



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 1. С. 23–33

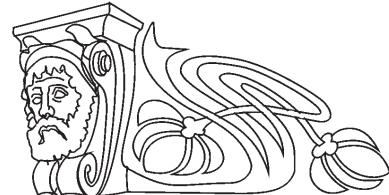
Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2025, vol. 25, iss. 1, pp. 23–33

<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-1-23-33>, EDN: DUOOUC

Научная статья

УДК 544.45/454, 542.943-92



Окислительная деструкция тетрацикличес

М. Н. Устинова[✉], К. А. Филиппова

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Устинова Мария Николаевна, кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии института фармации, химии и биологии, ustinova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5739-5339>

Филиппова Ксения Алексеевна, студент 2-го курса магистратуры по направлению подготовки 04.04.01 Химия, 1248517@bsu.edu.ru

Аннотация. Загрязнение окружающей среды – одна из наиболее остро стоящих проблем перед человечеством. Постоянный поиск ее решения – важный аспект современной химии. В работе изучалась окислительная деструкция двух антибиотиков одной фармацевтической группы, со сходным строением, но разными свойствами. Целью данной работы являлось исследование процесса окисления действующих веществ двух антибиотиков: тетрациклина и доксициклина различными окислительными и комбинированными системами (система Фентона, система Раффа, их совместное действие, их действие в присутствии ЭДТА, а также под действием УФ-облучения). Проведённые исследования показали, что в условиях комнатной температуры и нормального атмосферного давления пероксид водорода в сочетании с ионами железа (II) и (III) способен окислять активные компоненты тетрациклина и доксициклина. Определены оптимальные условия окисления тетрациклической группы антибиотиков: концентрация субстрата, пероксида водорода, ионов железа (II), ионов железа (III), pH протекания реакции. Показано, что совместное присутствие ионов железа (II) и ионов железа (III) в системе снижает расход пероксида водорода при окислении действующих веществ тетрациклической группы. Показано, что замена гидратированных ионов железа на комплексы железа с ЭДТА незначительно влияет на эффективность окисления тетрациклина и доксициклина. Выявлено, что комплексы железа (III) с ЭДТА более эффективны в деструктивном процессе тетрациклина. Установлено, что действующее вещество препаратов тетрациклической группы подвергается деструкции под действием УФ-облучения. Показано, что реакции фотодеструкции действующих веществ тетрациклической группы являются реакциями первого порядка. Определены константы скорости данных процессов. Выявлено, что деструкция доксициклина протекает наиболее полно под действием системы Раффа, а также под действием УФ-облучения в присутствии пероксида водорода. Показано, что изученные окислительные системы являются эффективными для деструкции и инактивации фармацевтических загрязнителей, относящихся к тетрациклической группе.

Ключевые слова: окислительная деструкция, тетрациклин, доксициклин, фотолиз

Для цитирования: Устинова М. Н., Филиппова К. А. Окислительная деструкция тетрациклической группы антибиотиков // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 1. С. 23–33. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-1-23-33>, EDN: DUOOUC

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Oxidative degradation of tetracyclines

M. N. Ustinova[✉], K. A. Filippova

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

Maria N. Ustinova, ustinova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5739-5339>

Ksenia A. Filippova, 1248517@bsu.edu.ru

Abstract. Environmental pollution is one of the most pressing problems facing humanity. The constant search for its solution is an important aspect of modern chemistry. The work studied the oxidative degradation of two antibiotics of the same pharmaceutical group, with a similar structure but different properties. The purpose of this work was to study the oxidation process of the active substances of two antibiotics: tetracycline and doxycycline by various oxidative and combined systems: the Fenton system, the Ruff system, their combined action, their action in the presence of EDTA, as well as under the action of UV irradiation. The conducted studies have shown that under conditions of room temperature and normal atmospheric pressure, hydrogen peroxide in combination with iron (II) and (III) ions is able to oxidize the active components of tetracycline and doxycycline. The optimal conditions for the oxidation of the tetracycline group of antibiotics have been determined: the concentration of the substrate, hydrogen peroxide, iron (II) ions, iron (III) ions, and the pH of the reaction. It has been shown that the combined presence of iron (II) ions and iron (III) ions in the system reduces the consumption of hydrogen peroxide during the oxidation of active substances of tetracyclines. It has been shown that the replacement of hydrated iron ions with iron complexes with EDTA has a slight effect on the oxidation efficiency of

tetracycline and doxycycline. It has been revealed that iron (III) complexes with EDTA are more effective in the destructive process of tetracycline. It has been established that the active substance of tetracycline preparations undergoes destruction under the action of UV irradiation. It is shown that photodestruction reactions of active substances of tetracyclines are reactions of the first order. The rate constants of these processes are determined. It has been revealed that the destruction of doxycycline proceeds most fully under the action of the Raff system, as well as under the action of UV irradiation in the presence of hydrogen peroxide. It is shown that the studied oxidative systems are effective for the destruction and inactivation of pharmaceutical pollutants belonging to the tetracycline group.

Keywords: oxidative degradation, tetracycline, doxycycline, photolysis

For citation: Ustinova M. N., Filippova K. A. Oxidative degradation of tetracyclines. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2025, vol. 25, iss. 1, pp. 23–33 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-1-23-33>, EDN: DUOOUC

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

В настоящее время фармацевтическая промышленность занимает лидирующее место в мировой экономике по объемам оборота, лекарственные препараты востребованы по всему миру. В России число произведённых и использованных антибиотиков ежегодно увеличивается, в связи с этим возникает проблема загрязнения биосферы лекарственными препаратами и продуктами их метаболизма.

Антибиотики тетрациклической группы, как и все другие антибиотики, персистентны [1], имеют свойство нежелательной химической устойчивости в окружающей среде и её объектах. Высокий спрос на тетрациклины в медицине, ветеринарии и животноводстве связан с относительно низкой стоимостью, данные препараты применяют при инфекционно-воспалительных заболеваниях различной этиологии.

