

## КВАНТОВОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АДСОРБЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ НА ГРАФЕНОПОДІБНІЙ ПЛОЩИНІ

Є. М. Дем'яненко<sup>1,2</sup>, О. В. Хора<sup>1,2</sup>, О. В. Маркітан<sup>1</sup>, Н. А. Гаврилюк<sup>1,2</sup>,  
Б. М. Горєлов<sup>1</sup>, Д. В. Щур<sup>2</sup>, В. В. Лобанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуїка Національної академії наук України  
вул. Олега Мудрака, 17, Київ, 03164, Україна, e-пошта: demianenko\_en@ukr.net

<sup>2</sup>Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича  
Національної академії наук України, вул. Омеляна Прицака, 3, Київ, 03142, Україна

Доксициклін (DOXY) – це тетрацикліновий антибіотик другого покоління, який широко використовується для лікування шлунково-кишкових та респіраторних інфекцій, малярії, шкірних інфекцій, а також як харчова добавка для стимулювання росту худоби. Доксициклін стає забруднювачем, коли його скидають у водне середовище у вигляді промислових стічних вод без ефективного очищення. Слід відмітити, що залишки доксицикліну виявлені в навколишньому середовищі не лише в природних водах, але й у питній воді. Враховуючи негативний екотоксикологічний вплив DOXY, доречно його видаляти з водного середовища. Серед методів видалення адсорбція є найзручнішим, оскільки адсорбенти легко виробляти, вони досить економічно ефективні та відсутній ризик утворення високотоксичних побічних продуктів. Одним із таких перспективних адсорбентів є нанорозмірні вуглецеві матеріали. Метою роботи є дослідження методами квантової хімії енергетичних параметрів взаємодії графеноподібної площини (ГП) з DOXY в деяких протолітичних формах, які існують при різних значеннях рН водного середовища. Аналіз результатів квантовохімічних розрахунків свідчить, що адсорбція доксицикліну може відбуватись у всьому діапазоні рН водного розчину, на що вказують від'ємні значення ентальпії взаємодії ГП і доксицикліну не залежно від протолітичної форми доксицикліну. Найбільше значення ентальпії адсорбції ( $\Delta H_{\text{адс.}} = -123.3$  кДж/моль) має місце для адсорбції молекулярної форми доксицикліну на ГП. Для цвітер-іона доксицикліну  $\Delta H_{\text{адс.}} = -115.3$  кДж/моль). Для депротонованої форми DOXY, яка може існувати при високих значеннях рН водного середовища  $\Delta H_{\text{адс.}}$  становить  $-96,4$  кДж/моль. А найменше значення ентальпії взаємодії ( $-40.6$  кДж/моль) є для адсорбції протонованої форми доксицикліну графеноподібною площиною. Отже, адсорбція доксицикліну на графеноподібній площині відбувається в нейтральному водному середовищі. При  $\text{pH} > 7$  цей ефект нижчий на  $8$  кДж/моль, а в кислому середовищі адсорбція є найменшою.

**Ключові слова:** доксициклін, графеноподібна площина, кластерне наближення, напівемпіричні методи дослідження.

### ВСТУП

На сьогодні внаслідок зміни способу життя, наявність нових забруднювачів, таких як фармацевтично активні сполуки (ФАС), зараз є звичайним явищем у водоймах. Наразі забруднення фармацевтичними активними сполуками продовжує зростати через сучасні життєві потреби в лікуванні інфекційних захворювань та підвищенні продуктивності сільського господарства, птахівництва та тваринництва [1, 2]. Забруднення води має різні джерела, включаючи стічні води з сільськогосподарських полів, з тваринницьких ферм, муніципальні відходи та машинне миття у фармацевтичній промисловості. Це призвело до погіршення якості джерел води та спричинило проблему з доступністю питної води [3, 4]. У літературі описані дані, що більшість антибіотиків, що споживаються людьми або

тваринами, лише частково метаболізуються в їхньому організмі та потрапляють в навколишнє середовище через фекалії та сечу. Зростаюче надмірне використання антибіотиків у різних секторах стає основним фактором забруднення природного середовища антибіотиками, оскільки антибіотики затримуються в навколишньому середовищі, активно акумулюються і практично не піддаються біорозкладу. Забруднення ФАС має численні шкідливі наслідки для людей, рослин і тварин [5, 6]. Незважаючи на те, що поки що дози забруднювачів-антибіотиків досить низькі, потенційна токсична шкода є величезною через тривале накопичення в навколишньому середовищі і їх біологічну стабільність. Найбільше занепокоєння викликає те, що забруднювачі-антибіотики змінюють мікробні екосистеми та чинить селективний тиск на чутливі бактерії, що може призвести до утворення генів стійкості та «супербактерій» стійких до антибіотиків [7], і як наслідок, роблячи існуючі антибіотики неефективними в лікуванні широкого спектру нових інфекційних захворювань. Оскільки регуляторні органи та екологічні установи дедалі більше визнають важливість та терміновість вирішення проблеми щодо накопичення антибіотиків у природному середовищі, розробка ефективних методів видалення антибіотиків з води стала пріоритетним завданням. Залишки антибіотиків, на жаль, лише частково видаляються на очисних спорудах, але після потрапляння у водойми та стічні води метаболіти, що залишилися, можуть сприяти розвитку стійких до ліків бактерій, які становлять серйозну загрозу для здоров'я людини [8].

Окрім довгострокових наслідків, антибіотики можуть викликати алергічні реакції у деяких людей та змінювати нормальну мікробну систему, коли вони потрапляють в організм людини через харчовий ланцюг або питну воду. Не можна ігнорувати негативний вплив цих токсинів як на наземне, так і на водне життя. Їх видалення необхідне для захисту екосистеми від потенційно летальних наслідків. Фармацевтичні антибіотики використовуються в терапії широкого спектру бактеріальних і фунгіцидних інфекцій людей та тварин завдяки їхнім специфічним антимікробним властивостям та незначним побічним ефектам [9]. Одним із таких ФАС, які розглядаються як забруднювачі навколишнього середовища, є доксициклін.

Доксициклін (DOXY) – це тетрацикліновий антибіотик другого покоління, який широко використовується для лікування шлунково-кишкових та респіраторних інфекцій, малярії, шкірних інфекцій (акне, розацеа, сибірської виразки), а також як харчова добавка для стимулювання росту худоби. Більше того, з появою пандемії SARS-CoV-2 (коронавірусу) у всьому світі, посилилося використання тетрациклінових антибіотиків для лікування наслідків інфекції COVID-19 [10]. Як свідчать дослідження тетрациклінових антибіотиків для терапевтичних цілей, існує можливий високий рівень розвитку та поширення антибіотикорезистентності, що призведе до мутагенного та канцерогенного впливу на організм людини після пандемії COVID-19 [11]. Антибактеріальна здатність доксицикліну в 2–10 разів сильніша, ніж у звичайного тетрацикліну. Він ефективний проти більшості грамнегативних і грампозитивних бактерій [12]. DOXY використовується для лікування кишкових, сечовивідних, респіраторних та репродуктивних інфекцій у людей [13]. Він також застосовується як ветеринарний антибіотик у тварин [14]. Тому, одним з ключових шляхів потрапляння DOXY у навколишнє середовище є його використання як ветеринарного антибіотика. Зазвичай вони не повністю адсорбуються та метаболізуються *in vivo*, але до 30–90 % можуть виводитися та потрапляти в навколишнє середовище через екскременти тварин [15]. Доксициклін стає забруднювачем, коли його скидають у водне середовище у вигляді промислових стічних вод без ефективного очищення. Залишки DOXY були виявлені в ґрунтових та поверхневих водах, оскільки він не може повністю метаболізуватися (лише 20–50 %), а решта потрапляє в навколишнє

середовище, спричиняючи серйозні проблеми для довкілля та здоров'я. Забруднювачі-антибіотики у водопостачанні наразі в центрі уваги, тому дослідження щодо спроб зменшити їх використання є актуальними. Наразі вже виявлено, що концентрація антибіотиків у поверхневих та ґрунтових водах коливається від 1 до 100 мкг/л, тоді як у стічних водах фармацевтичного виробництва концентрація може перевищувати 100 мкг/л [16–19]. Слід відмітити, що залишки доксицикліну виявлені в навколишньому середовищі не лише в природних водах, але й у питній воді [20].

Отже, критично важливо розробити безпечні, практичні, економічні та ефективні методи видалення колосальної кількості забруднювачів тетрациклінових антибіотиків, що утворився внаслідок лікування пандемії COVID-19 та розробити шляхи для подальшої їхньої утилізації.

DOXY можна видалити з водних середовищ за допомогою таких процесів, як електрокоагуляція [21–22], озонування [23], електрофлотація [24], фотокаталітична деградація [25–26], деградація за Фентоном [27–28] та адсорбція. Адсорбція є досить популярним методом видалення завдяки своїй низькій вартості та ефективності [29]. Серед перелічених методів адсорбція є найзручнішим, оскільки адсорбенти легко виробляти, вони досить економічно ефективні та відсутній ризик утворення високотоксичних побічних продуктів [30, 31].

Одними із таких перспективних адсорбентів є нанорозмірні вуглецеві матеріали, оскільки вони є надзвичайними інструментами для використання як адсорбенти. До них відносяться активоване вугілля [32–36], біовугілля [37], вуглецеві нанотрубки [38] та оксиди графена [39]. Це матеріали з великою питомою площею поверхні, які найчастіше виготовляються за допомогою золь-гель технології. Вони є досить перспективними матеріалами з унікальною питомою поверхнею за масою, хімічною інертністю та екологічною сумісністю. Отже адсорбція вуглецевими матеріалами – один з найважливіших шляхів зменшення забруднення DOXY у водних середовищах. Одержані результати досліджень показали, що адсорбційна продуктивність цих матеріалів залежить від умов рН, іонного стану фармацевтичного препарату та характеристик поверхневого заряду адсорбентів тощо. Однак, все ще існує потреба в розробці ефективних адсорбентів та технологій для видалення таких забруднювачів. Поряд з експериментом, одними із ефективних методів дослідження взаємодії ФАС з вуглецевими матеріалами є методи квантової хімії [40–42] які крім енергетичних характеристик дають дані щодо геометрії утворених міжмолекулярних комплексів в залежності від умов зовнішнього середовища, зокрема рН водного середовища [43].

