

УДК: 616-021; 616-099; 615.917; 504.75.05

Стероидные гормоны и их метаболиты в воде централизованных систем питьевого водоснабжения как экополлютанты

©2021. Н.Г. Венгерович^{1, 2*}, В.В. Перелыгин²

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 11.06.2021 г.

После доработки 26.06.2021 г.

Принята к публикации 28.06.2021 г

В работе представлены сведения о наличии лекарственных препаратов и их метаболитов в воде централизованных систем питьевого водоснабжения. Обозначены основные группы лекарственных средств, встречающиеся в очищенной питьевой воде крупных городов. К основным группам препаратов, которые фиксируют в централизованной системе питьевого водоснабжения, стоит отнести: антидепрессанты (амитриптилин), антибактериальные препараты различных групп (амоксциллин, ципрофлоксацин, тетрациклин, азитромицин), наркотические анальгетики (кокаин, морфин, их производные), психостимуляторы и бензодиазепины, гормоны (эстроген и его метаболиты эстрон и эстриол).

Отмечен высокий уровень потенциального риска для здоровья населения в связи с наличием в питьевой воде стероидных гормонов и их активных метаболитов. Дана формулировка понятию эндокринные дисрегулирующие комплексы. Подобные комплексы могут быть различного происхождения, но все они воздействуют на рецепторы к эстрогену и прогестерону, что приводит к нарушению гормональной регуляции, влияет на эндогенный синтез, транспорт, секреторную функцию.

С позиций экотоксикологии предложен дальнейший путь проработки проблемы наличия стероидных гормонов в питьевой воде: разработка теоретических подходов к обоснованию гигиенических нормативов по контролю наличия данных соединений в воде централизованных систем питьевого водоснабжения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные средства; экополлютанты; стероидные гормоны; эндокринные дисрегулирующие комплексы; экотоксикология; PPCPs; питьевая вода; окружающая среда

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf71495>

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая отрасль обеспечивает доступ населения к современным лекарственным препаратам и поддерживает стабильное развитие системы здравоохранения, что определяет ее высокую социальную значимость. Несмотря на некоторое замедление роста мирового фармацевтического рынка после 2010 года, сохраняется ежегодный прирост на 2–5%. По прогнозам, к 2025 году объем фармацевтического рынка составит 1,73 трлн долларов. В России на конец 2020 года отмечен рост продаж лекарственных препаратов как в аптечных учреждениях, так и при отгрузках в государственном сегменте фармацевтического рынка.

Растущее потребление лекарственных средств не могло не сказаться на состоянии окружающей среды. При этом основная экологическая нагрузка приходится именно на потребление, а не на производство и управление отходами фармацевтических производств [1].

Как правило, в крупных и средних городах производственные и хозяйственно-бытовые сточные воды сбрасываются в городскую водоотводящую сеть для последующей совместной очистки на очистных сооружениях. Несмотря на то, что на части очистных сооружений применяется не только механические и биологические, но и химико-биологические методы очистки, из-за сложной разветвленной структуры большинства лекарственных препаратов и их метаболитов, наличия в структуре молекул высокоактивных групп, эффективность существующих подходов к очистке в отношении подобных соединений остается крайне низкой.

ОБЗОР ФАКТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

За рубежом внимание на данную проблему обратили достаточно давно и, в качестве угрозы для здоровья человека, выделяют комплексное понятие «фармацевтические препараты и средства личной гигиены (PPCPs)», которое включает разнообразные группы органических химикатов [2].

К основным группам препаратов, которые фиксируют в централизованной системе питьевого водоснабжения, стоит отнести антидепрессанты (амитриптилин), антибактериальные препараты различных групп (амоксциллин, ципрофлоксацин, тетрациклин, азитромицин), наркотические анальгетики (кокаин, морфин, их производные), психостимуляторы и бензодиазепины, гормоны (эстроген и его метаболиты эстрон и эстриол). Диапазон детектируемых концентраций ряда из них представлен в таблице 1.

Как видно из представленных данных, концентрации обнаруживаемых лекарственных препаратов колеблются от порога обнаружения до достаточно существенных значений в 250–300 мкг/л для нестероидных противовоспалительных средств и антибактериальных препаратов. Стоит отметить, что существенный рост публикаций, посвященных данной проблеме, отмечается после 2007 года [20], что, вероятно, связано с распространением методов индикации в пробах воды следовых значений лекарственных препаратов и их метаболитов.

