

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

EDN: <https://elibrary.ru/epuhom>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-11-748-753>

УДК 613.634

© Коллектив авторов, 2023

Эрдниев Л.П., Гусев Ю.С., Кузянов Д.А., Кошелева И.С., Мамонова И.А., Чекмизов В.А., Микеров А.Н.

**Методические аспекты применения зелёных водорослей *Chlorella vulgaris* при биотестировании среды промышленных объектов**

Саратовский медицинский научный центр гигиены ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Заречная, 1А, стр. 1, Саратов, 410022

Избыточное и неконтролируемое употребление антибиотиков тетрациклинового ряда в животноводстве и птицеводстве является причиной их токсического воздействия на организм работников предприятия. Факт опосредованного воздействия подтверждается наличием фоновых концентраций антибиотиков в моче работников объектов животноводства и птицеводства. Для оценки токсического действия фоновых концентраций антибиотиков при ингаляционном и пероральном воздействии возникает необходимость совершенствования методических инструментов биотестирования. Цель исследования — оценить методические возможности для биотестирования проб воды и воздуха, содержащих тетрациклина гидрохлорид в разных концентрациях, с применением в качестве тест-объекта зелёной водоросли *Chlorella vulgaris*.

Рассмотрены основные методические аспекты оценки токсического воздействия антибиотика тетрациклиновой группы — тетрациклина гидрохлорида, методом биотестирования с использованием в качестве тест-объекта зелёной водоросли *Chlorella vulgaris*. Критерием оценки токсичности являлось изменение оптической плотности культуры водоросли в течение суток. Обоснованы критериальные возможности применения *Chlorella vulgaris* в методологии биотестирования при оценке токсического действия концентраций тетрациклина гидрохлорида, содержащегося в воде и воздухе. Токсикологические исследования показали весьма высокую корреляционную связь ( $R=0,99$ ;  $R^2=0,98$ ;  $A=0,23$ ,  $p=0,045$ ) между показателем оптической плотности культуры водоросли и концентрацией тетрациклина гидрохлорида в воде в диапазоне от 0,006 до 0,1 мг/мл. Показаны методические возможности биотестирования тетрациклина гидрохлорида в воздухе на уровне ПДК (0,1 мг/м<sup>3</sup>) и выше.

Проведённое исследование показало, что ростовая реакция культуры зелёной водоросли *Chlorella vulgaris* на воздействие тетрациклина гидрохлорида позволяет разработать методический аппарат для оценки токсичности антибиотика в концентрациях, создаваемых в рабочих зонах на объектах животноводства и птицеводства.

**Этика.** Исследования не требовало заключение этического комитета.

**Ключевые слова:** биотестирование; тетрациклин; токсичность; *Chlorella vulgaris*

**Для цитирования:** Эрдниев Л.П., Гусев Ю.С., Кузянов Д.А., Кошелева И.С., Мамонова И.А., Чекмизов В.А., Микеров А.Н. Методические аспекты применения зелёных водорослей *Chlorella vulgaris* при биотестировании среды промышленных объектов. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(11): 748–753. <https://elibrary.ru/epuhom> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-11-748-753>

**Для корреспонденции:** Эрдниев Леонид Петрович, старший научный сотрудник лаборатории химико-биологического мониторинга воды кандидат медицинских наук, профессор АВН. E-mail: [leonid-erdniev@yandex.ru](mailto:leonid-erdniev@yandex.ru)

**Участие авторов:**

Эрдниев Л.П. — концепция и дизайн исследований, написание текста;

Гусев Ю.С. — дизайн исследований, сбор и обработка данных;

Кузянов Д.А. — экспериментальные исследования, написание текста;

Кошелева И.С. — экспериментальные исследования, сбор данных;

Мамонова И.А. — сбор и обработка данных, написание текста;

Чекмизов В.А. — экспериментальные исследования, обработка данных;

Микеров А.Н. — концепция и дизайн исследований.