Влияние лекарственных препаратов на экосистему носит пагубный характер, фармацевтические средства проникают в природу различными способами и одним из ключевых источников загрязнения являются сточные воды фармацевтического производства [2]. Другой источник – метаболиты организма человека или животных, поскольку фармацевтические препараты выводятся с выделениями и через систему канализации достигают водоемов и почвы. Третий фактор – масштабное производство препаратов, которые не находят применения у населения и не подвергаются должному уровню переработки.

Таким образом, важным является вопрос разработки способов предотвращения попадания лекарственных препаратов в окружающую среду и очистки вод от устойчивых фармацевтических загрязнителей. Во многих странах ведется работа по созданию и внедрению более эффективных и экологически безопасных технологий для очистки сточных вод с целью снижения негативного воздействия на окружа-

ющую среду [3]. Но многие методы эффективны только в отношении удаления крупных загрязнителей, они не способны достичь необходимой глубины очистки для устранения остатков фармацевтических средств. В связи с этим в наше время приоритетными считаются химические методы деструкции, включающие использование пероксидных систем, ультрафиолетового облучения и фотокатализаторов, которые обеспечивают высокий уровень очистки.

Целью данной работы является исследование процесса окисления действующих веществ двух антибиотиков: тетрациклина и доксициклина различными окислительными и комбинированными системами.

Материалы и методы

Объектами исследования данной работы были выбраны два лекарственных препарата тетрациклической группы [4]:

1) «Тетрациклин» (Т/Т), активное вещество – гидрохлорид тетрациклина (рис. 1). Одна таблетка препарата содержит 100 мг действующего вещества, а также вспомогательные вещества: сахароза, стеарат кальция, магния гидросиликат, желатин, крахмал, диоксид титана;

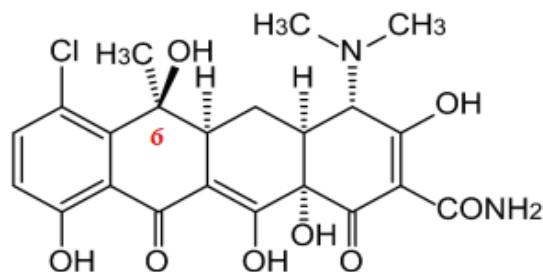


Рис. 1. Структурная формула тетрациклина гидрохлорида

Fig. 1. The structural formula of tetracycline hydrochloride

2) «Доксициклин» (Д/Д), в каждой таблетке которого содержится 100 мг основного активного вещества – доксициклина гидро-



хлорида (рис. 2). Вспомогательные вещества: моногидрат лактозы, крахмал, диоксид кремния, тальк, стеарат магния.

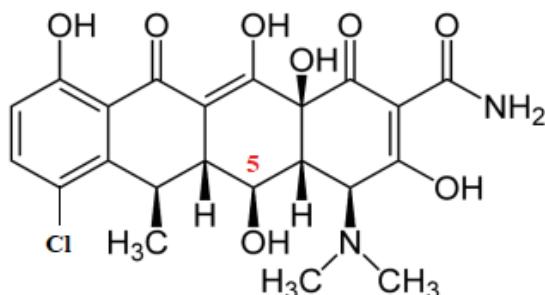


Рис. 2. Структурная формула доксициклина гидрохлорида

Fig. 2. The structural formula of doxycycline hydrochloride

В данной работе проведен анализ деструкции и фотодеструкции антибиотиков тетрациклической группы. Для этого готовили растворы малых концентраций, характерных для состава сточных вод фармацевтической отрасли. Для приготовления раствора субстрата использовалась одна таблетка антибиотика, которую измельчали в ступке, растворяли в 0,1М растворе соляной кислоты в мерной колбе объемом 100 мл, далее отбирали требуемый объем раствора в реакционную колбу на 25 мл. Во всех экспериментах рабочая концентрация раствора была постоянной и составляла 0,08 ммоль/л.

Использовали пероксид водорода с концентрацией 50%. Точную концентрацию раствора определяли с помощью ареометра, измеряя его

плотность, после чего проводили титрование с использованием перманганата калия в условиях агрессивной кислой среды. Концентрацию пероксида водорода в ходе экспериментов варьировали от 0,11 до 0,44 моль/л.

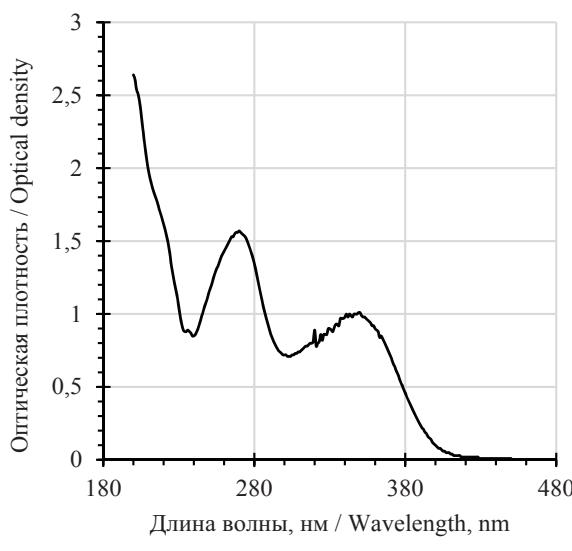
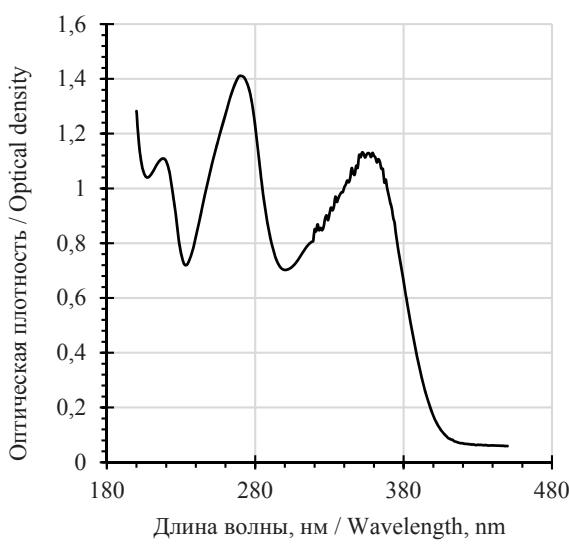
В качестве источника двухвалентного железа использовалась соль Мора, с химической формулой $\text{FeSO}_4 \cdot (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Для приготовления раствора требуемой концентрации была взята навеска соли массой 0,0215 г и количественно перенесена и доведена до метки дистиллированной водой в колбе на 25 мл.

