



UDK: 533.9; 536-33; 544.272

Otamurot RAJABOV,

O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi, Ion-plazma va lazer texnologiyalari instituti stajyor tadqiqotchisi

E-mail: otamurot.rajabov@outlook.com

Sirojiddin MIRZAYEV,

O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasining vitse-prezidenti, professor

Umedjon XALILOV,

O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi, Ion-plazma va lazer texnologiyalari instituti bosh ilmiy xodimi, f.-m.f.d

Maksudbek YUSUPOV,

"TIQXMMI" Milliy Tadqiqot Universiteti huzuridagi Fundamental va Amaliy Tadqiqotlar Instituti laboratoriya mudiri, f.-m.f.d.

O'zR FA, Materialshunoslik instituti laboratoriya mudiri, f.-m.f.d. X.Raximov taqrizi asosida

SOVUQ ATMOSFERIK PLAZMANING FARMATSEVTIK OQOVA SUVLAR TARKIBIDAGI OFLOKSATSIN ANTIBIOTIGIGA TA'SIRINI MODELLASHTIRISH

Аннотация

Antibiotiklardan keng foydalanish oqova suvlar ifloslanishining ortishiga olib keldi. Sovuq atmosferik plazma (SAP) an'anaviy usullarga qaraganda antibiotiklarni parchalashda samaraliroq bo'lib chiqdi. Biroq, SAP ta'sirining asosiy mexanizmlari hali to'liq o'rganilmagan. Ushbu tadqiqotda ofloksatsin (OFL) antibiotikining SAP yordamida parchalanish mexanizmlari reaktiv molekulyar dinamika usuli orqali o'rganildi. Xususan, SAP tomonidan hosil qilingan reaktiv zarralar sifatida kislorod atomi tanlandi va OFL bilan o'zaro ta'siri atomar darajada tadqiq etildi. Natijalar OFLning metil va metilen guruhlarida, ayniqsa, gidroksil va epoksid guruhlarining shakllanishini, shuningdek, tizimdan suv va karbonat anhidridining ajralib chiqishini ko'rsatdi.

Kalit so'zlar: oqova suvlar, ftorxinolon, ofloksatsin, sovuq atmosferik plazma, reaktiv kislorod zarralari, molekulyar dinamika

MODELING THE EFFECT OF COLD ATMOSPHERIC PLASMA ON THE ANTIBIOTIC OFLOXACIN IN PHARMACEUTICAL WASTEWATER

Annotation

The widespread use of antibiotics has led to an increase in the pollution of wastewater. Cold atmospheric plasma (CAP) has proven to be more effective than conventional methods in degrading antibiotics. However, the fundamental mechanisms of CAP's effects are still not fully understood. This study investigates the degradation mechanisms of the antibiotic ofloxacin (OFL) using the reactive molecular dynamics method. Specifically, oxygen was chosen as the reactive species generated by CAP, and its interaction with OFL was studied at the atomic level. The results showed the formation of hydroxyl and epoxy groups in the methyl and methylene regions of OFL, as well as the release of water and carbon dioxide from the system.

Key words: wastewater, fluoroquinolone, ofloxacin, cold atmospheric plasma, reactive oxygen species, molecular dynamics

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ХОЛОДНОЙ АТМОСФЕРНОЙ ПЛАЗМЫ НА АНТИБИОТИК ОФЛОКСАЦИН В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СТОЧНЫХ ВОДАХ

Аннотация

Широкое использование антибиотиков привело к увеличению загрязнения сточных вод. Холодная атмосферная плазма (ХАП) оказалась более эффективной для разложения антибиотиков по сравнению с традиционными методами. Однако основные механизмы действия ХАП до сих пор не полностью изучены. В данном исследовании изучаются механизмы разложения антибиотика офлоксацина (ОФЛ) с использованием метода реакционной молекулярной динамики. В частности, кислород был выбран в качестве реактивного вещества, образуемого ХАП, и его взаимодействие с ОФЛ было исследовано на атомарном уровне. Результаты показали образование гидроксильных и эпоксидных групп в метильных и метиленовых участках ОФЛ, а также выделение воды и углекислого газа из системы.

Ключевые слова: сточные воды, фторхинолоны, офлоксацин, холодная атмосферная плазма, частицы активного кислорода, молекулярная динамика.