**Финансирование.** Исследования не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Дата поступления: 19.10.2023 / Дата принятия к печати: 27.10.2023 / Дата публикации: 15.12.2023

Leonid P. Erdniev, Yury S. Gusev, Dmitry A. Kuzyanov, Irina S. Kosheleva, Irina A. Mamonova, Viktor A. Chekmizov, Anatoly N. Mikerov

**Methodological aspects of the use of *Chlorella vulgaris* green algae in biotesting the environment of industrial facilities**

Saratov Hygiene Medical Research Center of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 1A, building 1, Zarechnaya St., Saratov, 410022

Excessive and uncontrolled use of tetracycline antibiotics in animal husbandry and poultry farming is the cause of their toxic effects on the body of employees of the enterprise. The fact of indirect exposure confirms the presence of background concentrations of antibiotics in the urine of workers of livestock and poultry complexes. To assess the toxic effect of background concentrations of antibiotics during inhalation and oral exposure, there is a need to improve the methodological tools of biotesting.

The study aims to evaluate the methodological possibilities for biotesting water and air samples containing tetracycline hydrochloride (THC) in different concentrations using the green algae *Chlorella vulgaris* as a test object.

The authors considered the main methodological aspects of assessing the toxic effect of tetracycline group antibiotic — tetracycline hydrochloride by bioassay using green algae *Chlorella vulgaris* as a test object. The criterion for assessing toxicity was the change in the optical density of the algae culture during the day. We have based the criteria for the use of *Chlorella vulgaris* in the biotesting method for assessing the toxic effect of tetracycline hydrochloride concentrations contained in water and air.

Toxicological studies have shown a very high correlation ( $R=0.99$ ;  $R^2=0.98$ ;  $A=0.23$ ,  $p=0.045$ ) between the indicator of the optical density of the algae culture and the concentration of tetracycline hydrochloride in water in the range from 0.006 to 0.1 mg/ml. We have the methodological capabilities of biotesting tetracycline hydrochloride in air at the maximum permissible concentration (MPC) ( $0.1 \text{ mg/m}^3$ ) and above.

The study showed that the growth reaction of the *Chlorella vulgaris* green algae culture to the effects of tetracycline hydrochloride makes it possible to develop a methodological apparatus for assessing the toxicity of the antibiotic in concentrations created in working areas at livestock and poultry facilities.

**Ethics.** The research did not require the conclusion of the Ethics Committee.

**Keywords:** *biotesting; tetracycline; toxicity; Chlorella vulgaris*

**For citation:** Erdniev L.P., Gusev Yu.S., Kuzyanov D.A., Kosheleva I.S., Mamonova I.A., Chekmizov V.A., Mikerov A.N. Methodological aspects of the use of *Chlorella vulgaris* green algae in biotesting the environment of industrial facilities. *Med. truda i prom. ekol.* 2023; 63(11): 748–753. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-11-748-753> <https://elibrary.ru/epuhom> (in Russian)

**For correspondence:** Leonid P. Erdniev, the senior researcher at the Laboratory of Chemical and Biological Monitoring of Water, Cand. of Sci. (Med.), Professor of the National Academy of Sciences. E-mail: [leonid-erdniev@yandex.ru](mailto:leonid-erdniev@yandex.ru)

**Author IDs:** Erdniev L.P. <https://orcid.org/0000-0001-5187-7361>

Gusev Yu.S. <https://orcid.org/0000-0001-7379-484X>

Kuzyanov D.A. <https://orcid.org/0000-0002-5070-4431>

Kosheleva I.S. <https://orcid.org/0000-0003-1992-5305>

Mamonova I.A. <https://orcid.org/0000-0003-3941-4334>

Chekmizov V.A. <https://orcid.org/0000-0003-2821-0723>

Mikerov A.N. <https://orcid.org/0000-0002-0670-7918>

#### Contribution:

Erdniev L.P. — concept and design of research, writing the text;

Gusev Yu.S. — research design, data collection and processing;

Kuzyanov D.A. — experimental research, writing the text;

Kosheleva I.S. — experimental research, data collection;

Mamonova I.A. — data collection and processing, writing the text;

Chekmizov V.A. — experimental research, data processing;

Mikerov A.N. — concept and design of research.

