

УДК 543.544:615.216.5

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В КУЛЬТУРАЛЬНЫХ ЖИДКОСТЯХ РОДОКОККОВ

А.Н. Хренков¹, Е.В. Вихарева^{1*}, Е.Ю. Тумилович¹, Ю.Н. Карпенко¹,
А.А. Селянинов², Е.А. Тюмина³

(¹Пермская государственная фармацевтическая академия, кафедра аналитической и токсикологической химии; ²Пермский национальный исследовательский политехнический университет, кафедра вычислительной математики, механики и биомеханики; ³Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, лаборатория алканотрофных микроорганизмов; *e-mail: vihareva@pfa.ru)

Разработаны условия количественного определения ацетилсалициловой кислоты в культуральных жидкостях родококков методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определены скорость процесса биодеструкции и период полураспада ацетилсалициловой кислоты в виде фармацевтической субстанции и таблеток.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, биологическая деструкция, родококки, высокоэффективная жидкостная хроматография, скорость процесса, период полураспада.

Ацетилсалициловая кислота (АСК, CAS: 50-78-2; 2-ацетоксибензойная кислота) относится к широко распространенным препаратам группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств [1]. Ежегодное мировое потребление АСК составляет порядка 40 000 т, что способствует неизбежному попаданию данного вещества в окружающую среду. Фармакологически активным метаболитом АСК является салициловая кислота (СК), которая выводится из организма в основном в виде конъюгатов с глицином и глюкуроновой кислотой, а также в виде гентизиновой кислоты. В окружающей среде конъюгированные с СК формы метаболизируются до исходного вещества β -глюкуронидазами бактерий (например, *Escherichia coli*), а также ферментами некоторых видов рыб и моллюсков. Данные процессы можно отнести к основным факторам, способствующим присутствию СК (как метаболита АСК) в водных объектах окружающей среды [2]. АСК и СК детектированы в поверхностных, подземных, водопроводных и даже питьевых водах в разных странах [3, 4].

Лекарственные средства и их метаболиты встречаются в окружающей среде в малой концентрации, однако уже имеются данные об их хроническом негативном воздействии на живые организмы [5–9]. В работе [2] показано токсическое действие салицилатов (даже при их низкой концентрации) на пресноводных рыб. В связи с неблагоприятным воздействием салицилатов на

окружающую среду становится актуальным поиск экологически безопасных способов, в том числе с использованием микроорганизмов, детоксикации и выведения данных фармполлютантов из экосистем. В работе [10] показана возможность удаления салицилатов из сточных вод с помощью активного ила. Одно из главных мест среди микроорганизмов, способных при контакте с фармполлютантами решать проблему их детоксикации, занимают актинобактерии рода *Rhodococcus* [11–12]. Ранее нами было показано, что родококки, активно доминирующие в почвенных микробиоценозах, способны к биодеструкции лекарственных средств, производных изохинолина (дротаверина гидрохлорид, кодеина фосфат), фенола (парацетамол), фенолокислот (диклофенак натрия) и др. [13–16]. В экспериментах по бактериальной деструкции АСК важно осуществлять контроль остаточного содержания данного микрополлютанта в культуральной жидкости родококков. Следует отметить, что несмотря на актуальность проблемы, отсутствуют работы, посвященные количественному анализу АСК в указанных биологических объектах.

В настоящей работе приведены результаты динамического определения содержания АСК в постферментационной среде культивирования родококков методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Поиск условий количественного определения АСК в данном случае предполагает разработку мето-

дики анализа, позволяющей оценить содержание АСК и СК при совместном присутствии в образующейся системе и степень биодеструкции АСК родококками. Решение этих вопросов важно для понимания поведения лекарственных средств и их метаболитов в окружающей среде и создания предпосылок для разработки инновационных технологий очистки сточных вод от фармполлютантов.