Kirish. Antibiotiklar dunyo bo'ylab eng keng tarqalgan va ko'p ishlatiladigan dori vositalaridan biri hisoblanadi [1]. Metabolizm jarayonidan so'ng antibiotiklar, ularning sekin parchalanishi sababli, ko'p miqdorda suv muhitiga chiqariladi. Bu esa ularning oqova suvlarda uzoq muddat turib qolishiga olib keladi [2]. Natijada oqova suvlardagi bakteriyalarning rezistentligi (ya'ni, antibiotiklarning ularni yo'q qilishda samarali bo'lmay qolishligi) oshadi. Undan tashqari, ushbu oqova suvlar tirik organizm tomonidan iste'mol qilinganda uning endokrin tizimiga buzuvchi ta'sir ko'rsatishi kabi salbiy oqibatlariga olib kelishi mumkin [3,4]. Shuning uchun, antibiotiklarni oqova suvlardan tozalash muhim vazifalardan hisoblanadi [5].

Kimyoviy tuzilishi, ta'sir qilish mexanizmi va faollik doirasi (ya'ni, mikroorganizmlarni yo'q qilish sohasi) bo'yicha antibiotiklar turli xil guruhlariga (masalan, β -laktam, ftorxinolon, tetratsiklin, makrolid va aminoglikozidlariga) bo'linishi mumkin [6]. Shulardan ftorxinolon (FX) turli infeksiyalarni davolashda butun dunyoda keng qo'llaniladigan antibiotiklardan biridir [7].

Shunga qaramay, FX antibiotiklarining inson va hayvonlarda so'rilish qobiliyati juda past bo'lganligi sababli ularning ko'p (~70% gacha) qismi atrof-muhitga (asosan, oqova suvlarga) chiqariladi [8].

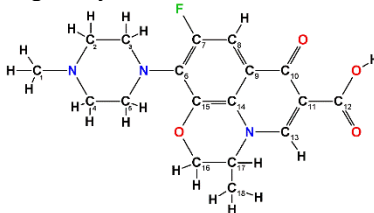
FX antibiotiklar guruhidagi ofloksatsin (OFL) keng qo'llaniladigan antibiotiklardan biri bo'lib, uning dengiz va oqova suvlarga chiqarilishi ekotizimga salbiy ta'sir ko'rsatmoqda [9]. Ayniqsa Xitoy kabi mamlakatlarda bu muammo yechilishi lozim bo'lgan dolzarb masalalardan biriga aylanmoqda [10,11]. Xususan, OFLning faqat 10% qismi metabolizmga uchrab, bakteritsid ta'sir ko'rsatsa, qolgan 90% qismi to'g'ridan-to'g'ri o'z holicha oqova suvlarga chiqariladi [12,13].

Oqova suvlardagi OFLni tozalashda an'anaviy usullar, masalan, adsorbsiya, fotokataliz, membranali filtrlash va biologik tozalash usullari qo'llaniladi [14]. Bu usullar faqat qisman samaradorlikka ega bo'lib, antibiotiklarni (xususan, OFLni) to'liq bartaraf etish uchun yetarli emas [15]. Shu sababli, so'nggi yillarda an'anaviy va zamonaviy usullarni birlashtiruvchi innovatsion yondashuvlar rivojlanmoqda [16,17]. Bunday yondashuvlardan biri xona haroratiga yaqin haroratda va atmosferik bosimda ishlovchi plazma, yoki oddiygina sovuq atmosferik plazma (SAP) bo'lib, u suvdagi ifloslantiruvchi moddalarni, jumladan, antibiotiklarni samarali ravishda kimyoviy parchalaydi [18]. Nguyen va boshqalar [19] SAPdan foydalanib shifoxonalardan chiqadigan oqova suvlarda mavjud bo'lgan antibiotiklar, jumladan FXlar sinfiga kiruvchi OFL va siprofloksatsin, shuningdek β -laktam sinfiga tegishli bo'lgan amoksitsillinning parchalanishini eksperimental tadqiq etishgan. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatganki, 30 kV kuchlanishli SAP bilan 15 daqiqalik tozalash jarayonida siprofloksatsinning deyarli to'liq yo'q qilinishi, OFL va amoksitsillinning esa 72% dan ortiq qismi parchalanganligi kuzatilgan. Sarangapani va boshqalar [20] SAPdan foydalanib, oqova va go'sht tozalashdan chiqqan suvlarda ko'p miqdorda aniqlangan ikkita FX antibiotiklari – OFL va siprofloksatsinni yuqori samaradorlik bilan yo'q qilish bo'yicha tadqiqot olib borishgan. Natijalar SAP ushbu antibiotiklarni muvaffaqiyatli parchalashini hamda ularning faolligini sezilarli darajada pasayishini ko'rsatgan.