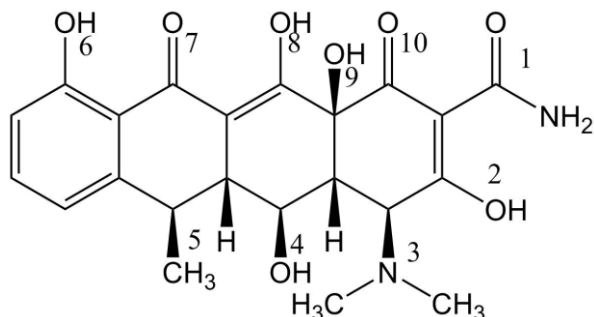
Наразі особливості взаємодії DOXY з ГП на атомарному рівні залишаються маловивченими. Тому, у роботі перш за все квантовомічними методами необхідно відтворити експериментально встановлені протоновані і депротоновані форми доксицикліну, а також дослідити їхню взаємодію з ГП.

Отже, метою роботи було дослідити методами квантової хімії енергетичні параметри взаємодії графеноподібної площини з DOXY в деяких протолітичних формах, які існують при різних значеннях рН водного середовища.

## **ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

З літератури відомо, що молекула доксицикліну [44] має в своєму складі октагідротетраценовий каркас, який являє собою лінійне конденсоване тетрациклічне ядро (Рис. 1), до якого приєднані карбоксамідна група (1), дві енольні гідроксильні групи (2 і 8), одна диметиламінна група (3), дві спиртові гідроксильні групи (4 і 9), одна метильна

група (5), одна фенольна гідроксильна група (6), а також дві кетонні групи (7, 10). Завдяки наявності в своєму складі вище названих полярних груп молекула доксицикліну в залежності від рН водного розчину може існувати у вигляді катіонної ( $\text{pH} < 3.27$ ), цвітер-іонної ( $3.27 < \text{pH} < 7.32$ ), нейтральної та аніонної форм ( $\text{pH} > 7.32$ ) і, які, як наслідок, мають різну здатність до взаємодії з графеноподібною площиною [45–50].

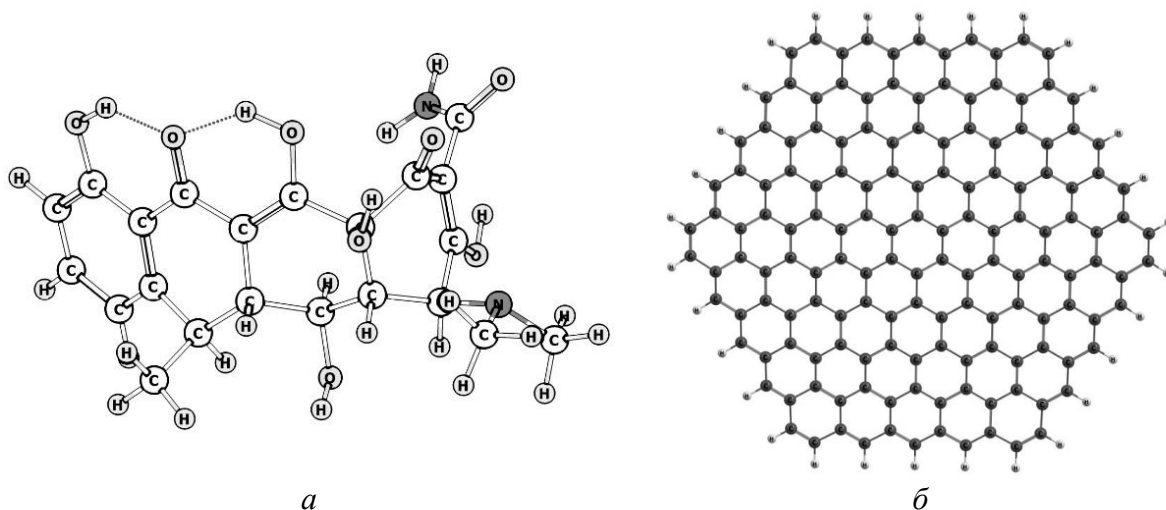


**Рис. 1.** Хімічна формула молекулярної форми доксицикліну

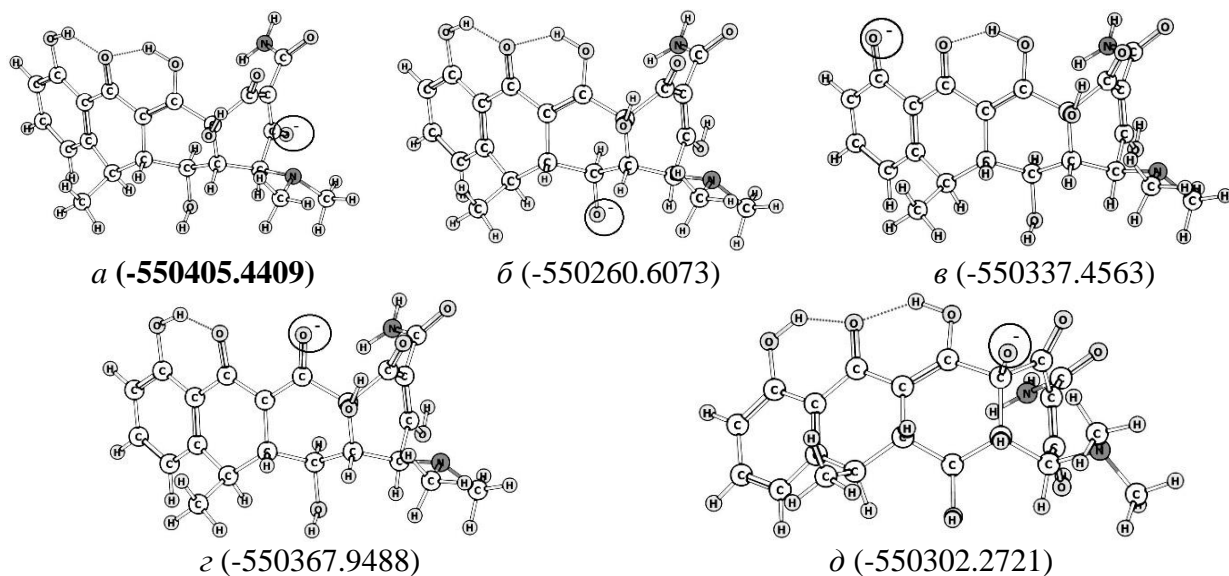
Молекулярна форма DOXY неодноразово вивчалась методами квантової хімії [51–53], аналіз результатів яких дозволив зупинитися на її моделі, що наведена на Рис. 2а. Для дослідження адсорбції DOXY у різних протолітичних станах в роботі перш за все слід було з’ясувати будову молекули доксицикліну та її протонованої і депротонованої форм, а також її цвітер-іонну форму.

Для встановлення, яка із п’яти гідроксильних груп молекули доксицикліну володіє найбільшою протондонорною здатністю ( $\text{A}-(\text{OH})_5 - \text{H}^+ \leftrightarrow \text{A}-(\text{OH})_4\text{O}^-$ ), було оптимізовано п’ять можливих аніонів доксицикліну для умов газової фази, кожен з яких мав одну депротоновану гідроксильну групу (Рис. 3).

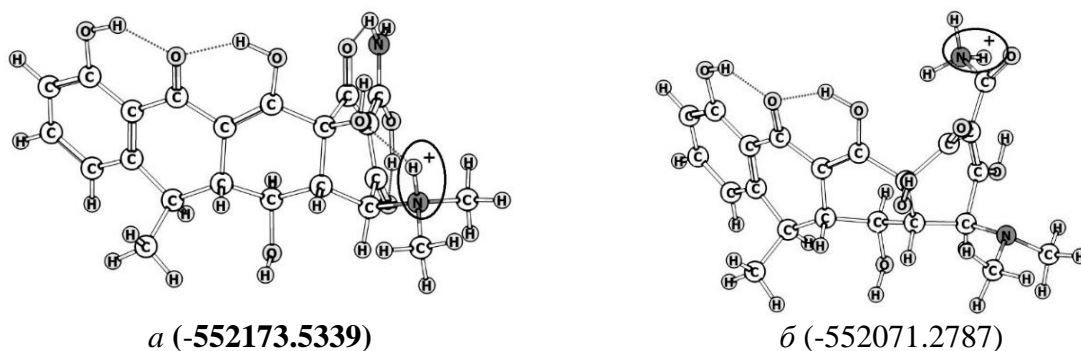
При порівнянні повних енергій ( $E_{\text{tot}}$ ) моноаніонів DOXY, з’ясували, що найнижче значення повної енергії має аніон зображений на (Рис. 3а), у якого депротонована гідроксильна група знаходиться між карбоксамідною і диметиламіно- групами. Це свідчить про те, що протондонорна здатність даної гідроксильної групи є найбільшою і у водному розчині DOXY першою буде дисоціювати саме ця ОН-група, що підтверджується експериментальними даними [51]. Тому, в подальшому, як модель аніона  $\text{A}-(\text{OH})_4\text{O}^-$  будемо використати структуру, зображену на Рис. 3а.



**Рис. 2.** Моделі молекулярної форми доксицикліну (а) та графеноподібної площини (б)



**Рис. 3.** Можливі рівноважні структури однократно заряджених аніонів доксицикліну і їх повні енергії (тут і надалі значення повної енергії подано в кДж/моль)

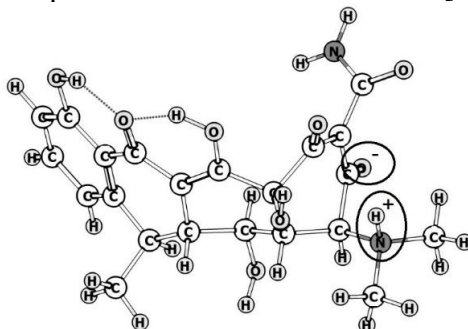


**Рис. 4.** Рівноважні структури катіонів доксицикліну з протонуваними аміногрупами та їх повні енергії

Далі, аналогічним чином було змодельовано будову протонованої форми доксицикліну згідно схеми:  $A-(OH)_5 + H^+ \leftrightarrow A-(OH)_5H^+$ . Оскільки, в даній молекулі знаходяться дві функціональні групи, що здатні до приєднання протона, то було розглянуто два можливих катіона (Рис. 4). У першому з них протон приєднаний до атома азоту диметиламінової групи (Рис. 4*а*), а в другому – до аміногрупи, що знаходиться у складі карбоксаміногрупи (Рис. 4*б*). Аналіз повних енергій даних катіонів свідчить, що нижче її значення притаманне катіона (Рис. 4*а*). Особливістю цього комплексу є наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку довжиною 1.76 Å, що також підтверджується експериментальними даними [54]. Це також свідчить про адекватність вибраного квантовохімічного методу для розрахунків перелічених об'єктів.

