

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 543.31:628.386(574.5)

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-114-1-63-73

М. Нұрсұлтанқызы¹, С.К. Ордабаева¹, А.Д. Серикбаева^{1*}, А.Д. Асильбекова¹**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛА И КАРБАМАЗЕПИНА
В СТОЧНЫХ И ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДАХ Г. ШЫМКЕНТА**

¹Кафедра фармацевтической и токсикологической химии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» (160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, площадь Аль-Фараби 1/1; e-mail: lrdmkj@gmail.com, ordabaeva@mail.ru)

***Айгуль Джумадуллаевна Серикбаева** – АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»; 160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, площадь Аль-Фараби 1/1; e-mail: aluaul@mail.ru

Цель. Разработка методики жидкостной хроматографии для количественного определения сульфаметоксазола и карбамазепина в сточных водах систем водоотведения и поверхностных водах г. Шымкента.

Материалы и методы. Использована система ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии DIONEX UltiMate 3000 (США) с диодно-матричным детектором при длине волны поглощения 254 нм, в обращенно-фазовом варианте с подвижной фазой состава ацетонитрил-вода (40:60) и с колонкой Hypersil GOLD C8 150x2,1 мм 1,9 микрон, заполненной пористым ультраочищенным силикагелем, температура термостата колонки – 30 °С. Элюирование проводилось в изократическом режиме. Общее время анализа на 1 пробу – 30 мин, скорость потока подвижной фазы – 1 мл/мин. Время удерживания растворов стандартного образца карбамазепина было 3,612±0,1 мин, сульфаметоксазола – 6,910±0,1 мин.

Результаты и обсуждение. Разработана и валидирована методика обнаружения и количественного определения остатков лекарственных веществ в образцах воды методом УВЭЖХ-ДМД: коэффициент корреляции линейного регрессионного графика – 0,9999; относительное стандартное отклонение методики для сульфаметоксазола и карбамазепина между пробами внутри цикла – 0,0811-0,7354%, между циклами – 0,1660-1,6457%. Проведен мониторинг лекарственного загрязнения исследуемых водных объектов. При низких концентрациях обнаружены и количественно определены сульфаметоксазол и карбамазепин в сточных и поверхностных водах г. Шымкента. При соблюдении условий хроматографирования время удерживания карбамазепина составило 3,612±0,1 мин, сульфаметоксазола – 6,910±0,1 мин, что соответствует времени удерживания растворов стандартных образцов.

Выводы. Коэффициент корреляции линейного регрессионного графика составил 0,9999. Относительная ошибка для карбамазепина находилась в пределах 0,0166-1,6457%, для сульфаметоксазола – в пределах 0,3888-0,8212%, что подтверждает высокую воспроизводимость разработанной методики, которая пригодна для дальнейших аналитических исследований.

По результатам исследования водных образцов обнаружены и определены количественные содержания карбамазепина и сульфаметоксазола в сточных и поверхностных водах г. Шымкента при первичном исследовании за осенний период. Результаты предварительных исследований являются основанием для дальнейших исследований сточных и поверхностных вод на наличие остатков лекарственных веществ с целью мониторинга экологической обстановки в регионе.

Ключевые слова: фармацевтическая экология; лекарственные вещества; загрязнение воды; окружающая среда; жидкостная хроматография

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время загрязнение и охрана водных ресурсов являются актуальной проблемой в период устойчивого развития общества. Выявление новых видов загрязнителей, таких как остатки лекарственных веществ, связано с высоким темпом развития фармацевтической промышленности и роста потребления лекарственных веществ.

В области водоснабжения в мире до сих пор сохраняется четко выраженное географическое, социально-культурное и экономическое неравенство, причем не только между сельскими и городскими районами, но и внутри городов и мегаполисов, где люди, проживаю-

щие в бедных, неформальных или нелегальных поселениях, как правило, пользуются более ограниченным доступом к улучшенным источникам питьевой воды по сравнению с другими категориями городского населения [1].

Наибольшие риски для безопасности питьевой воды связаны с загрязнением мышьяком, фтором или нитратами, однако растущую обеспокоенность вызывают новые источники загрязнения, такие как фармацевтические препараты, пестициды, пер- и полифторалкильные вещества и микропластик [1, 2, 3].

Чаще всего в окружающей среде, в том числе в водных источниках, встречаются остатки таких лекарственных веществ, как антибиотики, стероидные

гормоны, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), противосудорожные лекарственные средства и др.

В водных объектах среди препаратов для лечения заболеваний нервной системы больше всего обнаруживается карбамазепин. Как утверждают исследователи, содержание карбамазепина составляет от нескольких десятков до нескольких тысяч нг/л в городских сточных водах. Карбамазепин плохо удаляется (обычно менее 10%) обычными очистными сооружениями. Следовательно, сточные воды очистных сооружений являются важными воротами для попадания карбамазепина в поверхностные и подземные воды [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

По данным исследователей разных стран, сульфонамиды являются наиболее распространенными загрязнителями воды среди различных антимикробных препаратов. Высокая частота обнаружения может быть обусловлена их частым использованием из-за их низкой стоимости и широкого спектра активности для лечения бактериальных инфекций [11, 12].

Производные сульфаниламидов, в частности, сульфаметоксозол, за последнее десятилетие был обнаружен в сточных водах разных стран – в концентрациях до 5,1 мкг/л⁻¹ на очистных сооружениях и до 66,4 мкг/л⁻¹ в сточных водах больниц Бельгии, в максимальных концентрациях 7,8 мкг/л⁻¹ и 20,6 мкг/л⁻¹ – в прудах и сточных водах больниц Кении. Кроме того, сульфаметоксозол в концентрациях от 1 до 5,6 мкг/л⁻¹ был выявлен в озере Виктория (Уганда). В США этот лекарственный препарат был количественно определен до 22 мкг/л⁻¹ в очистных сооружениях в штате Пенсильвания [13, 14, 15, 16, 17, 18].

На сегодняшний день данные об обнаружении сульфаметоксозола в водных источниках Республики Казахстан отсутствуют. Однако этот препарат находится в свободной продаже и активно используется населением страны и широко применяется в ветеринарии. В водные источники попадают не только лекарственные препараты, указанные в клинических протоколах врачей, но и препараты, используемые при самостоятельном применении и в ветеринарной практике.