**Funding.** The study had no funding.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

Received: 19.10.2023 / Accepted: 27.10.2023 / Published: 15.12.2023

Современный мир немислим без использования антибиотиков. В некоторых секторах животноводства применение антибиотиков и как следствие воздействие их на работающий персонал неизбежно, что подтверждается наличием препаратов в моче работников в концентрациях, превышающих допустимые суточные дозы [1–4]. Животные и птицы выделяют часть антибиотика в неизменённом виде с помётом, далее, препарат с пылью возгоняется в воздух рабочей зоны [5–7]. При этом большую часть фона на объектах животноводства и птицеводства составляют антибиотики тетрациклинового ряда [8–10]. Вышеперечисленные условия способствуют распространению антибиотикорезистентности у работников. Для примера следует привести данные, что антибактериальная активность тетрациклина гидрохлорида (ТГХ) в зависимости от вида бактерий, как правило, проявляется в концентрациях от 1,0 до 250 мг/л, минимальная подавляющая рост бактерий концентрация составляет 0,01–30 мг/л [11], при этом ПДК в воде составляет 0,1 мг/л и в воздухе 0,1 мг/м<sup>3</sup> [12].

Таким образом тетрациклин в предельно допустимых концентрациях способен проявлять бактериостатическую активность относительно микробиоты человека. При этом оценка токсического действия ТГХ в малых дозах относительно растений и животных, включая человека, затруднена в связи с низкой чувствительностью стандартных биологических объектов (лабораторных животных) с развитой системой детоксикации применяемых в токсикологии.

Поэтому для оценки биологического действия антибиотиков в концентрациях, создаваемых на промышленных объектах необходим поиск биологических тест-объектов с высоким порогом чувствительности на уровне ПДК. В токсикологической практике наиболее чувствительными являются тест-объекты с наименее развитой системой детоксикации. Это культуры клеток животных или одноклеточные животные и растения. Относительно культуры клеток животного происхождения следует отметить, что это финансово и организационно затратный инструмент [13]. В противоположность животным клеточным культурам, биотестирование с использованием одноклеточных животных и растений является экономически приоритетным и может использоваться на этапе первичных токсикологических скрининговых исследований.

В основу исследований заложены принципы схожести животной и растительной клеток в мембранном строении органоидов, наличие хромосомного ядра, идентичный набор органелл, подобность в химическом составе, в процессах непрямого деления, в функциях (биосинтез белка) и ответных реакциях на токсическое воздействие со стороны ряда ферментных систем. Наиболее распространённым представителем в области экологии и токсикологии является одноклеточная водоросль *Chlorella vulgaris* [14–16].

Цель исследования — оценить методические возможности для биотестирования проб воды и воздуха, содержащих ТГХ в разных концентрациях, с применением в качестве тест-объекта зелёной водоросли *Chlorella vulgaris*.

Исследования проводились в лабораторных условиях. В работе использовался модельный антибиотик тетрациклиновой группы — тетрациклина гидрохлорид (ТГХ). Создание заданных концентраций ТГХ в воде осуществлялось методом разведения до заданной концентрации, в воздухе методом распыла 5% водного раствора компрессионным генератором аэрозоля при температуре 22°C в ингаляционной камере объёмом 0,2 м<sup>3</sup> при относительной влажности воздуха 46% на момент начала распыла и 78% по окончании. Относительный объём раствора, распыляемый аэрозольным генератором, составил 0,34±0,02 мл/мин (n=6). Отбор проб воздуха осуществлялся аспиратором «ПУ-4Э» со скоростью 0,5 л/мин. Калибровка концентрации ТГХ в пробах осуществлялась за счёт изменения отбираемых объёмов воздуха в диапазоне от 1 до 10 литров, не превышая общий отбираемый объём 15 литров (7,5%) в одном эксперименте. Сорбция ТГХ при заборе проб воздуха осуществлялась методом барботирования через три последовательно соединённых поглотителя Петри (малый). Выбор дистиллированной воды в качестве поглотительного раствора позволил избежать комбинированного воздействия компонентов растворителя и ТГК на тест-объект *Chlorella vulgaris*. Расход при испарении поглотительного раствора за время отбора проб составил 1,5±0,5 мл.

