

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 оценке токсического действия тетрациклина на промышленных объектах

Саратовский медицинский научный центр гигиены Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 410022 Россия, Саратовская область, Саратов, ул. Заречная, зд. 1А, стр. 1

Резюме.

Введение. Избыточное и бесконтрольное употребление антибиотиков тетрациклинового ряда в животноводстве и птицеводстве является причиной их токсического воздействия на организм работников предприятия.

Цель исследования. оценить методические возможности для биомониторинга антибиотиков тетрациклиновой группы в разных средах методом биотестирования с применением в качестве тест-объекта зеленой водоросли *Chlorella vulgaris*.

Материалы и методы. Рассмотрены основные методические аспекты определения токсического действия антибиотика тетрациклиновой группы тетрациклина гидрохлорида методом биотестирования с использованием в качестве тест-объекта зелёной водоросли *Chlorella vulgaris*. Критерием 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.

Результаты. 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 0,005 до 0,1 мг/мл. Показаны методические возможности биотестирования тетрациклина гидрохлорида в воздухе на уровне ПДК (0,1 мг/м³) и выше.

Ограничения исследования. Оценка токсичности антибиотиков тетрациклинового ряда ограничена ростовой реакцией колонии *Chlorella vulgaris*. Указанные ограничения позволяют спланировать дальнейшие исследования и расширить представления по данной проблеме.

Закключение. Проведенное исследование показало, что ростовая реакция культуры зеленой 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 корреспонденции: Эрдниев Леонид Петрович, старший научный сотрудник лаборатории химико-биологического мониторинга воды кандидат медицинских наук, профессор АВН, 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.

Современный мир немыслим без использования антибиотиков. Их избыточное и порой бесконтрольное применение в областях медицины, ветеринарии и сельского хозяйства позволяет говорить о сохранении актуальности проблемы их накопления в различных объектах окружающей среды: воде, воздухе, почве. Кроме того, применение антибиотиков в различных секторах животноводства неизбежно приводит к профессиональному воздействию исследуемых веществ на работников ферм и животноводческих предприятий, что подтверждается наличием антибактериальных препаратов в моче сотрудников птицефабрик в концентрациях, превышающих допустимые суточные дозы [1-4]. Животные и птицы выделяют часть антибиотика в неизмененном виде с пометом, 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 [8-12]. Для оценки биологического действия антибиотиков в концентрациях, создаваемых в воздухе рабочей зоны, необходим поиск биологических объектов с высоким порогом чувствительности (до 10 ПДК). В токсикологической практике наиболее чувствительными являются тест-объекты с наименее развитой системой детоксикации. Это культуры клеток животных или растений. Относительно культуры клеток животного происхождения следует отметить, что это финансово и организационно затратный инструмент биомониторинга антибиотиков в воздухе рабочей зоны [13]. Невозможность обеспечения стерильности воздушных проб позволяет исключить данный метод из системы мониторинга биологической токсичности антибиотиков на объектах животноводства. В противоположность животным клеточным культурам, применение растительных клеток не требует соблюдения стерильности проб, что позволяет использовать их для биомониторинга антибиотиков на объектах животноводства. Наиболее распространенным представителем в

области экологии и токсикологии является одноклеточная водоросль *Chlorella vulgaris* [14-16]. Однако, в литературе отсутствуют данные о возможности применения одноклеточных зелёных водорослей *Chlorella vulgaris* для биомониторинга антибиотиков в воде и воздухе.

Целью данной работы являлось оценить методические возможности для биомониторинга антибиотиков тетрациклиновой группы в разных средах методом биотестирования с применением в качестве тест-объекта зеленой водоросли *Chlorella vulgaris*.

Материалы и методы. Исследования проводились в лабораторных условиях. В работе использовался модельный антибиотик тетрациклиновой группы – тетрациклина гидрохлорид (ТГХ). Создание заданных концентраций ТГХ в воде осуществлялось методом разведения, в воздухе – путём распыла 5% водного раствора компрессионным генератором аэрозоля при температуре 22°C в ингаляционной камере объемом 0,2 м³ и относительной влажности воздуха 46% на момент начала эксперимента и 78% по его окончании. Относительный объем раствора, распыляемого аэрозольным генератором, составил $0,34 \pm 0,02$ 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, что не превышало общий отбираемый объём, равный 15 литрам (7.5%). Сорбция ТГХ при заборе проб воздуха осуществлялась методом барботирования через три последовательно соединенных 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 $1,5 \pm 0,5$ мл.

