

Обзорная статья

УДК 615.03

doi:10.32687/1561-5936-2023-27-1-76-80

Проблема лекарственного загрязнения окружающей среды: обзор литературы

Одина Алишеровна Махмудова^{1✉}, Вероника Николаевна Хазиахметова²

^{1,2}Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

¹odina_24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5215-6539>

²veronika@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2458-283X>

Аннотация. Ежегодно в мире увеличивается объём фармацевтического рынка, вместе с этим растёт количество фармацевтических отходов. Их накопление в окружающей среде вызывает глобальную обеспокоенность. Проводятся различные исследования, оценивающие содержание лекарственных средств в окружающей среде, потенциальный риск от лекарственного загрязнения. В рамках обзорной статьи проведён поиск литературы по базам данных на тему надлежащей утилизации лекарственных средств и определены меры по минимизации лекарственного загрязнения окружающей среды.

Ключевые слова: лекарственные средства; фармакологически активные соединения; экология; лекарственное загрязнение; рациональное применение лекарственных средств; утилизация лекарственных средств; обнаружение лекарственных средств; последствия лекарственного загрязнения

Для цитирования: Махмудова О. А., Хазиахметова В. Н. Проблема лекарственного загрязнения окружающей среды: обзор литературы // Ремедиум. 2023. Т. 27, № 1. С. 76—80. doi:10.32687/1561-5936-2023-27-1-76-80.

Review article

The pharmaceutical environmental pollution problem: a literature review

Odina A. Makhmudova^{1✉}, Veronika N. Khaziakhmetova²

^{1,2}Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

¹odina_24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5215-6539>

²veronika@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2458-283X>

Annotation. The volume of the pharmaceutical market is increasing every year all over the world, along with this, the amount of pharmaceutical waste is also increasing. Its accumulation in the environment is a global concern. To date, various studies are being carried out to assess the content of medicines in the environment, the potential risk from medicine contamination. This review article conducted a literature review of databases on the topic of proper disposal of medicines and identified measures to minimize drug contamination of the environment.

Key words: medicines; active pharmaceutical ingredient; ecology; medicine contamination; rational use of medicines; disposal; detection; effects of medicine contamination

For citation: Makhmudova O. A., Khaziakhmetova V. N. The problem of drug pollution of the environment: review article. *Remedium*. 2023;27(1):76–80. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2023-27-1-76-80.

Введение

Лекарственные средства (ЛС) — это вещества природного или синтетического происхождения, используемые для диагностики, лечения или профилактики заболеваний. Потребление ЛС в мире постоянно увеличивается, отчасти из-за растущей потребности в препаратах для лечения возрастных и хронических заболеваний и изменений в клинической практике. В 2014 г. общая выручка фармацевтических компаний в мире впервые превысила 1 трлн долл. США. С 2017 г. рынок растёт на 5,8% в годовом исчислении. В 2017 г. выручка мирового фармацевтического рынка составила 1143 млрд долл. США. Наибольшая доля этих доходов приходится на Северную Америку за счёт ведущей роли фармацевтической промышленности США. Однако в последние годы китайская фармацевтическая промышленность продемонстрировала самые высокие темпы роста [1].

По данным Ассоциации потребительских товаров здравоохранения США, розничные продажи безрецептурных ЛС удвоились в период с 2008 по 2018 г. с 16,8 млрд долл. США до 35,2 млрд долл. США. Кроме того, компания по интеллектуальному анализу данных и анализу информации «Variant Market Research», базирующаяся в Индии, подсчитала, что универсальный внебиржевой рынок, как ожидается, вырастет со 125 млрд долл. США в 2016 г. до 273 млрд долл. США к 2024 г. Параллельно Федеральное министерство окружающей среды Германии сообщило, что фармацевтические компании как в промышленно развитых, так и в развивающихся странах производят различные синтетические химические вещества со скоростью 100 000 тонн в год, но из этого количества используется лишь часть, в то время как большая часть в конечном итоге будет не использована и/или истечёт срок годности, что приведёт к значительному объёму фармацевтических отходов [2].