Для дальнейшей стандартизации исследований каждая проба поглотительного раствора доводилась до объёма 70 мл. Определение концентрации ТГХ в поглотительном растворе осуществлялось химическим методом в соответствии с «Методическими указаниями на фотометрическое определение тетрациклина в воздухе. 1980». Концентрацию ТГХ в воздушных пробах рассчитывали исходя из суммарной массы вещества в пробе и объёма воздуха прошедшего через раствор. Биоиндикация ТГХ в поглотительном растворе осуществлялась методом биотестирования по показателю оптической плотности суспензии культуры водоросли. В качестве тест-объекта использовался термофильный штамм одноклеточной зелёной водоросли *Chlorella vulgaris* Beijer («Европолитест», г. Москва, свидетельство на тест-объект от 01.02.2022 г.). Биотестирование проводилось на комплексе оборудования «Лаборатория биотестирования вод» в соответствии с требованиями ПНД Ф Т 14.1:2:3:4.10-04 (Т 16.1:2:2.3:3.7-04).

Статистическая обработка результатов приводилась при помощи программы *Microsoft Excel* и *Statistica 10.0*. Для описания данных использовали следующие показатели: средняя арифметическая (*M*), ошибка средней арифметической (*m*) и уровень достоверности (*p*). Оценку

различий между выборками проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, так как переменные соответствовали нормальному распределению. Уровень достоверности отличий считали значимым при (*p*<0,05).

Обоснование возможностей для количественной биоиндикации антибиотиков тетрациклиновой группы методом биотестирования проводилось исходя из токсического действия водных растворов ТГХ на колонию зелёной микроводоросли *Chlorella vulgaris*. Для этого была определена ростовая реакция культуры водоросли по показателю оптической плотности при воздействии водных растворов ТГХ в концентрациях от 0,005 до 0,1 мг/мл (табл. 1).

Полученные результаты показали, что тест-реакция *Chlorella vulgaris* на воздействие ТГХ имеет дозозависимый характер в диапазоне концентраций от 0,005 до 0,1 мг/мл. Характеристики уравнения линейной регрессии (уравнение 1), описывающее дозозависимый токсический эффект ТГХ по шкале Чеддока [18], подтверждают весьма высокую корреляционную связь между концентрацией ТГК в водном растворе (*C<sub>тгх</sub>*, мг/мл) в этом диапазоне и показателем оптической плотности (ОП, %), при этом средняя ошибка аппроксимации характеризуется 23%.

$$C_{тгх}=0,14343-0,00153 \times ОП \quad (1),$$

$$R=0,994; R^2=0,988; A=0,23; p=0,045.$$

Для определения концентрации ТГХ в воздухе ингаляционной камеры проводился отбор проб воздуха на 1, 5 и 15 минутах после окончания распыла водного раствора антибиотика, при этом объёмы отбираемого воздуха в каждой пробе составили 1, 5 и 10 литров соответственно.

Далее проводились оценка токсического действия поглотительных растворов ТГХ с оценкой оптической плотности суспензии водоросли *Chlorella vulgaris* и определение концентрации ТГХ химическим методом. По показателям оптической плотности были рассчитаны концентрации в соответствии с уравнением линейной регрессии. Результаты оценки представлены в таблице 2.

Отсутствие достоверных различий между расчётными значениями концентраций ТГХ в поглотительных растворах, и данными, полученными в результате химического анализа, подтверждают эффективность применения уравнения линейной регрессии.

В дальнейшем, по результатам определения концентраций ТГХ в водных растворах, были рассчитаны массы антибиотика в пробах на объём 70 мл и определены концентрации в воздухе ингаляционной камеры с учётом объёмов отбираемого воздуха в пробах (табл. 3).

Таблица 1 / Table 1

**Показатели токсичности ТГХ для *Chlorella vulgaris***  
**Toxicity indices of TGH for *Chlorella vulgaris***

Концентрация ТГХ в водном растворе, мг/мл	Ростовая реакция культуры водоросли <i>Chlorella vulgaris</i>	Показатель оптической плотности суспензии водоросли <i>Chlorella vulgaris</i> относительно контрольных значений <i>M</i> ± <i>m</i> , % (n=6)
Контроль		100±5
0,005	отличий от контроля нет	94±4
0,01	угнетение роста культуры	87±3 * <i>p</i> =0,05
0,05		57±2 * <i>p</i> <0,01
0,1		31±2 * <i>p</i> <0,01

Примечание: *n* — количество образцов (здесь и в табл. 2, 3). Указана достоверность по сравнению с контрольной группой (\**p*).  
 Note: *n* — the number of samples (here and in Tables 2, 3). The reliability is indicated in comparison with the control group (\**p*).