Крім того, у водному розчині DOXY може існувати як цвітер-іон. Однак в літературі існують певні розбіжності щодо його будови [55, 56]. Тому, виходячи з встановлених вище структур однократно зарядженого аніона (Рис. 3*а*) і однократно зарядженого катіона (Рис. 4*а*) було побудовано і оптимізовано структуру цвітер-іона, що зображений на Рис 5*а*. З якого видно, що рівноважна геометрія мало чим відрізняється від молекулярної форми DOXY (Рис. 2*а*). Оскільки бруто-склад молекули і цвітер-іона доксицикліну однаковий ( $C_{22}N_2H_{24}O_8$ ), то було проведено порівняння повних енергій цих двох структур. Аналіз одержаних величин свідчить, що цвітер-іон доксицикліну ( $E_{tot} = -551308.8851$  кДж/моль) на 67.1 кДж/моль термодинамічно більш ймовірний в порівнянні

з його молекулярною формою ( $E_{\text{tot}} = -551241.7567$  кДж/моль). Будова одержаного в розрахунках цвітер-іона доксицикліну майже повністю відповідає рентгеноструктурним даним будові цвітер-іона, експериментально встановленої в [54].



**Рис. 5.** Рівноважна структура цвітер-іона доксицикліну

Найпростішою моделлю вуглецевого матеріалу є графеноподібна площина для адекватного моделювання адсорбційних властивостей, якщо вона співрозмірна з досліджуваною молекулою адсорбата, і вона успішно була використана для моделювання фізико-хімічних властивостей міжмолекулярних комплексів [57, 58].

За модель графеноподібної площини правив кластер (Рис. 2б), що складався із 61 ароматичних гексагональних кілець і має брутто-склад  $C_{150}H_{30}$  [59]. По периферії цієї площини для нівелювання некомпенсованих валентностей на атомах вуглецю було додано атоми водню. Розміри ГП з врахуванням атомів водню становлять 24 на 22 Å, що значно більше за максимальний лінійний розмір молекули DOXY (12.5 Å).

Розрахунки виконувалися за допомогою програми MORAC2016 [60] з використанням методу PM6-D3H4 [61], в якому, крім врахування водневих зв'язків, були взяті до уваги також дисперсійні взаємодії. Вплив розчинника враховувався в континуальному наближенні COSMO [62].

Ентальпію адсорбції ( $\Delta H_{\text{адс.}}$ ) за температури 298 К при утворенні міжмолекулярного комплексу ( $A \cdots B$ ) при взаємодії молекули доксицикліну (A) з ГП (B) розраховували згідно реакції (1):



за формулою (2):

$$\Delta H_{\text{адс.}} = H_{298}(A \cdots B) - [H_{298}(A) + H_{298}(B)], \quad (2)$$

де  $H_{298}(A \cdots B)$  – розраховані ентальпії утворення міжмолекулярного комплексу,  $H_{298}(A)$  – доксицикліну та  $H_{298}(B)$  – ГП відповідно.

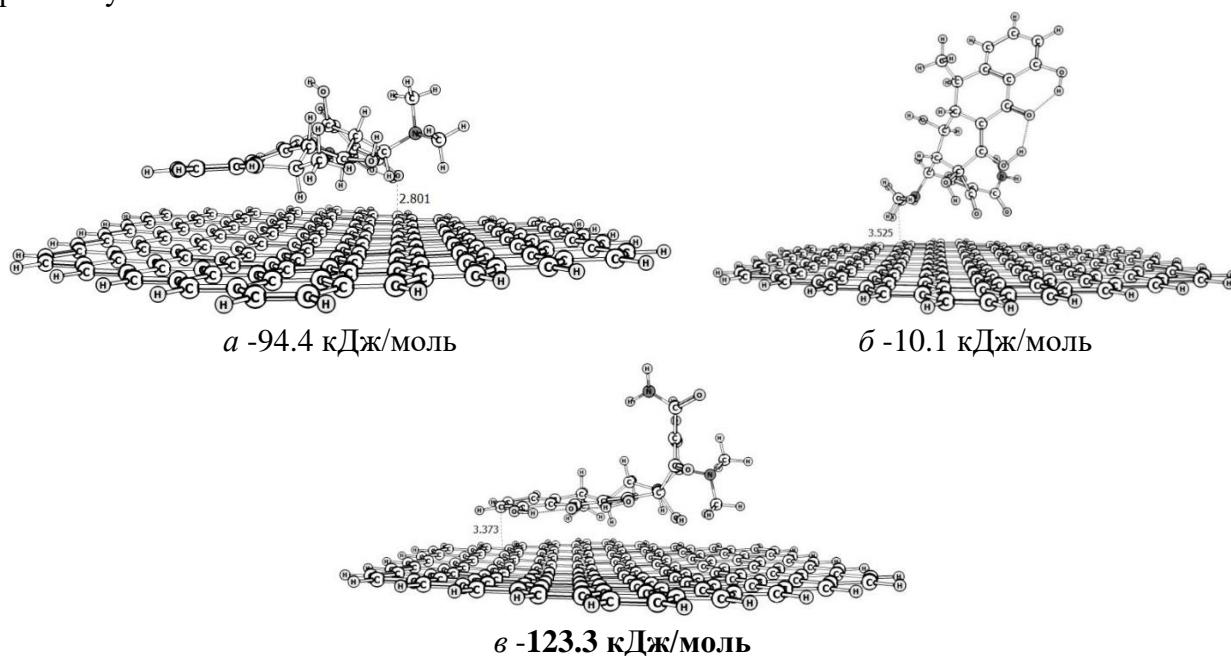
## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

На початку досліджено взаємодію молекули доксицикліну (Рис. 2а) з ГП (Рис. 2б) згідно схеми (1). Змодельовано декілька можливих міжмолекулярних комплексів і знайдено для них найбільш ймовірну рівноважну структуру, порівнянням їх ентальпії адсорбції ( $\Delta H_{\text{адс.}}$ ). Зокрема, на Рис. 6а, зображено, умовно названий, перший міжмолекулярний комплекс, у якому молекула доксицикліну значно деформована в порівнянні з вихідною у ізольованому стані (Рис. 2а). З цього рисунку також видно, що тетрациклічне ядро доксицикліну орієнтоване паралельно до ГП і диметиламіногрупа розміщена перпендикулярно до площини графеноподібної площини, а карбоксаміногрупа орієнтована до ГП, атом кисню якої розміщений на відстані 2.8 Å від атома Карбону ГП. Ентальпія даної взаємодії, що була розрахована за формулою (2), має негативне значення і

становить  $-94.4$  кДж/моль (див. таблицю), що свідчить про термодинамічну самочинність відповідного процесу.

Наступний розглянутий адсорбційний комплекс (Рис. 6б) суттєво відрізняється від попереднього. Особливістю якого було те, що тетрациклічне ядро молекули доксицикліну розміщується перпендикулярно до площини ГП з орієнтацією до цієї площини диметиламіногрупи і карбамоногрупи. Відстань між атомом Карбону ГП і атомом Карбону метильної групи, що є в складі диметиламіногрупи, становить  $3.53$  Å. Ентальпія даної взаємодії значно відрізняється від попереднього і становить лише  $-10.1$  кДж/моль.

Третій міжмолекулярний комплекс (Рис. 6в) має будову подібну до першого (Рис. 6а). Різниця між ними полягає в тому, що в третьому комплексі тетрациклічне ядро доксицикліну орієнтоване паралельно до ГП і знаходиться на відстані  $3.37$  Å. Карбоксаміногрупа розміщена перпендикулярно до площини ГП, а диметиламіногрупа орієнтована до ГП. Ентальпія даної взаємодії також має від'ємне значення, однак, її абсолютна величина на  $28.9$  кДж/моль більша в порівнянні із ентальпією взаємодії молекулярної форми доксицикліну і даного фрагмента ГП в першому міжмолекулярному комплексі і становить  $-123.3$  кДж/моль, що є найбільшим значенням з усіх трьох розглянутих.

