

Применение спектрофотометрического метода для обнаружения антибиотика цефотаксим в модельном растворе

© 2024. А. А. Абрамова, к. т. н., доцент, А. М. Батуева, магистрант, Е. В. Грахова, ст. преподаватель, М. Ю. Дягелев, к. т. н., доцент, В. Г. Исаков, д. т. н., профессор, А. М. Непогодин, ст. преподаватель, Ижевский государственный технический университет им. М.Т. Калашникова, 426069, Россия, г. Ижевск, ул. Студенческая, д. 7, e-mail: m.yu.dyagelev@istu.ru

Количество исследований по выявлению антибиотиков в городских сточных водах, в поверхностных водоёмах с каждым годом становится всё больше, так как возникновение устойчивости микроорганизмов к антибиотикам является одной из актуальнейших проблем здравоохранения. В данной статье представлены результаты работы по определению антибиотика цефотаксим в модельных растворах с помощью спектрофотометрического метода. В нескольких сериях опытов были установлены минимальные концентрации цефотаксима в модельных растворах, которые можно выявить с помощью спектрофотометра ПЭ-5400 УФ; установлен пик оптической плотности в ультрафиолетовом диапазоне при длине волны 300 нм; зафиксировано смещение спектра поглощения с 300 на 280 нм в пробах модельного раствора при увеличении времени хранения раствора; установлена особенность цефотаксима – увеличение пика оптической плотности в пробах при смещении pH в кислую среду, особенно при значениях pH от 0,2 до 2,0, и уменьшение пика оптической плотности с минимальными значениями при pH от 6,0 до 6,4 в диапазоне длин волн от 280 до 300 нм. Подробно рассмотрено воздействие добавляемых в модельный раствор цефотаксима ионов металлов и представлены результаты двух серий опытов, в которых за счёт изменения соотношений концентраций цефотаксима и ионов металлов определена возможность образования комплексных соединений с ионами Al^{3+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} . При увеличивающейся концентрации ионов металлов происходит также рост оптической плотности в образцах с ионами Zn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} ; в модельных растворах с ионами Al^{3+} и Fe^{3+} изменения оптической плотности не наблюдалось. Полученные значения величин оптической плотности и спектров поглощения модельного раствора цефотаксима можно использовать при разработке методики обнаружения антибиотиков в разных средах, в том числе и в городских сточных водах.

Ключевые слова: сточные воды, антибиотики, спектроскопия, очистка стоков, микрозагрязнители, ионы металлов, комплексные соединения.

Application of spectrophotometric method for antibiotic Cefotaxime detection in a model solution

© 2024. А. А. Abramova ORCID: 0000-0003-0868-9626,
А. М. Batueva ORCID: 0000-0003-2553-1417, Е. В. Grachova ORCID: 0000-0002-6344-6320,
М. Yu. Dyagelev ORCID: 0000-0002-4949-2646, В. Г. Isakov ORCID: 0000-0002-9816-7700,
А. М. Nepogodin ORCID: 0000-0002-5491-0160,
Kalashnikov Izhevsk state technical University,
7, Studencheskaya, Izhevsk, Russia, 426069,
e-mail: m.yu.dyagelev@istu.ru

The number of studies on the detection of antibiotics in urban wastewater and in surface waterbodies is increasing every year, as the increase of antibiotic-resistance of microorganisms is one of the most urgent public health problems. This paper presents the results of study on the detection of the antibiotic Cefotaxime (CFX) in model solutions using the spectrophotometric method. In several series of experiments we determined the minimal CFX concentrations in the model solutions, which can be detected with the spectrophotometer PE-5400 UV. The optical density peak in the ultraviolet range at 300 nm is established. The shift of absorption spectrum from 300 to 280 nm in the model solution samples with increasing storage time of the solution was fixed. We determined the CFX peculiarities: increase of optical density peak in samples at pH shift to acidic medium, especially at pH values from 0.2 to 2.0 as well as reduction of the optical density peak with minimum pH values from 6.0 to 6.4 in the wavelength range from 280 to 300 nm. The effect of metal ions added to the model solution of CFX is considered in detail. The results of two series of experiments are presented,

in which the possibility of complex compounds with Al^{3+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} formation was determined by changing the concentration ratios of CFX and metal ions. There was an increase in optical density in samples with Zn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} with increasing in metal ions content. In model solutions with Al^{3+} and Fe^{3+} there was no change in optical density. The obtained values of optical density and absorption spectra of CFX model solution can be used when developing methods of antibiotic detection in various media, including urban wastewater.

Keywords: wastewater, antibiotics, spectroscopy, wastewater treatment, micropollutants, metal ions, complex compounds.

В настоящее время присутствие фармацевтических соединений и их метаболитов, считающихся новыми органическими микрозагрязнителями, в водной среде вызывает серьёзную озабоченность во всём мире [1, 2]. Основная причина, объясняющая появление фармацевтических препаратов в водах, заключается в их широком потреблении и неполном удалении на городских очистных сооружениях, поэтому остатки препаратов попадают в поверхностные, грунтовые, морские воды и влияют в дальнейшем на их качество [3–7]. В первую очередь, присутствие большого количества фармацевтических загрязнителей в воде, особенно антибиотиков, подвергает опасности непатогенное микробное сообщество. Поскольку антибиотики являются активными химическими веществами, даже при незначительной концентрации они могут разрушить присутствующие в среде микробные сообщества, однако, если некоторые представители сообщества выживут, их генетический состав может измениться и вырабатывается устойчивость к присутствующим в среде антибиотикам [8–12]. Всемирная организация здравоохранения сообщила об устойчивости к противомикробным препаратам как о серьёзной проблеме общественного здравоохранения, которая, как ожидается, к 2050 г. будет ежегодно уносить около 10 млн жизней [8].

