

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 1. С. 76-88

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Обзорная статья

УДК 502/504:001.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf106547>

Экологические риски при микрозагрязнениях тетрациклином окружающей среды

© 2022. С. Г. Парамонов¹, Д. Д. Зеликова¹,
Л. В. Склярова¹, И. М. Алхутова¹

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Сергей Геннадьевич Парамонов, sergei.paramonov@pharminnotech.com

АННОТАЦИЯ. В статье Обзор экологических рисков, связанных с применением тетрациклина. Микрозагрязнение тетрациклином имеет как медицинские риски, связанные с проявлением антибиотикорезистентности в бактериальных сообществах, так и экологические риски, связанные с изменениями в трансформации вещества в экосистемах и влиянием на биоразнообразие путем угнетения отдельных видов растений, животных и микроорганизмов.

Микрозагрязнения антибиотиками тетрациклинового ряда влечет за собой ряд экологических рисков. Благодаря широкому применению, распространение антибиотиков тетрациклинового ряда в окружающей среде имеет глобальные масштабы. Влияние тетрациклина наблюдается во многих объектах. Распространению тетрациклина способствует ветеринарное применение как непосредственно, так и в результате использования отходов животноводства в качестве удобрений сельскохозяйственных культур и пастбищ.

В результате исследования выявлены следующие возможные экологические последствия при микрозагрязнении тетрациклином окружающей среды:

1. Нарушение работы бактерий, входящих в бактериальный комплекс активного ила на очистных сооружениях, применяющих данную технологию, а также при компостировании и влияющих на процессы денитрификации.

2. Воздействия на почвенные микробные сообщества путем подавления ряда процессов биодegradации вещества и изменения биоразнообразия микроорганизмов.

3. Риски микрозагрязнений тетрациклином, поступающим с органическими удобрениями, растительных сообществ связаны с ингибированием ряда процессов корневого питания видоспецифичные для разных сельскохозяйственных культур.

4. Микрозагрязнения тетрациклином морских сообществ связаны в первую очередь с воздействием на продуценты – водоросли и цианобактерии, ингибируют их рост. И во вторую – на последующие цепи питания путем биоаккумуляции в тканях позвоночных.

5. Показано токсическое влияние малых доз тетрациклина из почвы на отдельные виды беспозвоночных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотики; окружающая среда; продукты животноводства; микрополлютанты; тетрациклин

СОКРАЩЕНИЯ:

ТС – тетрациклин;

ОТС – окситетрациклин;

ARG – антибиотикорезистентностный ген;

ARB – антибиотикорезистентностная бактерия;

МПК – минимальная подавляющая концентрация;

МИК – минимальная ингибирующая концентрация;

НМОК – низкомолекулярные органические кислоты;

ЕС₅₀ – медианная эффективная концентрация.

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотики и синтетические противомикробные средства нашли широкое применение в медицине и ветеринарии. В последнее время многие антибиотики были обнаружены в окружающей среде из-за их массового производства, широкого применения, но отсутствия адекватных процессов очистки. Присутствие антибиотиков и других лекарственных средств в окружающей среде привлекло внимание всего мира из-за их потенциального вреда для здоровья человека и окружающей среды [1].

В 2014 году в ходе доклада ВОЗ в Женеве была поднята проблема, касающаяся глобальной угрозы здравоохранению в виде устойчивости микроорганизмов к антибиотикам [2]. У пациентов в Европе было отмечено снижение эффективности лечения стандартными антибиотиками. По статистическим данным, 70% всех потребляемых антибиотиков приходится на животноводство, что приводит к развитию устойчивости микроорганизмов. Согласно прогнозам, к 2050 году смертность от резистентности к антибиотикам будет выше, чем смертность от рака. Потребление антибиотиков растет и достигает огромных размеров. Использование антибиотиков человеком показало рост на 65% с 2000 по 2015 год, прогнозируется, что потребление увеличится до 200% к 2030 году [3]. Также разрабатываются антибактериальные и антисептические лекарственные средства в виде наночастиц, характеризующихся увеличенной эффективностью и непредсказуемыми характеристиками биотрансформации [4, 5, 6]. Очевидно, что широкое потребление антибиотиков сопровождалось их непрерывным выделением и выбросом в окружающую среду. Антибиотики не могут быть полностью метаболизированы людьми и животными, а также не могут быть полностью удалены очистными сооружениями [7].

Тетрациклины являются одними из наиболее действенных антибиотиков, используемых как пищевые добавки, улучшающие скорость роста и эффективность усваивания корма у сельскохозяйственных видов животных. Их применение приводит к уменьшению корма, требующегося животным для достижения товарной массы, что активно используется производителями [8]. Однако нарушение режимов дозирования тетрациклинов приводит к попаданию микродоз данных препаратов в продукты животного происхождения, применяющиеся в пище у человека, а также к попаданию в окружающую среду с отходами жизнедеятельности животных.

Тетрациклин слабо метаболизируется организмом человека и животных и до 70% потребляемого попадает в окружающую среду [9].

В 2020 году Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека был опубликован доклад, содержащий данные по исследованию количества устойчивых к противомикробным препаратам изолятов, выделенных из пищевых продуктов [10]. Выявлено, что их наибольшее количество содержится в мясе птицы и составляет 50%.

Согласно нормативным актам, принятым в Евросоюзе установлены максимальные пределы содержания производных тетрациклина в наиболее распространенных продуктах питания. Предельно допустимые concentra-

ции в таких продуктах ограничены ЕС [11] и России [12], в диапазоне от 0,1 до 0,6 мг/кг, для воздушной среды [13].

По данным анализа рынка [14] за период 2017–2019 гг. потребление противобактериальных веществ в ветеринарии с продукцией российского и зарубежного производства достигло уровня свыше 538 тонн на 2019 год. Был отмечен рост потребления тетрациклина гидрохлорида на 70% (с 13579 тонн в 2017 году до 31706 тонн в 2019 году), что говорит о неконтролируемом приеме антибиотиков в области животноводства и пищевой промышленности.

Выделяют следующие медицинские риски, связанные с чрезмерным использованием антибиотиков [15]:

- повышение устойчивости к противомикробным препаратам;
- рост более тяжелых заболеваний;
- увеличение продолжительности болезни;
- повышение риска осложнений;
- повышение уровня смертности;
- увеличение расходов на здравоохранение;
- повышение риска побочных эффектов, некоторые из которых опасны для жизни;
- увеличение повторной посещаемости в связи с инфекционными заболеваниями;
- повышенная медикализация самокупирующихся инфекционных состояний.

Но, помимо медицинских, присутствие антибиотиков в окружающей среде влечет за собой экологические риски.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для описательного поперечного исследования мы систематически изучили электронные базы данных, включая PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar, с целью выявления исследований, опубликованных за последние 20 лет (до 2022 г.), в которых изучалось воздействие тетрациклина на различные объекты окружающей среды. Поиск данных проводился методом прямого запроса и доступа.

Были проанализированы научные публикации по следующим направлениям: пути поступления тетрациклина в окружающую среду, влияние на антибиотикорезистентность (ARG) к тетрациклину, воздействие на микроорганизмы и пути превращения ими химических веществ, воздействие на растения и растительные сообщества, воздействие при выращивании морепродуктов на водные организмы, воздействие на почвенных беспозвоночных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пути поступления тетрациклина в окружающую среду

Как показал обзор [16] основными источниками загрязнения антибиотиками окружающей среды является применение в сельском хозяйстве. Антибиотики поступают в окружающую среду с животноводческих ферм в виде навоза или после компостирования, в качестве органических удобрений для растениеводства, а также вместе со стоками. Поступают в водную среду путем применения в аквакультуре, при выращивании различных видов водных организмов. Кроме того, поступают на очистные сооружения с жидкими коммунальными

отходами после чего продолжают миграцию или переходят в активный ил, который также может использоваться в качестве удобрений.