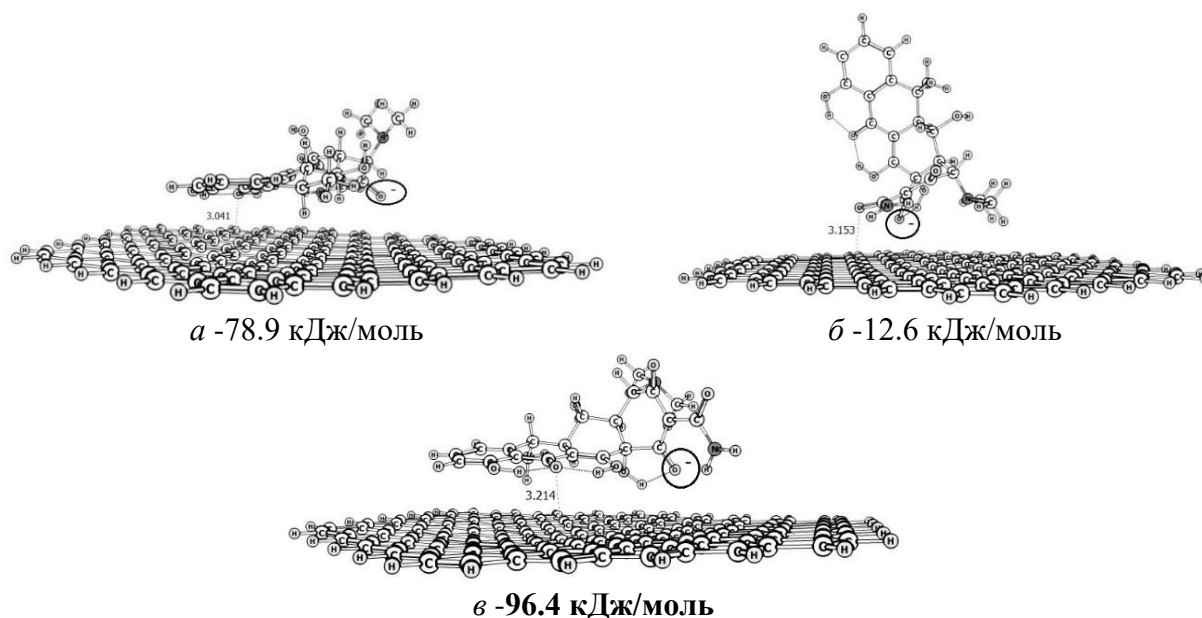


**Рис. 6.** Рівноважна геометрія міжмолекулярних комплексів графеноподібної площини з молекулою доксицикліну

Далі було розглянуто взаємодію ГП з депротонованою формою доксицикліну, яку було встановлено раніше (Рис. 3а). На Рис. 7а зображений оптимізований міжмолекулярний комплекс, що утворений з попереднього Рис. 6а в якому був видалений протон від енольної гідроксильної групи і системі наданий від'ємний заряд. Тому ці комплекси за геометрією схожі між собою. Однак аніон доксицикліну розташований до ГП дещо ближче в порівнянні з вихідним, в якому знаходиться молекула DOXY ( $3.37$  Å) і становить  $3.04$  Å. Не зважаючи на це, ентальпія адсорбції є також меншою і має значення  $-78.9$  кДж/моль.

Аналогічним чином було відтворено і оптимізовано геометрію наступного адсорбційного комплексу (Рис. 7б) з вище розглянутого міжмолекулярного комплексу (Рис. 6б). Відстань між атомами Карбону ГП і диметиламіногрупи даного комплексу є меншою в порівнянні з вихідним ( $3.53$  Å) і становить  $3.15$  Å. Значення  $\Delta H_{\text{адс}}$  для цього комплексу становить лише  $-12.6$  кДж/моль.

Далі було розглянуто міжмолекулярний комплекс у якого тетрациклічне ядро доксицикліну орієнтоване паралельно до ГП. Атом Оксигену кетонної групи цього ядра знаходиться на відстані 3.24 Å до атома Карбону графеноподібної площини. Ентальпія адсорбції є найбільшою з усіх трьох розглянутих випадків для депротонованої форми DOXY і становить -96.4 кДж/моль (див. Таблицю). З Рис. 7 видно – для трьох розглянутих випадків спільним є те, що атом Оксигену депротонованої гідроксильної групи на якому зосереджений частково негативний заряд, орієнтований до графеноподібної площини.



**Рис. 7.** Рівноважна геометрія міжмолекулярних комплексів графеноподібної площини з моноаніонами доксицикліну

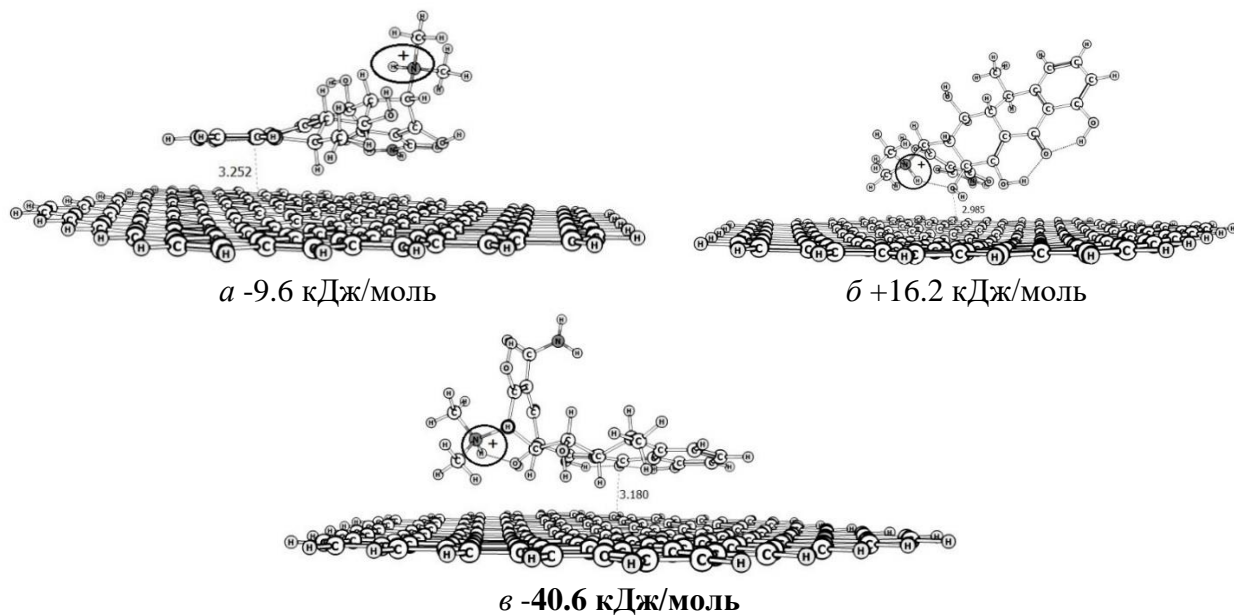
Наступною задачею було дослідити взаємодію цього ж фрагмента ГП з протонованою формою доксицикліну, геометрію якого було наведено вище (Рис. 4а). Для цього було також створено і оптимізовано структуру міжмолекулярних комплексів (Рис. 8), виходячи із адсорбційних комплексів молекулярної форми DOXY і ГП (Рис. 6). Видно, що октагідротетраценовий каркас катіона доксицикліну в цих міжмолекулярних комплексах також, як і в попередніх випадках, значно деформований, в порівнянні з вихідним (Рис. 4а) внаслідок взаємодії з фрагментом ГП.

На Рис. 8а зображено адсорбційний комплекс катіона DOXY і ГП, що подібний за взаємним їх розташуванням до комплексів на Рис. 6а та 7а. Каніон доксицикліну розташований до ГП незначно ближче в порівнянні з незарядженим комплексом, в якому знаходиться молекула DOXY (3.37 Å) і дещо далі в порівнянні з негативно незарядженим комплексом, в якому знаходиться аніон DOXY (3.04 Å) та становить 3.25 Å. Ентальпія адсорбції в даному випадку має значення лише -9.6 кДж/моль.

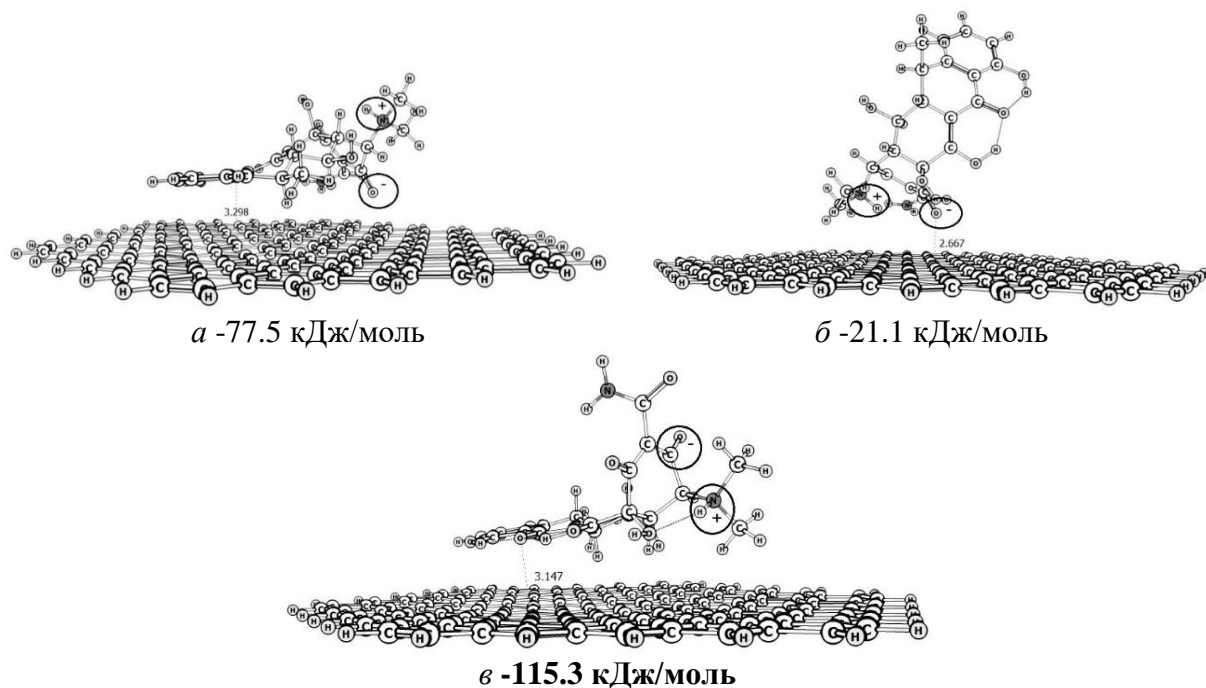
Наступний міжмолекулярний комплекс (Рис. 8б) у якого, також як і в попередніх (Рис. 6б та 7б) катіон DOXY розміщений перпендикулярно до площини ГП. Атом Оксигену спиртової гідроксильної групи знаходиться ближче до периферії тетрациклінового ядра даного катіона на відстані 2.98 Å до атома Карбону графеноподібної площини. Ентальпія адсорбції становить в даному випадку +16.2 кДж/моль, що свідчить про ендотермічність утворення міжмолекулярного комплексу цієї будови.