Yuqoridagi kabi ko'plab ilmiy tadqiqotlar olib borilayotganiga qaramasdan, SAPning FX antibiotiklariga, xususan, OFLga degradativ ta'sirini tushuntiruvchi tub mexanizmlar hali ham noaniq bo'lib qolmoqda. Bu borada kompyuterda modellashirish tadqiqotlari experimental tadqiqotlarni to'ldirib, ular yordamida tushuntirish qiyin yoki imkonsiz bo'lgan jarayonlarni atomar darajada tadqiq etishda muhim rol o'ynaydi [21–27]. Ushbu modellashirish tadqiqot ishida SAP ning OFL antibiotigiga ta'sirini o'rganish uchun reaktiv molekulyar dinamika (MD) simulyatsiyalari olib borildi. Xususan, SAP hosil qilgan reaktiv kislorod (O) atomi bilan OFL molekulasining o'zaro ta'sir mexanizmlari atomar darajada tadqiq etildi.

Modellashirish tafsilotlari. SAP hosil qilgan O atomi va OFL molekulasida orasidagi o'zaro ta'sirni o'rganish hamda reaksiya mexanizmlarini atomar darajada tushunish uchun zichlik funktsionali-zich bog'lash (*ing.*, density functional-tight binding, DFTB) [28] potentsialidan foydalangan holda reaktiv MD simulyatsiyalari olib borildi. Xususan, DFTB ning takomillashtirilgan DFTB3 usulidan foydalanildi [29] hamda ushbu usul uchun maxsus ishlab chiqilgan, organik va biomolekulyar tizimlarni yuqori aniqlikda tasvirlaydigan "3ob-3-1" parametrlar to'plamidan foydalanildi [30,31].

OFL model tizimi (1-rasm) o'lchami $30 \times 30 \times 30 \text{ \AA}^3$ bo'lgan simulyatsiya qutisi ichida joylashtirildi. Simulyatsiya qutisi yetarlicha katta o'lchamda tanlangan bo'lib, u uchchala Dekart koordinatalari yo'nalishlarida davriy chegara shartlari qo'llanilganligi sababli OFL molekulasida va uning davriy tasvirlari orasida o'zaro ta'sirlarni oldini oldi.



1-rasm. OFL molekulasining kimyoviy tuzilishi. Ushbu molekulaning kislorod (O) atomlari bilan o'zaro ta'sirida ishtirok etishi mumkin bo'lgan barcha uglerod (C) atomlari strukturada raqamlangan.

Model tizim (ya'ni OFL) energiyasi dastlab birlashgan gradient (*ing.*, conjugate gradient) usuli yordamida minimallashtirildi. So'ngra, ushbu tizim 300 ps davomida kanonik (NVT) ansambl yordamida termalizatsiya qilindi. Termalizatsiya jarayonida zarralar soni (N), tizim hajmi (V) va harorati (T) doimiy saqlanib, harorat 300 K atrofida Berendsen termostati [32] yordamida, ulanish doimiysini 100 fs qilib tanlash orqali, ushlab turildi. Keyin esa OFL model tizimi bilan O atomlari orasidagi o'zaro ta'sirni o'rganish bo'yicha simulyatsiyalar o'tkazildi. Xususan, yuqorida ta'kidlanganidek, OFL atrofida bitta O atomi tasodifiy joylashtirildi; bunda O atomi bilan OFL orasidagi dastlabki bog'lanmagan (ya'ni, Kulon va van der Waals) o'zaro ta'sirlarning oldini olish maqsadida O atomi OFL molekulasidan kamida 5 Å uzoqlikda joylashtirildi.