В большинстве случаев антибиотики попадают в почву после внесения загрязненного навоза. Максимальная концентрация ОТС8400 нг/г была определена в почвах, обработанных навозом [17]. Продукты деградации ТС также были обнаружены в почвах с навозом в концентрациях от 3,4 нг/г до 1020 нг/г [18].

Мировое потребление антибиотиков в животноводстве оценивается в 63 151 тонну в 2010 году. Кроме того, прогнозируется увеличение доли ветеринарных антибиотиков на 67% (до 105 596 тонн) в 2030 году из-за растущего потребительского спроса на продукты животноводства [19].

Разрушение при компостировании антибиотиков различно. 64,7% обнаруженных ветеринарных антибиотиков элиминированных после компостирования в течение 171 дня. Степень удаления ТС составляла менее <63,7%. Применение продуктов компоста с остатками антибиотиков все еще может привести к загрязнению почвы, что может создать риск появления резистентности к почвенной экосистеме [20].

Прямым источником загрязнения водной среды антибиотиками является их применение в рыбоводстве и марикультуре (морской аквакультуре). Так, например, чилийские фермы по разведению морского лосося только в 2016 г. использовали 363,4 тонны антибиотиков, что может оказывать селективное давление на развитие устойчивости к антибиотикам в морской среде [21], продемонстрировали высокую распространённость (65%) устойчивых к ТС изолятов в промыслах карпа в Чехии с преобладанием устойчивости к тетрациклину и общей чувствительности к флорфениколу. Его применяют против возбудителя эритродерматита у карповых рыб, *A. veronii*, часто устойчив к различным классам антибиотиков и часто несет несколько генов вирулентности. Согласно метагеномному исследованию кишечного содержимого рыб с ферм, расположенных в Балтийском море, ARG, обнаруженные в кишечнике рыб, были такими же, как ARG, обогатившиеся в отложениях фермы, что позволяет предположить, что фекалии рыб способствуют обогащению ARG даже при отсутствии одновременного лечения антибиотиками [22].

В Китае антибиотики ТС широко используются в марикультуре [23]. Наблюдения за загрязнением воды и донных отложений остатками антибиотиков на 13 крупных участках марикультуры показали, что общие концентрации ТС находились в пределах 0,2–259,1 нг/л⁻¹ в пробах воды и в диапазоне 3,45–74,84 нг/г⁻¹ от сухой массы в пробах донных отложений [24]. Результаты показали, что антибиотики и соответствующие им ARG были широко распространены в большинстве морских отложений и присутствовали в низких концентрациях в образцах во многих приморских районах Китая [25].

Исследования в теплицах показали, что тетрациклин активно поглощается растениями, выращенными в почве с навозом, содержащим антибиотики. Тестируемыми культурами были кукуруза (*Zea mays* L.), зеленый лук (*Allium cepa* L.) и капуста (*Brassica oleracea*, группа *L. Capitata*). Все три культуры абсорбировали хлортетрациклин.

Концентрации хлортетрациклина в тканях растений были небольшими (2–17 нг/г сырого веса), но эти концентрации увеличивались с увеличением количества антибиотиков, присутствующих в навозе [26].

Резистентность к тетрациклину

Резистентность бактерий к антибиотикам (ARG) может вызывать их субингибирующие концентрации (концентрации значительно меньшие, чем МПК (минимальная подавляющая концентрация) или МИК (минимальная ингибирующая концентрация) – минимальная концентрация вещества, которая предотвращает видимый рост определённого вида бактерий). Исследования [27] показали, что даже при незначительной концентрации тетрациклина (ниже МПК) в сточных водах повышается антибиотикорезистентность ряда анаэробных бактерий.

Выявлены субингибирующие концентрации тетрациклина способны приводить к ARG для следующих видов бактерий [28]:

- *E. coli* J93 и производные штаммы – 1/20 МПК (некоторые производные штаммы приводят к потере приспособленности по сравнению с диким типом в отсутствие антибиотика).
- *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas protegens* – 1/10 МПК (изменения архитектуры генома наблюдались всего за 5 последовательных пассажей в присутствии антибиотиков суб-МИК, после 4 пассажей МИК штаммов *aome P. protegens* повышалась).
- *Salmonella enterica*, серовар *Typhimurium* LT2–1,5 мкг/мл. Как показал обзор [28] в результате миграции в водной среде тетрациклинов антибиотикорезистентность к ним наблюдается у бактерий в следующих объектах окружающей среды:
 - полярные морские отложения;
 - морская среда прибрежных районов Китая;
 - вода и отложения на объектах марикультуры (культивирование различных морских организмов) [24];
 - жабры и содержимое кишечника рыб, залив Консепсьон, Чили;
 - реакторы с активным илом, сточные воды и обезвоженный шлам коммунальных очистных сооружений (активный ил);
 - выход из бытовых канализаций и бытовые сточные воды;
 - отложения эстуарных озёр;
 - пресноводные биопленки и поверхностные воды рек;
 - кишечник рыбы в рыбном хозяйстве Финляндии при том, что антибиотики в рыбном хозяйстве не используются [22];
 - ткань селезенки карпа, Чехия (безрецептурные препараты применялись для лечения эритродерматита карпа) [21];
 - подземные воды (ближе к городским районам).

Необходимо отметить, что в окружающей среде помимо ARG также содержатся гены антибиотикорезистентности (Antibiotic Resistance Gene, ARG). В настоящее время ARG признаны новым классом антропогенных биологических поллютантов [29], которые способны накапливаться в окружающей среде и представлять угрозу для здоровья человека и экосистем.



Рис. 1. Географическое обнаружение генов устойчивости к тетрациклину в водной среде [33]

Fig. 1. Geographical representation of tetracycline resistance genes in the aquatic environment [33]

Резистентность бактерий к антибиотикам может быть достигнута при помощи различных механизмов, таких как: снижение проницаемости мембраны для антибиотиков, активное их выведение за пределы клетки (эффлюкс), их ферментативная инактивация, мутация гена, кодирующего мишень, а также продукция бактерией альтернативных мишеней и образование бактериальных биопленок [30].

По литературным данным известно, что в составе хромосом, плазмид и транспозонов микроорганизмов идентифицировано 46 tet генов, детерминирующих ARG к тетрациклину. Показано, что в их состав входят 23 гена, кодирующие белки эффлюкса, 11 генов для белков рибосомальной защиты, три гена для инактивирующего фермента и один ген с неизвестным механизмом резистентности [31, 32].

По литературным данным tet ARG были обнаружены в бактериальных изолятах водной среды, в прудах рыбноводческих хозяйств, в водоемах около сельскохозяйственных пастбищ и в том числе в микробных сообществах в системах очистных сооружений сточных вод (рис. 1). Уже более 10 лет назад было установлено наибольшее содержание ARG к тетрациклину в Европе, Северной Америке и Азии.

Важно отметить, что бактерии, обладающие резистентностью к антибиотику, имеют не только потенциал для репликации, но способность обмениваться и перенимать генетическую информацию, что является основной причиной, приводящей к распространенности ARG в окружающей среде.