Современные методы определения лекарственных препаратов из группы сульфаниламидов и противосудорожных средств в воде в основном основаны на высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (МС) (ЖХ-МС/МС) [19, 20, 21], которая широко используется из-за её высокой чувствительности и специфичности. Другие подходы включают в себя электрохимические методы [22] и ЖХ в сочетании с ультрафиолетовыми, диодными матричными или флуоресцентными детекторами [21]. Предложенные методы состоят из нескольких последовательных процедур во время пробоподготовки образцов с использованием токсичных реагентов и дорогого оборудования. В связи с этим для достижения поставленной цели были оптимизированы условия пробоподготовки и хроматографирования сульфаметоксозола и карбамазепина.

Цель работы – разработка методики жидкостной хроматографии для количественного определе-

ния сульфаметоксозола и карбамазепина в сточных водах систем водоотведения и поверхностных водах г. Шымкента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы следующие растворители класса чистоты для ВЭЖХ: ацетонитрил (LC-MS grade, Biosolve), метанол (LC-MS grade, Biosolve), деионизированная вода (Milli-Q).

В качестве стандартных образцов были взяты субстанции карбамазепина (MAX PHARMA, Индия) и сульфаметоксозола (Вирхов Лабораториз Лтд, Индия).

Образцы вод были взяты из разных точек: реки Бадам (образец 1), озера Буржар (образец 2), из входа и выхода из систем очистных сооружений г. Шымкента (образцы 3, 4).

Для фильтрования водных образцов использовались целлюлозно-ацетатные шприцевые фильтры премиум класса Captiva (Agilent Technologies, Inc., США).

Подготовка исследуемых проб воды. Каждый образец в объеме 900 мкл фильтровали через целлюлозно-ацетатные шприцевые фильтры.

Приготовление исходных растворов стандартных образцов. Около 1,0 мг (точная навеска) стандартного образца (СО) карбамазепина растворяли в 1 мл метанола. Концентрация раствора СО составляла 1 мг/мл.

Около 1,0 мг (точная навеска) СО сульфаметоксозола растворяли в 1 мл метанола. Концентрация раствора СО составляла 1 мг/мл.

Для приготовления рабочих растворов стандартных образцов (PCO) лекарственных веществ (ЛВ) использовали исходные растворы разбавлением до 100 нг/мл.

Условия хроматографирования. В работе использована система ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии (УВЭЖХ) DIONEX UltiMate 3000 (США) с диодно-матричным детектором (ДМД) при длине волны поглощения 254 нм, в обращенно-фазовом варианте с подвижной фазой состава ацетонитрил-вода (40:60) и с колонкой Hypersil GOLD C8 150x2,1 мм 1,9 микрон, заполненной пористым ультраочищенным силикагелем. Температура термостата хроматографической колонки составляла 30 °С. Элюирование проводили в изократическом режиме. Общее время анализа на 1 пробу составило 30 мин, скорость потока подвижной фазы – 1 мл/мин, время удерживания растворов стандартного образца карбамазепина – 3,612±0,1 мин, сульфаметоксозола – 6,910±0,1 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена валидация разработанной методики количественного определения лекарственных веществ в матрицах окружающей среды, которая является доказательством пригодности и надежности результатов анализа. Валидация методики ВЭЖХ-ДМД проводилась в соответствии с требованиями стандартных протоколов и рекомендациями соответствующих организаций, та-

ких как FDA или EMA, по следующим характеристикам: специфичность, линейность, правильность и прецизионность, воспроизводимость, предел количественного определения [23, 24].

Специфичность. Для проверки специфичности методики анализировали растворы-плацебо, растворы стандартных образцов исследуемых лекарственных веществ. На хроматограммах растворов-плацебо не наблюдались пики с временами удерживания, соответствующие временам удерживания исследуемых объектов, поэтому разработанную методику можно считать специфичной для исследуемых лекарственных веществ. Соответствующие хроматограммы приведены на рисунках 1, 2, 3.

Линейность. Для определения калибровочной зависимости проводили анализ 5 экспериментальных точек рабочих стандартных растворов исследуемых лекарственных соединений в соответствующих диапазонах концентраций (табл. 1, 2), что согласуется с требованиями руководства ICH и статистической обработкой полученных результатов. По полученным значениям построен калибровочный график в координатах «отношение площади хроматографического пика аналита к концентрации» (рис. 4, 5). Полученные коэффициенты корреляции калибровочного графика соответствуют требуемым нормам (не менее 0,9999). Изучены отклонения концентраций калибровочных образцов, рассчитанные по уравнению линейной зависимости от фактических значений (табл. 3, 4).

Уравнение калибровочной прямой для сульфаметоксазола имело вид $y=1,1472x+0,017$, коэффициент корреляции составил $r=0,9999$. Уравнение калибровочной прямой для карбамазепина имело вид $y=1,1523x+0,0014$, коэффициент корреляции составил $r=0,9999$; свободный член линейного уравнения не отличался от 0.

Отклонения концентраций калибровочных растворов, рассчитанные по уравнениям линейной зависимости, укладывались в допустимые нормы отклонений ($\pm 20\%$ для нижней точки аналитического диапазона и $\pm 15\%$ для остальных точек) (табл. 3, 4).

При оценке *правильности и прецизионности* методики была определена степень соответствия фактического значения результатов анализа к эталонному значению измеряемых концентраций и системная погрешность методики. Прецизионность методики отражает степень повторяемости (сходимости) и согласованности результатов при повторных измерениях, также устанавливает влияние случайных факторов. Для них были рассчитаны стандартное отклонение (SD), относительное стандартное отклонение (RSD) и степень извлечения (R) полученных значений концентрации (табл. 5, 6).