Экспериментальная часть

Реактивы и материалы. В работе использовали АСК и СК («Shandong Xinhua Pharmaceuticals Co. Ltd», Китай) в виде фармацевтических субстанций; таблетки «ацетилсалициловая кислота МС» (АО «Медисорб», Пермь) следующего состава: ацетилсалициловая кислота (0,5 г), крахмал картофельный (0,0237 г), тальк (0,0010 г), лактозы моногидрат (0,0240 г), повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный, 0,0003 г), кислота стеариновая (0,0010 г); ацетонитрил, (сорт 0, «Криохром», Россия), калия дигидрофосфат («х.ч.»), кислота фосфорная концентрированная («х.ч.»). Деионизированную воду для приготовления подвижных фаз получали на установке «Simplicity UV» («Millipore», США). Для приготовления фосфатного буферного раствора (рН 3) навеску дигидрофосфата калия массой 3,40 г растворяли в 900 мл воды. Значение рН 3,0 устанавливали потенциометрически с помощью концентрированной фосфорной кислоты и доводили объем раствора водой до 1000 мл [17].

Оборудование. Содержание АСК в культуральной среде родококков регистрировали методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «LC-20 Prominence» («Shimadzu») в следующей комплектации: насосы «LC-20AD», детектор диодматричный «SPD-M20A», термостат колонок «СТО-20АС», мембранный дегазатор «DGU-20A3», системный контроллер «СВМ-20А», автодозатор «SIL-20А/20АС». Хроматографическое разделение веществ проводили при 40 °С на колонке Luna 5u C18(2) 100A (4,6×250 мм) («Phenomenex»). Регистрацию и обработку хроматографической информации осуществляли с помощью программы LCsolution (version 5.60 SP2).

Условия биодеструкции. В качестве биодеструктора АСК использовали штамм *R. jostii* ИЭГМ 60, изолированный из нефтезагрязненных почв и поддерживаемый в Региональной профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов (официальный акроним коллекции ИЭГМ, номер во Всемирной федерации коллекции культур WDCM 768, [http:// www.iegmc.ru](http://www.iegmc.ru))

[18]. Минимальную подавляющую концентрацию АСК в отношении данной культуры определяли методом микротитрования с использованием полистироловых планшетов (96 шт.) стандартной конфигурации (8×12 лунок).

Родококки предварительно выращивали в течение трех суток на мясопептонном агаре («Oxoid», Великобритания), дважды отмывали 10 мМ фосфатным буферным раствором (рН 7,0) и вносили в среду культивирования в концентрации $2,0 \times 10^7$ кл./мл. Биодеструкцию АСК (0,01–0,25%) проводили в колбах Эрленмейера объемом 250 мл, содержащих 100 мл минеральной синтетической среды RS [14] и бактериальные клетки, в условиях периодического культивирования при 160 об/мин и 28 °С. В качестве контроля использовали среду RS, содержащую АСК (0,01–0,25%), не инфицированную бактериальной культурой (абиотический контроль), а также среду RS, инокулированную клетками родококков и не содержащую АСК (биотический контроль).

При изучении влияния каждого из вспомогательных веществ таблеток на процесс биодеструкции АСК (0,25%) крахмал, лактозу, стеариновую кислоту, тальк и поливинилпирролидон (ПВП) добавляли в среду культивирования родококков в количестве 10% от массы АСК (0,025 г). Продолжительность экспериментов составляла от 4 до 11 сут.

Подготовка проб культуральных жидкостей. Отбор проб культуральных жидкостей родококков для хроматографического анализа проводили с периодичностью от 1 до 5 суток. Для этого 1 мл культуральной жидкости, содержащей АСК и продукты биодеструкции, родококки и продукты их жизнедеятельности, центрифугировали при 12 000 об/мин в течение 3 мин («MiniSpin», Германия). Надосадочную жидкость фильтровали через мембранный фильтр («AgilentTechnologies», США) с диаметром пор 0,2 мкм.

Подготовка стандартных образцов. В качестве стандартных растворов использовали 0,025–0,25%-е растворы АСК и СК в воде, а также в среде RS.

Условия хроматографического анализа. Разделение АСК, СК и других компонентов среды культивирования родококков проводили на колонке, упакованной обращенно-фазовым сорбентом на основе силикагеля, модифицированного фазой C18 (размер частиц сорбента 5 мкм). В качестве подвижных фаз использовали смеси ацетонитрила и фосфатного буферного раствора (рН 3) в соотношении 1:9; 2:8; 3:7; 4:6; 5:5 и 6:4. Хроматографи-

рование проводили в изократическом режиме со скоростью потока элюента 0,8–1,3 мл/мин.

Валидация биоаналитической методики.

Валидацию биоаналитической методики проводили в соответствии с требованиями Center for Drug Evaluation and Research U.S. Food and Drug Administration (FDA, 2001) [19] и European Medicines Agency (EMA, 2009) [20] по таким показателям, как специфичность, линейность, прецизионность, правильность, предел обнаружения и количественное определение.