Таблица 2 / Table 2

**Определение концентрации ТГХ в водных растворах проб**  
**Determination of TGH concentration in aqueous solutions of samples**

Объём отбираемого воздуха в пробе, л	Оптическая плотность суспензии водоросли <i>Chlorella vulgaris</i> относительно контрольных значений $M \pm m$ , %	Концентрация ТГХ, определённая в водном растворе пробы $M \pm m$ , мг/мл	
		биотестирование (расчётная по показателю ОП, %) ( $n=6$ )	Химический анализ ( $n=6$ )
1	84 $\pm$ 3	0,015 $\pm$ 0,0035	0,012 $\pm$ 0,0006
5	90 $\pm$ 2	0,006 $\pm$ 0,0014	0,004 $\pm$ 0,0002
10	89 $\pm$ 2	0,007 $\pm$ 0,0016	0,005 $\pm$ 0,0003

Таблица 3 / Table 3

**Определение концентрации ТГХ в воздухе ингаляционной камеры**  
**Measurement of TGH concentration in the air of the inhalation chamber**

Масса ТГХ в пробе 70 мл $M \pm m$ , мг		Объём отбираемого воздуха в пробе, л	Концентрация ТГХ в воздухе ингаляционной камеры $M \pm m$ , мг/л	
Биотестирование ( $n=6$ )	химический анализ ( $n=6$ )		Биотестирование ( $n=6$ )	химический анализ ( $n=6$ )
1,05 $\pm$ 0,240	0,84 $\pm$ 0,042	1	1,050 $\pm$ 0,240	0,840 $\pm$ 0,0420
0,42 $\pm$ 0,097	0,28 $\pm$ 0,014	5	0,084 $\pm$ 0,019	0,056 $\pm$ 0,0028
0,49 $\pm$ 0,113	0,35 $\pm$ 0,018	10	0,049 $\pm$ 0,011	0,035 $\pm$ 0,0018

Результаты, полученные в ходе проведения исследований, показали, что чувствительность *Chlorella vulgaris* к действию ТГХ начинается с концентрации его в водном растворе от 0,005 мг/мл и проявляется в виде угнетения роста культуры на 6%. Однако достоверно отличное от контрольных значений подавление роста колонии начинается при воздействии 0,006 мг/мл что характеризуется 90% показателем оптической плотности относительно контрольного значения.

Определённая закономерность легла в основу методического инструмента при определении концентраций ТГХ в воздухе. Зависимость концентрации ТГХ в поглотительном растворе от объёма отбираемого воздуха и времени отбора позволило сформулировать основные критериальные представления о возможности применения биотестирования для количественной индикации ТГХ в воздухе.

Экспериментально подтверждено, что сопоставимость результатов определения концентрации ТГХ в пробе биологическим методом с результатами химического анализа проявляется при содержании ТГХ в водных растворах от 0,006 до 0,012 мг/мл и в воздухе от 0,035 до 0,84 мг/л.

Сравнительный анализ чувствительности *Chlorella vulgaris* к воздействию ТГХ показал, что она находится в одном диапазоне с инфузориями. Так воздействие ТГХ в концентрации  $EC_{50}$  — 0,014 мг/л на колонию инфузорий *Stylonychia lemnae* в течение 24 часов вызывает у 50% особей замедление темпов роста за счёт снижения активности антиоксидантных ферментов и повреждения клеточных ультраструктур. Другой вид инфузорий *Stentor coeruleus* проявляет аналогичную реакцию при воздействии ТГХ в концентрации  $EC_{50}$  — 0,008 мг/мл [19]. Многоклеточные же животные (рыбы и беспозвоночные) на 2–4 порядка менее чувствительны к воздействию антибиотиков в водных растворах [20–21].

Ростовая реакция культуры одноклеточной водоросли *Chlorella vulgaris* на воздействие ТГХ является дозозависимой и определяется снижением оптической плотности суспензии водоросли. Изменение концентрации ТГХ в водном растворе от 0,006 до 0,1 мг/мл с достоверностью ( $R=0,994$ ;  $R^2=0,988$ ;  $A=0,23$ ) характеризуется изменением показателя оптической плотности суспензии водоросли от 90 до 30% соответственно, относительно контроля (100%).