Согласно литературным данным, лекарственное загрязнение водной среды через бытовые сточные воды является основным и может достигать 90% от всего поступления лекарственных средств в окружающую среду [13]. Поступление лекарств в бытовые сточные воды чаще всего зависит от доли выведения лекарств из организма человека через естественные выделения (моча, пот, кал), которая варьирует в широком диапазоне (рис. 1). Данные исследований [13, 14] показывают, что тетрациклины, пенициллины, фторхинолоны и бета-блокаторы (за исключением пропранолола и бетаксолола) выводятся практически без изменений, тогда как анальгетики и противовоспалительные препараты интенсивно метаболизируются, хотя процентные уровни

экскреции для большинства метаболитов неизвестны.

Следует отметить, что при попадании в городскую систему водоотведения лекарственные препараты, в том числе антибиотики, подвергаются воздействию ряда факторов, таких как температура, pH среды, время пребывания и др., а также взаимодействию с компонентами стоков. В данном ключе интересной становится оценка вероятности взаимодействия антибиотиков с отдельными компонентами, например, с ионами металлов с образованием комплексных соединений, что может в свою очередь усложнить методику и процесс обнаружения антибиотиков.

Для ограничения объекта исследования авторами статьи был проведён обзор опубликованных материалов о типах и видах назначаемых антибиотиков и их выявлении в сточных водах. Проведённый анализ показал, что одним из часто назначаемых препаратов особенно в последние несколько лет по данным [15] является цефалоспорин, который как разновидность антибактериального средства, обладающего спектральной активностью и высокой эффективностью, сыграл важную роль у тяжёлобольных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Стоит также отметить, что наиболее часто обнаруживаемый в сточных водах антибиотик цефалоспориновой группы – это цефотаксим (табл. 1). Частоту его обнаружения можно объяснить тем, что цефотаксим (CFX) относится к одной из самых важных и представительных групп среди современных антибиотиков – цефалоспоринов третьего поколения. Резистентность к этому антибиотику в клинически значимой концентрации имеет важное клиническое значение из-за растущего числа резистентных бактерий, несущих гены β -лактамаз расширенного спектра, которые часто связаны с множественной лекарственной устойчивостью и широко распространены в окружающей среде [15].

Однако, в работах [15–21] авторами проводится количественная оценка препаратов и не уделяется должного внимания возможности образования комплексных соединений указанных антибиотиков с присутствующими

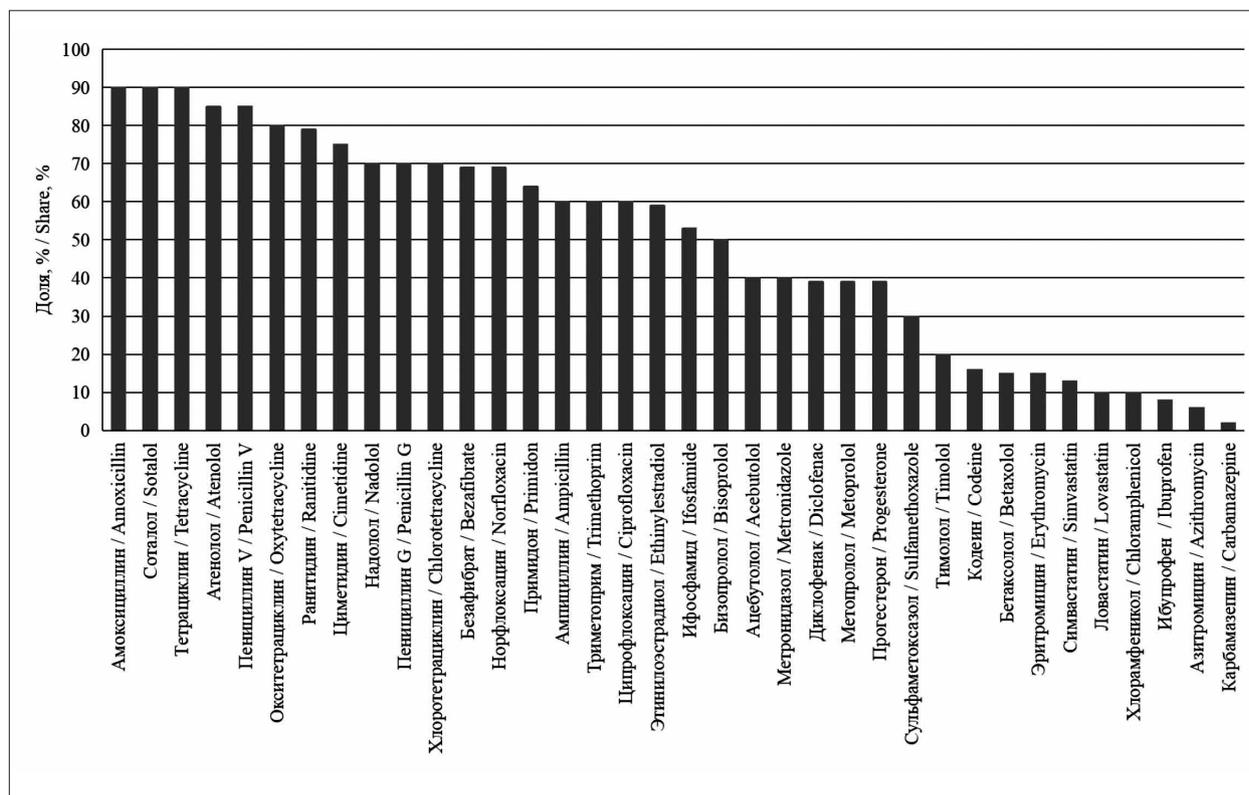


Рис. 1. Доля выведения (%) некоторых лекарственных препаратов из организма человека (по данным [14])

Fig. 1. Selected pharmaceuticals' excretion rates (%) in humans (according to [14])