Для дальнейшей стандартизации исследований каждая проба поглотительного раствора доводилась до объема 70 мл. Определение

концентрации ТГХ в поглотительном растворе осуществлялось химическим методом в соответствии с МУ 2243-80 «Методические указания на фотометрическое определение тетрациклина в воздухе». 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 пакета программ 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 ($p < 0,05$).

Результаты. Обоснование возможности количественной биоиндикации антибиотиков тетрациклиновой группы методом биотестирования проводилось исходя из токсического действия водных растворов ТГХ на зелёную микроводоросль *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 (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели токсичности ТГХ для *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 $M \pm m$, % (n=6)
Контроль		100 \pm 5
0,005	отличий от контроля нет	94 \pm 4
0,01	угнетение роста культуры	87 \pm 3 * $p=0,05$
0,05		57 \pm 2 * $p<0,01$
0,1		31 \pm 2 * $p<0,01$

Примечание: n — количество образцов. Указана достоверность по сравнению с контрольной группой (*p).

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 ($C_{\text{ТГХ}}$, мг/мл) в указанном диапазоне и показателем оптической плотности (ОП, %), при этом средняя ошибка аппроксимации составляет 23 %.

$$C_{\text{ТГХ}} = 0,14343 - 0,00153 \cdot \text{ОП} \quad (1)$$

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

Для определения концентрации ТХГ 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 проводилась оценка токсического действия поглотительных растворов ТГХ по изменению 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.

Таблица 2– Определение концентрации ТГХ в водных растворах проб.

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

Примечание: n — количество образцов.

Отсутствие достоверных различий между расчетными 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 была рассчитана масса антибиотика в пробах на объём 70 мл и определена концентрация исследуемого вещества в воздухе ингаляционной камеры с учетом объема отбираемого воздуха в образцах (таблица 3).

Таблица 3 – Определение концентрации ТГХ в воздухе ингаляционной камеры.

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	$0,049 \pm 0,011$	$0,035 \pm 0,0018$

Примечание: n — количество образцов.

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

Сформированная 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 сходимость данных между биологическим и химическим методами проявляется при определении ТГХ в воздушных пробах при концентрациях в водных растворах от 0,005 до 0,012 мг/мл. За оптимальный был выбран диапазон концентраций от 0,006 до 0,007 мг/мл.

Как известно, одним из методических аспектов при отборе проб воздуха для количественной индикации веществ является обоснование такого параметра как объём отбираемого воздуха, необходимый для создания минимальной рабочей концентрации в растворе, подвергаемому дальнейшему химическому анализу [19-20]. В данном случае для определения концентрации ТГХ в воздухе оптимальная концентрация антибиотика в поглотительном растворе должна составлять $0,0065 \pm 0,0005$ мг/мл.

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 [21]. Повышение концентрации антибиотика в воде приводит к снижению содержания магния в среде культивирования и, как следствие, подавлению роста культуры водоросли.

Заключение. Таким образом, с методической точки зрения достоверная токсикологическая оценка ТГХ в водном растворе может проводиться лишь при угнетении роста *Chlorella vulgaris* в диапазоне от 5% до 70% от контрольного значения. Иными словами, показатель оптической плотности должен находиться в диапазоне от 30% до 95% относительно контрольного значения. В этом случае при супрессии роста культуры микроводорослей можно с достоверностью ($R = 0,994$; $R^2 = 0,988$; $A=0,23$) определить биологическую активность ТГХ в исследуемом водном растворе в диапазоне от 0,005 до 0,1 мг/мл.

При этом экспериментально апробированная методология определения концентраций ТГХ в воздухе позволяет оценить его токсическое воздействие на тест-объект *Chlorella vulgaris* в пределах ПДК (0,1 мг/м³) и выше методом биотестирования по изменению показателя оптической плотности суспензии водорослей в диапазоне от 84 до 90%.