Для приготовления раствора соли трёхвалентного железа брали навеску $FeCl_3 \times 6H_2O$ массой 0,0148 г, количественно переносили в колбу объемом 25 мл и доводили до метки дистilledированной водой.

В ходе экспериментов концентрацию раствора соли двух- и трехвалентного железа варьировали в пределах от 0,11 до 0,88 ммоль/л.

Для приготовления раствора ЭДТА нужной концентрации использовали исходный раствор с концентрацией 0,0489 моль/л. Путем разбавления, концентрация ЭДТА в конечном растворе составила 2,2 ммоль/л. В ходе всей серии экспериментов соотношение ЭДТА и ионов железа (II) или (III) оставалось неизменным 1:1.

Исследование процесса деструкции анализируемых лекарственных препаратов было проведено методом спектрофотометрии с использованием Specord 210 PLUS. Спектры поглощения изучаемых субстратов рабочей концентрации представлены на рис. 3.



$$P_{\text{out}} = P_{\text{in}} G_{\text{out}} \quad (1) \quad P_{\text{in}} = P_{\text{out}} G_{\text{in}} \quad (2)$$

Рис. 3. Спектр поглощения тетрациклина гидрохлорида (1) и доксициклина гидрохлорида (2)

Пероксид водорода обладает высоким поглощением вплоть до 240 нм, в связи с чем была выбрана для исследования аналитическая длина волны 365 нм. Экспериментально выяснено, что вклад ионов железа используемых концентраций в ультрафиолетовом и видимом спектрах не является значимым.

В рамках изучения процесса деструкции исследуемых растворов под воздействием УФ-света применялась фотолизная камера «Вольта» ФК-12М. Это оборудование оснащено ртутной лампой ДРТ-1000 мощностью 1000 Вт, которая генерирует лучистый поток в 128 Вт и работает в спектральном диапазоне от 240 до 320 нм.

Определения проводились в специальных кварцевых кюветах при постоянной температуре 22° С. Важным условием было также сохранение постоянного pH в диапазоне 2,9–3,2 во всех экспериментальных сериях.

Результаты и их обсуждение

Ранее нами было проведено детальное исследование деструкции тетрациклина различными окислительными системами [5, 6].

При сравнении структур тетрациклина и доксициклина (см. рис. 1 и 2) видно, что единственное их различие в положении гидроксогруппы, которая у тетрациклина находится в 6-м, а у доксициклина – в 5-м положении. Однако такая перегруппировка влияет на свойства доксициклина, который в меньшей степени, чем тетрациклин, угнетает кишечную флору, отличается более полным всасыванием, большей длительностью действия, большей степенью антибактериальной активности, более высокой терапевтической эффективностью, проявляющейся при лечении в 10 раз меньшими дозами, и более длительным действием.

В данной работе представляло интерес сопоставление деструктивного процесса для антибиотиков одной группы, тетрациклина и доксициклина, с одинаковым химическим составом, со сходным строением, но разным положением функциональной группы. Результаты такого исследования позволят определить универсальность изучаемых методов для деструкции различных фармацевтических загрязнителей в пределах одной группы, а также продемонстрируют влияние строения субстрата на способность к деструктивным превращениям.

Первой окислительной системой в исследовании была система Фентона, представляющая собой уникальную комбинацию двухвалентных ионов железа и пероксида водорода. В процессе гомогенного катализа происходит распад пероксида водорода, в результате чего возникают активные $\cdot\text{OH}$ -радикалы. Этот процесс включает в себя непрерывные циклические превращения между стадиями окисления и восстановления ионов железа с различными степенями окисления, что позволяет создавать свободные радикалы при комнатной температуре [7–11].

Ионы железа (II) в химической реакции играют роль катализатора, способствуя активации процесса образования активных окислителей – свободных радикалов, которые образуются в ходе разложения пероксида водорода. Процесс, запускаемый присутствием ионов железа (II), идеально соответствует началу этапа окисления антибиотика под влиянием пероксида водорода. В данной ситуации гидроксильный радикал выполняет функцию связующего звена, передавая инициирующее воздействие пероксида водорода на последующий этап окислительных реакций.

Сравнение начальной скорости, периода полупревращения и степени деструкции тетрациклина и доксициклина представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, при варьировании концентрации пероксида водорода, наилучший результат деструкции был достигнут при концентрации 0,22 моль/л. Эффективность процесса окисления тетрациклинов зависит и от содержания железа (II) в растворе. Оптимальной оказалась концентрация железа (II) 0,11 ммоль/л.

В процессе деструкции пероксида водорода происходит выход гидроксильных и пергидроксильных радикалов, которые образуют разнообразные продукты, их состав определяется концентрацией пероксида водорода. Радикал $\cdot\text{OH}$ проявляет неселективное окисление, в то время как радикал HO_2^{\cdot} поддается селективному окислению. Тем не менее, в рамках фентоновой системы ключевую роль играет радикал $\cdot\text{OH}$, который действует как неселективный активный компонент, благодаря его способности эффективно взаимодействовать с другими сложными молекулами через различные химические связи.

