барысында *Chlorella sp.* жасушаларының өсуінің тежелуі $99,7 \pm 0,13 \%$ болды. Бұл тәжірибеден алынған мәліметтер Қазақстанда басым түрде кездесетін фармацевтикалық қосындылардың қоршаған ортаға, оның ішінде су биотасының өкілдеріне тікелей теріс әсерін тигізетіні дәлелденді.

Әдебиеттер тізімі

- 1 Boxall, A. (2004). The environmental side effects of medication. *European Molecular Biology Organization*, 5, 12, 1110–1116.
- 2 Porsbring, T., Blanck, H., Tjellström, H., & Backhaus, T. (2009). Toxicity of the pharmaceutical clotrimazole to marine microalgal communities. *Aquatic Toxicology*, 91, 3, 203–211.
- 3 Swan, G., Cuthbert, R., Quevedo, M., Green, R., Pain, D., & Bartels, P. (2006). Toxicity of diclofenac to gyps vultures. *Biology Letters*, 279–282.
- 4 Daughton, C., & Ternes, T. (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives*, 6, 107, 907–938.
- 5 Schulte-Oehlmann, U., Oetken, M., Bachmann, J., & Oehlmann, J. (2004). Effects of Ethinyloestradiol and Methyltestosterone in Prosobranch Snails. *Pharmaceuticals in the Environment*, 233–246.
- 6 Kuster, A. (2010). Environmental risk assessment of pharmaceuticals — experiences and perspectives. *Pharmaceuticals in the environment*, 18–19.
- 7 Beek, T., Weber, F.A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., & Hein, A. (2016). Pharmaceuticals in the environment — global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35, 823–835.
- 8 Aubakirova, B.N., Beisenova, R.R., & Boxall, A. (2017). Prioritization of pharmaceuticals based on risks to the aquatic environments in Kazakhstan. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 5, 832–839.
- 9 Williams, R. (2008). *Human Pharmaceuticals: Assessing the impacts on aquatic ecosystems*.
- 10 Fent, K., Weston, A., & Caminada, D. (2005). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 76, 122–159.
- 11 The Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD guidelines for the testing of chemicals Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test No 201. [www.oecd.org](http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/1946914.pdf) Retrieved from <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/1946914.pdf>

С.Е. Тулегенова, Р.Р. Бейсенова

Чувствительность водорослей к воздействию дротаверина

Сегодня люди в своей повседневной жизни используют различные фармацевтические продукты, отходы которых выводятся в водные источники. Помимо вредного воздействия лекарственных средств на организм человека, их неправильное удаление, хроническое загрязнение окружающей среды может нанести ущерб экосистеме и водной биоте. В Казахстане фармацевтическое загрязнение окружающей среды не изучено, по сравнению с другими зарубежными странами. Экоотоксикологические исследования фармацевтических добавок, которые наиболее часто встречаются в Казахстане, необходимы. В статье рассмотрен уровень использования лекарственных средств и изучено влияние фармацевтических отходов в окружающей среде на водную биоту репрезентативных *Chlorella species*. В качестве объекта нашего исследования использован гидрохлорид дротаверина, так как он является одним из наиболее часто встречающихся соединений в Казахстане. Определено влияние препарата в концентрациях 1–100 мг/л. Показатели гидрохлорида дротаверина по сравнению с контрольной группой снизились в семь раз. Самая высокая концентрация гидрохлорида дротаверина привела к снижению темпа роста *Chlorella sp.*, что сказалось на ингибции роста на $99,7 \pm 0,13$ %.

Ключевые слова: количественное определение, дротаверин гидрохлорид, *Chlorella sp.*, скорость роста, ингибция роста, фармацевтические отходы, сточные воды, питательная среда, экополлютант, активные фармацевтические ингредиенты.

S.E. Tulegenova, R.R. Beisenova

The sensitivity of algae to the exposure of drotaverine

Today, people use various pharmaceutical products in their daily lives and are released to water sources. In addition to the harmful effects of drugs on the human body, their improper removal, chronic environmental pollution can harm ecosystems and aquatic biota. In Kazakhstan, pharmaceutical environmental pollution has not been studied, compared with other foreign countries. Ecotoxicological studies of pharmaceutical additives, which are most often found in Kazakhstan, are necessary in the research results. This article discusses the level of drug use and the environmental impact of pharmaceutical wastes on the aquatic biota of representative *Chlorella species*. As an object of our study, we purchased drotaverine hydrochloride, as drotaverine is one of the most common compounds in Kazakhstan. The effect of the drug in concentrations of 1–100 mg/l was studied. Drotaverin hydrochloride compared with the control group decreased by seven times. The highest concentration of drotaverine hydrochloride led to a decrease in the growth rate of *Chlorella sp.*, which led to a growth inhibition of 99.7 ± 0.13 %.

Keywords: quantitative determination, drotaverine hydrochloride, *Chlorella sp.*, growth rate, growth inhibition, pharmaceutical waste, wastewater, growth medium, environmental, active pharmaceutical ingredients.