Таким образом, влияние на окружающую среду ARG и ARG, проявляющееся в виде антибиотикорезистентности не только в районе применения, но и на значительном удалении от мест, где используются данные препараты. Что влечет за собой риски изменения биоразнообразия даже для регионов непосредственно не контактирующих с местами применения антибиотиков.

Взаимодействие с отдельными веществами

Способность тетрациклина образовывать прочные комплексы с Al и Fe увеличивает растворимость этих минералов. Сорбция ТС была достаточно быстрой, и равновесие достигалось через 8 часов [34]. В то же время показано, что низкомолекулярные органические кислоты (НМОК)

подавляли адсорбцию тетрациклина на частицах гематита при pH 7,0. Напротив, при pH > 5,0 электростатическое отталкивание доминирует исключительно над эффектами адсорбции-ингибирования. Результаты этого исследования показывают, что распространенные НМОК являются критическими факторами, контролирующими судьбу антибиотиков в естественной среде [35]. Окситетрациклин также подвержен поверхностному комплексообразованию с оксидами металлов почвы и алюмосиликатными краевыми участками [36].

Установлено, что комплексообразование ТС с растворенными ионами MnII и CuII значительно усиливает превращение этих антибиотиков в присутствии кислорода при pH 8–9,5 и pH 4–6 соответственно. Это исследование подчеркивает, что судьба тетрациклинов в водной среде может значительно различаться из-за их сильного взаимодействия с различными металлами, присутствующими в системах [37].

Взаимодействие с микроорганизмами

Основной вклад в химические процессы в экосистемах поставляют бактерии, отвечающие за процессы разложения и превращения веществ. Таким как процессы денитрификации – восстановления нитратов до нитритов и далее до газообразных оксидов и молекулярного азота. Так, например, новой проблемой стало влияние ТС и ОТС на удаление азота на очистных сооружениях. Азот и фосфор одни из основных загрязнителей сточных вод и на очистных сооружениях основную роль в удалении этих загрязнителей отводят биологической очистке бактериями, отвечающими за процессы денитрификации, в частности анаммобкса (анаэробное окисление аммония). Длительное воздействие на анаммобкс-бактерии привело к снижению численности бактерий и ухудшению эффективности удаления азота в биореакторе [38]. Концентрация тетрациклина гидрохлорида 10 мг/л⁻¹ приводила к снижению активности процесса анаммобкса на 60% в течение 37 дней [39], в другой работе уже при 1 мг/л⁻¹ снижение активности процесса анаммобкса с 20 до 14,3 кг/Нм – 3 сут⁻¹ в течении 27 дней [40] При исследовании ОТС 50 мг/л⁻¹ снизился на 4,5 кг/Нм – 3 сут⁻¹ [41], 1 мг/л⁻¹.

При увеличении концентрации ТС до 10 мг/л эффективность денитрификации ухудшалась, а эффективность удаления азота снижалась до 58%. Численность денитрифицирующих бактерий, таких как бактерии рода *Thauera*, уменьшилась, и постепенно стали доминировать бактерии, устойчивые к тетрациклину [42]. В исследовании [43] из трех наиболее распространенных бактериальных таксонов *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* произошло перераспределение: процентное содержание *Actinobacteria* увеличивалось с увеличением концентрации ТС (0, 5ppb, 50ppb и 10ppm), в то время как *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* уменьшалось.

Присутствие остаточных (после применения в ветеринарии) количеств тетрациклина существенно нарушало структуру микробных сообществ и ингибировало активность почвенных микробов в отношении уреазы, кислой фосфатазы и дегидрогеназы ($p < 0,05$) [44].

Другое исследование [45] также показывает, что присутствие незначительных доз тетрациклина влияет

на скорость компостирования, ингибируя рост грибов, влияющих на нитрификацию.

В природных экосистемах также наблюдается ингибирование бактерий, влияющих на процессы денитрификации. Данные исследований [46] показывают, что планктонные бактерии могут быть очень чувствительными к тетрациклину в чрезвычайно низких концентрациях, и это серьезно влияет на продукцию микробов.

Исследование влияния антибиотиков на водородное брожение показывает, что тетрациклин может быть эффективно удален с помощью водородной ферментации, а относительно низкие дозы тетрациклина (200 мг/л) мало влияют на выработку водорода. В то время как воздействие тетрациклина может изменить водородное брожение с маслянокислотного на пропионовокислотное в зависимости от уровня тетрациклина [47].

Особое внимание уделяется почвенному микробному сообществу. Ряд исследований показывает, что в почвах, на которых производился выпас скота, наблюдаются изменения в микробном сообществе в сторону устойчивости к тетрациклину. Так в исследовании Srinivasan V, Nam NM и др. [48] показано, что из 56 видов бактерий, выделенных из почв молочной фермы, 36 (64,3%) были устойчивы к тетрациклину, а 17 (30,4%) – к стрептомицину. При этом гены устойчивости наблюдаются не независимо от частоты и регулярности применения ТС [49], даже при редком применении гены устойчивости в бактериях наблюдались в течение всего вегетационного сезона. Как показали Nejjidat A, Diaz-Reck D и др. [50] часть устойчивых к тетрациклину генов сохраняется и на заброшенных до 10 лет участках пастбищ, а также распространяется за их пределы.

Эффект подавления роста восьми антибиотиков, используемых либо в терапевтических целях, либо в качестве стимуляторов роста в интенсивном земледелии на двух видах микроводорослей, *Microcystis aeruginosa* (пресноводные цианобактерии) и *Selenastrum capricornutum* (зеленые водоросли). Токсичность (EC₅₀ значение, мг/л) ТС (0,09) [51].

Таким образом, риски, связанные с микрозагрязнением тетрациклином микробных сообществ, путем подавления ряда процессов биодеградации вещества, а значит: нарушение общеэкологических процессов превращения вещества в экосистемах, снижение эффективности очистных сооружений основанных на принципах биодеградации, снижение эффективности процессов компостирования и других направлений биотехнологии, основанных на процессах биологического разложения вещества микробными сообществами. А также изменением биоразнообразия природных сообществ микроорганизмов.

Воздействие на растения и их сообщества

Ряд видов сельскохозяйственных растений реагируют на использование различных антибиотиков, поступающих с отходами животноводства, например, задержкой прорастания и меньшим ростом биомассы, что указывает на возможное влияние на урожай сельскохозяйственных угодий, удобренных навозом, содержащим ТС. Кроме того, антибиотики могут изменить состав диких видов растений в естественных сообществах

из-за различных видоспецифичных реакций с неизвестными последствиями для более высоких трофических уровней [52]. Результаты показывают, что тетрациклин значительно ингибирует удлинение корней ($p < 0,05$), что является наиболее чувствительной конечной точкой теста на фитотоксичность. Что касается отдельных видов сельскохозяйственных культур, было обнаружено, что салат-латук чувствителен к большинству антибиотиков, использующихся в ветеринарии. Медианная эффективная концентрация (EC₅₀) ТС для салата-латука составила 14,4 мг/л [53].

Тетрациклин влияет на слой корневой слизи, даже в минимальной концентрации ингибирует почвенные бактерии, влияющие на процессы нитрификации, и взаимодействует с микробным сообществом почвы [54]. Как показало исследование влияние тетрациклина на сельскохозяйственные растения [55], во время сбора урожая содержание растворимого сахара в листьях рапса после применения от 0,30 до 0,90 мг/кг (-1) тетрациклина резко снижалось на 90%, в то время как содержание растворимого белка увеличивалось на 23–28% по сравнению с контролем.