Несмотря на то что в механизме Фентона задействованы ионы и двух- и трехвалентного железа, в системе Раффа исходным

Таблица 1 / Table 1

Начальные скорости (v_0), период полупревращения ($t_{1/2}$) и степени деструкции тетрациклина и доксициклина (F)
Initial velocities (v_0), half-rotation period ($t_{1/2}$) and degrees of destruction of tetracycline and doxycycline (F)

Соотношение реагентов / Ratio of reagents	F_{15} , %		$t_{1/2}$, мин / min		F_{60} , %		v_0 , мкмоль/л × мин mmol / L × min	
	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д
$[\text{Fe}^{2+}] = 0,11 \text{ mM}$ $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,22 \text{ M}$	75,0	72,5	3,4	3,3	85,2	76,3	9,9	9,7
$[\text{Fe}^{2+}] = 0,44 \text{ mM}$ $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,22 \text{ M}$	77,7	57,5	2,0	3,2	84,4	55,0	11,8	9,8
$[\text{Fe}^{2+}] = 0,88 \text{ mM}$ $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,22 \text{ M}$	68,4	42,5	2,6	5,6	71,5	48,8	10,2	5,3
$[\text{Fe}^{2+}] = 0,22 \text{ mM}$ $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,11 \text{ M}$	77,0	63,8	3,4	5,0	82,1	75,0	11,5	6,9
$[\text{Fe}^{2+}] = 0,22 \text{ mM}$ $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,44 \text{ M}$	72,5	61,3	3,8	5,2	80,0	72,5	11,2	6,1

инициатором разложения пероксида водорода является ион железа (III) и первично генерируется HO_2^{\cdot} -радикал. Радикал HO_2^{\cdot} является селективным окислителем, сохраняет донорно-акцепторные свойства пероксида водорода и представляет собой его активную форму [12, 13].

В последующих экспериментах для деструкции тетрациклинов использовалась методика с применением трехвалентного железа и пероксида водорода (система Раффа).

По полученным результатам исследования были рассчитаны начальные скорости процесса и степени деструкции (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Начальные скорости (v_0), период полупревращения ($t_{1/2}$) и степени деструкции тетрациклина и доксициклина (F)
Initial velocities (v_0), half-rotation period ($t_{1/2}$) and degrees of destruction of tetracycline and doxycycline (F)

Соотношение реагентов / Ratio of reagents	F_{15} , %		$t_{1/2}$, мин / min		F_{60} , %		v_0 , мкмоль/л × мин mmol / L × min	
	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д
$[\text{Fe}^{3+}] = 0,11 \text{ mM}$ $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,22 \text{ M}$	71,6	11,4	2,3	28,6	82,7	71,6	11,3	0,8
$[\text{Fe}^{3+}] = 0,44 \text{ mM}$ $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,22 \text{ M}$	75,0	65,0	3,1	14,2	81,2	73,8	11,0	5,7
$[\text{Fe}^{3+}] = 0,88 \text{ mM}$ $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,22 \text{ M}$	65,4	55,0	3,0	6,2	70,3	60,0	9,1	6,4
$[\text{Fe}^{3+}] = 0,22 \text{ mM}$ $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,11 \text{ M}$	73,8	76,3	2,9	4,6	84,6	86,3	10,6	9,0
$[\text{Fe}^{3+}] = 0,22 \text{ mM}$ $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,44 \text{ M}$	66,5	21,3	2,5	23,9	77,3	76,3	10,1	1,1

Можно видеть, что оптимальное соотношение ионов железа и пероксида водорода – 0,22 mM и 0,11 M соответственно. Важно отметить, что система Раффа – это единственная

система, в которой доксициклин подвергся деструкции в большей степени чем тетрациклин. Следовательно, можно утверждать, что процессы каталитического распада пероксида водорода

в системах Фентона и Раффа имеют сходства, однако механизм их инициации различен.

Из проведённых выше экспериментов видна зависимость влияния концентрации ионов двухвалентного и трёхвалентного железа в системах Фентона и Раффа соответственно. В связи с чем возник интерес посмотреть на процесс деструкции при совместном влиянии двух этих систем. В данной серии экспериментов варьировалась концентрация перекиси водо-

рода от 0,055 до 27,500 моль/л, концентрации ионов железа (II) и железа (III) оставались постоянными и имели значение 0,11 ммоль/л. Ожидалось, что при совместном присутствии необходимо удвоить концентрацию пероксида водорода в системе для достижения наибольшей эффективности.

В табл. 3 представлены расчетные кинетические данные процессов деструкции при различных соотношениях реагентов.

Таблица 3 / Table 3

Начальные скорости (v_0), период полупревращения ($t_{1/2}$) и степени деструкции тетрациклина и доксициклина (F)
Initial velocities (v_0), half-rotation period ($t_{1/2}$) and degrees of destruction of tetracycline and doxycycline (F)

Соотношение реагентов / Ratio of reagents	F_{15} , %		$t_{1/2}$, мин / min		F_{60} , %		v_0 , мкмоль/л × мин mmol / L × min	
	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д
$[\text{Fe}^{2+}] = 0,11 \text{ мМ}; [\text{Fe}^{3+}] = 0,11 \text{ мМ}; [\text{H}_2\text{O}_2] = 0,055 \text{ М}$	79,7	68,8	2,6	3,7	85,9	77,5	11,4	10,1
$[\text{Fe}^{2+}] = 0,11 \text{ мМ}; [\text{Fe}^{3+}] = 0,11 \text{ мМ}; [\text{H}_2\text{O}_2] = 0,11 \text{ М}$	78,9	67,5	2,6	4,0	85,3	75,0	11,2	9,1
$[\text{Fe}^{2+}] = 0,11 \text{ мМ}; [\text{Fe}^{2+}] = 0,11 \text{ мМ}; [\text{H}_2\text{O}_2] = 0,22 \text{ М}$	74,7	63,8	2,5	3,3	82,9	72,5	11,0	8,9
$[\text{Fe}^{2+}] = 0,11 \text{ мМ}; [\text{Fe}^{3+}] = 0,11 \text{ мМ}; [\text{H}_2\text{O}_2] = 13,75 \text{ М}$	77,2	66,3	2,3	20,3	85,3	76,3	10,5	9,6
$[\text{Fe}^{2+}] = 0,11 \text{ мМ}; [\text{Fe}^{3+}] = 0,11 \text{ мМ}; [\text{H}_2\text{O}_2] = 27,5 \text{ М}$	79,2	31,3	2,6	2,9	85,3	67,5	11,8	0,4