Экспериментально апробированный метод определения концентрации ТГХ в воздухе позволяет определить его в пределах ПДК (0,1 мг/м<sup>3</sup>). Тест-реакция в этом случае характеризуется показателем оптической плотности суспензии водоросли *Chlorella vulgaris* в диапазоне от 84 до 90%.

Высокая чувствительность одноклеточных водорослей и инфузорий к ТГХ в концентрациях 0,006–0,012 мг/мл позволяет расширить объём исследований по оценке воздействия антибиотиков в малых дозах на биологические объекты включая человека с целью решения вопросов профилактики вредного воздействия на здоровье работников промышленности. Проведённое исследование также показало, что ростовая реакция культуры зелёной водоросли *Chlorella vulgaris* на воздействие ТГХ позволяет разработать методы его биотестирования и биоиндикации при попадании в воду и воздух в концентрациях от 6 мг/л и 0,1 мг/м<sup>3</sup> соответственно.

**Ограничения исследования.** Оценка токсичности антибиотиков тетрациклинового ряда ограничена ростовой реакцией колонии *Chlorella vulgaris*. Предполагается, что чувствительность одноклеточных водорослей обусловлена конкуренцией антибиотика с водорослью за ионы магния, которые образуют нерастворимые в воде хелатные комплексы с тетрациклином [22]. Повышение концентрации антибиотика в водном растворе приводит к снижению концентрации магния и подавлению роста культуры водоросли.