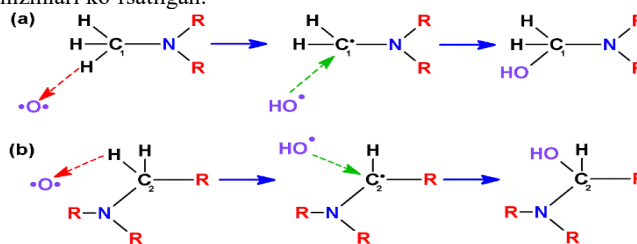
Shundan so'ng, OFLning O atomi bilan o'zaro ta'siri natijasida kimyoviy bog'lar hosil bo'lishi yoki parchalanishi jarayonlari, ya'ni reaksiya mexanizmlari, bo'yicha cheklangan statistik ma'lumotlarni olish uchun 100 ta DFTB-MD simulyatsiyalari o'tkazildi. Shuni ta'kidlash joizki, yuqorida ta'kidlanganidek, har bir MD simulyatsiyasida O atomi OFL atrofida tasodifiy hosil qilindi. O atomlar har birining ta'siri (ya'ni, har bir MD simulyatsiya) 200 ps davom etdi; bu vaqt oralig'i OFL strukturadagi kimyoviy bog'larning uzilishi va hosil bo'lishi jarayonlarini kuzatish uchun yetarli bo'ldi. Barcha simulyatsiyalar, ya'ni termalizatsiya va O atomlar ta'sir simulyatsiyalarida 0,5 fs vaqt qadamidan foydalanildi. Simulyatsiyalar DFTB+ paketi yordamida amalga oshirildi [33,34].

Natijalar va ularning tahlili. Oldingi bo'limda ta'kidlanganidek, O atomi va OFL molekulasida orasidagi o'zaro ta'sir jarayonlarini atomar darajada o'rganish uchun 100 ta DFTB-MD simulyatsiyalari o'tkazildi. Ushbu simulyatsiyalarda O atomi va OFL molekulasida orasidagi o'zaro ta'sir bo'yicha jami 19 xil reaksiya mexanizmi kuzatildi. Ushbu reaksiya mexanizmlari 1-jadvalda umumlashtirilgan. Jadvaldan ko'rinadiki, reaksiyalarning aksariyati (91%) OFL molekulasidan vodorod (H) atomini ajratib olish bilan boshlanadi (1-11 reaksiyalar). Ushbu H ajratib olish reaksiyalari strukturada asosan (90%) gidroksil guruhlarini hosil bo'lishiga olib keladi (1-10 reaksiyalar). Qolgan H ajratib olish reaksiya mexanizmidagi (11-reaksiya) esa strukturadan H₂O va CO₂ molekulari ajralib chiqishiga olib keladi. H ajratib olish reaksiyalaridan boshqa (9%) reaksiyalarda (12-19 reaksiyalar), strukturada ayrim bog'larning hosil bo'lishi (*mas.*, C-O-C) va uzilishi (*mas.*, C-C) holatlari kuzatildi. Ushbu reaksiyalarning ayrimlari (4%) molekulada epoksi guruhlarining shakllanishiga ham olib keldi.

1-jadval. O atomi (qizil rangda) va OFL molekulasida orasidagi o'zaro ta'sir reaksiya mexanizmlari. 1-11 reaksiyalarning barchasi molekuladan H ajratib olish reaksiyasi bilan boshlanadi, ammo bu reaksiyalar ikkinchi ustunda ko'rsatilganidek, har xil C atomlarida sodir bo'ladi. 2-ustundagi C atomlarining raqamlanishi 1-rasmga mos keladi. 12-19 reaksiyalarda H ajratib olishdan boshqa reaksiyalar sodir bo'ladi.

№	H ajratib olish reaksiyasi	Sodir bo'lishlar soni	Reaksiya natijasi
1	C ₁ H	15	C ₁ -OH hosil bo'ldi
2	C ₂ H	12	C ₂ -OH hosil bo'ldi
3	C ₃ H	9	C ₃ -OH hosil bo'ldi
4	C ₄ H	10	C ₄ -OH hosil bo'ldi
5	C ₅ H	12	C ₅ -OH hosil bo'ldi
6	C ₁₃ H	2	C ₁₃ -OH hosil bo'ldi
7	C ₁₆ H	11	C ₁₆ -OH hosil bo'ldi
8	C ₁₇ H	6	C ₁₇ -OH hosil bo'ldi
9	C ₁₈ H	10	C ₁₈ -OH hosil bo'ldi
10	C ₁₂ OH	3	C ₁₂ O-OH hosil bo'ldi
11	C ₁₂ OH va C ₁₃ H	1	C ₁₁ -C ₁₂ bog' uzildi, CO ₂ and H ₂ O hosil bo'ldi
12	–	1	C ₁₀ -O-C ₁₁ hosil bo'ldi, C ₁₀ -C ₁₁ bog' uzildi
13	–	1	C ₇ =O bog' hosil bo'ldi, C ₇ -F bog' uzilib, F-C ₆ bog' hosil bo'ldi
14	–	1	C ₆ -O-C ₁₅ hosil bo'ldi, C ₆ -C ₁₅ bog' uzildi
15	–	1	C ₁₅ =O bog' hosil bo'ldi, C ₆ -C ₁₅ bog' uzilib, C ₆ =N ₂ bog' hosil bo'ldi
16	–	1	C ₁₅ =O bog' hosil bo'ldi, C ₁₅ -O bog' uzilib, C ₁₄ -O bog' hosil bo'ldi
17	–	1	C ₈ -O-C ₉ epoksi guruhi hosil bo'ldi
18	–	2	C ₁₁ -O-C ₁₃ epoksi guruhi hosil bo'ldi
19	–	1	C ₉ -O-C ₁₄ epoksi guruhi hosil bo'ldi
JAMI		100	