Из полученных данных видно, что оптимальной концентрацией пероксида водорода в системе, содержащей ионы двухвалентного и трёхвалентного железа, является наименьшая (0,055 моль/л). Дальнейшее повышение концентрации не приводит к изменению эффективности процесса.

Известно, что замена гидратированных форм железа на комплексные соединения этого металла оказывает влияние на скорость протекания химических процессов. Система Уденфрида включает в себя аскорбиновую кислоту и этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), обеспечивает оптимальное равновесие каталитической эффективности Fe^{2+} и Fe^{3+} . Каталитические системы с гидроксилирующими свойствами, в которых присутствует Fe^{2+} , приводят к уменьшению активности, а значит снижают выход образующихся продуктов реакции и ухудшают их селективность.

Высокая нестабильность координационного слоя иона железа в соединении с ЭДТА

приводит к его значительной реакционной активности в процессах окисления и восстановления в отношении разнообразных реагентов. Высокая лабильность координационной сферы иона железа в комплексе ЭДТА служит причиной его высокой реакционной способности в окислительно-восстановительных реакциях по отношению к различным субстратам [14–16].

Для изучения влияния на скорость процесса содержания комплекса ЭДТА– Fe^{2+} были проведены эксперименты, в которых концентрации пероксида водорода варьировались от 0,11 до 0,44 ммоль/л.

При всех изученных соотношениях тетрациклина имеет большую степень деструкции, начальную скорость и меньший период полу-превращения, чем доксициклин (табл. 4). Повышение концентрации пероксида водорода в случае тетрациклина не влияет на глубину деструкции, а потому является нецелесообразным, для доксициклина – ухудшает процесс.



Таблица 4 / Table 4

Начальные скорости (v_0), период полупревращения ($t_{1/2}$) и степени деструкции тетрациклина и доксициклина (F)
Initial velocities (v_0), half-rotation period ($t_{1/2}$) and degrees of destruction of tetracycline and doxycycline (F)

Соотношение реагентов / Ratio of reagents	F_{15} , %		$t_{1/2}$, мин / min		F_{60} , %		v_0 , мкмоль/л×мин mmol / L× min	
	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д
[ЭДТА–Fe ²⁺] = 0,22 мМ; [H ₂ O ₂] = 0,11 М	75,2	63,8	2,8	4,4	84,4	68,3	10,5	8,5
[ЭДТА–Fe ²⁺] = 0,22 мМ; [H ₂ O ₂] = 0,22 М	78,3	67,5	2,4	3,9	85,3	81,3	11,2	8,9
[ЭДТА–Fe ²⁺] = 0,22 мМ; [H ₂ O ₂] = 0,44 М	76,9	65,0	3,1	4,5	85,4	78,8	10,1	7,9

Необходимо подчеркнуть, что комплекс ионов железа с ЭДТА оказывается менее активным «активатором» пероксида водорода по сравнению с гидратами ионами железа в начальной фазе реакции.

Аналогично провели серию экспериментов с комплексом ЭДТА–Fe³⁺ (табл. 5).

В первые 15 мин степень деструкции тетрациклина значительно ниже аналогичной в

предыдущих экспериментах. Однако через час достигает 86%, что сравнимо с другими окислительными системами. Вероятно, данный факт связан с иным механизмом реакции, образованием, а также накоплением свободных радикалов в системе для инициирования процесса деструкции. Доксициклин также проявляет себя более стабильно, имея низкие характеристики процесса, по сравнению с тетрациклином.

Таблица 5 / Table 5

Начальные скорости (v_0), период полупревращения ($t_{1/2}$) и степени деструкции тетрациклина и доксициклина (F)
Initial velocities (v_0), half-rotation period ($t_{1/2}$) and degrees of destruction of tetracycline and doxycycline (F)

Соотношение реагентов / Ratio of reagents	F_{15} , %		$t_{1/2}$, мин / min		F_{60} , %		v_0 , ммоль/л×мин mmol / L× min	
	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д
[ЭДТА–Fe ³⁺] = 0,22 мМ; [H ₂ O ₂] = 0,11 М	67,9	62,8	8,4	8,8	82,6	78,7	4,6	3,4
[ЭДТА–Fe ³⁺] = 0,22 мМ; [H ₂ O ₂] = 0,22 М	59,5	58,6	2,8	10,7	84,3	80,5	9,0	2,4
[ЭДТА–Fe ³⁺] = 0,22 мМ; [H ₂ O ₂] = 0,44 М	62,7	59,1	2,6	9,1	85,9	78,4	9,4	4,0

Фотолиз – процесс, в результате которого под действием мощных световых излучений на систему можно получить такие реакционно-способные частицы, как свободные радикалы, ионы, различные промежуточные продукты и состояния. Механизм УФ-облучения водных растворов субстратов можно предположить следующий: на первом этапе происходит генерация электронной пары за счет поглощения фотона. На следующем этапе свободные электроны реагируют с водой, с образованием

заряженных частиц, которые в дальнейшем способны образовывать гидроксильный и супероксидный радикалы, благодаря высокой активности которых происходит деструкция молекулы субстрата. Сам субстрат также может поглощать электроны, переходя в возбужденное состояние, генерируя активные частицы и радикалы [5].