Таблица 1 / Table 1

Содержание антибиотиков цефалоспориновой группы в сточных водах в разных странах
Detected concentrations of cephalosporin group antibiotics in wastewater in different countries

| Вид Type | Концентрация (нг/дм ³) Concentration (ng/dm ³) | | Источник стоков Effluent source | Страна Country | Источник Reference |
|--------------------------|---|-------------------------------------|---|--------------------|-----------------------|
| | неочищенные стоки raw sewage | очищенные стоки treated effluent | | | |
| Цефазолин Cefazolin | 94,72–146,58 | 14,58–24,79 | городские / больничные urban / hospital | Испания Spain | [16] |
| Цефепим Cefepime | 5180 | – | больничные hospital | Бразилия Brazil | [17] |
| Цефепим Cefepime | 8520 | – | больничные hospital | Румыния Romania | [18] |
| Цефиксим Cefixime | – | 49,85–422,1 | городские urban | Иран Iran | [19] |
| Цефотаксим Cefotaxime | 252,83–363,53 | 207,87–223,36 | городские / больничные urban / hospital | Испания Spain | [16] |
| Цефотаксим Cefotaxime | 143,69–240,38 | 43 | больничные hospital | Вьетнам Vietnam | [20] |
| Цефотаксим Cefotaxime | – | 10–119 | промышленные industrial | Вьетнам Vietnam | [20] |

Примечание: прочерк в таблице обозначает отсутствие данных.
Note: A dash in the table indicates no data.

в стоках ионами металлов (Me^+), что естественным образом будет снижать итоговое содержание препарата в стоках.

Полученные данные дадут возможность масштабировать методику для оценки загрязнённости сточных и поверхностных вод другими лекарственными препаратами, в первую очередь, на территории России, так как в отечественной литературе присутствует лишь несколько результатов – это работы [5, 22, 23], в которых приводятся данные о содержании в отдельных водоёмах России таких лекарственных препаратов как N-бутил-бензолсульфамид (0,026 мг/дм³), 12-метатетрадекановая кислота (0,038 мг/дм³), бета-ситостерол (0,005 мг/дм³), диклофенак (0,000025–0,00035 мг/дм³), ампициллин (0,000005 мг/дм³), тетрациклин (0,00662 мг/дм³). Нами не обнаружено полноценных результатов исследований, подтверждающих или опровергающих присутствие фармацевтических препаратов, в первую очередь, антибиотиков, в большинстве водоёмов регионов России, а также в сточных водах, что позволяет говорить об актуальности данного направления исследований.

Целью данной работы стало определение возможности обнаружения с помощью спектрофотометрии антибиотика цефотаксима (CFX) в модельных растворах при изменении pH, увеличении времени хранения раствора и оценка возможности образования комплексных соединений данного антибиотика с ионами металлов.

Материалы и методы исследований

В качестве основного метода исследований был выбран спектрофотометрический метод, который по сравнению с другими методами, такими как высокоэффективная, ультравысокоэффективная жидкостная и газовая хроматография [24], более доступен для большинства лабораторий биохимического анализа на очистных сооружениях сточных вод (ОССВ).

Экспериментальные исследования проводили на спектрофотометре ПЭ-5400 УФ (пределы измерения от 190 до 1000 нм, предел допускаемой абсолютной погрешности измерения по длине волны ± 2 нм, предел допускаемой абсолютной погрешности при измерении спектральных коэффициентов направленного пропускания в диапазоне от 315 до 1000 нм $\Delta T = \pm 0,5\%$ согласно Паспорта прибора [26]), с помощью которого была проведена оценка:

- возможности обнаружения минимальных концентраций CFX в модельных растворах;
- поведения CFX в модельном растворе в зависимости от времени его хранения;
- влияния pH среды на определение CFX в модельных растворах;
- влияния Me^+ на образование комплексных соединений с CFX.

Для каждой серии опытов готовился модельный раствор из дистиллированной воды и CFX с концентрацией последнего 2,094 мкг/дм³, что в несколько раз больше обнаруженных значений в сточных водах (табл. 1), однако, при проведении опытов с минимальной концентрацией антибиотика в модельном растворе возростала приборная ошибка. Минимальная концентрация CFX в модельных растворах, которую получалось выявить с помощью спектрофотометра ПЭ-5400 УФ, составила 250 нг/дм³.

Для достижения задач исследований был проведён расчёт времени достижения стоков от потребителей до ОССВ в г. Ижевске. По полученным данным расчётное время движения стоков составило от нескольких часов до нескольких суток. Для оценки возможности изменения (окисления) CFX в течение расчётного времени движения стоков по сетям водоотведения модельный раствор с антибиотиком хранился в закрытой ёмкости при 18 °С (среднегодовая температура стоков в г. Ижевске) в течение 2 суток, после чего были проведены повторные измерения на спектрофотометре.

Для оценки изменения оптической плотности CFX при разных значениях кислотности (pH от 0,2 до 11,9), в ёмкости с раствором CFX добавляли растворы NaOH (0,1 н и 0,001 н) и H₂SO₄ (0,05 н и 0,005 н). Значение pH измеряли с помощью портативного pH-метра.

Возможность образования комплексных соединений CFX с Me^+ оценивалась с помощью добавления готовых стандартных растворов ионов металлов в модельный раствор. Для исследований использовались стандартные растворы ионов Fe³⁺, Al³⁺, Zn²⁺, Cu²⁺, Pb²⁺, которые встречаются в составе городских сточных вод [25]. Концентрация ионов в стандартных растворах составляла 2 мкг/дм³, при этом были проведены опыты с разным соотношением концентрации CFX и Me^+ . В одной серии опытов концентрация CFX была выше, и итоговое соотношение составило CFX: Me^+ – 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, в другой серии опытов наоборот, в модельный раствор добавляли готовые стандартные растворы Me^+ при постоянном значении концентрации CFX до достижения указанных соотношений.