Далі було розглянуто адсорбційний комплекс, що зображений на Рис. 8в, у якому тетрациклінове ядро і протонована диметиламіногрупа паралельні до ГП, але карбоксамінна група перпендикулярна до ГП. Вихідним для нього був комплекс ГП з

молекулою DOXY (Рис. 6в). Відстань між кетонним атомом Оксигену катіона DOXY і атомом Карбону ГП становить 3.18 Å. Ентальпія взаємодії складає -40.6 кДж/моль, що є найбільшим з трьох розглянутих адсорбційних комплексів катіона DOXY і ГП.



**Рис. 8.** Рівноважна геометрія міжмолекулярних комплексів графеноподібної площини з монокатіонами доксицикліну



**Рис. 9.** Рівноважна геометрія міжмолекулярних комплексів графеноподібної площини з цвітер-іоном доксицикліну

І на останок розглянуто взаємодію цвітер-іона доксицикліну з графеноподібною площиною і по аналогії з попередніми міжмолекулярними структурами, оптимізовано геометрію трьох адсорбційних комплексів (Рис. 9), заряд всієї системи в даному випадку був нульовим. На Рис. 9а зображено перший з них, для нього характерне паралельне розміщення терациклінового комплексу до ГП з міжмолекулярною відстанню 3.29 Å. Протонована диметиламіногрупа розміщена перпендикулярно до площини ГП. Ентальпія

даної взаємодії також має від'ємне значення і становить  $-77.5$  кДж/моль. Другий міжмолекулярний комплекс цвітер-іона з ГП наведений на Рис. 9б. Особливістю будови якого було те, що як і в комплексі з молекулярною формою DOXY, тетрациклічне ядро цвітер-іона доксицикліну розміщується перпендикулярно до площини ГП з орієнтацією до цієї площини диметиламіногрупи і карбаміногрупи. Відстань між атомом Карбону ГП і атомом Оксигену депротонованої енольної гідроксильної групи становить  $2.66$  Å. Ентальпія даної взаємодії на  $56.4$  кДж/моль менша від попереднього і має значення лише  $-21.1$  кДж/моль. І останній, третій адсорбційний комплекс цвітер-іона з ГП (Рис. 9в) має будову подібну до першого (Рис. 9а) з тією різницею, що карбоксаміногрупа орієнтована перпендикулярно до площини ГП, а не протонувана диметиламіногрупа. Міжмолекулярна відстань в даному випадку становить  $3.15$  Å. Ентальпія взаємодії в цьому випадку становить  $-115.3$  кДж/моль, що є найбільшою з трьох розглянутих адсорбційних комплексів цвітер-іона DOXY і ГП. З таблиці видно, що майже всі значення  $\Delta H_{\text{адс.}}$  міжмолекулярної взаємодії є від'ємними величинами, що свідчить про термодинамічну самочинність перебігу адсорбції для розглянутих протолітичних форм доксицикліну.

**Таблиця.** Ентальпії ( $\Delta H_{\text{адс.}}$ ) взаємодії доксицикліну в різних протолітичних формах з фрагментами ГП різного розміру (в кДж/моль)

Орієнтація доксицикліну щодо графеноподібної площини	Протолітична форма доксицикліну			
	молекулярна	цвітер-іонна	протонувана	депротонувана
а (паралельне ліве)	-94.4	-77.5	-9.6	-78.9
б (перпендикулярне)	-10.1	-21.1	+16.2	-12.6
в (паралельне праве)	<b>-123.3</b>	<b>-115.3</b>	<b>-40.6</b>	<b>-96.4</b>

Результати квантовохімічних розрахунків також свідчить (див. Таблицю), не залежно від протолітичної форми доксицикліну, найбільше значення ентальпії адсорбції характерне для комплексів у яких тетрациклічне ядро орієнтовано паралельно до ГП, а диметиламіногрупи паралельні до ГП, але карбоксамінні групи перпендикулярні до графеноподібної площини. Виходячи з цього можна стверджувати, що найбільше значення  $\Delta H_{\text{адс.}}$  характерне для молекулярної форми доксицикліну ( $-123.3$  кДж/моль). Незначно меншою виявилась ентальпія адсорбції (на  $8$  кДж/моль) при взаємодії цвітер-іона DOXY і ГП, яка становить  $-115.3$  кДж/моль. Ще меншою  $\Delta H_{\text{адс.}}$  є для депротонованої форми DOXY ( $-96.4$  кДж/моль), яка може існувати при високих значеннях рН водного середовища. А найменше значення ентальпії адсорбції ( $-40.6$  кДж/моль) притаманне для протонуваної форми доксицикліну, яка може існувати при низьких значеннях рН, що узгоджується з експериментальними даними [63].

## ВИСНОВКИ

Аналіз результатів квантовохімічних розрахунків свідчить, що адсорбція доксицикліну може відбуватись у всьому діапазоні рН водного розчину, на що вказують від'ємні значення ентальпії взаємодії ГП і доксицикліну не залежно від протолітичної форми доксицикліну.

Найбільше значення ентальпії адсорбції ( $-123.3$  кДж/моль) має місце для молекулярної форми доксицикліну на ГП. На  $8$  кДж/моль менше значення  $\Delta H_{\text{адс.}}$  для цвітер-іона доксицикліну. Ще меншою ентальпія адсорбції є для депротонованої форми DOXY, що становить  $-96.4$  кДж/моль, яка може існувати при високих значеннях рН водного середовища. А найменше значення ентальпії взаємодії ( $-40.6$  кДж/моль) є для протонуваної форми доксицикліну і ГП.

Отже, найбільша ентальпія адсорбції доксицикліну на графеноподібній площині притаманна нетральному водному середовищу, менша – при  $\text{pH} > 7$ , а найменша – в кислому середовищі.

## ЖИТЕПАТЫПА

1. *Ighalo J. O., Adeniyi A. G.* Mitigation of Diclofenac Pollution in Aqueous Media by Adsorption // *ChemBioEngRev.* – 2020. – V. 7, N 2. – P. 50–64.
2. *Abdullahi A. A., Ighalo J. O., Ajala O. J., Ayika S.* Physicochemical Analysis and Heavy Metals Remediation of Pharmaceutical Industry Effluent Using Bentonite Clay Modified by H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and HCl // *J. Turkish Chem. Soc.: Sect. A.* – 2020. V. 7, N3. – P. 727–744.
3. *Krishna R. S., Mishra J., Ighalo J. O.* Rising demand for rain water harvesting system in the world: a case study of Joda Town, India // *WorldSci. News.* – 2020. – V. 146. – P. 47–59.
4. *Ighalo J. O., Adeniyi A. G.* A comprehensive review of water quality monitoring and assessment in Nigeria // *Chemosphere.* – 2020. – V. 260. – P. 127569.
5. *Palli L., Spina F., Varese G. C., Vincenzi M., Aragno M., Arcangeli G., Mucci N., Santianni D., Caffaz S., Gori R.* Occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater treatment plants of Tuscany: an effect-based approach to evaluate the potential environmental impact // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2019. – V. 222, N 4. – P. 717–725.
6. *Olarinmoye O., Bakare A., Ugwumba O., Hein A.* Quantification of pharmaceutical residues in wastewater impacted surface waters and sewage sludge from Lagos, Nigeria // *J. Environ. Chem. Ecotoxicol.* – 2016. – V. 8, N 3. – P. 14–24.
7. *Chandrasekhar D., Joseph C. M., Parambil J. C., Murali S., Yahiya M., Shafeera K.* Superbugs: An invincible threat in post antibiotic era. // *Clinical Epidemiology and Global Health.* – 2024. – V. 28. – P. 101499.
8. *Elzeinová F., Pěkníková J., Děd L., Kubátová A., Margaryan H., Dorosh A., Makovický P., Rajmon R.* Adverse effect of tetracycline and doxycycline on testicular tissue and sperm parameters in CD1 outbred mice // *Experimental and Toxicologic pathology.* – 2013. – V. 65, N 6. – P. 911–917.
9. *Laturkar K., Bompilwar E., Polshettiwar S., Jagdale S., Kuchekar B.* Overview on Doxycycline- And its Adverse Reactions // *Int. J. Adv. Pharm. Biotech.* – 2021. – V. 7, N 2. – P. 8–11.
10. *Stambouli N., Driss A., Gargouri F. et al.* COVID-19 prophylaxis with doxycycline and zinc in health care workers: a prospective, randomized, double-blind clinical trial // *Int. J. Infectious Diseases.* – 2022. – V. 122. – P. 553–558.
11. *Narendrakumar L., Joseph I., Thomas S.* Potential effectiveness and adverse implications of repurposing doxycycline in COVID-19 treatment // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2021. – V. 19, N 8. – P. 1001–1008.
12. *Cunha B. A., Sibley C. M., Ristuccia A. M.* Doxycycline // *Ther. DrugMonit.* – 1982. – V. 4, N 2. – P. 115–135.
13. *Mcclain J.B.L., Ballou W.R., Harrison S.M., Steinweg D.L.* Doxycycline therapy for leptospirosis // *Ann. Intern. Med.* – 1984. – V. 100, N 5. – P. 696–698.
14. *Peng P.-C., Wang Y., Liu L.-Y., Liang J.-B., Wu Y.-B.* The excretion and environmental effects of amoxicillin, ciprofloxacin, and doxycycline residues in layer chicken manure // *Poult. Sci.* – 2016. – V. 95, N 5. – P. 1033–1041.
15. *Kwon S. I., Owens G., Ok Y. S., Lee D. B., Jeon W.-T., Kim J. G., Kim K.-R.* Applicability of the Charm II system for monitoring antibiotic residues in manure-based composts // *Waste Manag.* – 2011. – V. 31. – P. 39–44.
16. *Kulkarni P., Olson N. D., Raspanti G. A. et al.* Antibiotic concentrations decrease during wastewater treatment but persist at low levels in reclaimed water // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2017. – V. 14. – P. 668.
17. *Anh H. Q., Le T. P. Q., Da Le N., et al.* Antibiotics in surface water of East and Southeast Asian countries: A focused review on contamination status, pollution sources, potential risks, and future perspectives // *Sci. Total Environ.* – 2021. – V. 764. – P. 142865.