Результаты и их обсуждение

При выборе хроматографических условий количественного определения АСК и СК наиболее приемлемым в качестве элюента для достижения оптимального разрешения пиков анализируемых веществ оказалась смесь ацетонитрила и фосфатного буферного раствора (рН 3,0) в соотношении 3:7, обеспечивающая переводение аналитов в молекулярную форму. Для детектирования АСК и СК были выбраны длины волн 227 и 236 нм, соответствующие максимумам поглощения данных веществ. В изократическом режиме подачи подвижной фазы при скорости потока 1 мл/мин исследуемые соединения элюируются в виде симметричных пиков (время удерживания 8,25 и 12,30 мин для АСК и СК соответственно).

Специфичность выбранных хроматографических условий оценивали посредством анализа смеси 0,025%-х стандартных растворов АСК и СК в воде, среды культивирования родококков RS, смеси 0,25%-х растворов АСК и СК в среде RS, а также образца культуральной жидкости родококков на вторые сутки процесса биодеструкции АСК при начальной концентрации 0,03% (рис. 1).

Время удерживания АСК и СК в среде RS (рис. 1, в) и культуральной жидкости родококков (рис. 1 з) совпадает с соответствующим временем удерживания аналитов в стандартных водных растворах (рис. 1, а). Установлено отсутствие мешающего влияния посторонних хроматографических пиков компонентов среды RS (рис. 1, б) и продуктов биодеструкции на определение АСК и СК.

Для исследования линейности методики использовали растворы АСК и СК в среде RS (диапазон концентраций 0,0001–0,25%). Уравнения градуировочных графиков имели следующий вид:

$$S_{\text{АСК}} = 2,39 \times 10^8 \times C_{\text{АСК}},$$

$$S_{\text{СК}} = 3,098 \times 10^8 \times C_{\text{СК}},$$

где S – площадь хроматографического пика вещества, C – концентрация вещества, %.

Полученные коэффициенты корреляции (R^2), равные 0,9995 и 0,9964 для АСК и СК соответственно, свидетельствуют о линейности методики. Концентрация вещества, равная 0,0001%, которую можно определить с приемлемой точностью и воспроизводимостью, принята в качестве нижнего предела количественного определения (НПКО).

Для оценки правильности и прецизионности методики использовали смеси растворов АСК и СК в среде RS на четырех уровнях концентрации аналитов: 0,0001% (НПКО); 0,0003% (низкий уровень); 0,1% (средний уровень) и 0,2% (высокий уровень). Прецизионность и правильность методики оценивали по величинам относительного стандартного отклонения (S_r) и относительной погрешности ($\epsilon, \%$) результатов измерения (табл. 1).

Полученные данные удовлетворяют критериям приемлемости, предъявляемым к биоаналитическим методикам [19, 20].

Разработанную методику использовали для определения остаточного содержания АСК в процессе биодеструкции. Поскольку минимальная подавляющая концентрация АСК в отношении клеток *R. jostii* ИЭГМ 60 равна 500 мг/л, то максимальная начальная концентрация АСК в культуральных средах родококков может составлять не более 0,05%. Поэтому для процесса биодеструкции использовали АСК в концентрации 0,01–0,05% (100–500 мг/л).

Как видно из табл. 2, продолжительность процесса биодеструкции АСК при начальной концентрации исходного субстрата 0,01–0,04% соответствует 4 суткам.

При концентрации АСК 0,05% процесса биодеструкции не происходит вследствие подавления жизнедеятельности клеток, что объясняется низким значением рН (менее 5,0) культуральной среды родококков. В связи с этим для увеличения концентрации исходного субстрата до 0,25%, что соответствует средней терапевтической дозе АСК в лекарственных формах (250 мг), в дальнейших опытах АСК переводили в салицилат натрия, добавляя эквивалентное количество гидрокарбоната натрия (0,24 г). При этом значение рН культуральной среды родококков увеличилось до 6,7, что оптимально для жизнедеятельности бактериальных клеток. Однако в связи с увеличением концентрации исходного субстрата с 0,01 до 0,25% продолжительность процесса биодеструкции АСК увеличилась с 4 до 11 суток (табл. 3), что свидетельствует о необходимости его интенсификации.