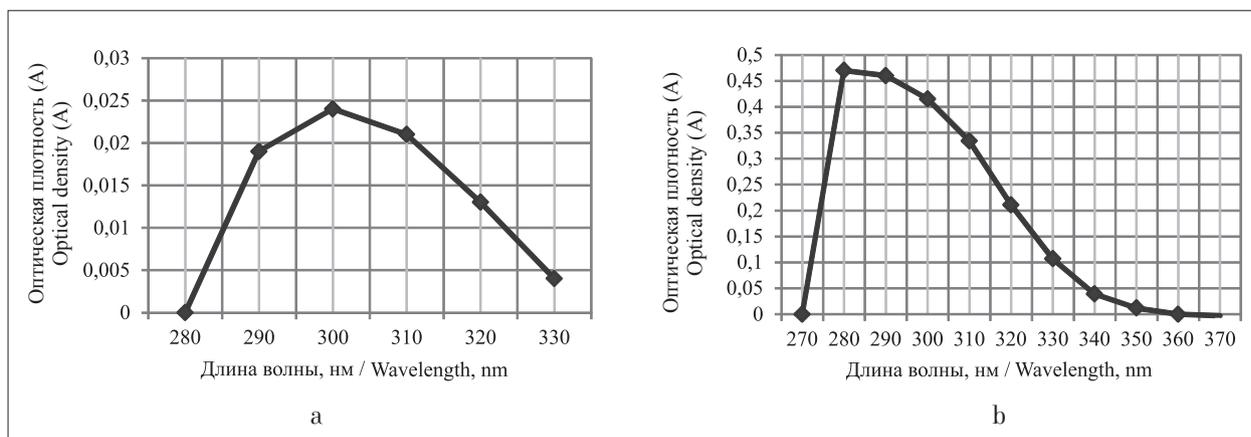


Рис. 2. Зависимость оптической плотности от изменения длины волны (нм):

а – в свежеприготовленном модельном растворе антибиотика,

б – в модельном растворе антибиотика через 48 ч

Fig. 2. Optical density's dependence on wavelength (nm):

a – in a freshly prepared model antibiotic solution, b – in a model antibiotic solution after 48 hours

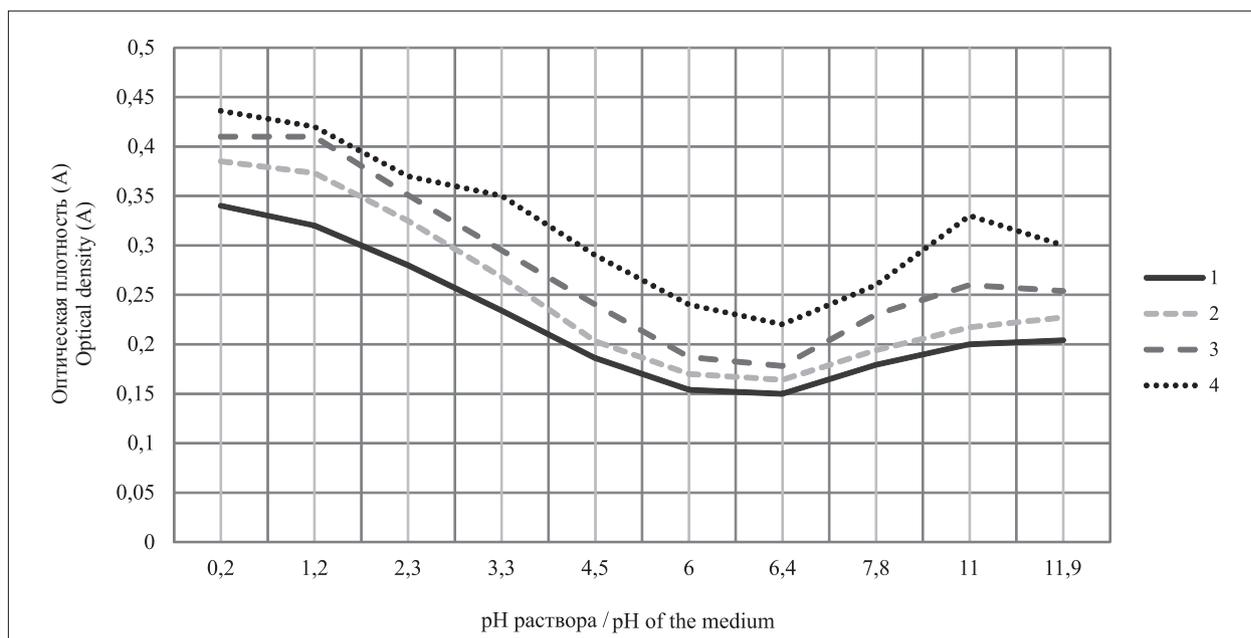


Рис. 3. Зависимость оптической плотности от pH среды: 1) λ 300 нм; 2) λ 290 нм; 3) λ 285 нм; 4) λ 280 нм / Fig. 3. Optical density's dependence on pH of the medium: 1) λ 300 nm; 2) λ 290 nm; 3) λ 285 nm; 4) λ 280 nm

Результаты и обсуждение

После установки пределов обнаружения CFX в модельных растворах для работы со спектрофотометром ПЭ-5400 УФ, была установлена длина волны, которой соответствовало максимальное значение оптической плотности (A) для опытного образца модельного раствора с концентрацией CFX 2,094 мкг/дм³ – 300 нм (см. рис. 2а). Пунктиром показан доверительный интервал измерения оптической плотности, рассчитанный по формуле [26]:

$$\Delta A = 0,43 \cdot \Delta T \cdot 10^{A-2}$$

Измерение максимальной оптической плотности было проведено повторно после выдерживания модельного раствора антибиотика в закрытой ёмкости при 18 °С. Измерения показали, что хранение модельного раствора антибиотика более двух суток приводит к смещению основного максимума поглощения с 300 до 280 нм (рис. 2b), выходящее за пределы доверительного интервала измерения длины волны и оптической плотности раствора. Данное смещение спектра может быть вызвано образованием нескольких форм антибиотика в растворе, что привело к незначительным изменениям спектральных характеристик его водного раствора.