## Список литературы

1. Пол Р., Герлинг С., Бергер М., Блюмляйн К., Якель У., Шухардт С. Профессиональное воздействие антибиотиков на птицеводческих фермах. *Ann Work Expo Health*. 2019; 63(7): 821–827.
2. Дорожкин В.И. Альтернативы антибиотикам при лечении колибактериоза в бройлерном птицеводстве. *Птицеводство*. 2020; 5–6: 70–74.
3. Моргуль Е.В., Белик С.Н., Моргуль А.Р. Антибиотики в сельском хозяйстве и последствия их использования. В кн.: «*Материалы международной научно-практической конференции. Селекция и технология производства продукции животноводства.*». пос. Персиановский; 2021 Февраль 10; 82–87.
4. Гизатуллина Л.Г., Масыгутова Л.М., Бакиров А.Б. Этиологическое значение и антибиотикочувствительность отдельных штаммов микроорганизмов, выделенных у работников агропромышленного комплекса. *Медицина труда и экология человека*. 2019; 2(18): 92–100.
5. Черкашина К.Д., Сумина А.И., Вах К.С., Булатов А.В. Жидкостная микроэкстракция тетрациклинов из биологических жидкостей для их последующего определения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. *Журнал аналитической химии*. 2020; 75(11): 1014–1020.
6. Кандрашкина М.С. Особенности применения антибиотиков в ветеринарной практике. В кн.: «*I Международной научно-практической студенческой конференции*». Ульяновск.; 2017 Март 31: 94–96.
7. Мерзленко О.В., Носков С.Б., Горбач В.Н., Позднякова В.Н. Эффективность комбинированного антибиотика для лечения бройлеров при бактериальных инфекциях. *Птицеводство*. 2022; 4: 65–68.
8. Тимофеева С.С., Гудилова О.С. Антибиотики в окружающей среде: состояние и проблемы. XXI век. *Техносферная безопасность*. 2021; 3(23): 251–265.
9. Новикова Ю.А., Маркова О.Л. К проблеме гигиенической оценки загрязнения источников питьевого водоснабжения фармполлутантами. В кн.: Попова А.Ю., Зайцева Н.В., редакторы. «*Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*». Пермь.; 2020 Май 13–15; 295–303.
10. Мирошникова М.С., Мирошникова Е.П., Аринжанов А.Е., Кляжкова Ю.В. Применение антибиотиков в сельском хозяйстве и альтернативы их использования. *Аграрный научный журнал*. 2021; 5: 65–70.
11. Типовой перечень основных лекарственных средств ВОЗ. 18-й выпуск. Апрель 2013 (окончательные поправки — октябрь 2013).
12. СанПиН 1.2.3685-21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и(или) безвредности для человека факторов среды обитания.
13. Александрова О.И., Хорольская Ю.И., Майчук Д.Ю., Блинова М.И. Исследование общей цитотоксичности антибиотиков аминогликозидного и фторхинолонового ряда на клеточных культурах. *Вестник офтальмологии*. 2015; 131(5): 43–53.
14. Кузянов Д.А., Кошелева И.С., Савина К.А., Гусев Ю.С. Сравнительный анализ чувствительности штаммов микроводорослей *Chlorella Vulgaris* и *Chlorella Sorokiniana* к различным антибиотикам. В кн.: «*Материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора с международным участием. Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения*». Пермь; 2022 октябрь 10–14; 238–244.
15. Домашенко Ю.Е., Сурувикина А.П., Ляшко М.А. Оценка токсичности очищенных хозяйственно-бытовых сточных вод с целью их использования для орошения. *Природообустройство*. 2022; 4: 31–36.
16. Кряжевских А.А., Бардина В.И., Склярова Н.А. Методы биотестирования для обнаружения лекарственных средств в водной среде. *Формулы фармации*. 2022; 4(1): 61–69.
17. Кравченко К.И., Минеева Т.А. Использование линейного коэффициента корреляции для определения характера связи между переменными. *Тенденции развития науки и образования*. 2022; 82(2): 26–30.
18. Сафандеев В.В., Белоедова Н.С., Порошин М.А., Синицкая Т.А. Современные подходы к оценке острой ингаляционной токсичности химических веществ в воздушной среде на примере производного гидроксикумарина. *Медицина труда и экология человека*. 2022; 2(30): 205–223.
19. Li Wang, Ying Chen, Ye Zhao, Minglei Du, Ying Wang, Jingfeng Fan, Nanqi Ren, Duu-Jong Lee. Toxicity of two tetracycline antibiotics on *Stentor coeruleus* and *Stylonychia lemnae*: Potential use as toxicity indicator. *Chemosphere*. 2020; 9(225): 127011.
20. Hyun Young Kim, Seungho Yu, Tae-yong Jeong, Sang Don Kim. Relationship between trans-generational effects of tetracycline on *Daphnia magna* at the physiological and whole organism level. *Environmental Pollution*. 2014; 8(191): 111–118.
21. Терехова В.А., Руднева И.И., Поромов А.А. Распространение и биологические эффекты антибиотиков в водных экосистемах (обзор). *Вода: химия и экология*. 2019; 3(6): 92–112.
22. Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С., Сорокина М.А. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии. *Терапия*. 2017; 1(11): 135–143.

## References

1. Paul R., Gerling S., Berger M., Blümlein K., Jäckel U., Schuchardt S. Occupational Exposure to Antibiotics in Poultry Feeding Farms. *Ann Work Expo Health*. 2019; 63(7): 821–827.
2. Dorozhkin V.I. Alternatives to antibiotics in the treatment of coli-bacteriosis in broiler poultry farming. *Ptitsevodstvo*. 2020; 5–6: 70–74 (in Russian).
3. Morgul E.V., Belik S.N., Morgul A.R. Antibiotics in agriculture and the consequences of their use. In the book: «*Materials of the international scientific and practical conference. Breeding and production technology of livestock products*». settlement Persianovsky; 2021, February 10; 82–87 (in Russian).
4. Gizatullina L.G., Masyagutova L.M., Bakirov A.B. Etiological significance and antibiotic sensitivity of individual strains of microorganisms isolated from workers of the agro-industrial complex. *Meditsina truda i ekhologiya cheloveka*. 2019; 2(18): 92–100 (in Russian).
5. Cherkashina K.D., Sumina A.I., Vakh K.S., Bulatov A.V. Liquid microextraction of tetracyclines from biological fluids for their subsequent determination by high performance liquid chromatography with UV detection. *Zhurnal analiticheskoy khimii*. 2020; 75(11): 1014–1020 (in Russian).
6. Kandrashkina M.S. Features of the use of antibiotics in veterinary practice. In: «*1st International Scientific and Practical Student Conference*». Ulyanovsk; 2017 March 31: 94–96 (in Russian).
7. Merzlenko O.V., Noskov S.B., Gorbach V.N., Pozdnyakova V.N. The effectiveness of the combined antibiotic for the treatment of broilers with bacterial infections. *Ptitsevodstvo*. 2022; 4: 65–68 (in Russian).
8. Timofeeva S.S., Gudilova O.S. Antibiotics in the environment: state and problems. XXI vek. *Tekhnosfernaya bezopasnost'*. 2021; 3(23): 251–265 (in Russian).
9. Novikova Yu.A., Markova O.L. On the problem of hygienic assessment of contamination of drinking water sources with pharmaceutical pollutants. Popova A.Yu., Zaitseva N.V., editors. In the book: «*Materials of the X All-Russian scientific-practical*

