

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК [57+615.9]:615.099-056.2

**ОБЩЕТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЭКОТОКСИКОЛОГИИ****Иванов М.Б.***ООО «Научно-производственный центр Энзим», Санкт-Петербург,
e-mail: maybenivamp@gmail.com*

Целью данной статьи является анализ возможных и вероятных последствий взаимодействия компонентов лекарственных средств с элементами окружающей среды и оценка их токсического влияния на экосистемы. Рассмотрено, как они могут способствовать развитию антибиотикорезистентности и других патологий. В рамках данного исследования проведен обширный анализ литературы по проблеме экотоксикологической характеристики поллютантов, охвативший период с 1980 по 2024 г. В общей сложности проанализировано более 170 источников, 26 прямо цитируются в настоящей статье. Особое внимание в исследовании уделено идентификации источников поллютантов, являющейся одним из наиболее важных аспектов экотоксикологического анализа. Указывается на нахождение повсеместно в воде, донных отложениях, почве, в биологических системах, на поверхностях и в атмосфере в широком диапазоне доз и концентраций сотен компонентов десятков фармацевтических препаратов. Определены возможные формы и проявления токсического процесса, как последствий лекарственного загрязнения. Рассмотрены механизмы формирования одного из наиболее серьезных последствий действия экофармполлютантов в популяции – антибиотикорезистентности. В заключении приводятся выводы о том, что насущным является изучение общетоксикологических аспектов лекарственной экотоксикологии, так как экофармполлютанты, попадая в окружающую среду, могут вызывать серьезные последствия как для экосистем, так и для здоровья человека. Запуск токсического процесса в экосистемах ведет к экологическим изменениям, которые требуют активного мониторинга и разработки эффективных методов управления, при этом внедрение комплексного риск-ориентированного подхода на всех этапах жизненного цикла лекарственного препарата – от первоначальной идеи до постмаркетингового мониторинга – критически важно для обеспечения безопасности, эффективности и качества. Требуется обоснование, разработка и внедрение комплексного подхода оценки риска для надорганизменных форм организации жизни (от организмов до биосферы), включая научные, инженерно-технические, юридические и административные решения, которые могли бы способствовать снижению опасности формирования и развития токсических процессов.

Ключевые слова: экофармполлютанты, токсический процесс, фармакотоксикология, экотоксикология, фармакоэкологическая, антибиотикорезистентность

**GENERAL TOXICOLOGICAL ASPECTS
OF DRUG ECOTOXICOLOGY****Ivanov M.B.***LLC “Scientific and Production Center Enzyme”, Saint Petersburg,
e-mail: maybenivamp@gmail.com*

The purpose of this article is to analyze possible and probable consequences of interaction of components of drugs with elements of the environment and to assess their toxic impact on ecosystems. It is considered how they can contribute to development of antibiotic resistance and other pathologies. Within the framework of this study, an extensive analysis of literature on the problem of ecotoxicological characteristics of pollutants was carried out, covering the period from 1980 to 2024. In total, more than 170 sources were analyzed, 26 are directly cited in this article. Particular attention in the study is paid to identification of sources of pollutants, which is one of the most important aspects of ecotoxicological analysis. It is indicated that hundreds of components of dozens of pharmaceuticals are found everywhere in water, bottom sediments, soil, in biological systems, on surfaces and in the atmosphere in a wide range of doses and concentrations. Possible forms and manifestations of the toxic process as a consequence of drug pollution are determined. The mechanisms of formation of one of the most serious consequences of action of ecopharmaceutical pollutants in the population – antibiotic resistance are considered. The conclusions are made that it is urgent to study general toxicological aspects of medicinal ecotoxicology, since ecopharmaceutical pollutants, getting into the environment, can cause serious consequences both for ecosystems and for human health. The launch of a toxic process in ecosystems leads to environmental changes that require active monitoring and development of effective management methods, while the introduction of a comprehensive risk-oriented approach at all stages of the life cycle of a drug – from the initial idea to post-marketing monitoring – is critical to ensure safety, efficiency and quality. It is necessary to substantiate, develop and implement a comprehensive approach to risk assessment for supraorganismal forms of life organization (from organisms to the biosphere), including scientific, engineering, legal and administrative solutions that could help reduce the risk of formation and development of toxic processes.