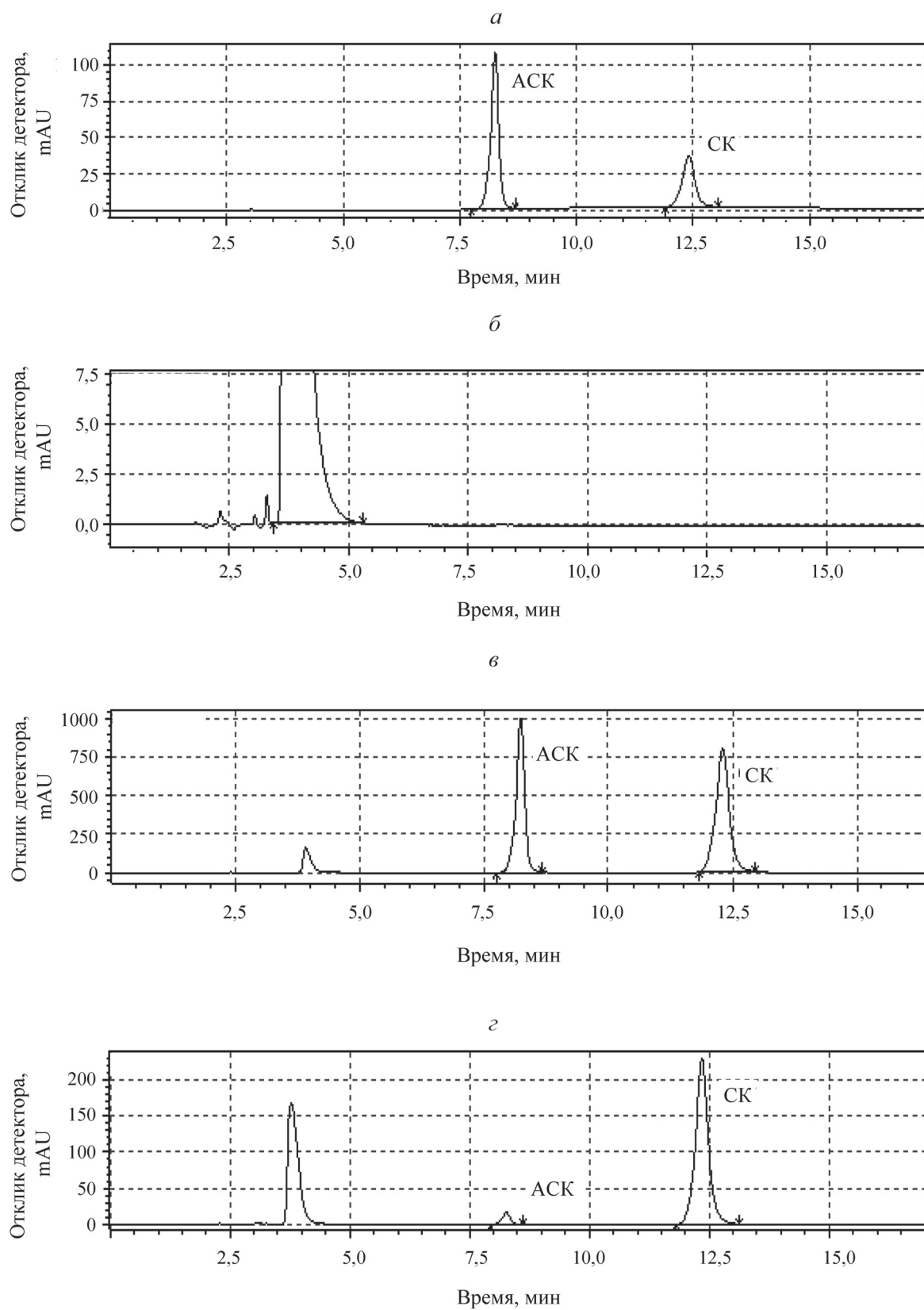


Рис. 1. Хроматограммы 0,025% стандартных растворов АСК и СК в воде (*a*), среды культивирования родококков RS (*б*), 0,25% растворов АСК и СК в среде RS (*в*), образца культуральной жидкости родококков на вторые сутки процесса биодеструкции АСК (*г*)

Т а б л и ц а 1

Оценка правильности и прецизионности методики определения АСК и СК в модельных смесях методом ВЭЖХ