Воспроизводимость. При оценке воспроизводимости проводили анализ 4 образцов рабочих стандартных растворов в диапазоне концентраций для карбамазепина и сульфаметоксазола 0,1, 1,00, 5,00, 10,00 мкг/мл. Анализ каждого раствора проводили по 5 раз в рамках 2 аналитических циклов. Для полученных значений концентраций ($n=5$) внутри цикла были рассчита-

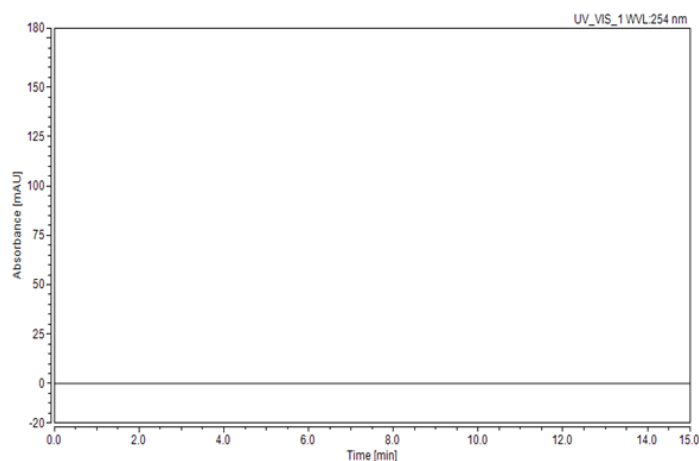


Рисунок 1 – Хроматограмма растворов плацебо

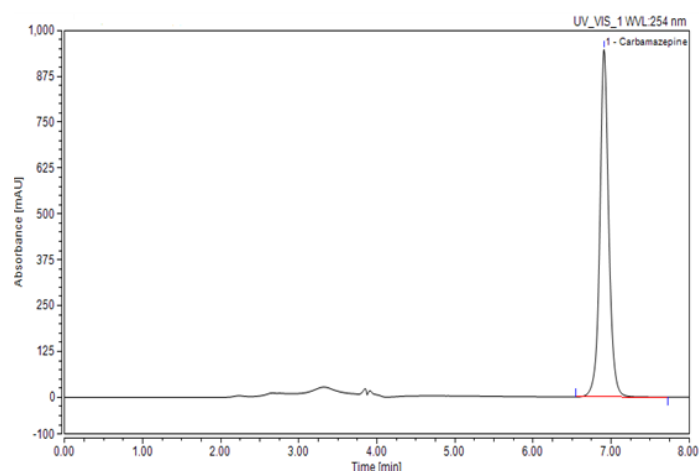


Рисунок 2 – Хроматограмма раствора стандартного образца карбамазепина

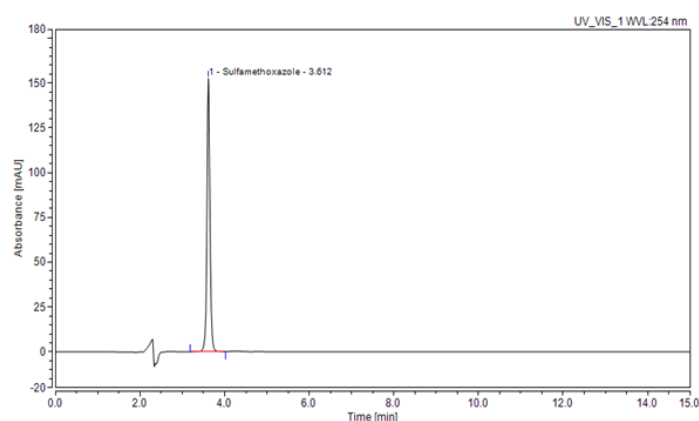


Рисунок 3 – Хроматограмма раствора стандартного образца сульфаметоксазола

ны величины относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (%, %) (табл. 7). Относительная ошибка для исследуемых лекарственных веществ была в пределах, что подтверждает высокую воспроизводимость разработанной методики.

Анализ воспроизводимости разработанной методики между 2 аналитическими циклами проведен по 10 раз. Для полученных значений концентраций ($n=10$) внутри цикла были рассчитаны величины от-

Таблица 1 – Оценка линейной зависимости между концентрацией карбамазепина и площадью хроматографического пика

№	Введено (мкг/мл)	Получено (мкг/мл)	Площадь хроматографического пика	Метрологические характеристики (n=5, P=95)
1	0,10	0,12	1,256	$SD = 0,2757$ $RSD, \% = 0,0164$ $\varepsilon, \% = 1,7283$ $r = 0,9999$
2	0,50	0,58	6,425	
3	1,00	1,17	12,780	
4	5,00	5,70	65,083	
5	10,00	11,55	125,518	

Таблица 2 – Оценка линейной зависимости между концентрацией сульфаметоксазола и площадью хроматографического пика

№	Введено (мкг/мл)	Получено (мкг/мл)	Площадь хроматографического пика	Метрологические характеристики (n=5, P=95)
1	0,10	0,11	1,558	$SD = 0,3613$ $RSD, \% = 1,712$ $\varepsilon, \% = 0,2985$ $r = 0,9999$
2	0,50	0,56	7,889	
3	1,00	1,16	16,197	
4	5,00	5,81	76,369	
5	10,00	11,45	152,631	

носительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (, %) (табл. 8). Как видно по результатам валидирования, относительная ошибка для всех лекарственных веществ в указанных пределах позволяет считать методику высокопроизводительной.

Таким образом, по полученным результатам валидирования относительная ошибка методики для обоих лекарственных веществ между пробами внутри цикла составила 0,0811-0,7354%, между циклами – 0,0166-1,6457%, что подтверждает разработанную методику достоверно воспроизводимой.

Предел количественного определения (ПКО). ПКО методики определяли на основании данных линейности, правильности и прецизионности. За ПКО методики определяли минимальную концентрацию карбамазепина и сульфаметоксазола в пробе, для которых возможно их количественное определение со значениями относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (, %) не более 20 % в диапазоне линейной зависимости. ПКО методики составил 0,1 мкг/мл для карбамазепина и сульфаметоксазола.