Для полного анализа способности к деструкции изучаемых субстратов была выполнена деструкция под действием УФ-облучения

растворов исследуемых антибиотиков, а также под действием УФ-облучения в присутствии пероксида водорода, ее концентрацию варьировали от 0,275 до 2,2 мкмоль/л, то есть

применили раствор, концентрация которого более чем в 200 раз ниже по сравнению с вышеизученными системами. Результаты фотодеструкции субстратов представлены в табл. 6.

Таблица 6 / Table 6

Начальные скорости (v_0), период полупревращения ($t_{1/2}$) и степени деструкции тетрациклина и доксициклина (F)
Initial velocities (v_0), half-rotation period ($t_{1/2}$) and degrees of destruction of tetracycline and doxycycline (F)

УФ-облучение / UV irradiation	F_{15} , %		$t_{1/2}$, мин / min		F_{60} , %		v_0 , ммоль/л×мин mmol / L× min	
	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д
Без H_2O_2 / Without H_2O_2	34,2	25,3	27,0	34,7	75,0	62,1	2,0	1,5
$[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,275$ мкМ	27,1	43,8	27,0	19,1	66,3	73,8	1,7	2,8
$[\text{H}_2\text{O}_2] = 0,550$ мкМ	39,3	61,3	19,7	8,7	82,5	77,5	2,2	6,1
$[\text{H}_2\text{O}_2] = 2,200$ мкМ	41,6	62,5	19,8	4,9	85,5	93,8	2,4	8,3

Как видно из табл. 6, введение пероксида водорода положительно влияет на процесс фотодеструкции действующих веществ тетрациклина и доксициклина. Однако при малых значениях концентрации пероксида водорода наблюдается ингибирование процесса деструкции.

Видно, что под действием УФ-облучения степень деструкции тетрациклина достигает

75%, а доксициклина – только 62%, однако в присутствии пероксида водорода доксициклин подвергается деструкции сильнее и достигает 93%, в то время как тетрациклин только 86%.

Оптимальные соотношения окислительных реагентов, при которых была достигнута максимальная степень деструкции препаратов через час, представлены в табл. 7.

Таблица 7 / Table 7

Оптимальные условия окислительной деструкции тетрациклина и доксициклина
Optimal conditions for oxidative degradation of tetracycline and doxycycline

№	Реакционная система / The reaction system	Оптимальное соотношение реагентов для / The optimal ratio of reagents for		F_{\max} , %	
		Т / Т	Д / Д	Т / Т	Д / Д
1	$[\text{Fe}^{2+}]:[\text{H}_2\text{O}_2]$	1:2000	1:2000	85,2	76,3
2	$[\text{Fe}^{3+}]:[\text{H}_2\text{O}_2]$	1:500	1:500	84,6	86,3
3	$[\text{Fe}^{2+}]:[\text{Fe}^{3+}]:[\text{H}_2\text{O}_2]$	1:1:2000	1:1:2000	85,9	77,5
4	$[\text{ЭДТА}-\text{Fe}^{2+}]:[\text{H}_2\text{O}_2]$	1:1000	1:1000	85,3	81,3
5	$[\text{ЭДТА}-\text{Fe}^{3+}]:[\text{H}_2\text{O}_2]$	1:2000	1:1000	85,9	80,5
6	$[\text{H}_2\text{O}_2] - \text{УФ} / [\text{H}_2\text{O}_2] - \text{UV}$	–	–	85,5	93,8

Линеаризация зависимостей в координатах $\ln(C_0/C_t)$ от времени УФ-облучения чистых субстратов свидетельствует о первом порядке реакции (рис. 4) [17–19]. Константы скоростей соответствующих процессов определены по линейному уравнению каждой прямой и составили $0,0228 \text{ мин}^{-1}$ для тетрациклина и

$0,0168 \text{ мин}^{-1}$ – для доксициклина. Расчетные значения констант скорости через период полураспада для тетрациклина составляют $0,0255 \text{ мин}^{-1}$, а для доксициклина – $0,0186 \text{ мин}^{-1}$. Различие в определенных графически и расчетным методом данных является следствием достоверности аппроксимации, которая отлична от 1.

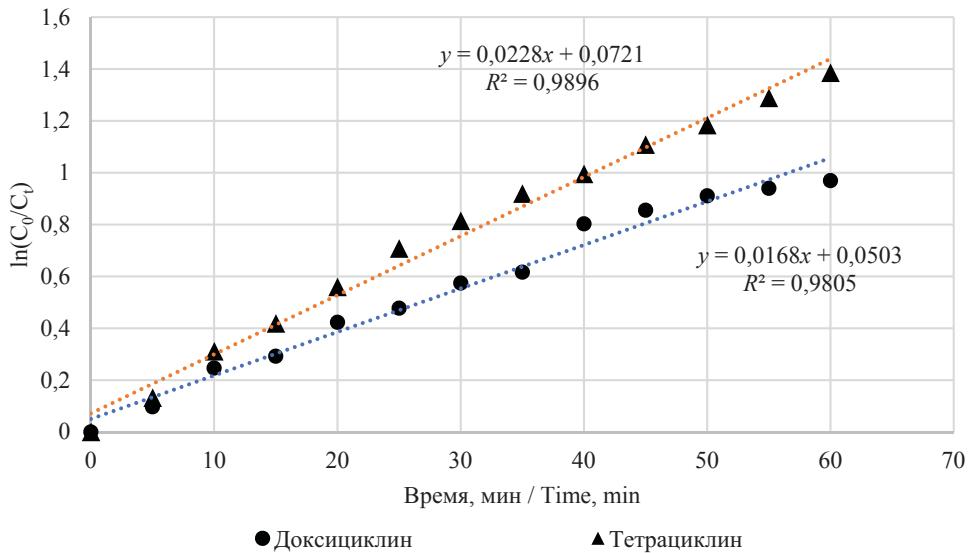


Рис. 4. Зависимость $\ln(C_0/C_t)$ от времени УФ-облучения тетрациклина гидрохлорида и доксициклина гидрохлорида

Fig. 4. Dependence of $\ln(C_0/C_t)$ on the UV irradiation time of tetracycline hydrochloride and doxycycline hydrochloride

Таким образом, перегруппировка всего одной функциональной группы из положения 6 в соседнее 5-е положение действительно изменяет свойства вещества и влияет на его способность к деструктивным процессам. На основании многочисленных исследований механизмов превращения субстратов в фентоноподобных системах показано, что образуемые интермедиаты для каждой изучаемой системы носят специфический характер и зависят от физико-химических свойств субстрата, что делает невозможным предсказание структуры промежуточных продуктов и активных центров или составление единого алгоритма протекания химических реакций.