Концентрация, %	S_r		$\varepsilon, \%$	
	АСК	СК	АСК	СК
0,0001	0,13	0,15	-3,30	-4,00
0,0003	0,07	0,09	3,33	-2,33
0,1	0,08	0,09	0,05	-1,50
0,2	0,05	0,07	3,50	0,50

Т а б л и ц а 2

Динамика изменения содержания АСК в виде фармацевтической субстанции в процессе биодеструкции клетками *R. jostii* ИЭГМ 60

Начальная концентрация АСК, мг/л	Экспозиция, сут.				
	0	1	2	3	4
	Определено АСК, %*				
400	100,00	47,02	5,58	0,17	0
300	100,00	45,98	4,38	0,09	0
100	100,00	35,48	3,18	0,03	0

*Начальная концентрация АСК принята за 100%.

Исследования, проведенные ранее, показали, что вспомогательные вещества таблеток могут выступать в качестве косубстратов и интенсифицировать процесс биодеструкции лекарственных средств, в частности парацетамола [21]. При исследовании влияния вспомогательных веществ на процесс биодеструкции АСК (0,25%) установлено, что внесение в среду культивирования родококков крахмала, стеариновой кислоты, лактозы и талька не приводит к изменению продолжительности процесса. Однако дополнительное внесение в ростовую среду ПВП приводит на девятые сутки к полной деградации АСК клетками *R. jostii* ИЭГМ 60. Следовательно, ПВП в данном случае выступает в качестве дополнительного источника энергии и питания для бактериальных клеток. Именно присутствие ПВП в модельной смеси вспомогательных веществ таблеток сокращает процесс биодеструкции АСК в виде фармацевтической субстанции с 11 до 9 сут., а в таблетированной лекарственной форме – до 6

суток (табл. 3). При этом следует отметить, что значение рН культуральной среды родококков остается в пределах от 6,5 до 7,2 (среднее из трех определений) на протяжении всего процесса биодеструкции АСК в присутствии вспомогательных веществ таблеток.

Для сравнительного анализа скорости биодеструкции АСК использовали кинетическое уравнение первого порядка $dx/dt = -kx$ с начальным условием $x_0 = 100\%$ при $t = 0$, которое адекватно описывает динамику изменения концентрации x лекарственных средств (дротаверина гидрохлорида, парацетамола, кодеина фосфата и др.) [14, 22]. Значения параметра скорости биодеструкции k определяли с помощью метода наименьших квадратов по данным табл. 2, 3. Помимо этого, согласно выражению $t_{1/2} = \ln(2)/k$, определяли период полураспада АСК в процессе биодеструкции. Результаты кинетического моделирования представлены в табл. 4. Как следует из данных табл. 4, при увеличении начальной концентра-

Т а б л и ц а 3

Динамика изменения содержания АСК (0,25%) в виде фармацевтической субстанции и таблеток в процессе биодеструкции клетками *R. jostii* ИЭГМ 60

Объект анализа	Экспозиция, сутки								
	0	3	4	5	6	7	9	10	11
	Определено АСК*, %								
АСК	100	**	**	**	**	38,59	2,01	0,72	0
АСК+ПВП	100	**	**	22,43	4,01	2,18	0	***	
АСК таблетки	100	37,46	12,03	2,12	0	***			

*Начальная концентрация АСК принята за 100%; **– остаточная концентрация АСК на данном этапе процесса биодеструкции не определялась; ***– процесс завершен.

Т а б л и ц а 4

Параметр скорости биодеструкции и период полураспада АСК (0,01–0,25%)

Варианты опыта	Фармацевтическая субстанция АСК				АСК + ПВП	Таблетка АСК
Начальная концентрация АСК, %	0,01	0,03	0,04	0,25	0,25	0,25
Параметр скорости k , сут. ⁻¹	1,8214	1,5596	1,4411	0,6917	0,7713	0,8346
Период полураспада $t_{1/2}$, сут.	0,38	0,44	0,48	1,00	0,90	0,83
Номер кривой на рис. 2	1	2	3	6	5	4

ции АСК с 0,01 до 0,04% значение параметра k скорости процесса биодеструкции уменьшилось с 1,8214 до 1,4411 сут.⁻¹. Соответственно период полураспада $t_{1/2}$ увеличился с 0,38 до 0,48 сут. Увеличение начальной концентрации АСК в виде фармацевтической субстанции до 0,25% привело к уменьшению в 2 раза параметра скорости и соответствующему увеличению периода полураспада. Добавка ПВП в среду культивирования родококков привела к увеличению параметра скорости с 0,6917 до 0,7713 сут.⁻¹ при уменьшении периода полураспада АСК на 10%. Использование АСК (0,25%) в таблетированной лекарственной форме увеличило параметр скорости до 0,8346 сут.⁻¹ и уменьшило период полураспада на 17% по сравнению с фармацевтической субстанцией.