Для определения влияния рН среды на обнаружение цефотаксима в модельных растворах была проведена серия опытов по определению оптической плотности поглощения при разных значениях рН среды (рис. 3). Длина волны спектрофотометра была установлена в диапазоне от 280 до 300 нм, так как предыдущие результаты измерений показали, что для исследуемого антибиотика максимум поглощения находится в указанном диапазоне.

Анализ полученных зависимостей показывает, что оптическая плотность антибиотика в модельном растворе при рН от 6,0 до 6,4 стремится к минимальному значению, предположительно из-за особенностей его химического строения, характерного для данного амфотерного типа антибиотиков.

В водном растворе цефотаксим в зависимости от рН среды диссоциирует с образованием либо катиона, либо биполярного иона, либо аниона. В результате измерений было установлено, что перераспределение ионных форм антибиотика CFX в исследуемом водном растворе проявляется в спектральных характеристиках при изменении величины рН. Положение основного максимума поглощения ($\lambda = 280$ нм) фиксировалось в кислой среде в диапазоне значений рН раствора от 0,2 до 2,0. Увеличение рН до 6,0 приводило к появлению в растворе катионов антибиотика, что отражалось в уменьшении интенсивности оптической плотности А.

Увеличение рН до 11,9 приводило к незначительному увеличению оптической плотности А. В области значений рН от 4,0 до 8,0 спад максимума поглощения, предположительно, был обусловлен присутствием в растворе преимущественно молекулярной формы CFX. Появление в растворе катионов CFX при изменении рН от 0,2 до 2,0 и анионов при рН больше 10,0 отмечалось на спектре увеличением его интенсивности оптической плотности А.

Исследование вероятности взаимодействия CFX в модельном растворе с Me^+ и возможности образования с ними комплексных соединений проходило в две серии: в первой серии опытов измерение спектров проводили в пробах с постоянной концентрацией CFX и увеличивающимся содержанием Me^+ , во второй серии повышалась концентрация CFX. Таким образом, была попытка установить взаимосвязь между соотношением CFX и Me^+ , и вероятностью образования комплексных соединений. Все опыты проводились на спектрофотометре ПЭ-5400 УФ с установленной длиной волны 290 нм.

Анализ полученных данных первой серии показывает, что при увеличивающейся концентрации Me^+ происходит также рост оптической плотности в образцах, где использовались ионы Zn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , однако в модельных растворах с ионами Al^{3+} и Fe^{3+} изменения оптической плотности не наблюдалось (рис. 4). Поэтому были проведены дополнительные

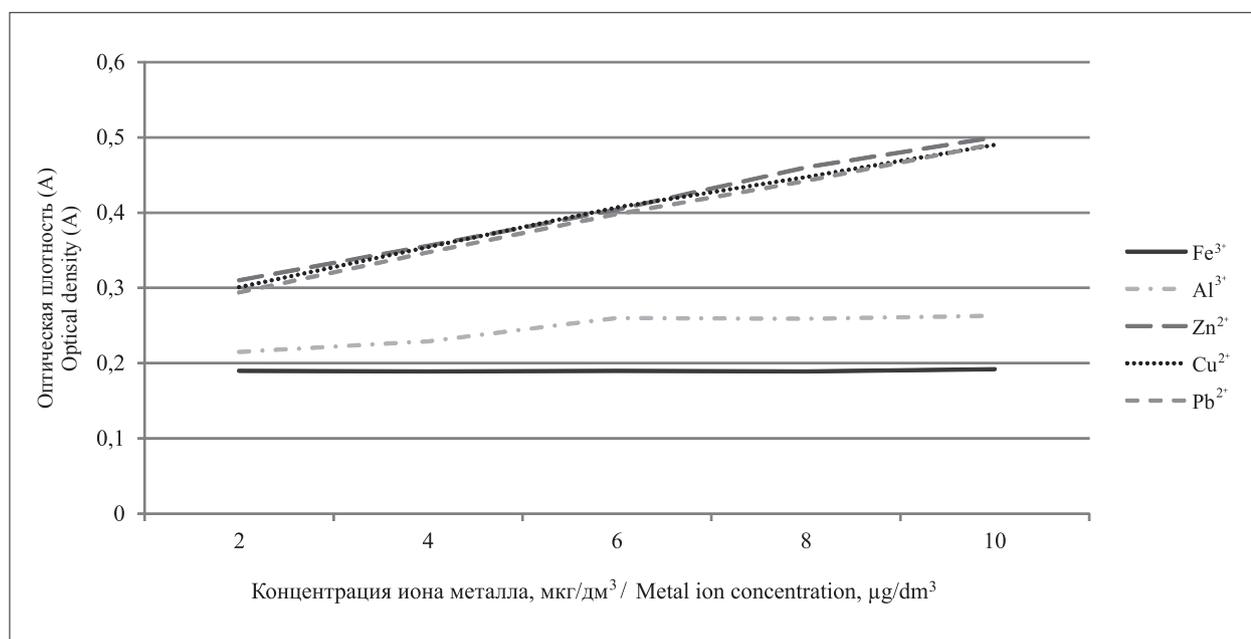


Рис. 4. Зависимость оптической плотности от изменения концентрации Me^+ (мкг/дм³) в модельном растворе с CFX / Fig. 4. Optical density's dependence on metal ion concentration ($\mu\text{g}/\text{dm}^3$) in the model solution with CFX