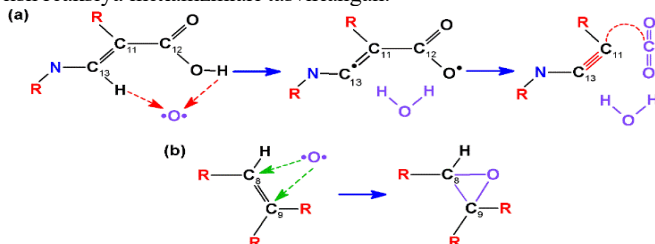
Jadvaldan yana ko'rinadiki, eng ko'p kuzatilgan reaksiya mexanizmlari (15% va 12%) bu OFL molekulasida metil va metilen guruhlaridan H ajratib olish reaksiyasi natijasida strukturada gidroksil guruhlarining hosil bo'lishidir (1-2 reaksiyalarga qarang). 2-rasmda ushbu reaksiya mexanizmlari ko'rsatilgan.



2-rasm. O atomining OFL molekulasidagi metil (a) va metilen (b) guruhlar bilan o'zaro ta'sir reaksiya mexanizmlari. H ajratib olish va OH radikalining bog'lanish reaksiyalari, mos ravishda, qizil va yashil punktir chiziqli strelkalar bilan ko'rsatilgan. O atomi, OH radikal va yangi hosil bo'lgan gidroksil guruhi binafsha rangda ko'rsatilgan.

Rasmdan ma'lumki, O atomi dastlab OFL molekulasidagi metil (2a-rasm) yoki metilen (2b-rasm) guruhidan H atomini ajratib oladi (qizil strelkalarga qarang). Bu esa tizimda OH radikal va OFL molekulasidagi radikal joyning hosil bo'lishiga olib keladi. Natijada ushbu radikal OFL molekulasidagi radikal joy bilan o'zaro ta'sirlashib (yashil strelkalarga qarang) strukturada yangi gidroksil guruhi hosil bo'ladi.

3-rasmda O atomi va OFL molekulasida orasidagi o'zaro ta'siri natijasida H₂O va CO₂ molekulalarining ajralishi hamda epoksi guruhlarining hosil bo'lish reaksiya mexanizmlari tasvirlangan.



3-rasm. O atomining OFL molekulasida orasidagi o'zaro ta'siri natijasida H₂O va CO₂ molekulalarining (a) hamda epoksi guruhining (b) hosil bo'lishi. H ajratib olish va OH radikalining bog'lanish reaksiyalari, mos ravishda, qizil va yashil punktir chiziqli strelkalar bilan ko'rsatilgan. O atomi, ajralgan H₂O va CO₂ molekulalari hamda yangi hosil bo'lgan epoksi guruhi binafsha rangda ko'rsatilgan.

3a-rasmdan ko'rinadiki (1-jadvaldagi 14-reaksiya), O atomi H atomlarini C₁₃ va C₁₂O dan ajratib oladi. Bu esa H₂O molekulasida strukturada radikal joylar hosil bo'lishiga olib keladi. Keyinchalik, C₁₁-C₁₂ bog'ining uzilishi natijasida CO₂ molekulasida ajralib chiqadi. Bu esa pirovardida C₁₁ va C₁₃ orasida turg'un uchlik bog' hosil bo'lishiga olib keladi. 3b-rasmda (1-jadvaldagi 21-reaksiya) H ajratib olish reaksiyasi kuzatilmagan O atomi to'g'ridan-to'g'ri strukturadagi C₈ va C₉ atomlari bilan bog'lanib, epoksi guruhining hosil bo'lishiga olib keladi.