Основными источниками попадания лекарственных препаратов и их активных метаболитов в питьевую воду служат потребляемые населением фармацевтические препараты, удаляемые через канализацию стоки фармацевтических и медицинских организаций, а также побочная продукция сельского хозяйства, что в итоге образует сточные воды, проходящие через недостаточно эффективные системы очистки [21]. При этом несмотря на то, что каждое вещество или активный метаболит имеют специфический набор физико-химических свойств, существенная часть лекарственных средств обладает высокой селективностью и чрезвычайно высокой биологической активностью.

Ряд авторов сообщает об обнаружении в питьевой воде по всему миру более 30 различных фармацевтических препаратов [22]. Отмечена тенденция роста концентраций с увеличением плотности населения, что особенно актуально для крупных городов [2]. В биообъектах, живущих вблизи крупных городов, были обнаружены высокие концентрации антидепрессантов

Лекарственные средства и их активные метаболиты, обнаруживаемые в питьевой воде
Pharmaceuticals and their active metabolites found in drinking water

Табл. 1.
Table 1.

Фармакологическая группа	Наименование	Диапазон концентраций	Источник
Нестероидные противовоспалительные средства	Диклофенак	3–256 мкг/л	[3, 4]
	Ибупрофен	8–185 мкг/л	[3–6]
	Парацетамол	12–180 мкг/л	[3, 5, 7, 8]
Антидепрессанты	Амитриптилин	1,4–3 мкг/л	[9]
	Эстрадиол	0,5–259 нг/л	[10]
Гормоны	Эстрон	5–19 нг/л	[5, 6, 11, 12]
	Гидроксиэстерон	3–30 нг/л	[13]
Бензодиазепины	Диазепам	10–23,5 мкг/л	[14]
	Сульфаниламид	183–300 мкг/л	[15]
Антибактериальные препараты	Эритромицин	500–1900 нг/л	[16]
	Ципрофлоксацин	6,5 мкг/л	[16]
	Кокаин	0,1–60 нг/л	[17, 18]
Наркотические анальгетики	Метадон	0,1–1 нг/л	[19]
	Морфин	12–20 нг/л	[19]
Психостимуляторы	Метамфетамин	1–40 нг/л	[17]

в тканях головного мозга и печени, что позволило авторам характеризовать данные вещества как циркулирующие в воде централизованных систем питьевого водоснабжения ксенобиотики.

Наибольшую угрозу, на наш взгляд, представляют стероидные гормональные препараты, которые, на фоне возрастающего потребления комбинированных оральных контрацептивов, практически, не подвергаются биотрансформации в организме человека и выводятся в окружающую среду в неизменном виде.

Влияние подобных соединений на биоценозы рек подробно описано в литературе и на сегодняшний день не вызывает сомнений [23]. В исследованиях показано, что концентрация в воде эстрогенов в диапазоне 1–10 нг/л приводит до 100% феминизации и гермафродитизму у рыб мужского пола [24, 25], существенно снижает популяцию [26]. Ряд авторов экстраполировал подобное воздействие и при оценках риска для здоровья человека [27].

Исследования сточных очищенных вод в Пенсильвании показали, что на всех очистных сооружениях определялся эстрон, эстрадиол, эстриол, эстетрол, гидроксиэстрон и другие эстрогены в концентрациях от 0,5 до 259 нг/л [28]. Подобные высокие концентрации подтверждаются в других исследованиях и городах [29, 30]. Показано [31], что эстрон имел самую частую встречаемость (более 90%) и концентрации в пределах 0,6–2,6 нг/л. Более чем в 80% случаев в пробах присутствовал эстрадиол и эстриол с концентрацией 0,8–19 нг/л. Прогестерон определялся не менее чем в 30% случаев в концентрациях более 9,4 нг/л.

Ряд авторов сообщает, что период полураспада эстрадиола и эстрогена в воде составляет до 11 дней [32], что, учитывая постоянные высокие концентрации гормонов в отбираемых пробах, указывает на постоянное поступление их в окружающую среду.

С учетом отмеченных обстоятельств, на сегодняшний день формируется понятие эндокринные дисрегулирующие комплексы (endocrine disrupting compounds) [33]. Подобные комплексы могут быть различного происхождения, но все они воздействуют на рецепторы к эстрогену и прогестерону, что приводит к нарушению гормональной регуляции [34], влияет на эндогенный синтез, транспорт, секреторную функцию.