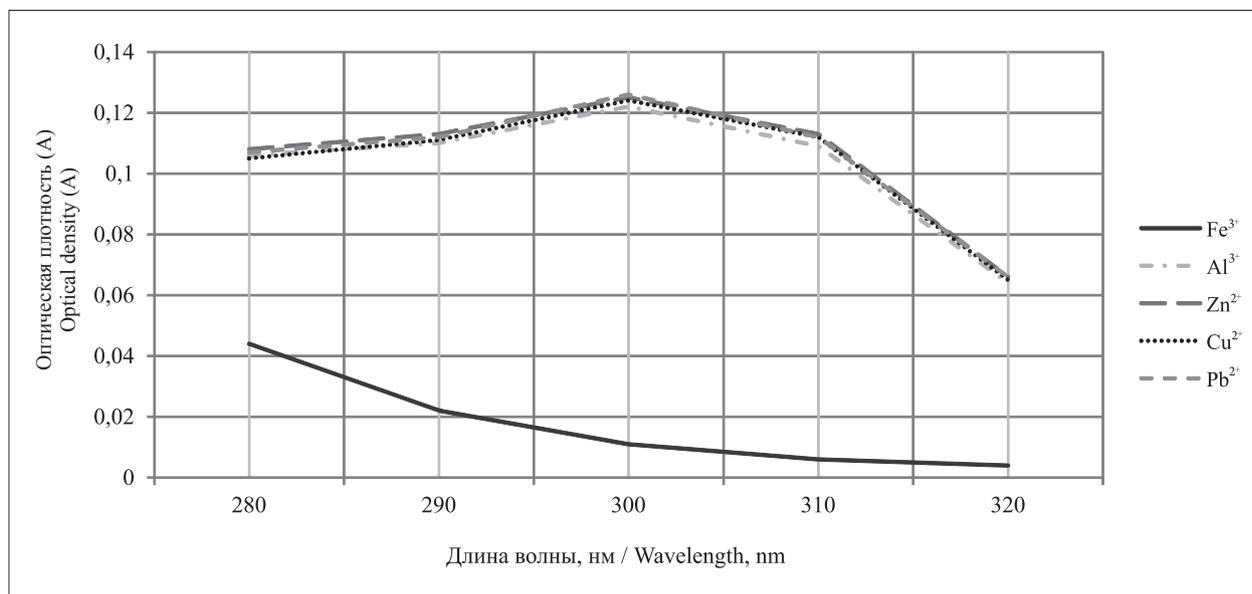


Рис. 5. Зависимость оптической плотности от присутствующего Me^+ в модельном растворе с CFX при длине волны 300 нм / Fig. 5. Optical density's dependence on metal ion presence in the model solution with CFX at 300 nm

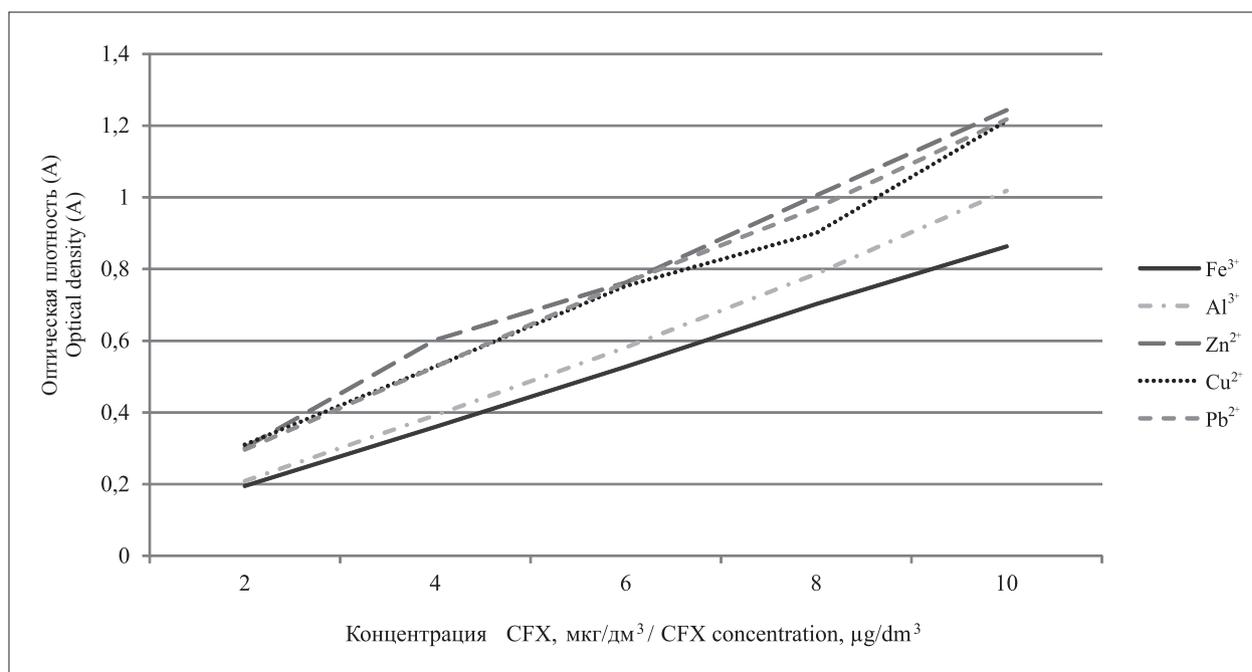


Рис. 6. Зависимость оптической плотности от изменения концентрации CFX в модельном растворе с Me^+ / Fig. 6. Optical density's dependence on CFX concentration in the model solution with metal ion

измерения в диапазоне длин волн от 280 до 320 нм и при соотношении антибиотик : Me^+ 1:2.

Анализ полученных кривых показывает, что в модельном растворе CFX может вступить в реакцию с Al^{3+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} с образованием соединения, которое можно определить по пику оптической плотности при длине волны 300 нм (рис. 5).