По разработанной методике жидкостной хроматографии были проведены исследования образцов воды 1-4 на содержание остатков сульфаметоксазола и карбамазепина. В результате первичного исследования сточных вод и водоемов г. Шымкента за сентябрь-октябрь 2023 года были обнаружены такие лекарственные вещества, как карбамазепин и сульфаметоксазол. При соблюдении условий хроматографирования время удерживания карбамазепина составило $3,612 \pm 0,1$ мин, сульфаметоксазола – $6,910 \pm 0,1$ мин, что соответствует времени удерживания растворов стандартных образцов. Изучены

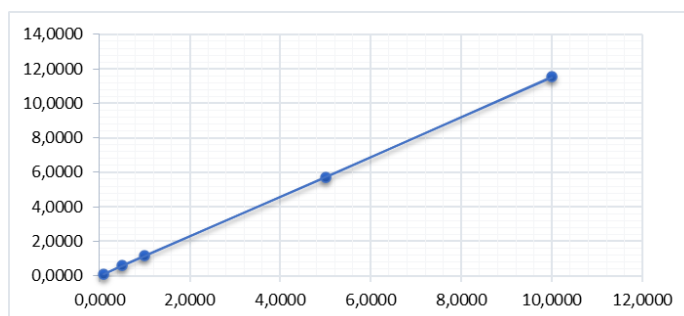


Рисунок 4 – Калибровочный график №1 зависимости отношения площади хроматографического пика к концентрации карбамазепина

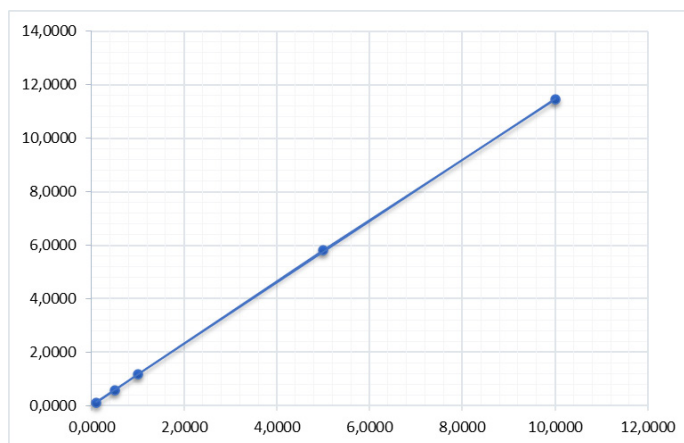


Рисунок 5 – Калибровочный график №2 зависимости отношения площади хроматографического пика к концентрации сульфаметоксазола

Таблица 3 – Отклонения концентраций карбамазепина в калибровочных образцах от их номинальных значений, калибровочный график №1

Концентрация номинальная (мкг/мл)	Концентрация рассчитанная (мкг/мл)	ϵ , %	Норма, не более %
0,10	0,12	16,7	20
0,50	0,58	13,7	15
1,00	1,17	14,5	15
5,00	5,70	12,3	15
10,00	11,55	13,4	15

Таблица 4 – Отклонения концентраций сульфаметоксазола в калибровочных образцах от их номинальных значений, калибровочный график №2

Концентрация номинальная (мкг/мл)	Концентрация рассчитанная (мкг/мл)	ϵ , %	Норма, не более %
0,10	0,11	16,4	20
0,50	0,56	11,2	15
1,00	1,16	14,4	15
5,00	5,81	14,1	15
10,00	11,45	12,7	15

Таблица 5 – Правильность и прецизионность методики по карбамазепину

Введено (мкг/мл)	Площадь хроматографического пика	Обнаружено (мкг/мл)	Метрологические характеристики (n=5)				
			n	$\bar{x}$	SD, %	RSD, %	R, %
0,10	1,250	0,1210	5	0,12	0,0008	0,7353	120
	1,255	0,1199					
	1,260	0,1189					
	1,265	0,1195					
	1,270	0,1206					
0,50	6,360	0,5791	5	0,58	0,0053	0,0092	116
	6,410	0,5844					
	6,420	0,5790					
	6,430	0,5698					
	6,470	0,5799					
1,00	12,660	1,1696	5	1,17	0,0066	0,5890	117
	12,700	1,1589					
	12,750	1,1699					
	12,780	1,1749					
	12,800	1,1751					
5,0	64,500	5,7070	5	5,70	0,0142	0,2618	114
	64,800	5,6819					
	65,000	5,7010					
	65,200	5,6956					
	65,500	5,7205					
10,00	124,300	11,5391	5	11,55	0,0089	0,0811	116
	124,800	11,5438					
	125,000	11,5509					
	125,200	11,5565					
	125,700	11,5609					

Таблица 6 – Правильность и прецизионность методики по сульфаметоксазолу

Введено (мкг/мл)	Площадь хроматографического пика	Обнаружено (мкг/мл)	Метрологические характеристики (n=5)				
			n	$\bar{x}$	SD, %	RSD, %	R, %
0,10	1,545	0,1110	5	0,11	0,0008	0,0076	110
	1,560	0,1099					
	1,565	0,1089					
	1,550	0,1095					
	1,575	0,1106					
0,50	7,961	0,5601	5	0,56	0,0034	0,0061	112
	7,890	0,5664					
	7,870	0,5590					
	7,912	0,5581					
	7,833	0,5586					
1,00	16,035	1,1596	5	1,16	0,0041	0,0035	116
	16,150	1,1589					
	16,200	1,1499					
	16,250	1,1579					
	16,100	1,1591					
5,0	75,600	5,8162	5	5,81	0,0093	0,0016	116
	76,100	5,8190					
	76,500	5,8092					
	76,800	5,7956					
	76,200	5,8053					
10,00	151,100	11,4590	5	11,45	0,0625	0,0055	115
	152,300	11,3990					
	152,800	11,3960					
	153,200	11,5500					
	151,900	11,4390					

Таблица 7 – Оценка воспроизводимости методики внутри цикла

Карбамазепин					
Введено (мкг/мл)	Обнаружено (мкг/мл), среднее значение		Метрологические характеристики, (n=5)		
			SD, %	RSD, %	ϵ , %
1	0,10	0,12	0,0008	0,0070	0,7353
2	1,00	1,17	0,0066	0,0056	0,5890
3	5,00	5,70	0,0142	0,0024	0,2618
4	10,00	11,55	0,0089	0,0008	0,0811
Сульфаметоксазол					
Введено (мкг/мл)	Обнаружено (мкг/мл), среднее значение		Метрологические характеристики, (n=5)		
			SD, %	RSD, %	ϵ , %
1	0,10	0,11	0,0008	0,0071	0,7353
2	1,00	1,16	0,0041	0,0056	0,5891
3	5,00	5,81	0,0093	0,0025	0,2618
4	10,00	11,45	0,0625	0,00077	0,0811

хроматограммы сульфаметоксазола и карбамазепина по результатам исследования водных образцов оз. Буржар (рис. 4-5).