На общую биомассу растений отрицательно влиял тетрациклин, особенно на корни, со снижением на 40% по сравнению с контролем. Кроме того, снижалось усвоение фосфора растением, в то время как концентрация фосфора увеличивалась на 20% из-за снижения биомассы растения. Тетрациклин, по-видимому, увеличивал концентрацию растворенного органического углерода (на 20%) в почве [44].

В то же время тетрациклин в дозе 0,5–10 мг/л способен стимулировать прорастание семян, митотическое деление клеток и рост проростков пшеницы и не вызывает значительного увеличения активности антиоксидантных ферментов. Однако в более высоких концентрациях (10–300 мг/л⁻¹) наблюдается значительное ингибирование всех параметров, включая процент всхожести [56]. Отдельно следует указать на влияние ферригидрита (Fh), типичный оксигидроксид железа железных бляшек на поверхности корней растений, способствует ускоренной деградации ТС [57].

Таким образом, экологические риски микрозагрязнений тетрациклином, поступающим с органическими удобрениями, растительных сообществ связаны с ингибированием ряда процессов корневого питания, видоспецифичных для разных сельскохозяйственных культур.

Воздействие на водные организмы

В первую очередь токсический эффект тетрациклина воздействует на водоросли и цианобактерии, как основу пищевой цепочки. Ингибирование ТС и ОТС в микродозах наблюдается у следующих групп: *Cyanobacteria*, *Algae*, *Ciliates* в концентрациях от 3,31 до 94,4 мг/л (у инфузорий) [19]. В осадке морской аквакультуры тетрациклин был признан одним из основных источников генов устойчивости к антибиотикам. При этом гены устойчивости к тетрациклину распространялись при применении рыбной муки, при этом также было обнаружено значительное увеличение содержания мобильных генетических элементов [58].

Сообщается, что тетрациклины считаются генетически токсичными для рыб, и при этом, биоаккумулируются в тканях рыб, а также в водной среде, такой как реки и поверхностные воды [59].

Таким образом, микрозагрязнения тетрациклином морских сообществ связаны, в первую очередь, с воздействием на продуценты – водоросли и цианобактерии, ингибируя их рост. И во вторую – на последующие цепи питания, путем биоаккумуляции в тканях позвоночных.

Воздействие на беспозвоночных

Воздействие тетрациклина в нескольких поколениях дафний вызывало значительные изменения, связанные с линькой и влиянием на белок кутикулы. Исследования [60] свидетельствуют о законсервированном механизме токсичности тетрациклина, независимо от концентрации воздействия или времени. Большинство из них были связаны с общими реакциями на стресс, включая трансляцию, белковый и углеводный обмен и окислительное фосфорилирование. Также показано, что тетрациклин ингибирует митохондриальную трансляцию, и мужские репродуктивные функции могут быть особенно чувствительны к этому антибиотику. Так, например, в исследовании псевдоскорпиона *Cordylochernes scorpioides* у самцов, получавших тетрациклин, жизнеспособность сперматозоидов значительно снизилась по сравнению с контролем, и наблюдалась передача токсического эффекта необработанному второму поколению, в третьем поколении – не проявлялось [61]. Особо чувствительным считают дождевого червя с его микрофлорой, исследователи Chao H, Sun M и др. предлагают использовать его в качестве биоиндикатора антибиотиков в почве [62].

Таким образом, экологические риски микрозагрязнений тетрациклином для почвенных и водных беспозвоночных связаны с его токсическим эффектом для отдельных видов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, микрозагрязнения антибиотиками тетрациклинового ряда влекут за собой ряд экологических рисков.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Венгерович Н. Г. Стероидные гормоны и их метаболиты в воде централизованных систем питьевого водоснабжения как экополлютанты / Н. Г. Венгерович, В. В. Перельгин // *Формулы Фармации*. – 2021. – Т. 3. № 2. – С. 66–71. <https://doi.org/10.17816/phf71495>.

2. World Health Organization (WHO). Media center. WHO's the first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Geneva: WHO; 2014. URL: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>.

3. Polianciuc S. I., Gurzau A. E., Kiss B., et al. Antibiotics in the environment: causes and consequences. *Med Pharm Rep*. 2020. Vol. 93. P. 231–240.

Благодаря широкому применению, распространение антибиотиков тетрациклинового ряда в окружающей среде имеет глобальные масштабы. Влияние тетрациклина наблюдается во многих объектах. В первую очередь распространению тетрациклина способствует ветеринарное применение как непосредственно, так и в результате использования отходов животноводства в качестве удобрений сельскохозяйственных культур и пастбищ.

При этом загрязнение тетрациклином имеет как медицинские риски, связанные с проявлением антибиотикорезистентности в бактериальных сообществах, так и экологические риски, связанные с изменениями в трансформации вещества в экосистемах и влиянием на биоразнообразие, путем угнетения отдельных видов растений, животных и микроорганизмов.

В результате исследования выявлены следующие экологические последствия при микрозагрязнении тетрациклином окружающей среды:

1. Связанные с нарушением работы бактерий, входящих в бактериальный комплекс активного ила на очистных сооружениях, применяющих данную технологию, а также при компостировании и влияющих на процессы денитрификации.

2. Воздействия на почвенный микробиоценоз микробных сообществ путем подавления ряда процессов биодеградации вещества и изменения биоразнообразия микроорганизмов. С одной стороны также на микроорганизмы, участвующие в процессах почвенной нитрификации, а с другой – повышая процент генов устойчивых к тетрациклину в данных микробных сообществах.

3. Риски микрозагрязнений тетрациклином, поступающим с органическими удобрениями, растительных сообществ связаны с ингибированием ряда процессов корневого питания, видоспецифичные для разных сельскохозяйственных культур.

4. Микрозагрязнения тетрациклином морских сообществ связаны, в первую очередь, с воздействием на продуценты – водоросли и цианобактерии, ингибируя их рост. И во вторую – на последующие цепи питания, путем биоаккумуляции в тканях позвоночных.

5. Показано токсическое влияние малых доз тетрациклина из почвы на отдельные виды беспозвоночных.

4. Андреев В. А. Антибактериальная активность традиционных и наноантисептиков, перспектива их абсорбции на раневых покрытиях / В. А. Андреев, В. А. Попов, А. К. Хрипунов [и др.] // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2012. – № 3 (39). – С. 173–177.

5. Чепур С. В. Применение нанотехнологий в создании современных лекарственных средств и систем их направленной доставки (обзор литературы) / С. В. Чепур, М. А. Тюнин, А. А. Кузьмин [и др.] // *Военно-медицинский журнал*. – 2017. – Т. 338. – № 3. – С. 59–67.

6. Vengerovich N. G., Antonenkova E. V., Andreev V. A., et al. Application of bioactive nanomaterials in wound process // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2011. No. 1 (33). P. 162–167.