Заключение

Проведённые исследования показали, что в условиях комнатной температуры и нормально-го атмосферного давления пероксид водорода в сочетании с ионами железа (II) и (III) способен окислять активные компоненты тетрациклина и доксициклина.

Определены оптимальные условия окисления тетрациклической группы антибиотиков: концентрация субстрата, пероксида водорода, ионов железа (II), ионов железа (III), pH протекания реакции.

Показано, что совместное присутствие ионов железа (II) и ионов железа (III) в системе

снижает расход пероксида водорода при окислении действующих веществ тетрациклических.

Показано, что замена гидратированных ионов железа на комплексы железа с ЭДТА незначительно влияет на эффективность окисления тетрациклина и доксициклина. Выявлено, что комплексы железа (III) с ЭДТА более эффективны в деструктивном процессе тетрациклина.

Установлено, что действующее вещество препаратов тетрациклинов подвергается деструкции под действием УФ-облучения. Показано, что реакции фотодеструкции действующих веществ тетрациклинов являются реакциями первого порядка. Определены константы скорости данных процессов.

Выявлено, что деструкция доксициклина протекает наиболее полно под действием системы Раффа, а также под действием УФ-облучения в присутствии пероксида водорода.

Показано, что изученные окислительные системы являются эффективными для деструкции и инактивации фармацевтических загрязнителей, относящихся к тетрациклической группе.

Список литературы

- Навашин С. М., Фомина И. П. Справочник по антибиотикам. М. : Медицина, 1974. 416 с.
- Козырев С. В., Кораблев В. В., Якуцени П. П. Новый фактор экологического риска: лекарственные ве-

- ства в окружающей среде и питьевой воде // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Естественные и инженерные науки. 2012. № 4 (159). С. 195–201.
3. Данилов-Данильян В. И., Храменков С. В., Поройков В. В., Чиганова М. А., Козлов М. Н., Филимонов Д. А., Баренбойм Г. М. Новые методы оценки биологической активности ксенобиотиков в водных объектах // Методы анализа и контроля качества воды : сб. трудов конф. (Москва, 06 июня 2012 г.). М. : Изд-во Моск. ун-та, 2012. С. 5–16.
4. Чуешов В. И. Промышленная технология лекарств. Харьков : НФаУ. МТК-Книга, 2002. 560 с.
5. Устинова М. Н., Жунусов Н. С. Деструкция действующего вещества тетрациклина под действием УФ-облучения // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 3. С. 246–253. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-3-246-253>
6. Устинова М. Н., Филиппова К. А. Окислительная деструкция тетрациклина различными пероксидными системами // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. 2021. № 4 (46). С. 68–79.
7. The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs / ed. L. M. Grayson. CRC Press, 2010. 3078 p.
8. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption: 2016–2018. Early implementation. World Health Organization, 2018. 128 p.
9. Agwu K. N., Mac Gowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyclines // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 58, № 2. P. 256–265.
10. Kim G. Y., Lee K.-B., Cho S.-H., Shim J., Moon S.-H. Electroenzymatic degradation of azo dye using an immobilized peroxidase enzyme // Journal of Hazardous Materials. 2005. Vol. 126, № 1-3. P. 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2005.06.023>
11. Ulson De Souza S., Forgiarini E., Ulson De Souza A. A. Toxicity of textile dyes and their degradation by the enzyme horseradish peroxidase (HRP) // Journal of Hazardous Materials. 2007. Vol. 147, № 3. P. 1073–1078. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.06.003>
12. Вейс Дж. Свободнорадикальный механизм в реакциях перекиси водорода // Катализ. Исследование гомогенных процессов : сб. статей / под ред. А. А. Баландина, А. М. Рубинштейна. М. : Изд-во иностранной литературы, 1957. С. 159–182.
13. Серпокрылов Н. С., Вильсон Е. В., Гетманцев С. В., Марочкин А. А. Экология очистки сточных вод физико-химическими методами. М. : Изд-во Ассоциации строительных вузов, 2009. 263 с.
14. Агеев А. А., Волков В. А. Поверхностные явления и дисперсные системы в производстве текстильных материалов и химических волокон. М. : МГТУ им. А. Н. Косыгина, 2004. 464 с.
15. Соложенко Е. Г. Применение каталитической системы (при очистке воды от органических соединений) // Химия и технология воды. 2004. Т. 26, № 3. С. 219–246.
16. Фаттахова А. М., Кирсанова А. Г., Хангильдин Р. И., Мартишева В. А. Применение катализаторов в окислительных процессах очистки природных и сточных вод // Вестник СГАСУ. Градостроительство и архитектура. 2011. № 2. С. 17–19.
17. Бурлакова Е. Б., Конрадов А. А., Мальцева Е. Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Химическая физика. 2003. Т. 22, № 2. С. 21–40.
18. Емжина В. В., Иванцова Н. А., Кручинина Н. Е. Озонирование активных фармацевтических субстанций в присутствии пероксида водорода // Вестник технологического университета. 2018. Т. 21, № 4. С. 81–85.
19. Козырева Ю. Н. Химическая деструкция устойчивых ксенобиотиков как альтернатива их биодеградации // Экотоксикология: современные биоаналитические системы, методы и технологии : сборник статей российской школы-конференции молодых ученых (Пущино – Тула, 28 октября – 3 ноября 2006 г.). М. : НИА-Природа, 2006. С. 103–105.