В России фармацевтический рынок является одной из быстро развивающихся отраслей. Объём фармацевтического рынка в России динамично растёт, и если в 2012 г. этот показатель составлял 922 млрд руб., то к 2019 г. вырос до 1843 млрд руб.¹ Основу фармацевтического рынка России составляют дженерики: 85% от общего объёма проданных упаковок ЛС и 60% от объёма продаж. На долю жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов приходится около 49% общего стоимостного объёма рынка и 51% общего числа проданных упаковок [3].

По мере роста фармацевтического рынка и увеличения потребления увеличивается выброс фармацевтических препаратов и их метаболитов в окружающую среду, в том числе в воду, из-за ненадлежащего обращения с ними, обработки и утилизации. Поскольку ЛС представляют потенциальную угрозу создания многочисленных нежелательных последствий, которые могут быть связаны со здоровьем человека и окружающей средой, их использование должно быть очень осторожным [4].

Законодательство в области утилизации и взгляд на проблему лекарственного загрязнения окружающей среды в разных странах отличается, но общим для всех является цель — минимизация выбросов в окружающую среду и рациональный подход при утилизации [5]. Стратегии, рекомендуемые для решения этих проблем, включают просвещение широкой общественности о проблеме лекарственного загрязнения и соответствующих рациональных методах утилизации [4]. Большинство существующих нормативных документов регулируют создание отдельных пунктов сбора и надлежащую утилизацию ЛС. Странами с более пунктуальным законодательным подходом являются Австралия и Канада, где действуют нормативные акты регионального масштаба и программы раздельного сбора [5]. В Австралии запущен национальный проект по возврату нежелательных медикаментов «RUM — Return Unwanted Medicine». Проект был создан в 1998 г. и финансируется Министерством здравоохранения Австралии в качестве инициативы по рациональному использованию медикаментов. В рамках проекта в аптеках установлены специальные контейнеры для сбора ненужных и просроченных ЛС от населения. Они передаются в оптовые организации фармацевтических товаров для дальнейшей их рациональной утилизации. В период с июля 2000 г. по май 2018 г. австралийские фармацевты собрали 8683,1 т ненужных и просроченных ЛС с ростом от 19,6 до 66,4 т в месяц.

В Канаде фармацевтические организации, включая производителей, обязаны принимать от потребителей ненужные и просроченные ЛС для дальнейшей переработки или утилизации ЛС и их упаковок.

Одним из факторов, влияющих на растущий объём медицинских отходов, является поведение потребителей, например приобретение препаратов

на будущее «на всякий случай» и самостоятельное корректирование назначенной схемы лечения. Врачи и фармацевты играют важную роль в информировании общественности о методах безопасной утилизации ЛС [5].

Материалы и методы

В статье приведён краткий обзор отечественных и иностранных источников литературы, выбранных в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, CyberLeninka, eLibrary. Основными методами являлись изучение, обобщение результатов и сравнительный анализ. Главным образом, авторами были рассмотрены исследования, оценивающие последствия лекарственного загрязнения гидросферы и обитающей в ней фауны.

Результаты и обсуждение

Несмотря на растущее количество свидетельств негативного воздействия лекарственного загрязнения на экологию и здоровье человека, мало что известно о глобальном распространении ЛС в окружающей среде. В 2021 г. командой европейских учёных было проведено глобальное исследование фармацевтического загрязнения рек мира. В исследование были включены 258 мировых рек в 137 географических регионах. Образцы были получены из 1052 объектов в 104 странах и проанализированы на наличие 61 фармацевтической субстанции. Самые высокие кумулятивные концентрации активных фармацевтических субстанций наблюдались в странах Африки к югу от Сахары, Южной Азии и Южной Америки. Наиболее загрязнённые участки находились в странах с низким и средним уровнем дохода и были связаны с районами с неразвитой инфраструктурой по обращению со сточными водами и отходами фармацевтического производства. Наиболее часто выявляемыми активными фармацевтическими субстанциями оказались карбамазепин, метформин и кофеин (соединение, также возникающее в результате образа жизни), которые были обнаружены более чем в половине контролируемых участков. Обнаруженные концентрации активных фармацевтических ингредиентов в 25,7% мест отбора проб превышали концентрации, считающиеся безопасными для водных организмов. Наиболее загрязнённые пробы были взяты преимущественно в странах Африки (Эфиопия, Тунис, Демократическая Республика Конго, Кения, Нигерия) и Азии (Пакистан, Индия, Армения, Палестина, Китай). Загрязнителями с самыми высокими концентрациями были парацетамол, кофеин, метформин, фексофенадин, сульфаметоксазол, метронидазол и габапентин. Самые высокие концентрации парацетамола (227 мкг/л) были обнаружены в месте отбора проб на Рио-Секе в Ла-Пасе, Боливия [6].