Проведенное исследование показало, что ростовая реакция культуры зелёной водоросли *Chlorella vulgaris* на воздействие тетрациклина гидрохлорида позволяет сформировать методический аппарат для оценки токсичности антибиотика в концентрациях, создаваемых в рабочей зоне на объектах животноводства и птицеводства. Предполагается, что чувствительность одноклеточных водорослей обусловлена конкуренцией антибиотика с водорослью за ионы магния, которые образуют нерастворимые в воде хелатные комплексы с тетрациклином [21]. Увеличение концентрации антибиотика приводит к снижению содержания

магния в среде культивирования, и, как следствие, и подавлению роста культуры водоросли.

Литература

1. Пол Р., Герлинг С., Бергер М., Блюмляйн К., Якель У., Шухардт С. Профессиональное воздействие антибиотиков на птицеводческих фермах. *Ann Work Expo Health*. 2019 август 7; 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).
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 фармполлютантами. 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., Килякова Ю.В. Применение антибиотиков в сельском хозяйстве и альтернативы их использования. *Аграрный научный журнал*. 2021; 5: 65-70.
11. Краснова Т. А., Амелин В.Г. Идентификация и определение антибиотиков в питьевой воде методом масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией. *Вода: химия и экология*. 2013; 11(65): 81-87.
12. Чеснокова С. М., Савельев О.В. Оценка устойчивости антибиотиков различных групп в водной среде методом биотестирования. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020; 9-1(99): 101-109.
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 ученых 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., Суровикина 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., Сеницкая 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. Желтова Е. В. Методы обнаружения и измерения концентрации загрязняющих веществ в воздухе. *Сборник научных трудов Санкт-Петербургский государственный аграрный университет*. 2018; 1: 446-449.

20. Овчинникова Е.Л., Никитин С.В., Колчин А.С. Методические подходы к обработке результатов лабораторного

мониторинга качества атмосферного воздуха для целей проведения оценки риска здоровью. *Здоровье населения и среда обитания*. 2022; 30(3): 36-43.

21. 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 august 7; 63(7): 821-827.
2. Dorozhkin V. I. Alternatives to antibiotics in the treatment of colibacteriosis in broiler poultry farming. *Poultrypress*. 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. *Occupational medicine and human ecology*. 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. *Journal of Analytical Chemistry*. 2020; 75(11). (in Russian).
6. Kandrashkina M.S. Features of the use of antibiotics in veterinary practice. In the book: "I 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. *Poultrypress*. 2022; 4:65-68. (in Russian).
8. Timofeeva S. S., Gudilova O.S. Antibiotics in the environment: state and problems. *XXI century. Technosphere safety*. 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. *Agrarian scientific journal*. 2021; 5: 65-70. (in Russian).
11. Krasnova T. A., Amelin V. G. Identification and determination of antibiotics in drinking water by mass spectrometry with matrix-assisted laser desorption/ionization. *Water: chemistry and ecology*. 2013; 11(65): 81-87. (in Russian).
12. Chesnokova S. M., Savelyev O. V. Evaluation of the resistance of antibiotics of various groups in the aquatic environment by biotesting. *International research journal*. 2020; 9-1(99): 101-109. (in Russian).
13. Aleksandrova O.I., Khorolskaya Yu.I., Maichuk D.Yu., Blinova M.I. Study of the general cytotoxicity of antibiotics of the aminoglycoside and fluoroquinolone series in cell cultures. *Bulletin of ophthalmology*. 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. *Environmental engineering*. 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. *Pharmacy formulas*. 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. *Trends in the development of science and education*. 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. *Occupational medicine and human ecology*. 2022; 2(30): 205-223. (in Russian).
19. Zheltova EV Methods for detecting and measuring the concentration of pollutants in the air. *Collection of scientific papers St. Petersburg State Agrarian University*. 2018; 1:446-449. (in Russian).
20. Ovchinnikova E.L., Nikitin S.V., Kolchin A.S. Methodological approaches to processing the results of laboratory monitoring of atmospheric air quality for the purposes of health risk assessment. *Public health and habitat*. 2022; 30(3): 36-43. (in Russian).
21. 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. *Therapy*. 2017; 1(11): 135-143. (in Russian).