Keywords: ecopharmaceutical pollutants, toxic process, pharmacotoxicology, ecotoxicology, pharmacoeecotoxicology, antibiotic resistance

Введение

Современное общество функционирует в условиях воздействия широкого спектра угроз как природного, так и антропогенного генеза, от эффектов от накопившихся проблем, оставленных предшествующими поколениями и всей природой формирования и развития нашей цивилизации, до экологических и связанных с ними социальных проблем, вызванных продолжающимся ростом человеческой популяции, ее деятельностью по самообеспечению продуктами производства и поступлением и накоплением в окружающей среде отходов человеческой деятельности [1, с. 105–118; 2; 3]. Одной из таких проблем является загрязнение окружающей среды компонентами активных фармакологических субстанций, вспомогательными веществами лекарственных средств, элементами первичной и вторичной упаковки, которое стало актуальным направлением исследований в области экотоксикологии [1, с. 105–118; 4; 5]. Экофармаполлютанты, попадая в окружающую среду, способны приводить к формированию токсических процессов на всех уровнях организации живых систем, в том числе оказывая негативное воздействие на экосистемы и здоровье населения [5–7]. Токсические процессы – это сложные явления, проявляющиеся на всех уровнях биологической организации, от молекул и клеток до целых экосистем и биосферы в целом. Именно это многоуровневое воздействие делает их омниэкоотоксическими, то есть затрагивающими все аспекты окружающей среды [1, с. 105–118; 2; 7]. В данной статье будет рассмотрена важность изучения общетоксикологических аспектов лекарственной экотоксикологии, а также выявлены основные источники опасности и последствия для биосферы.

Целью работы является анализ возможных и вероятных последствий взаимодействия компонентов лекарственных средств с элементами окружающей среды и оценка их токсического влияния на экосистемы. Рассмотрим, как эти вещества могут способствовать развитию антибиотикорезистентности и других патологий

Материалы и методы исследования

В процессе исследования была проведена тщательная аналитическая работа, направленная на изучение обширного массива научных публикаций, включая статьи, монографии и учебники, которые доступны в открытом доступе. В частности, акцент был сделан на электронные версии данных материалов, что значительно расширяет до-

ступ к актуальной информации. Для эффективного поиска использовались различные базы данных, такие как eLibrary, PubMed, Scopus, Web of Science и Cyberleninka.ru. Эти ресурсы предоставляют богатую информацию по множеству научных дисциплин и являются важными инструментами для исследователей. Кроме того, в ходе работы был осуществлен поиск по ключевым словам с использованием популярных поисковых систем, таких как Google и Яндекс. Это позволило выявить дополнительные источники, которые могут не быть представлены в специализированных базах данных, но все же содержат ценную информацию по заданной тематике. В результате такого комплексного подхода к поиску литературы в работу были отобраны научные источники, охватывающие период с 1980 по 2024 г., что позволяет получить полное представление о развитии исследуемой области. Общее количество проанализированных литературных источников превысило 170, из которых в тексте статьи процитировано 26 наиболее значимых. Это свидетельствует о глубоком и всестороннем анализе, который был проведен в рамках данной работы. В процессе исследования также были рассмотрены и обоснованы общетоксикологические аспекты, касающиеся существующих терминологических и мировоззренческих проблем в области экотоксикологии.

Результаты исследования и их обсуждение

На современном этапе развития человеческого познания окружающего мира, в рамках классификации направлений научного поиска принято считать, что лекарственной токсикологией (фармакотоксикологией) является раздел токсикологии (фармакологии) и токсикологической химии, предметом исследования которого служат патологические проявления на всех уровнях организации живых систем, вызываемые активными фармакологическими субстанциями, а также композициями лекарственных и вспомогательных веществ [3, 4]. При этом фармакотоксикология подразумевает в том числе, кроме изучения последствий токсического воздействия фармацевтических препаратов и предметов медицинского применения, обоснование и разработку средств, методов и схем лечения и профилактики побочных эффектов, вызванных фармацевтическими препаратами. Не следует исключать из сферы интересов лекарственной токсикологии и отравления лекарствами, которые тоже являются предметом исследований, как и пути детоксика-

ции. Кроме того, лекарственная токсикология не только может, но и должна рассматриваться как раздел экотоксикологии [8].