Концентрации карбамазепина в образцах вод были следующими: р. Бадам – 0,0472 мкг/мл, оз. Буржар – 0,2735 мкг/мл, сточная вода из входа – 0,0270 мкг/мл, сточная вода из выхода – 0,2109 мкг/мл. Концентрации сульфаме-

токсазола в образцах вод были следующими: оз. Буржар – 0,1740 мкг/мл, сточная вода из входа – 2,9307 мкг/мл; сточная вода из выхода из систем – 0,1850 мкг/мл. в водах р. Бадам сульфаметоксазола не обнаружено (табл. 9).

Средняя максимальная концентрация сульфаметоксазола (2,9307 мкг/мл) была обнаружена в образцах, отобранных из городского очистного сооружения (ОС)

Таблица 8 – Оценка воспроизводимости методики между циклами

Карбамазепин					
Введено (мкг/мл)		Обнаружено (мкг/мл), среднее значение	Метрологические характеристики (n=10)		
			SD, %	RSD, %	ε, %
1	0,10	0,0980	0,0015	0,0156	1,6457
2	1,00	1,1250	0,0192	0,0041	0,4316
3	5,00	5,1523	0,1028	0,0205	0,8826
4	10,00	9,8341	0,0158	0,0159	0,0166
Сульфаметоксазол					
Введено (мкг/мл)		Обнаружено (мкг/мл), среднее значение	Метрологические характеристики (n=10)		
			SD, %	RSD, %	ε, %
1	0,10	0,1190	0,0014	0,0078	0,8212
2	1,00	1,0950	0,3946	0,0040	0,4234
3	5,00	5,3210	0,0164	0,0058	0,6107
4	10,00	10,890	0,0035	0,0037	0,3888

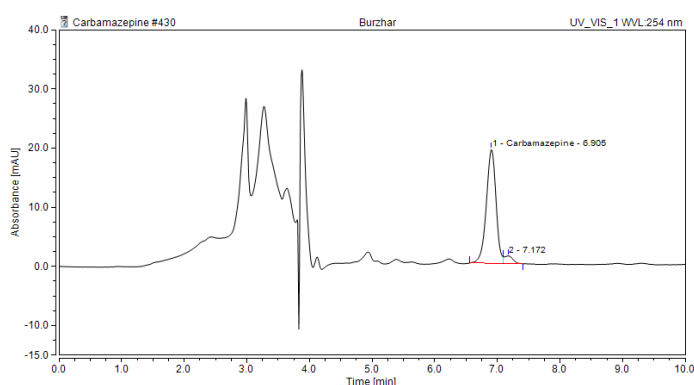


Рисунок 4 – Хроматограмма карбамазепина в водных пробах оз. Буржар

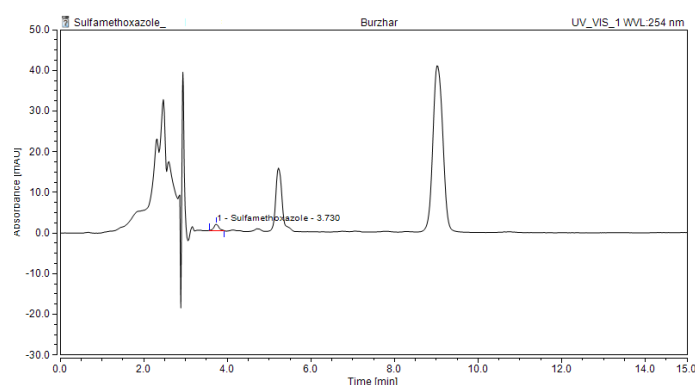


Рисунок 5 – Хроматограмма сульфаметоксазола в водных пробах оз. Буржар

Таблица 9 – Концентрации лекарственных веществ в реальных образцах воды

Исследуемые образцы	Лекарственные вещества (нг/мл)	
	карбамазепин	сульфаметоксазол
Вода с реки	0,0472	-
Вода с озера	0,2735	0,1740
Вода с входа в систему очистного сооружения	0,0270	2,9307
Вода с выхода из системы очистного сооружения	0,2109	0,1850

до входа в систему. Средняя минимальная концентрация сульфаметоксазола определена в количестве 0,1740 нг/мл в водных образцах оз. Буржар, в водных пробах, полученных из р. Бадам, лекарственного вещества не было обнаружено.

В образцах воды ОС наблюдалась разница в средних концентрациях карбамазепина до входа в систему, которая составляла 2,9307 нг/мл, по сравнению с концентрацией после прохождения через систему очистки – 0,1850 нг/мл. Максимальная концентрация карбамазепина, определенная в образцах, взятых с оз. Буржар, составила 0,2735 нг/мл, что свидетельствует о высокой степени проникновения данного лекарственного соединения в окружающую среду и потенциальных последствиях для экосистемы. Минимальная концентрация

карбамазепина в количестве 0,0270 нг/мл обнаружена в образцах воды, взятых с входа в систему ОС. Несмотря на это, после обработки воды системой очистки ОС отмечается увеличение концентрации до 0,2109 нг/мл

ВЫВОДЫ

Таким образом, нами разработана и валидирована методика для исследования образцов воды на содержания остатков лекарственных веществ методом ВЭЖХ-ДМД: коэффициент корреляции линейного регрессионного графика составил 0,9999; относительная ошибка для карбамазепина находилась в пределах 0,0166-1,6457%, для сульфаметоксазола – в пределах 0,3888-0,8212%, что подтверждает вы-

сокую воспроизводимость разработанной методики, которая пригодна для дальнейших аналитических исследований. По результатам исследования водных образцов обнаружены и определены количественные содержания карбамазепина и сульфаметоксазола в сточных и поверхностных водах г. Шымкента при первичном исследовании за осенний период. Результаты предварительных исследований являются основанием для проведения дальнейших исследований сточных и поверхностных вод на наличие остатков лекарственных веществ с целью мониторинга экологической обстановки в регионе. Дальнейшее исследование водных ресурсов Казахстана на содержание лекарственных веществ остается актуальным в рамках фармацевтической экологии как науки об экологической безопасности в условиях устойчивого развития.

Вклад авторов:

С. К. Ордабаева, М. Нұрсұлтанқызы – концепция и дизайн исследования.

А. Д. Серикбаева, М. Нұрсұлтанқызы – сбор и обработка материала.

А. Д. Асылбекова, М. Нұрсұлтанқызы – статистическая обработка.

С. К. Ордабаева, М. Нұрсұлтанқызы – написание текста.