Кинетические кривые, характеризующие изменение остаточной концентрации АСК в культуральных средах родококков, образуют две отдельные группы, характерные для малых и больших начальных концентраций АСК (рис. 2). Каждая группа кривых соответствует полученным экспериментальным данным (табл. 2, 3).

Выводы

Разработана методика количественного определения АСК в среде культивирования родококков методом обращенно-фазовой ВЭЖХ, пригодная для определения остаточного содержания АСК в процессе биодеструкции. Установлено влияние начальной концентрации АСК и вспомога-

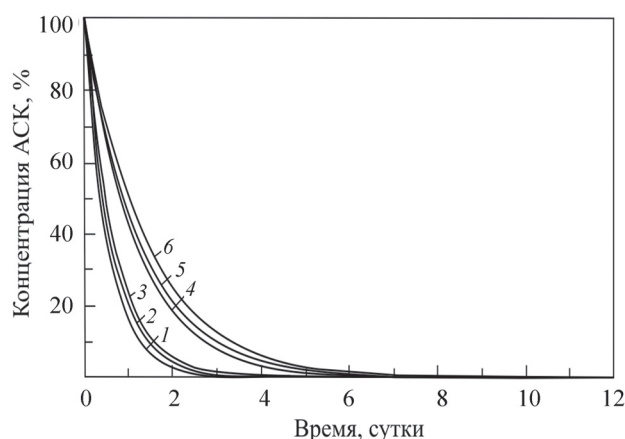


Рис. 2. Кинетические кривые изменения концентрации АСК в процессе биодеструкции (нумерация кривых соответствует вариантам опыта в табл. 4)

тельных веществ таблеток на продолжительность и скорость процесса биодеструкции, а также период полураспада АСК. Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования продолжительности процесса биодеструкции и мониторинга содержания АСК в объектах окружающей среды, а также при разработке способов эффективного удаления АСК из сточных вод.

Исследования выполнены при поддержке Правительства Пермского края, а также в рамках Государственного задания 01201353246 (ПФИЦ УрО РАН).

Конфликта интересов нет.

Дополнительной информации нет.