References

1. Navashin S. M., Fomina I. P. *Spravochnik po antibiotikam* [Handbook of antibiotics]. Moscow, Meditsina, 1974. 416 p. (in Russian).
2. Kozyrev S. V., Koralev V. V., Yakuceni P. P. A new environmental risk factor: Medicinal substances in the environment and drinking water. *St. Petersburg State Polytechnical University Journal of Engineering Science and Technology*, 2012, no. 4 (159), pp. 195–201 (in Russian).
3. Danilov-Danilyan V. I., Khramenkov S. V., Poroykov V. V., Chiganova M. A., Kozlov M. N., Filimonov D. A., Barenboym G. M. New methods for assessing the biological activity of xenobiotics in water bodies. In: *Metody analiza i kontrolya kachestva vody: sb. trudov konf. (Moskva, 06 iyunya 2012 g.)* [Methods of Analysis and Control of Water Quality. Conference proceedings (Moscow, June 6, 2012)]. Moscow, Moscow University Press, 2012, pp. 5–15 (in Russian).
4. Chueshov V. I. *Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv* [Industrial technology of medicines]. Kharkov, National Pharmaceutical University Publ., MTK-Kniga, 2002. 560 p. (in Russian).
5. Ustinova M. N., Zhunusov N. S. UV degradation of the active substance of tetracycline. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2021, vol. 21, iss. 3, pp. 246–253 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-3-246-253>



6. Ustinova M. N., Filippova K. A. Oxidative degradation of tetracycline by various peroxide systems. *Herald of Tver State University. Series: Chemistry*, 2021, vol. 4 (46), pp. 68–79 (in Russian).
7. Grayson M. L., ed. *The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs*. CRC Press, 2010. 3078 p.
8. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption: 2016–2018. Early implementation. World Health Organization, 2018. 128 p.
9. Agwu K. N., Mac Gowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyclines. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2006, vol. 58, no. 2, pp. 256–265.
10. Kim G. Y., Lee K.-B., Cho S.-H., Shim J., Moon S.-H. Electroenzymatic degradation of azo dye using an immobilized peroxidase enzyme. *Journal of Hazardous Materials*, 2005, vol. 126, no. 1-3, pp. 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2005.06.023>
11. Ulson De Souza S., Forgiarini E., Ulson De Souza A. A. Toxicity of textile dyes and their degradation by the enzyme horseradish peroxidase (HRP). *Journal of Hazardous Materials*, 2007, vol. 147, no. 3, pp. 1073–1078. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.06.003>
12. Vejs Dzh. Free radical mechanism in hydrogen peroxide reactions. In: *Kataliz. Issledovanie gomogennykh protsessov: sbornik statei. Pod red. A. A. Balandina, A. M. Rubinshteyna* [Balandin A. A., Rubinstein A. M., eds. Catalysis. Study of homogeneous processes]. Moscow, Izdatel'stvo inostrannoi literatury, 1957, pp. 159–182 (in Russian).
13. Serpokrylov N. S., Vilson E. V., Getmantsev S. V., Marochkin A. A. *Ekologiya ochistki stochnykh vod fiziko-khimicheskimi metodami* [Ecology of wastewater treatment by physico-chemical methods]. Moscow, Izd-vo Assotsiatsii stroitel'nykh vuzov, 2009. 263 p. (in Russian).
14. Ageev A. A., Volkov V. A. *Poverkhnostnye yavleniya i dispersnye sistemy v proizvodstve tekstil'nykh materialov i khimicheskikh volokon* [Surface phenomena and dispersed systems in the production of textile materials and chemical fibers]. Moscow, The Kosygin State University of Russian Publ., 2004. 464 p. (in Russian).
15. Solozhenko E. G. Application of a catalytic system (for water purification from organic compounds). *Journal of Water Chemistry and Technology*, 2004, vol. 26, no. 3, pp. 219–246 (in Russian).
16. Fattahova A. M., Kirsanova A. G., Hangil'din R. I., Martyasheva V. A. The use of catalysts in oxidative processes of natural and wastewater treatment. *Vestnik SGASU. Urban Construction and Architecture*, 2011, vol. 2, pp. 17–19 (in Russian).
17. Burlakova E. B., Konradov A. A., Malceva E. L. The effect of ultra-low doses of biologically active substances and low-intensity physical factors. *Khimicheskaya Fizika*, 2003, vol. 22, no. 2, pp. 21–40 (in Russian).
18. Emzhina V. V., Ivantsova N. A., Kruchinina N. E. Ozonation of active pharmaceutical substances in the presence of hydrogen peroxide. *Herald Technological University*, 2018, vol. 21, no. 4, pp. 81–85 (in Russian).
19. Kozyreva Yu. N. Chemical destruction of stable xenobiotics as an alternative to their biodegradation. In: *Ekotoxikologiya: sovremennye bioanaliticheskie sistemy, metody i tekhnologii: sbornik statej rossijskoj shkoly-konferentsii molodykh uchenykh*. Pushchino – Tula, 28 oktyabrya – 3 noyabrya 2006 g. [Ecotoxicology: Modern Bioanalytical Systems, Methods and Technologies: Collection of articles by the Russian school conference of young scientists (Pushchino – Tula, October 28 – November 3, 2006)]. Moscow, NIA-Priroda, pp. 103–105 (in Russian).

Поступила в редакцию 25.07.2024; одобрена после рецензирования 03.10.2024;

принята к публикации 15.10.2024; опубликована 31.03.2025

The article was submitted 25.07.2024; approved after reviewing 03.10.2024;

accepted for publication 15.10.2024; published 31.03.2025