С. К. Ордабаева – редактирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

Благодарность:

Авторы выражают признательность руководству Офиса коллективного пользования за предоставленные условия в выполнении фрагментов данного исследования на базе ОКП АОО «Назарбаев Университет», а также сотруднику ОКП Ж. Исаеву за содействие в работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Water, sanitation, hygiene, waste and electricity services in health care facilities: progress on the fundamentals. *2023 global report*. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF); 2023: 80.
2. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a global strategy on water, sanitation and hygiene to combat neglected tropical diseases, 2021-2030. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF); 2023: 36.
3. «ООН-Водные ресурсы», 2021 год: *Краткий обзор Доклада о прогрессе 2021 года*: ЦУР 6 — водоснабжение и санитария для всех. Версия: июль 2021 года. Женева; 58.
4. Hai F. I. Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in water: occurrences, toxicological effects, regulations and removal by wastewater treatment technologies. *Water*. 2018; 10 (2): 107.
5. Kasprzyk-Hordern B., Dinsdale R.M., Guwy A.J. Illicit drugs and pharmaceuticals in the environment—Forensic

applications of environmental data. Part 1: Estimation of the usage of drugs in local communities. *Environmental Pollution*. 2009; 157 (6): 1773-1777.

6. Singer H. Determination of biocides and pesticides by on-line solid phase extraction coupled with mass spectrometry and their behaviour in wastewater and surface water. *Environmental pollution*. 2010; 158 (10): 3054-3064.

7. Dvory N. Z. Modeling sewage leakage and transport in carbonate aquifer using carbamazepine as an indicator. *Water research*. 2018; 128: 157-170.

8. Ying G.G., Kookana R.S., Kolpin D.W. Occurrence and removal of pharmaceutically active compounds in sewage treatment plants with different technologies. *Journal of Environmental monitoring*. 2009; 11 (8): 1498-1505.

9. Tixier C. Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters. *Environmental science & technology*. 2003; 37 (6): 1061-1068.

10. Wijekoon K. C. The fate of pharmaceuticals, steroid hormones, phytoestrogens, UV-filters and pesticides during MBR treatment. *Bioresource technology*. 2013; 144: 247-254.

11. Iglesias A. Monitoring the presence of 13 active compounds in surface water collected from rural areas in Northwestern Spain. *International journal of environmental research and public health*. 2014; 11 (5): 5251-5272.

12. Pastor-Navarro N., Maquieira Á., Puchades R. Review on immunoanalytical determination of tetracycline and sulfonamide residues in edible products. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2009; 395: 907-920.

13. Kovalakova P., Cizmas L., McDonald T.J., Marsalek B., Feng M., Sharma V.K. Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review. *Chemosphere*. 2020; 251: 126351. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126351>

14. Lorenzo P., Adriana A., Jessica S., Carles B., Marinella F., Marta L., Luis B.J., Pierre S. Antibiotic resistance in urban and hospital wastewaters and their impact on a receiving freshwater ecosystem. *Chemosphere*. 2018; 206: 70-82. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.04.163>

15. Ngigi A.N., Magu M.M., Muendo B.M. Occurrence of antibiotics residues in hospital wastewater, wastewater treatment plant, and in surface water in Nairobi County, Kenya. *Environ. Monit. Assess*. 2019; 192 (1): 18. <https://doi.org/10.1007/s10661-019-7952-8>

16. Nantaba F., Wasswa J., Kylin H., Palm W.U., Bouwman H., Kümmerer K. Occurrence, distribution, and ecotoxicological risk assessment of selected pharmaceutical compounds in water from Lake Victoria, Uganda. *Chemosphere*. 2020; 239: 124642. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124642>

17. Franklin A.M., Williams C.F., Watson J.E. Assessment of Soil to Mitigate Antibiotics in the Environment Due to Release of Wastewater Treatment Plant Effluent. *J. Environ. Qual*. 2018; 47 (6): 1347-1355. <https://doi.org/10.2134/jeq2018.02.0076>

18. Tran N.H., Hoang L., Nghiem L.D., Nguyen N.M.H., Ngo H.H., Guo W., Trinh Q.T., Mai N.H., Chen H., Nguyen D.D., Ta T.T., Gin K.Y. Occurrence and risk assessment of

multiple classes of antibiotics in urban canals and lakes in Hanoi, Vietnam. *Sci. Total. Environ.* 2019; 692: 157-174. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.092>

19. Peixoto P.S., Toth I.V., Segundo M.A., Lima J.L.F.C. Fluoroquinolones and sulfonamides: Features of their determination in water. *Review. Int. J. Environ. Anal. Chem.* 2016; 96: 185-202.

20. Dmitrienko S.G., Kochuk E.V., Apyari V.V., Tolmacheva V.V., Zolotov Y.A. Recent advances in sample preparation techniques and methods of sulfonamides detection. A review. *Anal. Chim. Acta.* 2014; 850: 6-25. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.08.023>

21. Xie X., Huang S., Zheng J., Ouyang G. Trends in sensitive detection and rapid removal of sulfonamides: A review. *J. Sep. Sci.* 2020; 43 (9-10): 1634-1652. <https://doi.org/10.1002/jssc.201901341>

22. Lahcen A.A., Amine A. Mini-Review: Recent Advances in Electrochemical Determination of Sulfonamides. *Anal. Lett.* 2018; 51: 424-441.

23. *Guidance for Industry: Bioanalytical method validation.* U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Washington, DC; 2018: 41.

24. Guideline on validation of bioanalytical methods (draft). European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. London; 2009: 23.

TRANSLITERATION

1. Water, sanitation, hygiene, waste and electricity services in health care facilities: progress on the fundamentals. *2023 global report.* Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF); 2023: 80.

2. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a global strategy on water, sanitation and hygiene to combat neglected tropical diseases, 2021-2030. Geneva: World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF); 2023: 36.

3. «OON-Vodnye resursy», 2021 god: *Kratkij obzor Doklada o progresse 2021 goda: CUR 6 — vodosnabzhenie i sanitariya dlja vseh.* Versija: ijul' 2021 goda. Zheneva; 58.

4. Hai F. I. Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in water: occurrences, toxicological effects, regulations and removal by wastewater treatment technologies. *Water.* 2018; 10 (2): 107.