7. Tran N. H., Chen H., Reinhard M, et al. Occurrence and removal of multiple classes of antibiotics and antimicrobial agents in biological wastewater treatment processes // *Water Res.* 2016. Vol. 104. P. 461–472.
8. Chopra I., et al. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2001. Vol. 65, no. 2. P. 232–260.
9. Daghri R., Drogui P. Tetracycline antibiotics in the environment: a review // *Environ Chem Lett.* 2013. Vol. 11. P. 209–227.
10. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей. О Всемирной неделе правильного использования противомикробных препаратов // Роспотребнадзор: сайт. – URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=16020 (дата обращения 17.04.2022).
11. Barroso J. M. Commission regulation (EU) № 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin // *Off. J. Eur. Union.* 2010. Vol. 1, no. 15. P. 1–72.
12. Коллегия ЕЭК. Решение коллегии ЕЭК от 13 февраля 2018 года № 28 «О максимально допустимых уровнях остатков ветеринарных лекарственных средств (фармакологически активных веществ), которые могут содержаться в переработанной пищевой продукции животного происхождения, в том числе в сырье, и методиках их определения» // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации АО «Кодекс»: сайт. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/556522984> (дата обращения 17.04.2022).
13. СанПин 1.2.3685–21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации АО «Кодекс»: сайт. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения 17.04.2022).
14. Рынок противобактериальных ветеринарных препаратов в России в 2017–2019 годах // *Сельскохозяйственное обозрение Ценовик: сайт.* – URL: <https://www.tsenovik.ru/articles/veterinariya/rynok-protivobakterialnykh-veterinarykh-preparatov-v-rossii-v-2017-2019-godakh> (дата обращения 18.04.2022).
15. Llor C., Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem // *Ther Adv Drug Saf.* 2014. Vol. 5, no. 6. P. 229–241. <https://doi.org/10.1177/2042098614554919>.
16. Тимофеева С. С. Антибиотики в окружающей среде: состояние и проблемы / С. С. Тимофеева, О. С. Гудилова // *XXI век. Техносферная безопасность.* – 2021. – Т. 6. – № 3. – С. 251–265. <https://doi.org/10.21285/2500-1582-2021-3-251-265>.
17. Zhang H., Zhou Y., Huang Y., et al. Residues and risks of veterinary antibiotics in protected vegetable soils following application of different manures // *Chemosphere.* 2016. Vol. 152. P. 229–37. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.111>.
18. Sollic M., Roy-Lachapelle A., Gasser M. O., et al. Fractionation and analysis of veterinary antibiotics and their related degradation products in agricultural soils and drainage waters following swine manure amendment // *Sci Total Environ.* 2016. Vol. 543 (Part A). P. 524–535. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.061>.
19. Yang Q., Gao Y., Ke J., et al. Antibiotics: An overview on the environmental occurrence, toxicity, degradation, and removal methods // *Bioengineered.* 2021. Vol. 12, no. 1. P. 7376–7416. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1974657>.
20. Zhang M., He L. Y., Liu Y. S., et al. Fate of veterinary antibiotics during animal manure composting // *Sci Total Environ.* 2019. Vol. 650 (Part 1). P. 1363–1370. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.147>.
21. Syrova E., Kohoutova L., Dolejska M., et al. Antibiotic resistance and virulence factors in mesophilic *Aeromonas* spp. from Czech carp fisheries // *J Appl Microbiol.* 2018. Vol. 125. P. 1702–1713. <https://doi.org/10.1111/jam.14075>.
22. Muziasari W. I., Pitkänen L. K., Sørum H., et al. The resistome of farmed fish feces contributes to the enrichment of antibiotic resistance genes in sediments below Baltic sea fish farms // *Frontiers in Microbiology.* 2017. Vol. 7 (Jan). P. 2137. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02137>.
23. Chen C. Q., Zheng L., Zhou J. L., et al. Persistence and risk of antibiotic residues and antibiotic resistance genes in major mariculture sites in Southeast China // *Sci Total Environ.* 2017. Vol. 580. P. 1175–1184. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.12.075>.
24. Gao Q., Li Y., Qi Z., et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes from mariculture sites of China's coastline. *Sci Total Environ.* 2018. Vol. 630. P. 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.122>.
25. Zhang Y., Niu Z., Zhang Y., et al. Occurrence of intracellular and extracellular antibiotic resistance genes in coastal areas of Bohai Bay (China) and the factors affecting them // *Environ Pollut.* 2018. Vol. 236. P. 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.033>.
26. Kumar K., Gupta S. C., Baidoo S. K., et al. Antibiotic Uptake by Plants from Soil Fertilized with Animal Manure // *J. Environ. Qual.* 2005. Vol. 34. P. 2082–2085. <https://doi.org/10.2134/jeq2005.0026>.
27. Zhang Y., Pei M., Zhang B., et al. Changes of antibiotic resistance genes and bacterial communities in the advanced biological wastewater treatment system under low selective pressure of tetracycline // *Water Res.* 2021. Vol. 207. P. 117834. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117834>.

28. Amarasiri M., Sano D., Suzuki S. Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water environments: Current knowledge and questions to be answered // *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 2020. Vol. 50, no. 19. P. 2016–2059. <https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1692611>.
29. Hsu C., Hsu B., Ji W., et al. Antibiotic resistance pattern and gene expression of non-typhoid Salmonella in river-sheds // *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2015. Vol. 22. P. 7843–7850.
30. Sekyere J. O., Asante J. Emerging mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria and fungi: advances in the era of genomics // *Microbiology*. 2018. Vol. 13, no. 2. P. 241–262.
31. Roberts M. C., Schwarz S. Tetracycline and phenicol resistance genes and mechanisms: importance for agriculture, the environment and humans // *J. Environ. Qual.* 2016. Vol. 45, no. 2. P. 576–592.
32. Xiong W., Wang M., Dai J., et al. Application of manure containing tetracyclines slowed down the dissipation of tet resistance genes and caused changes in the composition of soil bacteria // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018. Vol. 147. P. 455–460.
33. Zhang X. X., Zhang T., Fang H. H. Antibiotic resistance genes in water environment // *Appl Microbiol Biotechnol.* 2009. Vol. 82, no. 3. P. 397–414.
34. Cheng G. Interaction of tetracycline with aluminum and iron hydrous oxides // *Environ Sci Technol.* 2005. Vol. 39. P. 2660–2667.
35. Wei Q., Zhang Q., Chen J., et al. Adsorption behavior and mechanism of tetracycline onto hematite: Effects of low-molecular-weight organic acids // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2022. Vol. 641. P. 128546. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128546>.
36. Carrasquillo A. J., Bruland G. L., MacKay A. A., et al. Sorption of Ciprofloxacin and Oxytetracycline Zwitterions to Soils and Soil Minerals: Influence of Compound Structure // *Environmental Science & Technology*. 2008. Vol. 42, no. 20. P. 7634–7642. <https://doi.org/10.1021/es801277y>.
37. Chen W. R., Huang C. H. Transformation of Tetracyclines Mediated by Mn(II) and Cu(II) Ions in the Presence of Oxygen // *Environmental Science & Technology*. 2009. Vol. 43, no. 2. P. 401–407. <https://doi.org/10.1021/es802295r>.
38. Gamoñ F., Cema G., Ziemińska-Buczyńska A. The influence of antibiotics on the anammox process – a review // *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022. Vol. 29, no. 6. P. 8074–8090. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-17733-7>.
39. Fernández I., Mosquera-Corral A., Campos J. L., et al. Operation of an Anammox SBR in the presence of two broad-spectrum antibiotics // *Process Biochem.* 2009. Vol. 44, no. 4. P. 494–498. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2009.01.001>.
40. Zhang Q. Q., Bai Y. H., Wu J., et al. Microbial community evolution and fate of antibiotic resistance genes in anammox process under oxytetracycline and sulfamethoxazole stresses // *Biores Technol.* 2019. Vol. 293. P. 122096. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122096>.
41. Yang G. F., Zhang Q. Q., Jin R. C. Changes in the nitrogen removal performance and the properties of granular sludge in an Anammox system under oxytetracycline (OTC) stress // *Biores Technol.* 2013. Vol. 129. P. 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2012.11.022>.
42. Shu Y., Liang D. Effect of tetracycline on nitrogen removal in Moving Bed Biofilm Reactor (MBBR) System // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, no. 1. P. e0261306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261306>.
43. Zhang Y., Geng J., Ma H., et al. Characterization of microbial community and antibiotic resistance genes in activated sludge under tetracycline and sulfamethoxazole selection pressure // *Sci Total Environ.* 2016. Vol. 571. P. 479–486. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.07.014>.
44. Wei X., Wu S. C., Nie X. P., et al. The effects of residual tetracycline on soil enzymatic activities and plant growth // *J Environ Sci Health B.* 2009. Vol. 44, no. 5. P. 461–471. <https://doi.org/10.1080/03601230902935139>.
45. Cui H., Ou Y., Wang L., et al. Tetracycline hydrochloride-stressed succession in microbial communities during aerobic composting: Insights into bacterial and fungal structures // *Chemosphere.* 2022. Vol. 289. P. 133159. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133159>.
46. Verma B., Roberts R. D., Headley J. V. Impacts of tetracycline on planktonic bacterial production in prairie aquatic systems // *Microb Ecol.* 2007. Vol. 54, no. 1. P. 52–55. <https://doi.org/10.1007/s00248-006-9170-5>.
47. Hou G., Hao X., Zhang R., Wang J., et al. Tetracycline removal and effect on the formation and degradation of extracellular polymeric substances and volatile fatty acids in the process of hydrogen fermentation // *Bioresour Technol.* 2016. Vol. 212. P. 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.03.156>.
48. Srinivasan V., Nam H. M., Sawant A. A., et al. Distribution of tetracycline and streptomycin resistance genes and class 1 integrons in Enterobacteriaceae isolated from dairy and nondairy farm soils // *Microb Ecol.* 2008. Vol. 55, no. 2. P. 184–193. <https://doi.org/10.1007/s00248-007-9266-6>.
49. Schmitt H., Stoob K., Hamscher G., et al. Tetracyclines and tetracycline resistance in agricultural soils: microcosm and field studies // *Microb Ecol.* 2006. Vol. 51, no. 3. P. 267–276. <https://doi.org/10.1007/s00248-006-9035-y>.
50. Nejdat A., Diaz-Reck D., Gelfand I., et al. Persistence and spread of tetracycline resistance genes and microbial community variations in the soil of animal corrals in a semi-arid planted forest // *FEMS Microbiol Ecol.* 2021. Vol. 97, no. 8. P. fiab106. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiab106>.
51. Halling-Sørensen B. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming // *Chemosphere.* 2000. Vol. 40, no. 7. P. 731–739.