Xulosalar. Ushbu tadqiqotda oqova suvlar tarkibidagi FX sinfiga kiruvchi OFL antibiotigining SAP hosil qilgan O atomlari bilan o'zaro ta'siri mexanizmlari MD modellashirishlari yordamida o'rganildi. Simulyatsiya natijalari O atomlari bilan OFL molekulasi orasidagi o'zaro ta'sir molekulada gidroksil va epoksi guruhlari hosil bo'lishiga olib kelishini ko'rsatdi. Asosan, ushbu gidroksil funksional guruhlari OFLning metil va metilen guruhlari hosil bo'lishi kuzatildi. Undan tashqari, reaksiyalar mobaynida H₂O va CO₂ kabi molekularlar ajralib chiqish hodisalari ham kuzatildi. Ushbu modellashirish natijalari tibbiy oqova suvlardagi FX sinfiga kiruvchi antibiotiklarni tozalashda SAPning rolini yanada yaxshiroq tushunish imkonini beradi.

ADABIYOTLAR

1. G. Muteeb *et al.*, Pharmaceuticals **16**, 1615 (2023).
2. R. Gothwal *et al.*, Clean – Soil, Air, Water **43**, 479 (2015).
3. C. A. Fewson, Trends in Biotechnology **6**, 148 (1988).
4. M. Santos *et al.*, Journal of Hazardous Materials **175**, 45 (2010).
5. A. Joss *et al.*, Water Research **39**, 3139 (2005).
6. A. R. Coates *et al.*, British Journal of Pharmacology **163**, 184 (2011).
7. T. Senasu *et al.*, J Mater Sci: Mater Electron **31**, 9685 (2020).
8. K. K. Sodhi *et al.*, Journal of Water Process Engineering **43**, 102218 (2021).
9. P. Huang *et al.*, Science of The Total Environment **616–617**, 1384 (2018).
10. X. Peng *et al.*, Science of The Total Environment **371**, 314 (2006).
11. A. Szymonik *et al.*, Ecological Chemistry and Engineering S **24**, 65 (2017).
12. H.-B. Lee *et al.*, Journal of Chromatography A **1139**, 45 (2007).
13. P. Verlicchi *et al.*, Science of The Total Environment **429**, 123 (2012).
14. N. Rahman *et al.*, Journal of Environmental Management **318**, 115525 (2022).
15. A. Joss *et al.*, Water Research **40**, 1686 (2006).
16. P. Pal *et al.*, Separation & Purification Reviews **43**, 89 (2014).
17. C. H. Neoh *et al.*, Chemical Engineering Journal **283**, 582 (2016).
18. E. Wielogorska *et al.*, Antibiotics **12**, 1115 (2023).
19. P. T. T. Nguyen *et al.*, Journal of Chemistry **2021**, e9981738 (2021).
20. C. Sarangapani *et al.*, Sci Rep **9**, 3955 (2019).
21. M. Yusupov *et al.*, New J. Phys. **14**, 093043 (2012).
22. M. Yusupov *et al.*, J. Phys. Chem. C **117**, 5993 (2013).
23. M. Yusupov *et al.*, J. Phys. D: Appl. Phys. **47**, 025205 (2014).
24. M. Yusupov *et al.*, Plasma Processes and Polymers **12**, 162 (2015).
25. M. Yusupov *et al.*, Sci Rep **7**, 5761 (2017).
26. M. Yusupov *et al.*, Redox Biology **43**, 101968 (2021).
27. M. Yusupov *et al.*, Plasma Processes and Polymers **20**, 2200137 (2023).
28. M. Elstner *et al.*, Phys. Rev. B **58**, 7260 (1998).
29. M. Gaus *et al.*, J. Chem. Theory Comput. **9**, 338 (2013).
30. M. Gaus *et al.*, J. Chem. Theory Comput. **10**, 1518 (2014).
31. M. Kubillus *et al.*, J. Chem. Theory Comput. **11**, 332 (2015).
32. H. J. C. Berendsen *et al.*, Journal of Chemical Physics **81**, 3684 (1984).
33. B. Aradi *et al.*, J. Phys. Chem. A **111**, 5678 (2007).
34. B. Hourahine *et al.*, J. Chem. Phys. **152**, 124101 (2020).