5. Kasprzyk-Hordern B., Dinsdale R.M., Guwy A.J. Illicit drugs and pharmaceuticals in the environment—Forensic applications of environmental data. Part 1: Estimation of the usage of drugs in local communities. *Environmental Pollution.* 2009; 157 (6): 1773-1777.

6. Singer H. Determination of biocides and pesticides by on-line solid phase extraction coupled with mass spectrometry and their behaviour in wastewater and surface water. *Environmental pollution.* 2010; 158 (10): 3054-3064.

7. Dvory N. Z. Modeling sewage leakage and transport in carbonate aquifer using carbamazepine as an indicator. *Water research.* 2018; 128: 157-170.

8. Ying G.G., Kookana R.S., Kolpin D.W. Occurrence and removal of pharmaceutically active compounds in sewage treatment plants with different technologies. *Journal of Environmental monitoring.* 2009; 11 (8): 1498-1505.

9. Tixier C. Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters. *Environmental science & technology.* 2003; 37 (6): 1061-1068.

10. Wijekoon K. C. The fate of pharmaceuticals, steroid hormones, phytoestrogens, UV-filters and pesticides during MBR treatment. *Bioresource technology.* 2013; 144: 247-254.

11. Iglesias A. Monitoring the presence of 13 active compounds in surface water collected from rural areas in Northwestern Spain. *International journal of environmental research and public health.* 2014; 11 (5): 5251-5272.

12. Pastor-Navarro N., Maquieira Á., Puchades R. Review on immunoanalytical determination of tetracycline and sulfonamide residues in edible products. *Analytical and bioanalytical chemistry.* 2009; 395: 907-920.

13. Kovalakova P., Cizmas L., McDonald T.J., Marsalek B., Feng M., Sharma V.K. Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review. *Chemosphere.* 2020; 251: 126351. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126351>

14. Lorenzo P., Adriana A., Jessica S., Carles B., Marinella F., Marta L., Luis B.J., Pierre S. Antibiotic resistance in urban and hospital wastewaters and their impact on a receiving freshwater ecosystem. *Chemosphere.* 2018; 206: 70-82. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.04.163>

15. Ngigi A.N., Magu M.M., Muendo B.M. Occurrence of antibiotics residues in hospital wastewater, wastewater treatment plant, and in surface water in Nairobi County, Kenya. *Environ. Monit. Assess.* 2019; 192 (1): 18. <https://doi.org/10.1007/s10661-019-7952-8>

16. Nantaba F., Wasswa J., Kylin H., Palm W.U., Bouwman H., Kümmerer K. Occurrence, distribution, and ecotoxicological risk assessment of selected pharmaceutical compounds in water from Lake Victoria, Uganda. *Chemosphere.* 2020; 239: 124642. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124642>

17. Franklin A.M., Williams C.F., Watson J.E. Assessment of Soil to Mitigate Antibiotics in the Environment Due to Release of Wastewater Treatment Plant Effluent. *J. Environ. Qual.* 2018; 47 (6): 1347-1355. <https://doi.org/10.2134/jeq2018.02.0076>

18. Tran N.H., Hoang L., Nghiem L.D., Nguyen N.M.H., Ngo H.H., Guo W., Trinh Q.T., Mai N.H., Chen H., Nguyen D.D., Ta T.T., Gin K.Y. Occurrence and risk assessment of multiple classes of antibiotics in urban canals and lakes in Hanoi, Vietnam. *Sci. Total. Environ.* 2019; 692: 157-174. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.092>

19. Peixoto P.S., Toth I.V., Segundo M.A., Lima J.L.F.C. Fluoroquinolones and sulfonamides: Features of their determination in water. *Review. Int. J. Environ. Anal. Chem.* 2016; 96: 185-202.

20. Dmitrienko S.G., Kochuk E.V., Apyari V.V., Tolmacheva V.V., Zolotov Y.A. Recent advances in sam-

ple preparation techniques and methods of sulfonamides detection. A review. *Anal. Chim. Acta.* 2014; 850: 6-25. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.08.023>

21. Xie X., Huang S., Zheng J., Ouyang G. Trends in sensitive detection and rapid removal of sulfonamides: A review. *J. Sep. Sci.* 2020; 43 (9-10): 1634-1652. <https://doi.org/10.1002/jssc.201901341>

22. Lahcen A.A., Amine A. Mini-Review: Recent Advances in Electrochemical Determination of Sulfonamides. *Anal. Lett.* 2018; 51: 424-441.

23. *Guidance for Industry: Bioanalytical method validation.* U.S. Department of Health and Human Ser-

vices, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Washington, DC; 2018: 41.

24. Guideline on validation of bioanalytical methods (draft). European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. London; 2009: 23.

Поступила 30.04.2024

Направлена на доработку 30.04.2024, 15.05.2024

Принята 14.02.2025

Опубликована online 31.03.2025

M. Nursultankyzy¹, S. K. Ordabayeva¹, A. D. Serikbayeva^{1*}, AD. Asilbekova¹

DETERMINATION OF SULPHAMETHOXAZOLE AND CARBAMAZEPINE IN WASTE AND SURFACE WATER OF SHYMKENT CITY

¹Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of South Kazakhstan Medical Academy JSC (160019, Republic of Kazakhstan, Shymkent city, Al-Farabi Square 1/1; e-mail: lrdmkj@gmail.com, ordabaeva@mail.ru)

***Aigul Dzhumadullayevna Serikbayeva** – South Kazakhstan Medical Academy JSC; 160019, Republic of Kazakhstan, Shymkent, 1/1 Al-Farabi Square; e-mail: aluaul@mail.ru

Aim. The development of a liquid chromatography method for the quantitative determination of Sulfamethoxazole and Carbamazepine in wastewater from sewage systems and surface waters of the city of Shymkent.

Materials and methods. The chromatographic system DIONEX UltiMate 3000 with diode-array detector at absorption wavelength of 254 nm, reversed-phase version with mobile phase of acetonitrile-water composition (40: 60) and with a Hypersil GOLD C8 150x2.1 mm 1.9 micron column filled with porous ultrapurified silica gel, the thermostat temperature of the chromatographic column was 30 °C. Elution was carried out in isocratic mode. The total analysis time for 1 sample was 30 min. The flow rate of mobile phase was 1 ml/min. The retention time of standard sample solutions of carbamazepine was 3.612±0.1 min, for sulfamethoxazole – 6.910±0.1 min.