Важно отметить, что ключевым аспектом экотоксикологической оценки поллютантов является выявление их источников. Иногда бывает достаточно трудно с высокой точностью установить источник загрязнения, поскольку экотоксиканты могут поступать в окружающую среду в крайне малых концентрациях, порой в виде примесей к совершенно безвредным веществам. Так, например, активные фармобстанции и их метаболиты, вспомогательные вещества становятся фармэкополлютантами (фармэкоксикантами, ксенобиотиками), попадая в окружающую среду, зачастую в количествах на грани чувствительности современных аналитических приборов, разными путями: через выбросы в атмосферу; производственные (лабораторные) сбросы в сточные воды; некачественную утилизацию просроченных препаратов (свалки); физиологические процессы растений, животных и человека, употребляющих препараты и выделяющих остатки активных фармобстанций и/или сопутствующих веществ, а также продукты их биотрансформации в окружающую среду [1, с. 105–118; 8; 9].

На сегодняшний день среди основных источников загрязнения можно выделить несколько ключевых факторов: производственные предприятия и научно-исследовательские центры, занимающиеся разработкой новых лекарственных средств, где на этапах производства могут происходить утечки и сбросы, способствующие загрязнению атмосферного воздуха, водоемов и почвы; медицинские и аптечные учреждения, где неправильная утилизация использованных медикаментов и медицинских изделий также играет значительную роль в их попадании в экосистемы; сельское хозяйство (животноводство, птицеводство, рыбководство, плодоводство, где используются антибиотики и гормоны для повышения продуктивности животных, а также агрохимикаты как средства защиты растений, что ведет к их распространению в наземных и водных экосистемах) и ветеринария; население как потребитель лекарственных средств. Таким образом, интенсивное производство и потребление фармацевтических препаратов, средств гигиены, косметических средств, пищевых добавок приводит к постоянному их поступлению в природную среду, тем самым приводя к формированию всего спектра форм и проявлений токсического процесса на всех уровнях организации жизни [7–9].

По всему миру в воде, донных отложениях, почве, в биологических системах, на поверхностях и в атмосфере в широком диапазоне доз и концентраций обнаруживаются сотни компонентов десятков фармацевтических препаратов, в том числе отпускаемые по рецепту и без рецепта лекарства, изготовленные для использования человеком, в ветеринарии или агробизнесе, среди них: антибиотики, антимикробные и антигельминтные средства; гормоны, в том числе компоненты оральных контрацептивов; анальгетики и противовоспалительные средства, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты, например диклофенак; регуляторы липидов; бета-блокаторы; психотропные препараты, в том числе антидепрессанты и нейролептики, транквилизаторы, кофеин и запрещенные наркотики, такие как кокаин и метамфетамин; противосудорожные средства; антигиперлипидемические средства и диагностические контрастные вещества [8, 10].

Обладая заложенными разработчиками и производителями высокоспецифичными свойствами и являясь в значительной части случаев представителями ксенобиотиков, лекарственные средства (их компоненты), попадая в окружающую среду, вносят существенный вклад в изменение складывающегося поллютантного профиля, способны привести к истощению адаптивного потенциала среды и способствовать формированию сочетанных и комбинированных негативных влияний на живые системы всех уровней. В то же время эволюционно сформированные адаптационно-приспособительные механизмы, присущие надорганизменным формам организации живой материи, часто позволяют эффективно реагировать на поступление экополлютантов в окружающую среду. Например, множество абиотических и биотических процессов сосредоточено на удалении экополлютантов. Таким образом, многие поллютанты, попав в наземно-воздушную, водную (водно-воздушную), почвенную или организменную среду обитания, приносят минимальный вред экосистемам, так как период их воздействия крайне мал. Тем не менее поллютанты, проникающие в экосистемы в форме высокоспецифических активных фармакологических веществ, обладающих свойствами ксенобиотиков и не подлежащих трансформации или трансформирующихся с увеличением реакционной способности (токсичности), способны длительно сохраняться в окружающей среде или причинять необратимые повреждения экосистеме. Такие вещества, как правило, представляют собой

потенциально опасные экосистемные фармакотоксиканты [11–13].