В ряде исследований эндокринные дисрегулирующие комплексы были обнаружены в детском питании, косметике, зубной пасте и бутилированной воде. К подобным комплексам относят не только производные эндогенных или синтетических гормонов, но и другие ксенобиотики, такие как триклозан, бисфенол А, нитрофенол, алкилфенол, хлорофенол и др. [35]. На различных стадиях очистки воды обнаружено разное количество эндокринных дисрегулирующих комплексов, однако в декларируемой

очищенной питьевой воде сохраняется достаточное количество не только исходных соединений, но и более активных метаболитов [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день концентрации обнаруживаемых в пробах воды лекарственных средств и их активных метаболитов невысоки. И все же, по нашему мнению, детальному анализу необходимо подвергнуть те молекулы, которые обладают высокой биодоступностью и не участвуют в процессах пластического и энергетического обмена, действуют в достаточных дозах и концентрациях (в том числе, учитывая эффекты кумулятивного действия), способны существенно модифицировать течение нормальных физиологических процессов.

Особый интерес, на наш взгляд, приобретает экотоксикологический подход [37]. Использование методологии токсикологии, экотоксикодинамики и экотоксикокинетики позволит ответить на принципиальный вопрос: можно ли определить лекарственные препараты и их активные метаболиты как экотоксиканты. Важным при этом стоит считать определение количественных параметров, при которых экополлютант трансформируется в экотоксикант.

Более детальной проработке необходимо подвергнуть возможные пути миграции экополлютантов в окружающей среде: источники их появления, распределения в абиотических и биотических элементах окружающей среды, особенности абиотической и биотической трансформации. Несомненно, следует учитывать и возросшую нагрузку в условиях пандемии COVID-19. Большинство национальных стандартов содержат рекомендации по применению синтетических антибактериальных средств и стероидных противовоспалительных препаратов.

Законодательное регулирование и разработанные санитарные нормы по представленной проблеме отсутствуют не только в России. В последнее время в Германии и США принят или рассматривается ряд законов, контролирующих наличие наиболее активных лекарственных препаратов и их метаболитов в подвергаемой очистке воде. В странах Евросоюза признают, что наличие лекарственных препаратов и их метаболитов в воде подлежит более тщательному контролю.

Учитывая представленные фактические данные, считаем, что разработку теоретических подходов к обоснованию санитарных нормативов по контролю наличия стероидных гормонов в воде централизованных систем питьевого водоснабжения следует считать важной и высокоактуальной задачей, дальнейшее решение которой позволит контролировать и минимизировать возможные риски для здоровья населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прожерина, Ю. Фармацевтические отходы как новая экологическая проблема / Ю. Прожерина // Ремедиум. № 11. – 2017. – С. 14–19.
2. Chopra, S. Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) as Emerging Environmental Pollutants: Toxicity and Risk Assessment / S. Chopra, D. Kumar //

Advances in Animal Biotechnology and its Applications. – 2018. – P. 337–353.

3. Wiegel, S. Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries / S. Wiegel, A. Aulinger, R. Brockmeyer [et al] // Chemosphere. – Vol. 57. – 2004. – P. 107–126.