18. *Zainab S. M., Junaid M., Xu N., Malik R. N.* Antibiotics and antibiotic resistant genes (ARGs) in groundwater: A global review on dissemination, sources, interactions, environmental and human health risks // *Water Res.* – 2020. – V. 187. – P. 116455.
19. *Cycoń M., Mrozik A., Piotrowska-Seget Z.* Antibiotics in the soil environment-degradation and their impact on microbial activity and diversity // *Front. Microbiol.* – 2019. – V. 10. – P. 338.
20. *Kotb S., Ahmed M., Hassan D., Soltan E.* Stability of antibiotics in drinking water: An advanced approach towards the impacts of water quality parameters on doxycycline bioavailability // *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research.* – 2019. – V. 6, N 4. – P. 438–444.
21. *Zaidi S., Chaabane T., Sivasankar V., Darchen A., Maachi R., Msagati T.* Electrocoagulation coupled electro-flotation process: feasible choice in doxycycline removal from pharmaceutical effluents // *Arabian J. Chem.* – 2019. – V.12, N 8. – P. 2798–2809.
22. *Baran W., Adamek E., Jajko M., Sobczak A.* Removal of veterinary antibiotics from wastewater by electrocoagulation // *Chemosphere.* – 2018. – V. 194. –P. 381–389.
23. *Rivas J., Encinas Á., Beltrán F., Graham N.* Application of advanced oxidation processes to doxycycline and norfloxacin removal from water // *J. Environ. Sci. Health, Part A.* – 2011. – V. 46, N 9. – P. 944–951.
24. *Zaidi S., Chaabane T., Sivasankar V., Darchen A., Maachi R., Msagati T., Prabhakaran M.* Performance efficiency of electro-coagulation coupled electroflotation process (EC-EF) versus adsorption process in doxycycline removal from aqueous solutions // *Process Saf. Environ. Prot.* – 2016. – V. 102. – P. 450–461.
25. *Ai X., Fan H., Wang Y., Guo Y., Liu X., Yang L., Liu H., Yang J.* XPS and Raman study of the active-sites on molybdenum disulfide nanopetals for photocatalytic removal of rhodamine B and doxycycline hydrochloride // *RSC Adv.* – 2018. – V. 8, N 63. – P. 36280–36285.
26. *Gao J., Gao Y., Sui Z., Dong Z., Wang S., Zou D.* Hydrothermal synthesis of BiOBr/FeWO<sub>4</sub> composite photocatalysts and their photocatalytic degradation of doxycycline // *J. Alloy. Compd.* – 2018. – V. 732. –P. 43–51.
27. *Borghi A. A., Silva M. F., Al Arni S., Converti A., Palma M. S.* Doxycycline degradation by the oxidative Fenton process // *J. Chem.* – 2015. – V. 2015. – P. 1–9.
28. *Bolobajev J., Trapido M., Goi A.* Effect of iron ion on doxycycline photocatalytic and Fenton-based autocatalytic decomposition // *Chemosphere.* – 2016. – V. 153. – P. 220–226.
29. *Ighalo J. O., Ajala J.O., Umenweke G., Ogunniyi S., Adeyanju C. A., Igwegbe C. A., Adeniyi A.G.* Mitigation of clofibric acid pollution by adsorption: A review of recent developments // *J. Environ. Chem. Eng.* – 2020. – V. 8, N 5. – P. 104264.
30. *Türk F.N., Arslanoğlu H.* Chitosan-Derived Porous Carbon for Efficient Adsorptive Removal of Amoxicillin and Doxycycline Antibiotics from Aqueous Systems // *Water Air Soil Pollut.* – 2025. – V. 236. – P. 574.
31. *Sharifian S., Najafi H.* Chapter three – Adsorption process of antibiotics by clay-based materials // *Traditional and Novel Adsorbents for Antibiotics Removal from Wastewater.* – 2024. – P. 217–299.
32. *Choi K. J., Kim S. G., Kim S. H.* Removal of antibiotics by coagulation and granular activated carbon filtration // *J. Hazard. Mater.* – 2008. – V. 151. – P. 38–43.
33. *Choi K. J., Kim S. G., Kim S. H.* Removal of tetracycline and sulfonamide classes of antibiotic compound by powdered activated carbon // *Environ. Technol.* – 2008. – V. 29. – P. 333–342.
34. *Huang L. H., Sun Y. Y., Wang W. L., Yue Q. Y., Yang T.* Comparative study on characterization of activated carbons prepared by microwave and conventional heating

- methods and application in removal of oxytetracycline (OTC) // *Chem. Eng. J.* – 2011. – V. 171. – P. 1446–1453.
35. *Cheactivated J., Wang J. P., Tao W. H., Zhang G. C.* Removal of tetracycline from wastewater by carbons // *Asian J. Chem.* – 2013. – V. 25. – P. 2811–2815.
  36. *Fu H. Y., Yang L. Y., Wan Y. Q., Xu Z. Y., Zhu D. Q.* Adsorption of pharmaceuticals to microporous activated carbon treated with potassium hydroxide, carbon dioxide, and steam // *J. Environ. Qual.* – 2011. – V. 40. – P. 1886–1894.
  37. *Nguyen V-T., Nguyen T.-B., T.-D. Hien et al.* Preliminary study of doxycycline adsorption from aqueous solution on alkaline modified biochar derived from banana peel *Environ // Eng. Res.* – 2024. – V. 29, N 3. – P. 230196.
  38. *Zhang L., Song X., Liu X., Yang L., Pan F., Lv J.* Studies on the removal of tetracycline by multi-walled carbon nanotubes // *Chemical Engineering Journal.* – 2011. – V. 178. – P. 26–33.
  39. *Abdulsahib W. K., Ganduh S. H., Mahdi M. A., Jasim L. S.* Adsorptive removal of doxycycline from aqueous solution using grafene oxidel hydrogel composite // *International Journal of Applied Pharmaceutics.* – 2020. – V. 12, N 6. – P.100–106.
  40. *Zhang Yi., Xia C., Ma Z., Shao Z., Dong C., Zheng X., Meng Z.* Effective adsorption of tetracycline on plasma-modified layered double hydroxides loaded carbon nanotubes // *Surfaces and Interfaces.* – 2025. – V. 58. – P. 105871.
  41. *Annadurai S., Thajudeen K. Y., Ahmed M. M., Huwml B., Algani S.* Exploring the interaction of doxorubicin with silica surface for targeted drug delivery using density functional theory // *Materials Today Communications.* – 2025. – V. 48. – P. 113663.
  42. *Demianenko E., Sencha-Hlevatska K., Sementsov Yu., Kartel M.* Quantum-chemical investigation of the superoxide radical scavenging by graphene oxide surface // *Low Temp. Phys.* – 2023. – V. 49. – P. 1088–1092.
  43. *Gorelov B. M., Khora O. V., Demianenko E. M., Havryliuk N. A., Grebenyuk A .G., Lobanov V. V.* Quantum chemical simulation of epirubicin interaction with fullerene and carbon graphene-like plane // *Nano and Medical Materials.* – 2024. – V. 4, N 1. – P. 1425(1–12).
  44. *Lalu M. M., Cena J., Chowdhury R., Lam A., Schulz R.* Matrix metalloproteinases contribute to endotoxin and interleukin-1beta induced vascular dysfunction // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – V. 149, N 1. – P. 31–42.
  45. *Sassman S. A., Lee L. S.* Sorption of Three Tetracyclines by Several Soils: Assessing the Role of pH and Cation Exchange // *Environ. Sci. Technol.* – 2005. – V. 39, N 19. – P. 7452–7459.
  46. *Zhu H., He J., Wu Y., Tong L., Zhang W., Zhuang L.* Assessment of Global Antibiotic Exposure Risk for Crops: Incorporating Soil Adsorption via Machine Learning // *Environ. Sci. Technol.* – 2024. – V. 58, N 30. – P. 13327–13336.
  47. *Jia Y., Ou Yu., Khanal S. K., Sun L., W-S. Shu, Lu H.* Biochar-Based Strategies for Antibiotics Removal: Mechanisms, Factors, and Application // *ACS EST Engg.* – 2024. – V. 4, N 6. – P. 1256–1274.
  48. *Ji L., Wan Yu., Zheng S., Zhu D.* Adsorption of Tetracycline and Sulfamethoxazole on Crop Residue-Derived Ashes: Implication for the Relative Importance of Black Carbon to Soil Sorption // *Environ. Sci. Technol.* – 2011. – V. 45, N 13. – P. 5580–5586.
  49. *Yang W., Zheng F., Lu Y., Xue X., Li N.* Adsorption Interaction of Tetracyclines with Porous Synthetic Resins // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2011. – V. 50, N 24. – P. 13892–13898.
  50. *Wang Y.-J., Jia D.-A., Sun R.-J., Zhu H.-W., Zhou D.-M.* Adsorption and Cosorption of Tetracycline and Copper(II) on Montmorillonite as Affected by Solution pH // *Environ. Sci. Technol.* – 2008. – V. 42, N 9. – P. 3254–3259.