Results and discussion. A validated method for the detection and quantification of drug residues in water samples using the UHPLC-DAD method has been developed: the correlation coefficient of the linear regression graph was 0.9999; the relative standard deviation of the method for sulfamethoxazole and carbamazepine between samples within a cycle was 0.0811-0.7354%, between cycles – 0.1660-1.6457%. Monitoring of drug contamination of the studied waste and surface waters were carried out. At low concentrations, sulfamethoxazole and carbamazepine were detected and quantified in waste and surface waters of the Shymkent city. Under chromatographic conditions, the retention time of carbamazepine was 3.612±0.1 min, of sulfamethoxazole – 6.910±0.1 min, which corresponds to the retention times of the standard sample solutions.

Conclusions. A method for the study of water samples for the content of pharmaceutical residues using HPLC-DAD was developed and validated: the correlation coefficient of the linear regression graph was 0.9999; the relative error for carbamazepine ranged from 0.0166% to 1.6457%, and for sulfamethoxazole from 0.3888% to 0.8212%, confirming the high reproducibility of the developed method, which is suitable for further analytical research.

Based on the results of the study of water samples, the quantitative content of carbamazepine and sulfamethoxazole in wastewater and surface waters of Shymkent was determined during the initial study in the autumn period. The results of preliminary studies form the basis for further research on wastewater and surface waters for the presence of pharmaceutical residues to monitor the ecological situation in the region.

Key words: pharmaceutical ecology; medicinal substances; water pollution; drug pollution

М. Нұрсұлтанқызы^{1*}, С. К. Ордабаева¹, А. Д. Серикбаева^{1*}, А. Д. Асылбекова¹

ШЫМКЕНТ ҚАЛАСЫНЫҢ САРҚЫНДЫ ЖӘНЕ ЖЕР ҮСТІ СУЛАРЫНЫҢ ҚҰРАМЫНДА СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ ЖӘНЕ КАРБАМАЗЕПИНДІ АНЫҚТАУ

¹АҚ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы», фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы (160019, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ., Әл-Фараби алаңы 1/1, e-mail: lrdmkj@gmail.com, ordabaeva@mail.ru)

***Айгуль Джумадуллаевна Серікбаева** – АҚ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы», Қазақстан, Шымкент қ., Әл-Фараби алаңы 1/1, e-mail: aluaul@mail.ru

Зерттеудің мақсаты. Шымкент қаласының су бұру жүйелерінен алынған ағынды сулар мен беткі суларда сульфаметоксазол мен карбамазепиннің сандық құрамын анықтау үшін сұйықтық хроматография әдістемесін жасау.

Материалдар және әдістер. Жұмыста диодты-матрицалық детектормен (ДМД) жабдықталған DIONEX ULTIMATE 3000 (АҚШ) хроматограф қолданылды. Талдау толқын ұзындығының жұту максимумы 254 нм-де жүргізілді. Кері айналмалы фазада ацетонитрил-су (40:60) құрамынан тұратын жылжымалы фазасы қолдана отырып, Hypersil Gold C8 150 мм x 2,1 мм 1,9 микрон толтырылған кеуекті ультра тазартылған силикагельмен жабдытарлағн бағанада жүргізілді. Хроматографиялық баған термостатының температурасы 30 °С. Элюирлеу изократтық режимде жүргізілді. 1 сынамаға кеткен талдаудың жалпы уақыты – 30 мин. Жылжымалы фазаның ағынының жылдамдығы – 1 мл/мин. Карбамазепиннің стандартты үлгі ерітінділерінің ұсталу уақыты 3,612±0,1 минутты, сульфаметоксазолдікі – 6,910±0,1 минутты құрайды.

Нәтижелер және талқылау. УЖЭСХ-ДМД әдісін қолдана отырып, су үлгілеріндегі дәрілік заттардың қалдықтарын анықтау және сандық анықтаудың валидацияланған әдісі әзірленді: сызықтық регрессия графигінің корреляция коэффициенті 0,9999; цикл ішіндегі үлгілер арасындағы сульфаметоксазол мен карбамазепин әдісінің салыстырмалы стандартты ауытқуы 0,0811-0,7354%, циклдар арасында – 0,1660-1,6457% құрады. Зерттелетін су айдындарының дәрілік заттармен ластануына мониторинг жүргізілді. Төмен концентрацияда сульфаметоксазол мен карбамазепин Шымкент қаласының сарқынды және жер үсті суларында анықталып, олардың сандық мөлшері анықталды. Хроматографиялық шарттарды сақтағанда, карбамазепиннің ұсталу уақыты 3,612±0,1 минутты, ал сульфаметоксазолдікі – 6,910±0,1 минутты құрады, бұл стандартты үлгі ерітінділерінің ұсталу уақытына сәйкес келеді.

Қорытындылар. Су үлгілеріндегі дәрілік заттардың қалдық мөлшерін зерттеу үшін ЖЭСХ-ДМД әдістемесі жасалды және валидацияланды: сызықтық регрессиялық графиктің корреляция коэффициенті 0,9999 болды; карбамазепин үшін салыстырмалы қателік 0,0166%-дан 1,6457%-ға дейін, ал сульфаметоксазол үшін 0,3888%-дан 0,8212%-ға дейін ауытқып отырды, бұл жасалған әдістеменің жоғары қайталанғыштығын және одан әрі аналитикалық зерттеулер үшін жарамдылығын растайды.

Зерттеу нәтижелері бойынша карбамазепин мен сульфаметоксазолдың ағынды және беткі сулардағы сандық мөлшері анықталды, бастапқы зерттеу күзгі кезеңде жүргізілді. Алдын-ала зерттеу нәтижелері аймақтағы экологиялық жағдайды бақылау мақсатында ағынды және беткі суларда дәрілік заттардың қалдықтарының бар-жоғын анықтауға арналған қосымша зерттеулер жүргізу қажеттігін негіздейді. Қазақстанның су ресурстарында дәрілік заттардың құрамын зерттеу тұрақты даму жағдайында экологиялық қауіпсіздік ғылымы ретінде фармацевтикалық экологияның өзекті мәселесі болып қала береді.

Кілт сөздер: фармацевтикалық экология; дәрілік заттар; судың ластануы; дәрілік заттардың ластануы