4. Teijyn G. Occurrence of emerging contaminants, priority substances (2008/105/CE) and heavy metals in

- treated wastewater and groundwater at Depurbaix facility (Barcelona, Spain) / G. Teijyn, L. Candela, K. Tamoh [et al.] // *Sci. Total Environ.* – N. 408. – 2010. P. – 3584–3595.
5. Kim, S.D. Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste water / S.D. Kim, J. Cho, I.S. Kim [et al.] // *Water Res.* – 2007. – Vol. 41. – P. 1013–1021.
6. Ferguson, E.M. Fluctuation in natural and synthetic estrogen concentrations in a tidal estuary in south-eastern Australia // E.M. Ferguson, M. Allinson, G. Allinson [et al.] // *Water Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 1604–1615.
7. Fram, M.S. Occurrence and concentrations of pharmaceutical compounds in ground-water used for public drinking-water supply in California / M.S. Fram, K. Belitz // *Sci. Total Environ.* – 2011. – N. 409. – P. 3409–3417.
8. Lypez-Serna, R. Occurrence and distribution of multi-class pharmaceuticals and their active metabolites and transformation products in the Ebro River basin (NE Spain) / R. Lypez-Serna, M. Petrović, D. Barcelo // *Sci. Total Environ.* – 2012. – N. 440. – P. 280–289.
9. Togola, A. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples / A. Togola, H. Budzinski // *J. Chromatogr.* – 2008. – P. 150–158.
10. Atkinson, S. Estrogens from sewage in coastal marine environments / S. Atkinson, A. Tarrant // *Environmental Health Perspectives.* – Vol. 111. – 2003. – P. 531–535.
11. Brix, R. Analysis and occurrence of alkylphenolic compounds and estrogens in European river basin and an evolution of their importance as priority pollutants / R. Brix, C. Postigo, S. Gonzales [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2009. – N. 396. – P. 1301–1309.
12. Arikan, O.A. Occurrence of antibiotic and hormones in a major agricultural watershed / O.A. Arikan, C. Rice, E. Codling // *Desalination.* – 2008. – N. 226. – P. 121–133.
13. Hughes, S.R. Global synthesis and critical evaluation of pharmaceutical data sets collected from river systems / S.R. Hughes, P. Kay, L.E. Brown // *Environ. Sci. Technol.* – Vol. 47. – 2013. – P. 661–667.
14. Zuccato, E. Presence of therapeutic drugs in the environment / E. Zuccato, D. Calamari, M. Natangelo [et al.] – *Lancet.* – 2000. – N. 355. – P. 1789–1790.
15. Kolpin, D. Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow conditions / D. Kolpin, M. Skopec, M. Meyer [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2004. – N. 328. – P. 119–130.
16. Vieno, N.M. Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination in a pilot-scale drinking water treatment plant / N.M. Vieno, H. Harkki, T. Tuhkanen // *Environ. Sci. Technol.* – 2007. – Vol. 41. – P. 5077–5084.
17. Huerta-Fontela, M. Occurrence of psychoactive stimulatory drugs in wastewaters in north-eastern Spain / M. Huerta-Fontela, M.T. Galceran, J. Martin-Alonso [et al.] // *Science of the total environment.* – 2017. – N. 397. – P. 31–40.
18. Valcárcel, Y. Drugs of abuse in surface and tap waters of the Tagus River basin: Heterogeneous photo-Fenton process is effective in their degradation / Y. Valcárcel, F. Martínez, S. González-Alonso // *Environment International.* – 2012. – Vol. 41. – P. 35–43.
19. Rosa Boleda, M. Evaluation of the presence of drugs of abuse in tap waters // M. Rosa Boleda, M. Huerta-Fontela, M. Yentura // *Chemosphere.* – 2011. – Vol. 84. – P. 1601–1607.
20. Mompelat, S. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water / S. Mompelat, B. Le Bot, O. Thomas // *Environmental International.* – 2009. – Vol. 35. – P. 803–814.
21. Баренбойм, Г.М. Загрязнение поверхностных и сточных вод лекарственными препаратами / Г.М. Баренбойм, М.А. Чиганова // *Вода: химия и экология.* – 2012. – № 10. – С. 40–46.
22. Kleywegt, S. Pharmaceuticals, hormones and bisphenol-A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada – occurrence and treatment efficiency / S. Kleywegt, V. Pileggi, P. Yang [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2011. – N. 409. – P. 1481–1488.
23. Robinson, I. Trends in the detection of pharmaceutical products, and their impact and mitigation in water and wastewater in North America / I. Robinson, G. Junqua, R. Van Coillie [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2007. – N. 387. – P. 1143–1151.
24. Kolodziej, E.P. Dairy wastewater, aquaculture, and spawning fish as sources of steroid hormones in the aquatic environment / E.P. Kolodziej, T. Harter, D.L. Sedlak // *Environmental Science & Technology.* – 2004. – Vol. 38. – N. 23. – P. 6377–6384.
25. Rodgers-Gray, T.P. Long-term temporal changes in the estrogenic composition of treated sewage effluent and its biological effects on fish / T.P. Rodgers-Gray, S. Jobling, S. Morris [et al.] // *Environmental Science & Technology.* – 2000. – Vol. 34. – P. 1521–1528.
26. Sanderson, H. Assessment of the environmental fate and effects of ivermectin in aquatic mesocosms / H. Sanderson, B. Laird, L. Pope [et al.] // *Aquat. Toxicol.* – 2007. – Vol. 85. – P. 229–240.
27. Xiaio-Yao, X. Analysis of estrogens in river water and effluents using solid-phase-extraction and gas chromatography-negative chemical ionization mass spectrometry of the pentafluorobenzoyl derivatives / X. Xiaio-Yao, D.V. McCalley, J. McEvoy // *Journal of Chromatography.* – 2001. – N. 923. – P. 195–204.
28. Chimchirian, R. Free synthetic and natural estrogen hormones in influent and effluent of three municipal wastewater treatment plants / R. Chimchirian, R. Suri, H. Fu // *Water Environment Research.* – 2007. – Vol. 79. – N. 9. – P. 969–974.