Основой для запуска токсического процесса на любом из уровней организации биологических систем является базовое положение о том, что число лекарств, которые в настоящее время известны и производятся в мировом масштабе, огромно, а последствия их применения разнообразны и сложны; любое лекарственное средство обладает токсичностью, в том числе в связи с тем, что действие всех активных фармсубстанций основано на универсальном свойстве веществ – токсичности [1, с. 105–118; 2; 8]. Несмотря на то, что в настоящее время ни один лекарственный препарат (для медицинской или ветеринарной практики) или изделие медицинского (ветеринарного) применения не могут быть разрешены к применению до тех пор, пока не будут тщательно исследованы все формы и проявления токсичности, включая фармакологическую активность, переносимость, определение оптимальных доз и схем применения, тем не менее число регистрируемых фактов формирования проявлений токсических процессов на различных уровнях организации живых систем инициируемых активными компонентами лекарственных препаратов, в том числе острых отравлений (ятрогенных; у людей с повышенной чувствительностью; в результате самолечения; на фоне злоупотребления; суицидных) неизменно растет [8, 14, 15]. Зачастую токсические, в том числе экотоксические, последствия применения лекарства могут быть связаны с некорректным изучением его безопасности. Кроме того, существенной проблемой токсикологии (фармакологии), связанной с применением медикаментов, является то, что многие из них обладают побочными (негативными) эффектами. В целом создать лекарство, воздействующее исключительно на патологический процесс и не влияющее на нормальное функционирование организма, не представляется возможным, и тем более невозможно исключить негативное действие на процессы в надорганизменных биологических системах [15–17]. Попадая в окружающую природную среду, фармацевтические субстанции могут претерпевать трансформации под воздействием как биотических, так и абиотических факторов, зачастую с образованием продуктов трансформации, представляющих потенциальную опасность для индивидуальных живых организмов и человека, а также для популяций, сообществ, биогеоценозов и биосферы [2, 17, 18]. Кроме того, опасность фармэкополлютантов заключается в том, что они могут по-

падать в пищевые цепи (сети) и подвергаться биомагнификации, а в случае контакта с другими фармацевтическими веществами с высокой долей вероятности способны приводить к синергетическим и кумулятивным эффектам [18, 19].

Попадая в экосистемы, эофармполлютанты могут, начиная с молекулярного до организменного уровня, вызвать запуск токсического процесса, который может стать пусковым механизмом для формирования токсических процессов на надорганизменных уровнях и характеризоваться изменениями в биоценозах и функционировании экосистем, а также загрязивать биосферные процессы [1, с. 105–118; 19; 20]. Токсиканты, в том числе эофармтоксиканты, способны, проникая через биологические барьеры, приводить в организмах живых существ к формированию широкого спектра патологических реакций, в том числе вызывая как острые, так и хронические отравления. Явления, сопровождающие действие фармполлютантов, могут существенно изменять биоразнообразие, нарушая естественные цепочки питания и приводя к деградации экосистем [20–22]. Среди возможных форм и проявлений токсического процесса, как последствий лекарственного загрязнения, можно выделить: общее токсическое действие на микробиоту, растения, животных, человека (в том числе гибель видов) [1, с. 105–118; 22; 23]; провоцирование сбоев в работе репродуктивной системы, в том числе снижение фертильности гидробионтов (включая ихтиофауну), рептилий, птиц, млекопитающих и др.; неожиданные изменения в поведении и анатомии некоторых животных; развитие аллобитических состояний, в том числе толерантности или повышения чувствительности целевых групп животных или людей к целым классам лекарственных средств [12, 22, 23]; формирование устойчивости патогенных микроорганизмов по отношению к антибактериальным средствам, антибиотикорезистентности; инициация и развитие специальных форм токсического действия (кластогенеза, онкогенеза, тератогенеза); угнетение свойств микробиоты, в том числе гидробиоты, детоксицировать органические соединения, загрязняющие воду, донные отложения и почву [1, с. 105–118; 23; 24].