51. *Soria-Martínez R., Rossi A.M.* Influence of Water on the Adsorption Sites of Cycline Antibiotics onto Hydroxyapatite Surfaces // *Langmuir*. – 2025. – V.41, N 40. – P. 27329–27339.
52. *Mondal M., Sarkar K., Basak S., Ali S., Roy P., Tudu A., Das R. K., Roy M. N.* Exploring doxycycline–gamma cyclodextrin inclusion complexes: preparation, characterization and molecular docking with monkeypox virus // *New J. Chem.* – 2025. – V. 49. – P. 5319–5329.
53. *Hong P., Li Yu., He Ju., Saeed A., Zhang K., Wang C., Kong L., Liu J.* Rapid degradation of aqueous doxycycline by surface CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> system: behaviors, mechanisms, pathways and DFT calculation // *Applied Surface Science*. – 2020. – V. 526. – P. 146557.
54. *Heinemann F.W., Leybold C.F., Roman C.R. et al.* X-Ray Crystallography of Tetracycline, Doxycycline and Sancycline // *J Chem Crystallogr.* – 2013. – V. 43. – P. 213–222.
55. *Savadi P., Lotfipour F., McMillan N.A.J. et al.* Passive and pH-gradient loading of doxycycline into nanoliposomes using modified freeze-drying of a monophasic solution method for enhanced antibacterial activity // *Chem. Pap.* – 2022. – V. 76. P. 3097–3108.
56. *Chao Y., Zhu W., Wu X., Hou F., Xun S., Wu P., Ji H., Xu H., Li H.* Application of graphene-like layered molybdenum disulfide and its excellent adsorption behavior for doxycycline antibiotic // *Chemical Engineering Journal*. – 2014. – V. 243. – P. 60–67.
57. *Hrebena Yu. V., Demianenko E. M., Terets M. I., Lobanov V. V., Zhuravskiy S. V., Ignatenko O. M., Ivanenko K. O., Gornikov Yu. I., Kartel M. T., Sementsov Yu.I.* Synthesis and physico-chemical properties of high-quality expanded graphite // *Him., Fiz. and Tehnol. Poverhni*. – 2024. – V. 15, N 3. – P. 378–389.
58. *Grebelna Yu. V., Demianenko E. M., Terets M. I., Sementsov Yu. I., Lobanov V. V., Grebenyuk A. G., Kuts V. S., Zhuravskiy S. V., Khora O. V., Kartel M. T.* Quantum-chemical studies of the interaction of partially oxidized graphene-like planes with each other // *Phys. Chem. Solid St.* – 2023– V. 24, N 2. – P. 269–277.
59. *Orek C., Bartolomei M., Coletti C., Bulut N.* Graphene as Nanocarrier for Gold(I)-Monocarbene Complexes: Strength and Nature of Physisorption // *Molecules*. – 2023. – V. 28, N 9. – P. 3941.
60. *Stewart J. J. P.* MOPAC2016. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2016).
61. *Řezáč J., Hobza P.* Advanced Corrections of Hydrogen Bonding and Dispersion for Semiempirical Quantum Mechanical Methods // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2012. – V. 8, N 1. – P. 141–151.
62. *Klamt A., Schüümann G.* COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and its Gradient. // *J. Chem. Soc. Perkin Transactions*. –1993. – V. 2. – P. 799-805.
63. *Zhang Y., Jiang F., Huang D., Hou S., Wang H., Wang M., Ch Y.i, Zhao Z.* A facile route to magnetic mesoporous core–shell structured silicas containing covalently bound cyclodextrins for the removal of the antibiotic doxycycline from water // *RSC Adv.* – 2018. – V. 8. – P. 31348–31357.

## REFERENCES

1. Ighalo J. O., Adeniyi A. G. Mitigation of Diclofenac Pollution in Aqueous Media by Adsorption. *ChemBioEngRev.* 2020. **7**(2): 50.
2. Abdullahi A. A., Ighalo J. O., Ajala O. J., Ayika S. Physicochemical Analysis and Heavy Metals Remediation of Pharmaceutical Industry Effluent Using Bentonite Clay Modified by H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and HCl. *J. TurkishChem. Soc.: Sect. A.* 2020. **7**(3): 727.
3. Krishna R.S., Mishra J., Ighalo J.O. Rising demand for rain water harvesting system in the world: a case study of Joda Town, India. *WorldSci. News.* 2020. **146**: 47.

4. Ighalo J. O., Adeniyi A. G. A comprehensive review of water quality monitoring and assessment in Nigeria. *Chemosphere*. 2020. **260**: 127569.
5. Palli L., Spina F., Varese G. C., Vincenzi M., Aragno M., Arcangeli G., Mucci N., Santianni D., Caffaz S., Gori R. Occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater treatment plants of Tuscany: an effect-based approach to evaluate the potential environmental impact. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2019. **222**(4): 717.
6. Olarinmoye O., Bakare A., Ugwumba O., Hein A. Quantification of pharmaceutical residues in wastewater impacted surface waters and sewage sludge from Lagos, Nigeria. *J. Environ. Chem. Ecotoxicol*. 2016. **8**(3): 14.
7. Chandrasekhar D., Joseph C. M., Parambil J. C., Murali S., Yahiya M., Shafeera K. Superbugs: An invincible threat in post antibiotic era. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2024. **28**: 101499.
8. Elzeinová F., Pěkníková J., Děd L., Kubátová A., Margaryan H., Dorosh A., Makovický P., Rajmon R. Adverse effect of tetracycline and doxycycline on testicular tissue and sperm parameters in CD1 outbred mice. *Experimental and Toxicologic pathology*. 2013. **65**(6): 911.
9. Laturkar K., Bompilwar E., Polshettiwar S., Jagdale S., Kuchekar B. Overview on Doxycycline- And its Adverse Reactions. *Int. J. Adv. Pharm. Biotech*. 2021. **7**(2): 8.
10. Stambouli N., Driss A., Gargouri F. et al. COVID-19 prophylaxis with doxycycline and zinc in health care workers: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Int. J. Infectious Diseases*. 2022. **122**: 553.
11. Narendrakumar L., Joseph I., Thomas S. Potential effectiveness and adverse implications of repurposing doxycycline in COVID-19 treatment // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021. **19**(8): 1001.
12. Cunha B. A., Sibley C. M., Ristuccia A. M. Doxycycline. *Ther. Drug Monit*. 1982. **4**(2):115.
13. McClain J. B. L., Ballou W. R., Harrison S. M., Steinweg D. L. Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann. Intern. Med*. 1984. **100**(5): 696.
14. Peng P.-C., Wang Y., Liu L.-Y., Liang J.-B., Wu Y.-B. The excretion and environmental effects of amoxicillin, ciprofloxacin, and doxycycline residues in layer chicken manure. *Poult. Sci*. 2016. **95**(5): 1033.
15. Kwon S. I., Owens G., Ok Y.S., Lee D. B., Jeon W-T., Kim J. G., Kim K.-R. Applicability of the Charm II system for monitoring antibiotic residues in manure-based composts. *Waste Manag*. 2011. **31**: 39.
16. Kulkarni P., Olson N. D., Raspanti G. A. et al. Antibiotic concentrations decrease during wastewater treatment but persist at low levels in reclaimed water. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017. **14**: 668.
17. Anh H. Q., Le T. P. Q., Da Le N., et al. Antibiotics in surface water of East and Southeast Asian countries: A focused review on contamination status, pollution sources, potential risks, and future perspectives. *Sci. Total Environ*. 2021. **764**: 142865.
18. Zainab S. M., Junaid M., Xu N., Malik R. N. Antibiotics and antibiotic resistant genes (ARGs) in groundwater: A global review on dissemination, sources, interactions, environmental and human health risks. *Water Res*. 2020. **187**: 116455.
19. Cycoń M., Mrozik A., Piotrowska-Seget Z. Antibiotics in the soil environment- degradation and their impact on microbial activity and diversity. *Front. Microbiol*. 2019. **10**: 338.
20. Kotb S., Ahmed M., Hassan D., Soltan E. Stability of antibiotics in drinking water: An advanced approach towards the impacts of water quality parameters on doxycycline bioavailability. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*. 2019. **6**( 4): 438.

21. Zaidi S., Chaabane T., Sivasankar V., Darchen A., Maachi R., Msagati T. Electrocoagulation coupled electro-flotation process: feasible choice in doxycycline removal from pharmaceutical effluents. *Arabian J. Chem.* 2019. **12**(8): 2798.
22. Baran W., Adamek E., Jajko M., Sobczak A. Removal of veterinary antibiotics from wastewater by electrocoagulation. *Chemosphere.* 2018. **194**: 381.
23. Rivas J., Encinas Á., Beltrán F., Graham N. Application of advanced oxidation processes to doxycycline and norfloxacin removal from water. *J. Environ. Sci. Health, Part A.* 2011. **46**(9): 944.
24. Zaidi S., Chaabane T., Sivasankar V., Darchen A., Maachi R., Msagati T., Prabhakaran M. Performance efficiency of electro-coagulation coupled electroflotation process (EC-EF) versus adsorption process in doxycycline removal from aqueous solutions. *Process Saf. Environ. Prot.* 2016. **102**: 450.
25. Ai X., Fan H., Wang Y., Guo Y., Liu X., Yang L., Liu H., Yang J. XPS and Raman study of the active-sites on molybdenum disulfide nanopetals for photocatalytic removal of rhodamine B and doxycycline hydrochloride. *RSC Adv.* 2018. **8**(63): 36280.
26. Gao J., Gao Y., Sui Z., Dong Z., Wang S., Zou D. Hydrothermal synthesis of BiOBr/FeWO<sub>4</sub> composite photocatalysts and their photocatalytic degradation of doxycycline. *J. Alloy. Compd.* 2018. **732**:43.
27. Borghi A. A., Silva M. F., Al Arni S., Converti A., Palma M. S. Doxycycline degradation by the oxidative Fenton process. *J. Chem.* 2015. **2015**: 1.
28. Bolobajev J., Trapido M., Goi A. Effect of iron ion on doxycycline photocatalytic and Fenton-based autocatalytic decomposition. *Chemosphere.* 2016. **153**: 220.
29. Ighalo J. O., Ajala J. O., Umenweke G., Ogunniyi S., Adeyanju C. A., Igwegbe C. A., Adeniyi A. G. Mitigation of clofibrac acid pollution by adsorption: A review of recent developments. *J. Environ. Chem. Eng.* 2020. **8**(5): 104264.
30. Türk F. N., Arslanoğlu H. Chitosan-Derived Porous Carbon for Efficient Adsorptive Removal of Amoxicillin and Doxycycline Antibiotics from Aqueous Systems. *Water Air Soil Pollut.* 2025. **236**: 574.
31. Sharifian S., Najafi H. Chapter three – Adsorption process of antibiotics by clay-based materials. *Traditional and Novel Adsorbents for Antibiotics Removal from Wastewater.* 2024: 217.
32. Choi K. J., Kim S. G., Kim S. H. Removal of antibiotics by coagulation and granular activated carbon filtration. *J. Hazard. Mater.* 2008. **151**: 38.
33. Choi K. J., Kim S. G., Kim S. H. Removal of tetracycline and sulfonamide classes of antibiotic compound by powdered activated carbon. *Environ. Technol.* 2008. **29**: 333.
34. Huang L. H., Sun Y. Y., Wang W. L., Yue Q. Y., Yang T. Comparative study on characterization of activated carbons prepared by microwave and conventional heating methods and application in removal of oxytetracycline (OTC). *Chem. Eng. J.* 2011. **171**: 1446.
35. Cheactivated J., Wang J. P., Tao W. H., Zhang G. C. Removal of tetracycline from wastewater by carbons. *Asian J. Chem.* 2013. **25**: 2811.
36. Fu H. Y., Yang L. Y., Wan Y. Q., Xu Z. Y., Zhu D. Q. Adsorption of pharmaceuticals to microporous activated carbon treated with potassium hydroxide, carbon dioxide, and steam. *J. Environ. Qual.* 2011. **40**: 1886.
37. Nguyen V-T., Nguyen T.-B., T.-D. Hien et al. Preliminary study of doxycycline adsorption from aqueous solution on alkaline modified biochar derived from banana peel. *Environ. Eng. Res.* 2024. **29**(3): 230196.
38. Zhang L., Song X., Liu X., Yang L., Pan F., Lv J. Studies on the removal of tetracycline by multi-walled carbon nanotubes. *Chemical Engineering Journal.* 2011. **178**: 26.