В Канаде в образцах очищенной питьевой воды было обнаружено до 20 фармакологически активных соединений. Присутствие фармацевтических активных веществ в питьевой воде поднимает важные вопросы относительно риска для здоровья че-

¹ По данным маркетингового агентства «DSM Group». URL: https://dsm.ru/docs/analytics/february_2019_pharmacy_analysis.pdf

ловека, создаваемого их потенциальным появлением в источниках питьевой воды [7].

С декабря 2019 г. весь мир столкнулся со сложным периодом в связи со вспышкой COVID-19. Наряду с угрозой для человека ещё одной существенной проблемой является воздействие последствий коронавирусной инфекции на окружающую среду. Во многих исследованиях сообщалось о значительном снижении уровня загрязнения воздуха, воды и экосистемы в целом за счёт ограничительных мер на деятельность человека и промышленности. Но следует иметь в виду, что в связи с пандемией увеличился и рост потребления медикаментов и средств гигиены. Наблюдался резкий скачок потребления нестероидных противовоспалительных (НПВП) и жаропонижающих средств для лечения и профилактики COVID-19, что может повысить риски загрязнения окружающей среды. Поскольку процессы очистки, используемые на очистных сооружениях, не предназначены для удаления лекарственных веществ и средств гигиены, такие отходы могут легко попасть в питьевую воду.

В Китае в городе Ухань было проведено исследование водных объектов на наличие остатков ЛС. Были взяты пробы из 19 участков, включая 6 озёр, реки в пределах 1—2 км от канализационных выходов. Были проведены 2 отбора проб — в июне и октябре 2020 г. Азитромицин и рибавирин имели более высокую частоту обнаружения и более высокие концентрации в водной среде Ухани, чем сообщалось ранее. Возможно, это связано с тем, что в Китае множество противовирусных и антибактериальных препаратов считаются безрецептурными. Оценка экологического риска показала, что рибавирин и глюкокортикоиды представляют низкий или незначительный риск, но 6 антибиотиков (сульфаметоксазол, сульфамонетоксин, офлоксацин, азитромицин, эритромицин и кларитромицин) представляют средний или высокий риск загрязнения водной среды Ухани. Сульфаметоксазол и азитромицин были классифицированы как приоритетные загрязнители в соответствии с оптимизированной оценкой риска [8].

В исследовании ксенобиотического и лекарственного загрязнения источников водоснабжения Москвы, проводимого в 2009—2013 гг. были обнаружены лекарственные вещества с антибактериальной активностью, такие как ампициллин, тетрациклин, уротропин, ципрофлоксацин, в концентрациях от микрограмма до нанограмма на литр [9].

Последствия лекарственного загрязнения

Последние усовершенствования в аналитических технологиях позволили обнаруживать и количественно оценивать фармацевтические препараты в экологических системах, включая поверхностные воды и почву [10].