52. Minden V., Deloy A., Volkert A. M., et al. Antibiotics impact plant traits, even at small concentrations // *AoB PLANTS*. 2017. Vol. 9, no. 2. P. plx010, <https://doi.org/10.1093/aobpla/plx010>.
53. Pan M., Chu L. M. Phytotoxicity of veterinary antibiotics to seed germination and root elongation of crops // *Ecotoxicol Environ Saf*. 2016. Vol. 126. P. 228–237. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.12.027>.
54. Zhang M., Cai Z., Zhang G., et al. Abiotic mechanism changing tetracycline resistance in root mucus layer of floating plant: The role of antibiotic-exudate complexation // *J Hazard Mater*. 2021. Vol. 416. P. 125728. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125728>.
55. Liu J. Q., Zhuge Y. P., Cui L. N. Effects of exogenous tetracycline on rape soil enzyme activity and rape quality // *Ying Yong Sheng Tai Xue Bao*. 2009. Vol. 20, no. 4. P. 943–948.
56. Xie X., Zhou Q., Lin D., et al. Toxic effect of tetracycline exposure on growth, antioxidative and genetic indices of wheat (*Triticum aestivum* L.) // *Environ Sci Pollut Res*. 2011. Vol. 18. P. 566–575. <https://doi.org/10.1007/s11356-010-0398-8>.
57. He J., Yang C., Deng Y., et al. Mechanistic insights into the environmental fate of tetracycline affected by ferrihydrite: Adsorption versus degradation // *Science of The Total Environment*. 2022. Vol. 811. P. 152283. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152283>.
58. Han Y., Wang J., Zhao Z., et al. Combined impact of fishmeal and tetracycline on resistomes in mariculture sediment // *Environ Pollut*. 2018. Vol. 42 (Part B). P. 1711–1719. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.101>.
59. Yang C., Song G., Lim W. A review of the toxicity in fish exposed to antibiotics // *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2020. Vol. 237. P. 108840. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108840>.
60. Kim H. Y., Asselman J., Jeong T. Y., et al. Multi-generational Effects of the Antibiotic Tetracycline on Transcriptional Responses of *Daphnia magna* and Its Relationship to Higher Levels of Biological Organizations // *Environ Sci Technol*. 2017. Vol. 51, no. 21. P. 12898–12907. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b05050>.
61. Zeh J. A., Bonilla M. M., Adrian A. J., et al. From father to son: transgenerational effect of tetracycline on sperm viability // *Sci Rep*. 2012. Vol. 2. P. 375. <https://doi.org/10.1038/srep00375>.
62. Chao H., Sun M., Ye M., et al. World within world: Intestinal bacteria combining physiological parameters to investigate the response of *Metaphire guillelmi* to tetracycline stress // *Environ Pollut*. 2020. Vol. 261. P. 114174. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114174>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей Геннадьевич Парамонов – канд. биол. наук, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, sergei.paramonov@pharminnotech.com

Дарья Дмитриевна Зеликова – студ. 3 курса Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, darya.zelikova@spcru.ru

Людмила Валерьевна Склярва – магистрант 1 года обучения Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, sklyarova.lyudmila@spcru.ru

Инна Михайловна Алхутова – магистрант 2 года обучения Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, inna.drachkova@spcru.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 05.04.2022 г., одобрена после рецензирования 20.04.2022 г., принята к публикации 30.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 1. P. 76-88

ACTUAL PROBLEMS: DISCUSSION TRIBUNE

Review article

Environmental risks of the tetracycline micro pollution

© 2022. Sergey G. Paramonov¹, Daria D. Zelikova¹, Lyudmila V. Sklyarova¹,
Inna M. Alkhutova¹

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Sergey G. Paramonov, sergei.paramonov@pharminnotech.com

ABSTRACT. Review of environmental risks related to the use of tetracycline. Microcontamination with tetracycline has both medical risks associated with the manifestation of antibiotic resistance in bacterial communities, and environmental risks associated with changes in the transformation of the substance in ecosystems and the impact on biodiversity by inhibiting certain species of plants, animals and microorganisms.

Microcontamination with tetracycline antibiotics entails a number of environmental risks. Due to their widespread use, the spread of tetracycline antibiotics in the environment is global. The influence of tetracycline is observed in many objects. The distribution of tetracycline is facilitated by veterinary use, both directly and through the use of animal waste as fertilizer for crops and pastures.

As a result of the study, the following possible environmental consequences of tetracycline micropollution of the environment were revealed:

1. Violation of the work of bacteria included in the bacterial complex of activated sludge at treatment facilities using this technology, as well as during composting and affecting denitrification processes.

2. Impact on soil microbial communities by suppressing a number of biodegradation processes of the substance and changing the biodiversity of microorganisms.

3. The risks of micropollution of plant communities with tetracycline supplied with organic fertilizers were associated with the inhibition of a number of root nutrition processes, species-specific for different crops.

4. Micro-pollution of marine communities with tetracycline is associated primarily with the effect on producers – algae and cyanobacteria, inhibiting their growth, secondly, to subsequent food chains through bioaccumulation in vertebrate tissues.