- conference with international participation». Perm.; 2020 May 13–15; 295-303 (in Russian).
10. Miroshnikova M.S., Miroshnikova E.P., Arinzhanov A.E., Kilyakova Yu.V. The use of antibiotics in agriculture and alternatives to their use. *Agrarnyj nauchnyj zhurnal*. 2021; 5: 65–70 (in Russian).
  11. WHO Model List of Essential Medicines. 18<sup>th</sup> list (April 2013) (Final Amendments — October 2013).
  12. SanPiN 1.2.3685-21 Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans (in Russian).
  13. Aleksandrova O.I., Khorolskaya Yu.I., Maychuk D.Yu., Blinova M.I. Study of the general cytotoxicity of aminoglycoside and fluoroquinolone antibiotics in cell cultures. *Vestnik oftal'mologii*. 2015; 131(5): 43–53 (in Russian).
  14. Kuzyanov D.A., Kosheleva I.S., Savina K.A., Gusev Yu.S. Comparative analysis of sensitivity of strains of microalgae *Chlorella Vulgaris* and *Chlorella Sorokiniana* to various antibiotics. In the book: «Materials of the all-Russian scientific and practical Internet conference of young scientists and specialists of Rospotrebnadzor with international participation. Fundamental and applied aspects of public health risk analysis». Perm; 2022 October 10–14; 238–244 (in Russian).
  15. Domashenko Yu.E., Surovikina A.P., Lyashko M.A. Evaluation of the toxicity of treated domestic wastewater for the purpose of their use for irrigation. *Prirodobustroystvo*. 2022; 4: 31–36 (in Russian).
  16. Kryazhevskikh A.A., Bardina V.I., Sklyarova N.A. Bioassay methods for the detection of drugs in the aquatic environment. *Formuly farmatsii*. 2022; 4(1): 61–69 (in Russian).
  17. Kravchenko K.I., Mineeva T.A. Using a linear correlation coefficient to determine the nature of the relationship between variables. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2022; 82(2): 26–30 (in Russian).
  18. Safandeev V.V., Beloedova N.S., Poroshin M.A., Sinitskaya T.A. Modern approaches to assessing the acute inhalation toxicity of chemicals in the air using the example of a hydroxycoumarin derivative. *Meditsina truda i ehkologiya cheloveka*. 2022; 2(30): 205–223 (in Russian).
  19. Li Wang, Ying Chen, Ye Zhao, Minglei Du, Ying Wang, Jingfeng Fan, Nanqi Ren, Duu-Jong Lee. Toxicity of two tetracycline antibiotics on *Stentor coeruleus* and *Stylonychia lemnae*: Potential use as toxicity indicator. *Chemosphere*. 2020; 9(225): 127011 (in Chinese).
  20. Hyun Young Kim, Seungho Yu, Tae-yong Jeong, Sang Don Kim. Relationship between trans-generational effects of tetracycline on *Daphnia magna* at the physiological and whole organism level. *Voda: khimiya i ehkologiya*. 2014; 8(191): 111–118.
  21. Terekhova V.A., Rudneva I.I., Poromov A.A. Distribution and biological effects of antibiotics in aquatic ecosystems (review). *Voda: khimiya i ehkologiya*. 2019; 3(6): 92–112.
  22. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Moiseev V.S., Sorokina M.A. On the pharmacological interactions of magnesium with antibiotics and magnesium deficiency resulting from antibiotic therapy. *Terapiya*. 2017; 1(11): 135–143 (in Russian).