Полученные данные второй серии показывают, что при увеличении концентрации

CFX в модельном растворе происходит закономерное увеличение оптической плотности (рис. 6). Соответственно, на данном этапе сложно судить о возможности комплексобразования, так как прибор реагирует только на рост концентрации антибиотика в пробах.

Полученные данные позволяют отметить, что CFX может вступить во взаимодействие с отдельными Me^+ , что необходимо учитывать

при оценке присутствия CFХ в разных средах, включая и городские сточные воды.

Заключение

Спектрофотометрический метод отлично зарекомендовал себя в качестве метода исследования содержания антибиотиков в среде. Экспериментальные исследования проводились на спектрофотометре ПЭ-5400 УФ. В качестве антибиотика-маркера использовался CFХ. Применение этого антибиотика в качестве маркера объясняется широким распространением при лечении заболеваний, доступностью и широким спектром действия. Практические измерения спектров поглощения показали, что пик оптической плотности (А) для модельных растворов CFХ приближен к ультрафиолетовому диапазону, поэтому авторы рекомендуют для выполнения аналогичных опытов использовать оптические приборы, работающие в диапазоне света от 50 до 700 нм.

При работе с растворами CFХ установлено, что при хранении водного раствора CFХ в течение нескольких суток происходит смещение пика поглощения с 300 до 280 нм. Таким образом, при проведении измерений в реальных условиях можно оценить время пребывания CFХ в исследуемой среде или для обнаружения CFХ, например, в пробах сточных вод на ОССВ оценку начинать при длине волны 280 нм.

Измерения интенсивности поглощения в модельных растворах антибиотика CFХ при изменении реакции среды на кислую (диапазон рН от 0,2 до 2,0) приводит к смещению пика оптической плотности на 280 нм, а при увеличении рН наблюдается спад максимума поглощения. Таким образом, для идентификации CFХ в многокомпонентной среде достаточно изменить рН на кислую, что должно привести к появлению пиков поглощения, которые будут стремиться к минимуму при рН от 6,0 до 6,4 в диапазоне длин волн от 280 до 300 нм.

Результаты опытов по определению взаимодействия CFХ с Me^+ показывают, что изменение величин оптической плотности и длин волн поглощения растворов CFХ с Me^+ можно использовать при разработке методики обнаружения антибиотиков в разных средах, в том числе и в городских сточных водах.

References

1. Gubanov L.N., Katrayeva I.V., Gusarov M.L., Kolpakov M.V. Development of integrated wastewater aftertreat-

ment process for pharmaceutical plant // Volga Scientific Journal. 2009. No. 4 (12). P. 148–152 (in Russian).

2. Abramova A.A., Batueva A.M., Vasiliev A.V., Diagelev M.Y., Naumkina E.J., Chursin I.O. Assessment of urban wastewater pollution by antibiotic drugs of the cephalosporin group and the possibility of their determination by spectrophotometric method // PNRPU Bulletin. Applied Ecology. Urban Development. 2021. No. 2 (42). P. 53–65 (in Russian). doi: 10.15593/2409-5125/2021.02.05

3. Sokolova L.I., Gal'chenko D.S., Smirnova M.G., Blinovskaya Ya.Yu. Using of natural aluminosilicates for clean wastewater from antibiotics various classes // Gidrometeorologiya i Ekologiya. 2021. No. 62. P. 113–126 (in Russian). doi: 10.33933/2074-2762-2021-62-113-126

4. Sazykin I.S., Azhogina T.N., Khmelevtsova L.E., Khammami M.I., Sazykina M.A. Role of wastewater treatment plants in distribution of antibiotic resistance genes // Theoretical and Applied Ecology. 2020. No. 4. P. 223–230 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2020-4-223-230

5. Barenboim G.M., Chiganova M.A. Pharmaceutical pollution of surface and waste water // Water: Chemistry and Ecology. 2012. No. 10 (52). P. 40–46 (in Russian).

6. Nieto-Juárez J.I., Torres-Palma R.A., Botero-Coy A.M., Hernández F. Pharmaceuticals and environmental risk assessment in municipal wastewater treatment plants and rivers from Peru // Environ. Int. 2021. V. 155. Article No. 106674. doi: 10.1016/j.envint.2021.106674

7. Mezrin N.M., Abramova A.A., Diagelev M.Yu., Isakov V.G. Estimation of the specific pollutants in municipal wastewater // Water Supply and Sanitary Technique. 2022. No. 7. P. 34–41 (in Russian). doi: 10.35776/VST.2022.07.05

8. Abramova A.A., Isakov V.G., Dyagelev M.Yu., Nepogodin A.M., Grakhova E.V. Specific pollutants in urban wastewater and their impact on the environment // IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. 2022. No. 981 (3). Article No. 032083. doi: 10.1088/1755-1315/981/3/032083

9. Jansen K.U., Anderson A.S. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR) // Hum. Vaccin. Immunother. 2018. V. 14. No. 9. P. 2142–2149. doi: 10.1080/21645515.2018.1476814

10. Moo C.L., Yang S.K., Yusoff K., Ajat M., Thomas W., Abushelaibi A., Lim S.H., Lai K.S. Mechanisms of antimicrobial resistance (AMR) and alternative approaches to overcome AMR // Curr. Drug Discov. Technol. 2020. V. 17. No. 4. P. 430–447. doi: 10.2174/1570163816666190304122219

11. Azad H., Mohsennia M., Cheng C., Amini A. Cross-linked poly(vinyl butyral) amine-functionalized polyacrylonitrile adsorptive membrane nano-composited with CeO₂ nanoparticles for simultaneous aqueous removal of heavy metals and cefotaxime // Chemical Engineering Journal. 2022. V. 435. No. 1. Article No. 134849. doi: 10.1016/j.cej.2022.134849

12. Sazykin I.S., Seliverstova E.Yu., Khmelevtsova L.E., Azhogina T.N., Kudeevskaya E.M., Khammami M.I., Gnennaya N.V., Al-Rammahi A.A.K., Rakin A.V., Sazykina M.A. Occurrence of antibiotic resistance genes

in sewages of Rostov-on-Don and lower Don River // *Theoretical and Applied Ecology*. 2019. No. 4. P. 76–82. doi: 10.25750/1995-4301-2019-4-076-082

13. Kozlova M.A. Research of pharmaceutical pollution of waterbodies in wastewater discharge areas of cities and industrial enterprises // *Water: Chemistry and Ecology*. 2019. No. 3-6. P. 30–36 (in Russian).