Дополнительных материалов нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Регистр лекарственных средств России РЛС / [Электронный ресурс] (URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_58.htm).
2. Nunes B., Campos J.C., Gomes R., Braga M.R., Ramos A.S., Antunes S.C., Correia A. // *Environmental Science and Pollution Research*. 2015. N 22. P. 667.
3. Баренбойм Г.М., Чиганова М.А. Загрязнение природных вод лекарствами. М., 2015.
4. Beek T., Weber F., Bergmann A., Hickmann S., Ebert I., Hein A., Küster A. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2016. Vol. 35. N 4. P. 823 (Doi: 10.1002/etc.3339).
5. Oaks J.L., Gilbert M., Virani M.Z., Watson R.T., Meteyer C.U., Rideout B.A., Shivaprasad H.L., Ahmed S., Chaudhry M.J.I., Arshad M., Mahmood S., Ali A., Khan A. A. // *Nature*. 2004. N 427. P. 630 (Doi: 10.1038/nature02317).
6. Richards N.L., Cook G., Simpson, V., Hall S., Harrison, N., Scott K.S. // *European Journal of Wildlife Research*. 2011. N 57(5). P. 1107 (Doi: 10.1007/s10344-011-0513-2).
7. Gross-Sorokin M.Y., Roast S.D., Brighty G.C. // *Environmental Health Perspective*. 2006. N 114. P. 147 (Doi: 10.1289/ehp.8068).
8. Kidd K.A., Blanchfield P.J., Mills K.H., Palace V.P., Evans R.E., Lazorchak J.M., Flick R.W. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2007. N 104 (21). P. 8897 (Doi: 10.1073/pnas.0609568104).
9. Marchlewicz A., Guzik U., Danuta-Wojcieszynska D. // *Water, Air & Soil Pollution*. 2015. Vol. 226. N 10. P. 355.
10. Dhulipala R., Venkateswar V., Gangadhar Y. // *International Journal of Science and Research*. 2015. ISSN (Online). P. 2319.
11. Larkin, M.J., Kulakov L.A., Allen C.C. // *Advances in Applied Microbiology*. 2006. N 59. P. 1 (Doi: 10.1016/S0065-2164(06)59001-X).
12. Martínková L., Uhnáková B., Pátek M., Nesvera J., Kren V. // *Environment international*. 2009. N 35. P. 162 (Doi: 10.1016/j.envint.2008.07.018).
13. Ившина И.Б., Вихарева Е.В., Рычкова М.И., Чекрышкина Л.А., Мишенина И.И. Катализ в промышленности. 2006. N 2. С. 44.
14. Карпенко Ю.Н., Селянинов А.А., Мухутдинова А.Н., Рычкова М.И., Баранова А.А., Вихарева Е.В., Ившина И.Б. // *Журнал аналитической химии*. 2014. Т. 69. № 7. С. 750.
15. Ivshina I.B., Vikhareva E.V., Richkova M.I., Mukhutdinova A.N., Karpenko Ju.N. // *J. Microbiology and Biotechnology*. 2012. Vol. 28. N 10. P. 2997 (Doi: 10.1007/s11274-012-1110-6).
16. Ivshina I., Tyumina E., Vikhareva E. // *Microbiology Australia*. 2018. Vol. 39. N 3. P. 117.
17. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3 / [Электронный ресурс] (URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_3/HTML/151/index.html).
18. Catalogue of Strains of Regional Specialized Collection of Alkanotrophic Microorganisms <http://www.iegmcol.ru/strains/index.html> (accessed November 13rd, 2018) (URL: <http://www.iegmcol/strains/index.html>).
19. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation / Center for Drug Evaluation and Research U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Rockville Maryland, 2001.
20. Guideline on validation of bioanalytical methods (draft) / European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: L., 2009.
21. Вихарева Е.В., Мишенина И.И., Рычкова М.И., Ившина И.Б. // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2008. N 3. С. 25.
22. Вихарева Е.В., Селянинов А.А., Ившина И.Б., Няшин Ю.И. // *Российский журнал биомеханики*. 2007. Т. 11. N 2. С. 93.

Поступила в редакцию 14.02.2019
Получена после доработки 20.03.2019
Принята к публикации 20.03.2019

CHROMATOGRAPHIC ANALYSIS OF ACETYLSALICYLIC ACID IN THE CULTURE FLUIDS OF RHODOCOCCUS

A.N. Khrenkov¹, E.V. Vihareva^{1*}, E.Yu. Tumilovich¹, Yu.N. Karpenko¹,
A.A. Selyaninov², E.A. Tyumina³

(¹Perm State Pharmaceutical Academy; ²Perm National Research Polytechnic University, ³Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; *e-mail: vihareva@pfa.ru)

The conditions for the quantitative determination of acetylsalicylic acid in postenzymatic cultural fluid of *Rhodococcus* by method of reversed – phased high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) are established. The speed of the process of biodegradation and half-life of acetylsalicylic acid as a pharmaceutical substance and tablets are determined.

Key words: acetylsalicylic acid, biological degradation, Rhodococci, high-performance liquid chromatography, speed of the process, half-life.

Сведения об авторах: Хренков Алексей Николаевич – аспирант кафедры аналитической химии Пермской государственной фармацевтической академии (power_7_7_7@mail.ru); Вихарева Елена Владимировна – зав. кафедрой аналитической химии Пермской государственной фармацевтической академии, докт. фарм. наук, профессор (vihareva@pfa.ru); Тумилович Екатерина Юрьевна – доцент кафедры токсикологической химии Пермской государственной фармацевтической академии, канд. фарм. наук (e.tumilovich@gmail.com); Карпенко Юлия Николаевна – доцент кафедры токсикологической химии Пермской государственной фармацевтической академии, канд. фарм. наук (karpenko_pfa@mail.ru); Селянинов Александр Анатольевич – профессор кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики Пермского национального исследовательского политехнического университета, докт. техн. наук (Prof.Selyaninov@yandex.ru); Тюмина Елена Александровна – мл. науч. сотр. лаборатории алканотрофных микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (elenatyumina@mail.ru).