5. The toxic effect of small doses of tetracycline from the soil on certain types of invertebrates was shown.

KEYWORDS: antibiotics; environment; animal products; hydropollutants; tetracycline

REFERENCES

1. Vengerovich N. G., Perelygin V. V. Steroid hormones and their metabolites in water of centralized drinking water supply systems as ecopolutants. *Formuly Farmatsii = Pharmacy Formulas*. 2021;3(2):66-71. <https://doi.org/10.17816/phf71495>. (In Russ.).
2. World Health Organization (WHO). Media center. WHO's the first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Geneva: WHO; 2014. URL: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>.
3. Polianciuc S. I., Gurzau A. E., Kiss B., et al. Antibiotics in the environment: causes and consequences. *Med Pharm Rep*. 2020;93:231-240.
4. Andreev V. A., Popov V. A., Hripunov A. K., et al. Antibacterial activity traditional and nanoantiseptics, prospect of their absorption on wound coatings. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;39:173-177. (In Russ.).
5. Chepur S. V., Tyunin M. A., Kuzmin A. A., et al. Use of nanotechnology in the creation of modern medicines-governmental funds and their targeting systems (literature review). *Voenno-meditsinskiy zhurnal = Russian Military Medical Journal*. 2017;338(3):59-67. (In Russ.).
6. Vengerovich N. G., Antonenkova E.V., Andreev V. A., et al. Application of bioactive nanomaterials in wound process. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2011. № 1 (33). 162-167.
7. Tran N. H., Chen H., Reinhard M, et al. Occurrence and removal of multiple classes of antibiotics and antimicrobial agents in biological wastewater treatment processes. *Water Res*. 2016;104:461-472.

8. Chopra I., et al. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2001;2: 232-260.
9. Daghri R., Drogui P. Tetracycline antibiotics in the environment: a review. *Environ Chem Lett.* 2013;11:209-227.
10. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley. O Vsemirnoy nedele pravil'nogo ispol'zovaniya protivomikrobykh preparatov // Rospotrebnadzor: sayt. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=16020. (In Russ.).
11. Barroso J. M. Commission regulation (EU) N° 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. *Off. J. Eur. Union.* 2010;1(15):1-72.
12. Kollegiya EEK. Reshenie kollegii EEK ot 13 fevralya 2018 goda N° 28 "O maksimal'no dopustimyykh urovnyakh ostatkov veterinarnyykh lekarstvennykh sredstv (farmakologicheskii aktivnykh veshchestv), kotorye mogut sodержat'sya v nepererabotannoy pishchevoy produktsii zhivotnogo proiskhozhdeniya, v tom chisle v syr'e, i metodikakh ikh opredeleniya" // Elektronnyy fond pravovoy i normativno-tekhnicheskoy dokumentatsii AO "Kodeks": sayt. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/556522984>. (In Russ.).
13. SanPiN 1.2.3685-21 "Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k sodержaniyu territoriy gorodskikh i sel'skikh poseleniy, k vodnym ob'ektam, pit'evoy vode i pit'evomu vodosnabzheniyu, atmosfernomu vozdukh, pochvam, zhilyim pomeshcheniyam, ekspluatatsii proizvodstvennykh, obshchestvennykh pomeshcheniy, organizatsii i provedeniyu sanitarno-protivoepidemicheskikh (profilakticheskikh) meropriyatiy" // Elektronnyy fond pravovoy i normativno-tekhnicheskoy dokumentatsii AO "Kodeks": sayt. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115>. (In Russ.).
14. Rynok protivobakterial'nykh veterinarnyykh preparatov v Rossii v 2017–2019 godakh // Sel'skokhozyaystvennoe obozrenie Tsenovik: sayt. – URL: <https://www.tsenovik.ru/articles/veterinariya/rynok-protivobakterialnykh-veterinarnyykh-preparatov-v-rossii-v-2017-2019-godakh/>. (In Russ.).
15. Llor C., Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(6):229-241. <https://doi.org/10.1177/2042098614554919>
16. Timofeeva S. S., Gudilova O. S. Antibiotics in the Environment: Status and Problems. XXI vek. *Tekhnosfer-naya bezopasnost' = XXI century. Technosphere Safety.* 2021;6(3):251-265. <https://doi.org/10.21285/2500-1582-2021-3-251-265>. (In Russ.).
17. Zhang H., Zhou Y., Huang Y., et al. Residues and risks of veterinary antibiotics in protected vegetable soils following application of different manures. *Chemosphere.* 2016;152:229-237. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.111>.
18. Sollic M., Roy-Lachapelle A., Gasser M. O., et al. Fractionation and analysis of veterinary antibiotics and their related degradation products in agricultural soils and drainage waters following swine manure amendment. *Sci Total Environ.* 2016;543(PtA):524-535. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.061>.
19. Yang Q., Gao Y., Ke J., et al. Antibiotics: An overview on the environmental occurrence, toxicity, degradation, and removal methods, *Bioengineered.* 2021;12(1):7376-7416. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1974657>.
20. Zhang M., He L. Y., Liu Y. S., et al. Fate of veterinary antibiotics during animal manure composting. *Sci Total Environ.* 2019;650(Pt1):1363-1370. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.147>.
21. Syrova E., Kohoutova L., Dolejska M., et al. Antibiotic resistance and virulence factors in mesophilic *Aeromonas* spp. from Czech carp fisheries. *J Appl Microbiol.* 2018;25: 1702-1713. <https://doi.org/10.1111/jam.14075>.
22. Muziasari W. I., Pitkänen L. K., Sørnum H., et al. The reservoir of farmed fish feces contributes to the enrichment of antibiotic resistance genes in sediments below Baltic sea fish farms. *Frontiers in Microbiology.* 2017;7(Jan):2137. doi:10.3389/fmicb.2016.02137.
23. Chen C. Q., Zheng L., Zhou J. L., et al. Persistence and risk of antibiotic residues and antibiotic resistance genes in major mariculture sites in Southeast China. *Sci Total Environ.* 2017;580:1175-1184. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.12.075>.
24. Gao Q., Li Y., Qi Z., et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes from mariculture sites of China's coastline. *Sci Total Environ.* 2018;630:117-125. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.122>.
25. Zhang Y., Niu Z., Zhang Y., et al. Occurrence of intracellular and extracellular antibiotic resistance genes in coastal areas of Bohai Bay (China) and the factors affecting them. *Environ Pollut.* 2018;236:126-136. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.033>.
26. Kumar K., Gupta S. C., Baidoo S. K., et al. Antibiotic Uptake by Plants from Soil Fertilized with Animal Manure. *J. Environ. Qual.* 2005;34:2082-2085. <https://doi.org/10.2134/jeq2005.0026>.
27. Zhang Y., Pei M., Zhang B., et al. Changes of antibiotic resistance genes and bacterial communities in the advanced biological wastewater treatment system under low selective pressure of tetracycline. *Water Res.* 2021;207:117834. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117834>.
28. Amarasiri M., Sano D., Suzuki S. Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water environments: Current knowledge and questions to be answered. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology.* 2020;50(19):2016-2059. <https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1692611>.