39. Abdulsahib W. K., Ganduh S. H., Mahdi M. A., Jasim L. S. Adsorptive removal of doxycycline from aqueous solution using grafene oxidel hydrogel composite. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2020. **12**(6): 100.
40. Zhang Yi., Xia C., Ma Z., Shao Z., Dong C., Zheng X., Meng Z. Effective adsorption of tetracycline on plasma-modified layered double hydroxides loaded carbon nanotubes. *Surfaces and Interfaces*. 2025. **58**: 105871.
41. Annadurai S., Thajudeen K. Y., Ahmed M.M., Huwml B., Algani S. Exploring the interaction of doxorubicin with silica surface for targeted drug delivery using density functional theory. *Materials Today Communications*. 2025. **48**: 113663.
42. Demianenko E., Sencha-Hlevatska K., Sementsov Yu., Kartel M. Quantum-chemical investigation of the superoxide radical scavenging by graphene oxide surface. *Low Temp. Phys.* 2023. **49**: 1088.
43. Gorelov B. M., Khora O. V., Demianenko E. M., Havryliuk N. A., Grebenyuk A. G., Lobanov V. V. Quantum chemical simulation of epirubicin interaction with fullerene and carbon graphene-like plane. *Nano and Medical Materials*. 2024. **4**(1): 1425.
44. Lalu M. M., Cena J., Chowdhury R., Lam A., Schulz R. Matrix metalloproteinases contribute to endotoxin and interleukin-1beta induced vascular dysfunction. *Br. J. Pharmacol.* 2006. **149**(1): 31.
45. Sassman S.A., Lee L.S. Sorption of Three Tetracyclines by Several Soils: Assessing the Role of pH and Cation Exchange. *Environ. Sci. Technol.* 2005. **39** (19): 7452.
46. Zhu H., He J., Wu Y., Tong L., Zhang W., Zhuang L. Assessment of Global Antibiotic Exposure Risk for Crops: Incorporating Soil Adsorption via Machine Learning. *Environ. Sci. Technol.* 2024. **58**(30): 13327.
47. Jia Y., Ou Yu., Khanal S.K., Sun L., W-S. Shu, Lu H. Biochar-Based Strategies for Antibiotics Removal: Mechanisms, Factors, and Application. *ACS EST Engg.* 2024. **4**(6): 1256.
48. Ji L., Wan Yu., Zheng S., Zhu D. Adsorption of Tetracycline and Sulfamethoxazole on Crop Residue-Derived Ashes: Implication for the Relative Importance of Black Carbon to Soil Sorption. *Environ. Sci. Technol.* 2011. **45**(13): 5580.
49. Yang W., Zheng F., Lu Y., Xue X., Li N. Adsorption Interaction of Tetracyclines with Porous Synthetic Resins. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2011. **50**(24): 13892.
50. Wang Y.-J., Jia D.-A., Sun R.-J., Zhu H.-W., Zhou D.-M. Adsorption and Cosorption of Tetracycline and Copper(II) on Montmorillonite as Affected by Solution pH. *Environ. Sci. Technol.* 2008. **42**(9): 3254.
51. Soria-Martínez R., Rossi A.M. Influence of Water on the Adsorption Sites of Cycline Antibiotics onto Hydroxyapatite Surfaces. *Langmuir*. 2025. **41**(40): 27329.
52. Mondal M., Sarkar K., Basak S., Ali S., Roy P., Tudu A., Das R. K., Roy M. N. Exploring doxycycline–gamma cyclodextrin inclusion complexes: preparation, characterization and molecular docking with monkeypox virus. *New J. Chem.* 2025. **49**: 5319.
53. Hong P., Li Yu., He Ju., Saeed A., Zhang K., Wang C., Kong L., Liu J. Rapid degradation of aqueous doxycycline by surface CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> system: behaviors, mechanisms, pathways and DFT calculation. *Applied Surface Science*. 2020. **526**: 146557.
54. Heinemann F. W., Leypold C. F., Roman C. R. et al. X-Ray Crystallography of Tetracycline, Doxycycline and Sancycline. *J Chem Crystallogr.* 2013. **43**: 213.
55. Savadi P., Lotfipour F., McMillan N.A.J. et al. Passive and pH-gradient loading of doxycycline into nanoliposomes using modified freeze-drying of a monophasic solution method for enhanced antibacterial activity. *Chem. Pap.* 2022. **76**: 3097.
56. Chao Y., Zhu W., Wu X., Hou F., Xun S., Wu P., Ji H., Xu H., Li H. Application of graphene-like layered molybdenum disulfide and its excellent adsorption behavior for doxycycline antibiotic. *Chemical Engineering Journal*. 2014. **243**: 60.

57. Hrebena Yu. V., Demianenko E. M., Terets M. I., Lobanov V. V., Zhuravskiy S. V., Ignatenko O. M., Ivanenko K. O., Gornikov Yu. I., Kartel M. T., Sementsov Yu. I. Synthesis and physico-chemical properties of high-quality expanded graphite. *Him., Fiz. and Tehnol. Poverhni*. 2024. V. **15**(3): 378.
58. Grebelna Yu. V., Demianenko E. M., Terets M. I., Sementsov Yu. I., Lobanov V. V., Grebenyuk A. G., Kuts V. S., Zhuravskiy S. V., Khora O. V., Kartel M. T. Quantum-chemical studies of the interaction of partially oxidized graphene-like planes with each other. *Phys. Chem. Solid St.* 2023 **24**(2): 269.
59. Orek C., Bartolomei M., Coletti C., Bulut N. Graphene as Nanocarrier for Gold(I)-Monocarbene Complexes: Strength and Nature of Physisorption. *Molecules*. 2023. **28**(9): 3941.
60. Stewart J. J. P. MOPAC2016. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2016).
61. Řezáč J., Hobza P. Advanced Corrections of Hydrogen Bonding and Dispersion for Semiempirical Quantum Mechanical Methods. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2012. **8**(1): 141.
62. Klamt A., Schüümann G. COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and its Gradient. *J. Chem. Soc. Perkin Transactions*. 1993. **2**: 799.
63. Zhang Y., Jiang F., Huang D., Hou S., Wang H., Wang M., Ch Y.i, Zhao Z. A facile route to magnetic mesoporous core-shell structured silicas containing covalently bound cyclodextrins for the removal of the antibiotic doxycycline from water. *RSC Adv*. 2018. **8**: 31348.

## QUANTUM-CHEMICAL STUDY OF DOXYCYCLINE ADSORPTION ON A GRAPHENE-LIKE PLANE

E.M. Demianenko<sup>1,2</sup>, O.V. Khora<sup>1,2</sup>, O.V. Markitan<sup>1</sup>, N.A. Gavrilyuk<sup>1,2</sup>,  
D.V. Schur<sup>2</sup>, B.M. Gorelov<sup>1</sup>, V.V. Lobanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Chuiko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine,  
17 Oleh Mudrak Str., Kyiv, 03164, Ukraine, e-mail: demianenko\_en@ukr.net*

<sup>2</sup>*Frantsevich Institute of Problems of Materials Science,  
National Academy of Sciences of Ukraine,  
3 Omeliana Pritsaka Str., Kiev 03142, Ukraine*

*Doxycycline (DOXY) is a second-generation tetracycline antibiotic widely used for the treatment of gastrointestinal and respiratory infections, malaria, skin infections, and as a feed additive to promote livestock growth. Doxycycline becomes a pollutant when it is discharged into the aquatic environment as industrial wastewater without effective treatment. It should be noted that doxycycline residues have been found in the environment not only in natural waters but also in drinking water. Given the negative ecotoxicological impact of DOXY, it is appropriate to remove it from the aquatic environment. Among the removal methods, adsorption is the most convenient, since adsorbents are easy to produce, they are quite cost-effective, and there is no risk of forming highly toxic by-products. One of such promising adsorbents is nano-sized carbon materials. The aim of the work is to study the energy parameters of the interaction of a graphene-like plane (GP) with DOXY in some protolytic forms that exist at different pH values of the aqueous medium using quantum chemical methods. Analysis of the results of quantum chemical calculations shows that doxycycline adsorption can occur in the entire pH range of an aqueous solution, as indicated by the negative values of the enthalpy of interaction of GP and doxycycline regardless of the protolytic form of doxycycline. The largest value of the adsorption enthalpy ( $\Delta H_{ads.} = -123.3$  kJ/mol) occurs for the adsorption of the molecular form of doxycycline on GP. For the zwitterion of doxycycline  $\Delta H_{ads.} = -115.3$  kJ/mol). For the deprotonated form of DOXY, which can exist at high pH values of the aqueous medium,  $\Delta H_{ads.}$  is  $-96.4$  kJ/mol. And the smallest value of the interaction enthalpy ( $-40.6$  kJ/mol) is for the adsorption of the protonated form of doxycycline by the graphene-like plane. Therefore, the adsorption of doxycycline on the graphene-like plane occurs in a neutral aqueous environment. At  $pH > 7$ , this effect is lower by 8 kJ/mol, and in an acidic environment the adsorption is the smallest.*

**Keywords:** *doxycycline, graphene-like plane, cluster approach, semi-empirical research methods.*