Одним из наиболее серьезных последствий действия лекарственных эофармполлютантов является развитие антибиотикорезистентности [1, с. 105–118; 24; 25]. Так, установлено, что наиболее интенсивно поллютанты взаимодействуют с микроорганизмами (вирусами, бактериями, грибами), которые в некоторых случаях реаги-

руют на воздействие через характерные защитные и адаптивные механизмы, а также через формирование и развитие широкого спектра форм и проявлений токсического процесса на субклеточном, клеточном, органном, организменном и популяционном уровнях в их биологических системах, в том числе с выходом в среду физиологически активных веществ, таких как антибиотики [1, с. 105–118; 26]. Кроме того, с увеличением концентрации антибиотиков в природе микроорганизмы начинают адаптироваться, осуществлять горизонтальный перенос информации, что приводит к возникновению устойчивых штаммов. Такой ход событий, в свою очередь, соответственно, запускает формы и проявления токсических процессов в других биосистемах (растений, животных, человека), которые замыкаются во взаимосусливающиеся и самоподдерживающиеся порочные круги, например, антибиотикорезистентности, что создает угрозу для здоровья и жизни человека и животных, так как лечение инфекций становится неэффективным [24–26].

Выводы

1. Таким образом, важность изучения общетоксикологических аспектов лекарственной экотоксикологии невозможно переоценить. Экофармполлутанты, попадая в окружающую среду, могут вызывать серьезные последствия как для экосистем, так и для здоровья человека.

2. Запуск токсического процесса в экосистемах ведет к экологическим изменениям, которые требуют активного мониторинга и разработки эффективных методов управления.

3. Внедрение комплексного риск-ориентированного подхода на всех этапах жизненного цикла лекарственного препарата – от первоначальной идеи до постмаркетингового мониторинга – критически важно для обеспечения безопасности, эффективности и качества.

4. Обоснование, разработка и внедрение комплексного подхода оценки риска для надорганизменных форм организации жизни (от организмов до биосферы), включая научные, инженерно-технические, юридические и административные решения, могли бы способствовать снижению опасности формирования и развития токсических процессов.

Необходимость в проведении дальнейших исследований и мониторинга уровней загрязнения лекарственными средствами, а также разработка новых подходов к утилизации и использованию медикаментов становятся более актуальными. Поддер-

жание усовершенствованных методов контроля и профилактики экофармполлутантов и антибиотикорезистентности поможет снизить риск негативного влияния на биосферу и здоровье человека.

Столь же тщательную проверку на токсичность (способность приводить к формированию токсического процесса на разных уровнях организации живых систем), как и лекарственные препараты, должны проходить вспомогательные вещества, входящие в их состав, а также косметические и гигиенические средства (косметика, парфюмерия, средства по уходу во время менструального цикла, лосьоны, шампуни, мыло, зубные пасты и солнцезащитные кремы), ряд пищевых продуктов и пищевые добавки (наполнители, формообразователи, растворители, стабилизаторы, пищевые красители, антиоксиданты, консерванты, ароматические вещества, вкусовые добавки и т.д.).

Важно, чтобы все заинтересованные стороны, включая государственные учреждения, производители фармацевтической продукции и общество, объединяли свои усилия для решения этой важной задачи.

Список литературы

1. Иванов М.Б. Токсикология. Т. I. Начала токсикологии: монография. Гатчина: Книгиня Ольга, 2024. 224 с.
2. Иванов М.Б. Фундаментальные категории экотоксикологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2024. № 10. С. 16–23. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13661> (дата обращения: 14.11.2024). DOI: 10.17513/mjphi.13661.
3. Ильин А.Н. Кризис экологии и экологического сознания в обществе потребления // Век глобализации. 2016. № 1–2. С. 147–160.
4. Лыков И.Н. Фармацевтическое загрязнение окружающей среды // Проблемы региональной экологии. 2020. № 3. С. 23–27. DOI: 10.24411/1728-323X-2020-13023.
5. Розенберг Г.С., Зинченко Т.Д., Розенберг А.Г. Иерархия экологических гомеостазов как принцип системологии // Известия РАН. Серия биологическая. 2023. № 7. С. 118–128. DOI: 10.31857/S1026347023600231.
6. Цюпка В.П. О понимании структурности и системности живого // Научное обозрение. Фундаментальные и прикладные исследования. 2018. № 1. URL: <https://scientificreview.ru/ru/article/view?id=11> (дата обращения: 30.09.2024).
7. Цюпка В.П. О понимании системной организации живого // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2018. № 18–2. С. 13–17.
8. Гуськова Т.А. Лекарственная токсикология и безопасность лекарственных средств // Токсикологический вестник. 2014. № 2 (125). С. 2–5.
9. Чуйко Г.М., Законнов В.В., Бродский Е.С., Шелепчиков А.А. Методический подход к оценке источников и путей поступления стойких органических загрязняющих веществ (СОЗ) в пресноводные объекты // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2022. № 10. С. 33–39. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-10-33-39.
10. Новикова Ю.А., Маркова О.Л., Фридман К.Б. Основные направления минимизации рисков здоровью населения, обусловленных загрязнением поверхностных источни-