29. Hsu C., Hsu B., Ji W., et al. Antibiotic resistance pattern and gene expression of non-typhoid Salmonella in riversheds. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2015;22:7843-7850.
30. Sekyere J. O., Asante J. Emerging mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria and fungi: advances in the era of genomics. *Microbiology.* 2018;13(2):241-262.
31. Roberts M. C., Schwarz S. Tetracycline and phenicol resistance genes and mechanisms: importance for agriculture, the environment and humans. *J. Environ. Qual.* 2016;4(2):576-592.
32. Xiong W., Wang M., Dai J., et al. Application of manure containing tetracyclines slowed down the dissipation of tet resistance genes and caused changes in the composition of soil bacteria. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018;147:455-460.
33. Zhang X. X., Zhang T., Fang H. H. Antibiotic resistance genes in water environment. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2009;82(3):397-414.
34. Cheng G. Interaction of tetracycline with aluminum and iron hydrous oxides. *Environ Sci Technol.* 2005;39:2660-2667.
35. Wei Q., Zhang Q., Chen J., et al. Adsorption behavior and mechanism of tetracycline onto hematite: Effects of low-molecular-weight organic acids. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* 2022; 641:128546. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128546>.
36. Carrasquillo A. J., Bruland G. L., MacKay A. A., et al. Sorption of Ciprofloxacin and Oxytetracycline Zwitterions to Soils and Soil Minerals: Influence of Compound Structure. *Environmental Science & Technology.* 2008;42(20):7634-7642. <https://doi.org/10.1021/es801277y>.
37. Chen W. R., Huang C. H. Transformation of Tetracyclines Mediated by Mn(II) and Cu(II) Ions in the Presence of Oxygen. *Environmental Science & Technology.* 2009;43(2):401-407. <https://doi.org/10.1021/es802295r>.
38. Gamoń F., Cema G., Ziemińska-Buczyńska A. The influence of antibiotics on the anammox process – a review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29(6):8074-8090. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-17733-7>.
39. Fernández I., Mosquera-Corral A., Campos J. L., et al. Operation of an Anammox SBR in the presence of two broad-spectrum antibiotics. *Process Biochem.* 2009;44(4):494-498. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2009.01.001>.
40. Zhang Q. Q., Bai Y. H., Wu J., et al. Microbial community evolution and fate of antibiotic resistance genes in anammox process under oxytetracycline and sulfamethoxazole stresses. *Biores Technol.* 2019;293:122096. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122096>.
41. Yang G. F., Zhang Q. Q., Jin R. C. Changes in the nitrogen removal performance and the properties of granular sludge in an Anammox system under oxytetracycline (OTC) stress. *Biores Technol.* 2013;129:65-71. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2012.11.022>.
42. Shu Y., Liang D. Effect of tetracycline on nitrogen removal in Moving Bed Biofilm Reactor (MBBR) System. *PLoS One.* 2022;17(1):e0261306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261306>.
43. Zhang Y., Geng J., Ma H., et al. Characterization of microbial community and antibiotic resistance genes in activated sludge under tetracycline and sulfamethoxazole selection pressure. *Sci Total Environ.* 2016;571:479-486. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.07.014>.
44. Wei X., Wu S. C., Nie X. P., et al. The effects of residual tetracycline on soil enzymatic activities and plant growth. *J Environ Sci Health B.* 2009;44(5):461-71. <https://doi.org/10.1080/03601230902935139>.
45. Cui H., Ou Y., Wang L., et al. Tetracycline hydrochloride-stressed succession in microbial communities during aerobic composting: Insights into bacterial and fungal structures. *Chemosphere.* 2022;289:133159. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133159>.
46. Verma B., Roberts R. D., Headley J. V. Impacts of tetracycline on planktonic bacterial production in prairie aquatic systems. *Microb Ecol.* 2007;54(1):52-55. <https://doi.org/10.1007/s00248-006-9170-5>.
47. Hou G., Hao X., Zhang R., Wang J., et al. Tetracycline removal and effect on the formation and degradation of extracellular polymeric substances and volatile fatty acids in the process of hydrogen fermentation. *Bioresour Technol.* 2016;212:20-25. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.03.156>.
48. Srinivasan V., Nam H. M., Sawant A. A., et al. Distribution of tetracycline and streptomycin resistance genes and class 1 integrons in Enterobacteriaceae isolated from dairy and nondairy farm soils. *Microb Ecol.* 2008;55(2):184-193. <https://doi.org/10.1007/s00248-007-9266-6>.
49. Schmitt H., Stoob K., Hamscher G., et al. Tetracyclines and tetracycline resistance in agricultural soils: microcosm and field studies. *Microb Ecol.* 2006;51(3):267-276. <https://doi.org/10.1007/s00248-006-9035-y>.
50. Nejjad A., Diaz-Reck D., Gelfand I., et al. Persistence and spread of tetracycline resistance genes and microbial community variations in the soil of animal corrals in a semi-arid planted forest. *FEMS Microbiol Ecol.* 2021;97(8):fiab106. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiab106>.
51. Halling-Sørensen B. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere.* 2000;40(7):731-739.
52. Minden V., Deloy A., Volkert A. M., et al. Antibiotics impact plant traits, even at small concentrations. *AOB PLANTS.* 2017;9(2):plx010. <https://doi.org/10.1093/aobpla/plx010>.
53. Pan M., Chu L. M. Phytotoxicity of veterinary antibiotics to seed germination and root elongation of crops. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2016;126:228-237. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.12.027>.

54. Zhang M., Cai Z., Zhang G., et al. Abiotic mechanism changing tetracycline resistance in root mucus layer of floating plant: The role of antibiotic-exudate complexation. *J Hazard Mater.* 2021;416:125728. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125728>.
55. Liu J. Q., Zhuge Y. P., Cui L. N. Effects of exogenous tetracycline on rape soil enzyme activity and rape quality. *Ying Yong Sheng Tai Xue Bao.* 2009;20(4):943-948.
56. Xie X., Zhou Q., Lin D., et al. Toxic effect of tetracycline exposure on growth, antioxidative and genetic indices of wheat (*Triticum aestivum* L.). *Environ Sci Pollut Res.* 2011;18:566-575. <https://doi.org/10.1007/s11356-010-0398-8>.
57. He J., Yang C., Deng Y., et al. Mechanistic insights into the environmental fate of tetracycline affected by ferrihydrite: Adsorption versus degradation. *Science of The Total Environment.* 2022;811:152283. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152283>.
58. Han Y., Wang J., Zhao Z., et al. Combined impact of fishmeal and tetracycline on resistomes in mariculture sediment. *Environ Pollut.* 2018;242(PtB):1711-1719. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.101>.
59. Yang C., Song G., Lim W. A review of the toxicity in fish exposed to antibiotics. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2020;237:108840. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108840>.
60. Kim H. Y., Asselman J., Jeong T. Y., et al. Multigenerational Effects of the Antibiotic Tetracycline on Transcriptional Responses of *Daphnia magna* and Its Relationship to Higher Levels of Biological Organizations. *Environ Sci Technol.* 2017;51(21):12898-12907. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b05050>.
61. Zeh J. A., Bonilla M. M., Adrian A. J., et al. From father to son: transgenerational effect of tetracycline on sperm viability. *Sci Rep.* 2012;2:375. <https://doi.org/10.1038/srep00375>.
62. Chao H., Sun M., Ye M., et al. World within world: Intestinal bacteria combining physiological parameters to investigate the response of *Metaphire guillelmi* to tetracycline stress. *Environ Pollut.* 2020;261:114174. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114174>.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sergey G. Paramonov – Ph.D. in Biological Sciences, Associate Professor at the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, sergei.paramonov@pharminnotech.com

Daria D. Zelikova – Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, darya.zelikova@spcpu.ru

Lyudmila V. Sklyarova – Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, sklyarova.lyudmila@spcpu.ru

Inna M. Alkhutova – Master Student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, inna.drachkova@spcpu.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 05, 2022; approved after reviewing April 20, 2022; accepted for publication April 30, 2022.