Препараты из группы эстрогенов 17 β -эстрадиол (E2), синтетический эстроген 17 α -этинилэстрадиол (EE2) и НПВП диклофенак считаются часто встречающимися и способными оказывать негативное воздействие на окружающую среду. Имеются убедительные доказательства, подтверждающие феминизацию самцов рыб вследствие выброса воды из очистных сооружений в реки соединений, состоящих из 17 β -эстрадиола и 17 α -этинилэстрадиола, которые входят в состав противозачаточных таблеток и заместительной гормональной терапии. Группой исследователей, поддерживаемой Королевским обществом, было спрогнозировано умеренное увеличение концентраций эстрогенов в водных объектах Великобритании за период до 2050 г. [11]. Неблагоприятное воздействие на окружающую среду может оказывать и загрязнение НПВП. В 2010 г. в Индии было установлено снижение численности стервятников вследствие отравления диклофенаком. Результаты экспертизы показали, что в организм птиц диклофенак попал при поедании мертвых млекопитающих, которые были подвергнуты лечению этим препаратом и за счёт особенностей метаболизма погибали от почечной недостаточности. В связи с угрозой исчезновения популяции стервятников были предложены безопасные альтернативы препарата, а также запрет продажи диклофенака для ветеринарного использования. Следовательно, есть признаки того, что находящиеся под угрозой исчезновения популяции стервятников начинают восстанавливаться, хотя их численность остается очень низкой (менее 1% от предыдущих уровней) в Южной Азии. Тем не менее остатки диклофенака и других потенциально токсичных НПВП ещё обнаруживаются у мёртвых стервятников — связано это с особенностями метаболизма у этих животных [12]. Диклофенак выводится из организма в неизменённом виде (до 1%) или в виде метаболитов, включая два фармакологически активных ингредиента [13]; 60—70% дозы препарата выводится с мочой и 30% — с калом, таким образом диклофенак попадает в сточные воды и далее в водные экосистемы [14]. Ряд мониторинговых исследований выявил наличие различных НПВП в пресноводных экосистемах в диапазоне концентраций от микрограмма до нанограмма на литр. Диклофенак был обнаружен в поверхностных водах, подземных водах и/или водопроводной или питьевой воде в 50 странах со средней глобальной и максимальной измеренными концентрациями в окружающей среде 0,032 и 18,74 мкг/л [15]. Диклофенак может взаимодействовать, особенно на станциях очистки сточных вод, с другими неорганическими загрязнителями в окружающей среде, такими как металлы, органические загрязнители и даже метаболиты самого диклофенака. Этот процесс может привести к созданию новых потенциальных загрязнителей [16].

Острая и хроническая токсичность диклофенака исследовались по отношению к пресноводным беспозвоночным: коловратка, ракообразные (*D. magna*, *Moina macroscopa*), двусторчатый моллюск (*Dreissena polymorpha*) и др. Так, в концентрации 2,00 мг/л диклофенак при длительности воздействия 21 день вызывал гибель 50% рачков *D. magna* и способствовал значительному снижению яйценоскости при самых низких концентрациях воздействия 0,50 мг/л [15].

Неблагоприятные эффекты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) на физиологию и нервную систему особенно хорошо изучены у рыб. Многочисленные исследования показали, что рыбы, подвергающиеся воздействию широкого спектра экологически значимых концентраций СИОЗС или других антидепрессантов, демонстрируют существенные физиологические и неврологические изменения в зависимости от пола и дозы. Наблюдаемые эффекты антидепрессантов у рыб включают изменения в поведении (например, брачное поведение, избегание хищников, беспокойство и агрессию); существенные отклонения в развитии и физиологические нарушения; изменения в половом отборе, росте и количестве сперматозоидов, увеличение смертности.

Длительное воздействие трициклических антидепрессантов (ТЦА), а именно амитриптилина, нортриптилина и кломипрамина, в водных объектах привело к значительному увеличению смертности, задержке развития, морфологическим аномалиям и патологическим изменениям в головном мозге, сердце и почках рыб из семейства карповых (*C. carpio*). Следовательно, экологически значимые концентрации ТЦА могут нанести вред рыбам на ранних этапах их жизни [17].

Согласно исследованиям, проводимым Портсмутским университетом, ракообразные, в том числе креветки, подверженные воздействию флуоксетином, склонны плыть не от источника света, а к нему, примерно в 5 раз чаще. Подобное поведение делает их более уязвимыми перед такими хищниками, как рыбы или птицы, что может оказывать неблагоприятное воздействие на популяцию креветок [18].

Данные о воздействии фармацевтического загрязнения на морскую воду ограничены, несмотря на то что морская вода является конечной точкой для сточных вод. Риск воздействия фармацевтического загрязнения на наземную экосистему менее изучен, чем на водную. Также предложено изучение загрязнения окружающей среды с помощью перемещения диких птиц и млекопитающих. Учёные разрабатывают порядок проведения «мониторинга дикой природы» для того, чтобы отследить временные и пространственные изменения окружающей среды за счет воздействия лекарственных веществ. На сегодняшний день существует схема мониторинга хищных птиц [9].