ков питьевого водоснабжения лекарственными средствами // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 12. С. 1166–1170. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-12-1166-1170.

11. Костюк С.А. Система биотрансформации ксенобиотиков: гены детоксикации // Медицинские новости. 2020. № 11. С. 12–16.

12. Безель В.С. Экологическая токсикология в системе наук о биосфере // Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера». 2012. Т. 4, № 2. С. 131–141.

13. Захаров В.М., Смуров А.В. Концепция здоровья среды: история и перспективы развития (основные вехи) // Жизнь Земли. 2018. № 40 (2). С. 152–157.

14. Бродский А.К., Сафронова Д.В. Глобальный экологический кризис: взгляд на проблему через призму биоразнообразия // Биосфера. Секция: Биологические науки. 2017. Т. 9, № 1. С. 48–70. URL: www.21bs.ru (дата обращения: 12.12.2024). DOI: 10.24855/biosfera.v9i1.323.

15. Бирюкова Н.П., Напалкова В.В., Морозова А.В. Служба мониторинга безопасности лекарственных препаратов в организациях-разработчиках/производителях лекарственных средств для ветеринарного применения // Российский паразитологический журнал. 2019. № 13 (2). С. 73–81. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-73-81.

16. Эльхам Э.А., Романова Т.А. Влияние фармацевтических отходов на окружающую среду и проблемы обращения с ними (Обзорная статья) // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 6 (108). С. 15–17. DOI: 10.23670/IRJ.2021.108.6.034.

17. Салова Т.Ю., Громова Н.Ю. Техногенные системы и экологический риск // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 2. С. 295–296.

18. Коломенская В.А. Анализ воздействия отходов производства на экосистему // Вестник науки. 2024. Т. 4, № 5 (74). С. 1986–1995.

19. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р., Шафран Л.М. Элементы системного подхода в гигиеническом нормировании ксенобиотиков // Гигиена и санитария. 2016. № 95 (3). С. 311–315. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-311-315.

20. Захаров В.М. Концепция здоровья среды: теория и практика (проблемы и перспективы) // Жизнь Земли. 2018. № 40 (3). С. 293–300.

21. Маликова И.М., Тимофеева А.В., Каримова Л.И. Оценка эффективности мероприятий по обеспечению техносферной безопасности // International Journal of Humanities and Natural Sciences. 2024. Vol. 5–5 (92). P. 98–101. DOI: 10.24412/2500-1000-2024-5-5-98-101.

22. Гелашвили Д.Б. Популяционная экотоксикология и экологические риски // Теоретические проблемы экологии и эволюции (Шестые Люблинские чтения). Тольятти: Касандра, 2015. С. 89–93.

23. Захаров В.М., Трофимов И.Е. Гомеостатические механизмы биологических систем: пролегомены // Известия РАН. Серия биологическая. 2023. № 7. С. 3–8. DOI: 10.31857/S1026347023600152.

24. Землянко О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам // Экологическая генетика. 2018. Т. 16, № 3. С. 4–17. DOI: 10.17816/ecogen1634-17.

25. Захарова О.И., Лискова Е.А., Михалева Т.В., Блохин А.А. Антибиотикорезистентность: эволюционные предпосылки, механизмы, последствия // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2018. № 64 (3). С. 13–21. DOI: 10.30766/2072-9081.2018.64.3.13-21.

26. Ажогина Т.Н., Скугорева С.Г., Аль-Раммахи А.А.К., Гненная Н.В., Сазыкина М.А., Сазыкин И.С. Влияние поллютантов на распространение генов устойчивости к антибиотикам в окружающей среде // Теоретическая и прикладная экология. 2020. № 3. С. 6–14. DOI: 10.25750/1995-4301-2020-3-006-014.