14. Monteiro S.C., Boxall A.B.A. Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment // *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* / Ed. D.M. Whitacre. V. 202. Springer, New York, NY, 2010. P. 53–154. doi: 10.1007/978-1-4419-1157-5_2

15. Marano R.B.M., Fernandes T., Manaia C.M., Nunes O., Morrison D., Berendonk T.U., Kreuzinger N., Tenson T., Corino G., Fatta-Kassinos D., Merlin C., Topp E., Jurkevitch E., Henn L., Scott A., Heß S., Slipko K., Laht M., Kisand V., Di Cesare A., Karaolia P., Michael S.G., Petre A.L., Rosal R., Pruden A., Riquelme V., Agüera A., Esteban B., Luczkiewicz A., Kalinowska A., Leonard A., Gaze W.H., Adegoke A.A., Stenstrom T.A., Pollice A., Salerno C., Schwermer C.U., Krzeminski P., Guilloteau H., Donner E., Drigo B., Libralato G., Guida M., Bürgmann H., Beck K., Garelick H., Tacão M., Henriques I., Martínez-Alcalá I., Guillén-Navarro J.M., Popowska M., Piotrowska M., Quintela-Baluja M., Bunce J.T., Polo-López M.I., Nahim-Granados S., Pons M.N., Milakovic M., Udikovic-Kolic N., Ory J., Ousmane T., Caballero P., Oliver A., Rodriguez-Mozaz S., Balcazar J.L., Jäger T., Schwartz T., Yang Y., Zou S., Lee Y., Yoon Y., Herzog B., Mayrhofer H., Prakash O., Nimonkar Y., Heath E., Baraniak A., Abreu-Silva J., Choudhury M., Munoz L.P., Krizanovic S., Brunetti G., Maile-Moskowitz A., Brown C., Cytryn E. A global multinational survey of cefotaxime-resistant coliforms in urban wastewater treatment plants // *Environ. Int.* 2020. V. 144. Article No. 106035. doi: 10.1016/j.envint.2020.106035

16. Rodriguez-Mozaz S., Chamorro S., Marti E., Huerta B., Gros M., Sánchez-Melsió A., Borrego C.M., Barceló D., Balcazar J.L. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river // *Water Res.* 2015. V. 69. P. 234–242. doi: 10.1016/j.watres.2014.11.021

17. Szekeres E., Baricz A., Chiriac C.M., Farkas A., Opris O., Soran M.-L., Andrei A.-S., Rudi K., Balcazar J.L., Dragos N., Coman C. Abundance of antibiotics, antibiotic resistance genes and bacterial community composition in wastewater effluents from different Romanian hospitals //

Environ. Pollut. 2017. V. 225. P. 304–315. doi: 10.1016/j.envpol.2017.01.054

18. Wielens Becker R., Ibáñez M., Cuervo Lumbaqué E., Wilde M.L., Flores da Rosa T., Hernández F., Sirtori C. Investigation of pharmaceuticals and their metabolites in Brazilian hospital wastewater by LC-QTOF MS screening combined with a preliminary exposure and in silico risk assessment // *Sci. Total Environ.* 2020. V. 699. Article No. 134218. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134218

19. Mirzaei R., Yunesian M., Nasserian S., Gholami M., Jalilzadeh E., Shoeibi S., Mesdaghinia A. Occurrence and fate of most prescribed antibiotics in different water environments of Tehran, Iran // *Sci. Total Environ.* 2018. V. 619–620. P. 446–459. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.07.27

20. Thai P.K., Ky L.X., Binh V.N., Nhung P.H., Nhan P.T., Hieu N.Q., Dang N.T.T., Tam N.K.B., Anh N.T.K. Occurrence of antibiotic residues and antibiotic-resistant bacteria in effluents of pharmaceutical manufacturers and other sources around Hanoi, Vietnam // *Sci. Total Environ.* 2018. V. 645. P. 393–400. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.07.126

21. Azhagina T.N., Skugoreva S.G., Al-Rammahi A.A.K., Gnennaya N.V., Sazykina M.A., Sazykin I.S. Influence of pollutants on the spread of antibiotic resistance genes in the environment // *Theoretical and Applied Ecology*. 2020. No. 3. P. 6–14 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2020-3-006-014

22. Dolina L.F., Savina O.P. Water cleaning from residues of medicinal preparations // *Nauka ta progres transportu*. 2018. No. 3 (75). P. 36–51 (in Russian). doi: 10.15802/stp2018/134675

23. Barenboym G.M., Chiganova M.A., Berezovskaya I.V. Particular qualities of surface water bodies pollution with components of pharmaceutical substances // *Water Sector of Russia*. 2014. No. 3. P. 131–141 (in Russian). doi: 10.35567/1999-4508-2014-3-11

24. Kish L.K., Tretyakov A.V., Lavrukhina O.I., Amelin V.G., Gergel M.A., Mishchenko N.V. Transformation products of pesticides and veterinary drugs in food and raw materials (analytical review) // *Theoretical and Applied Ecology*. 2022. No. 2. P. 15–25 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2022-2-015-025

25. Harkina O.V. Efficient operation and calculation of biological wastewater treatment facilities. Volgograd: Panorama, 2015. 433 p. (in Russian).