29. Atkinson, S. Estrogens from sewage in costal marine environments / S. Atkinson, A. Tarrant // *Environmental Health Perspectives*. – 2003. – N. 111. – P. 531–535.
30. Britt, E.E. Analyzing the ignored environmental contaminants / E.E. Britt // *Environmental Science and Technology*. – 2002. – Vol. 36. – N. 7. – P. 140–145.
31. Velicu, M. Presence of steroid hormones and antibiotics in surface water of agricultural, suburban and mixed-use areas / M. Magdalena, R. Suri // *Environ. Monit. Assess.* – 2009. – N. 154. – P. 349–359.
32. Jurgens, M.D. The potential for estradiol and ethinylestradiol degradation in English rivers / M.D. Jurgens, J.L. Smith, M. Hetheridge [et al.] // *Environmental Toxicology and Chemistry*. – 2002. – Vol. 21. – P. 480–488.
33. Tijani, J. Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review / J. Tijani, O. Fatoba, O. Babajide [et al.] // *Environ. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 14. – P. 27–49.
34. Jackson, J. Sources of endocrine disrupting chemicals in urban wastewater / J. Jackson, R. Sutton // *Sci. Total. Environ.* – 2008. – N. 405. – P. 153–160.
35. Fatoki O.S. Studies on the occurrence and quantification of phenolic endocrine disruptors in water / O.S. Fatoki, B.O. Opeolu // *Sci. Res. Essay*. – 2009. – Vol. 4. – N. 12. – P. 1415–1422.
36. Ferraz, N. Specific immunoassays for endocrine disruptor monitoring using recombinant antigens cloned by degenerated prime PCR / N. Ferraz, G. CarneviNande, M. Rossotti [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2008 – N. 389. – P. 2195–2202.
37. Куценко, С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание / С.А. Куценко. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Николай Григорьевич Венгерович, д-р мед. наук, заместитель начальника научного отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Владимир Вениаминович Перелыгин, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nikolay G. Vengerovich, Doctor of Medicine (MD), Deputy Head of the Scientific Department, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Professor at the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Vladimir V. Perelygin, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Steroid hormones and their metabolites in water of centralized drinking water supply systems as ecopolutants

©2021. N.G. Vengerovich^{1,2*}, V.V. Perelygin²

¹ State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Received June 11, 2021;

Revised June 26, 2021;

Accepted June 28, 2021

Information about the presence of drugs and their metabolites in the water of centralized drinking water supply systems is presented; the main groups of drugs found in purified drinking water of large cities are given. The main groups of drugs found in a centralized drinking water supply system include antidepressants (amitriptyllin), antibacterial drugs of various groups (amoxicillin, ciprofloxacin, tetracycline, azithromycin), narcotic analgesics (cocaine, morphine, their derivatives), psychoactive stimulants, benzodiazepines, hormones (estrogen and its metabolites estrone and estriol).

A high level of potential risk to public health is marked due to the presence of steroid hormones and their active metabolites in drinking water. The concept of endocrine dysregulating complexes is formulated. Such complexes can be of a different nature of origin, but all of them affect receptors for estrogen and progesterone. It leads to abnormalities of hormonal regulation, affects endogenous synthesis, transport and secretory function.

From the standpoint of ecotoxicology, further ways of working out the problem of the presence of steroid hormones in drinking water are proposed: the development of theoretical approaches to substantiating hygienic standards concerning the monitoring of these compounds in the water of centralized drinking water supply systems.

KEYWORDS: pharmaceuticals; eco-pollutants; steroid hormones; endocrine dysregulatory complexes; ecotoxicology; PPCPs; drinking water; environment