Заключение

С увеличением объёма фармацевтического рынка растёт и степень загрязнения окружающей среды ЛС, что может привести к различным нежелательным последствиям, описанным выше. Необходим контроль за рациональным применением ЛС, надлежащей утилизацией медицинских отходов, а также глобальный мониторинг окружающей среды на содержание ЛС. В России на сегодняшний день нет единого документа, регулирующего лекарственное загрязнение окружающей среды, и не ведётся контроль за содержанием ЛС в водных объектах. С учё-

том проводимых исследований можно сделать вывод о необходимости совершенствования законодательства в области рационального применения и минимизации лекарственного загрязнения. Одной из эффективных мер по минимизации лекарственного загрязнения является программа возврата неиспользуемых и просроченных ЛС у населения, подобный проект активно внедрён в Канаде, Австралии и в странах ЕС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peña G., Israel O. Pharmaceuticals market, consumption trends and disease incidence are not driving the pharmaceutical research on water and wastewater. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(5): 2532. doi: 10.3390/ijerph18052532
2. Alnahas F., Yeboah P., Fliedel L. et al. Expired medication: societal, regulatory and ethical aspects of a wasted opportunity. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(3): 787. doi: 10.3390/ijerph17030787
3. Овод А. И. Особенности российского фармацевтического рынка. *Азимут научных исследований: экономика и управление*. 2021; 10(1): 237—239.
4. Kelly F., McMillan S., Spinks J. et al. You don't throw these things out: an exploration of medicines retention and disposal practices in Australian homes. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 1026. doi: 10.1186/s12889-018-5753-6
5. Barnett-Itzhaki Z., Berman T., Grotto I., Schwartzberg E. Household medical waste disposal policy in Israel. *Isr. J. Health Policy Res*. 2016; 5: 48. doi: 10.1186/s13584-016-0108-1
6. Wilkinson J. L., Boxall A. B. A., Kolpin D. W. et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2022; 119(8): e2113947119. doi: 10.1073/pnas.2113947119
7. Khan U., Nicell J. Human health relevance of pharmaceutically active compounds in drinking water. *AAPS J*. 2015; 17(3): 558—585. doi: 10.1208/s12248-015-9729-5
8. Kumari M., Kumar A. Can pharmaceutical drugs used to treat COVID-19 infection leads to human health risk? A hypothetical study to identify potential risk. *Sci. Total Environ*. 2021; 778: 146303. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146303
9. Баренбойм М., Чиганова М. А., Березовская И. В. Особенности загрязнения поверхностных водных объектов компонентами лекарственных средств. *Водное хозяйство России*. 2014; (3): 131—141.
10. Franco A., Price O. R., Marshall S. et al. Toward refined environmental scenarios for ecological risk assessment of down-the-drain chemicals in freshwater environments. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 2017; 13(2): 233—248. doi: 10.1002/ieam.1801
11. Laurenson J. P., Bloom R. A., Page S., Sadrieh N. Ethinyl estradiol and other human pharmaceutical estrogens in the aquatic environment: a review of recent risk assessment data. *AAPS J*. 2014; 16(2): 299—310. doi: 10.1208/s12248-014-9561-3
12. Lübbert C., Baars C., Dayakar A. et al. Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens. *Infection*. 2017; 45(4): 479—491. doi: 10.1007/s15010-017-1007-2
13. Todd P. A., Sorkin E. M. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1988; 35(3): 244—285. doi: 10.2165/00003495-198835030-00004
14. Davies N. M., Anderson K. E. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin. Pharmacokinet.* 1997; 33(3): 184—213. doi: 10.2165/00003088-199733030-00003
15. Parolini M. Toxicity of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: a review. *Sci. Total Environ*. 2020; 740: 140043. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140043
16. Wiczerzak M., Kudlak B., Namieśnik J. Impact of selected drugs and their binary mixtures on the germination of *Sorghum bicolor* (sorgo) seeds. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2018; 25(19): 18717—18727. doi: 10.1007/s11356-018-2049-4
17. Guler Y., Ford A. T. Anti-depressants make amphipods see the light. *Aquat. Toxicol.* 2010; 99(3): 397—404. doi: 10.1016/j.aquatox.2010.05.019

18. Celander M. C. Cocktail effects on biomarker responses in fish. *Aquat. Toxicol.* 2011; 105(3—4): 72—77. doi: 10.1016/j.aquatox.2011.06.002

REFERENCES

1. Peña G., Israel O. Pharmaceuticals market, consumption trends and disease incidence are not driving the pharmaceutical research on water and wastewater. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(5): 2532. doi: 10.3390/ijerph18052532
2. Alnahas F., Yeboah P., Fliedell L. et al. Expired medication: societal, regulatory and ethical aspects of a wasted opportunity. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(3): 787. doi: 10.3390/ijerph17030787
3. Ovod A. I. Features of the Russian pharmaceutical market. *Azimuth of scientific research: economics and management.* 2021; 10(1): 237—239. (In Russ.)
4. Kelly F., McMillan S., Spinks J. et al. You don't throw these things out: an exploration of medicines retention and disposal practices in Australian homes. *BMC Public Health.* 2018; 18(1): 1026. doi: 10.1186/s12889-018-5753-6
5. Barnett-Itzhaki Z., Berman T., Grotto I., Schwartzberg E. Household medical waste disposal policy in Israel. *Isr. J. Health Policy Res.* 2016; 5: 48. doi: 10.1186/s13584-016-0108-1
6. Wilkinson J. L., Boxall A. B. A., Kolpin D. W. et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2022; 119(8): e2113947119. doi: 10.1073/pnas.2113947119
7. Khan U., Nicell J. Human health relevance of pharmaceutically active compounds in drinking water. *AAPS J.* 2015; 17(3): 558—585. doi: 10.1208/s12248-015-9729-5
8. Kumari M., Kumar A. Can pharmaceutical drugs used to treat COVID-19 infection leads to human health risk? A hypothetical study to identify potential risk. *Sci. Total Environ.* 2021; 778: 146303. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146303
9. Barenboym M., Chiganova M. A., Berezovskaya I. V. Peculiarities of pollution of surface water bodies by the components of medicines. *Water Industry in Russia.* 2014; (3): 131—141. (In Russ.)
10. Franco A., Price O. R., Marshall S. et al. Toward refined environmental scenarios for ecological risk assessment of down-the-drain chemicals in freshwater environments. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 2017; 13(2): 233—248. doi: 10.1002/ieam.1801
11. Laurenson J. P., Bloom R. A., Page S., Sadrieh N. Ethinyl estradiol and other human pharmaceutical estrogens in the aquatic environment: a review of recent risk assessment data. *AAPS J.* 2014; 16(2): 299—310. doi: 10.1208/s12248-014-9561-3
12. Lübbert C., Baars C., Dayakar A. et al. Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens. *Infection.* 2017; 45(4): 479—491. doi: 10.1007/s15010-017-1007-2
13. Todd P. A., Sorkin E. M. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1988; 35(3): 244—285. doi: 10.2165/00003495-198835030-00004
14. Davies N. M., Anderson K. E. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin. Pharmacokinet.* 1997; 33(3): 184—213. doi: 10.2165/00003088-199733030-00003
15. Parolini M. Toxicity of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: a review. *Sci. Total Environ.* 2020; 740: 140043. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140043
16. Wiczerzak M., Kudlak B., Namiesnik J. Impact of selected drugs and their binary mixtures on the germination of *Sorghum bicolor* (sorgo) seeds. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2018; 25(19): 18717—18727. doi: 10.1007/s11356-018-2049-4
17. Guler Y., Ford A. T. Anti-depressants make amphipods see the light. *Aquat. Toxicol.* 2010; 99(3): 397—404. doi: 10.1016/j.aquatox.2010.05.019
18. Celander M. C. Cocktail effects on biomarker responses in fish. *Aquat. Toxicol.* 2011; 105(3—4): 72—77. doi: 10.1016/j.aquatox.2011.06.002

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 05.07.2022; одобрена после рецензирования 20.07.2022; принята к публикации 20.02.2023. The article was submitted 05.07.2022; approved after reviewing 20.07.2022; accepted for publication 20.02.2023.