

А.Боксал¹, Б.Н.Аубакирова², Р.Р.Бейсенова², М.Р.Хантурин²

¹Йоркский университет, Великобритания,

²Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева, Астана
(E-mail: raihan_b_r@mail.ru)

Основные экологические характеристики лекарственных препаратов и их метаболитов

В статье описаны основные характеристики лекарственных средств и их метаболитов. Рассмотрены результаты существующих исследований и определены неблагоприятные последствия фармацевтических препаратов в окружающей среде, а именно их воздействие на живые организмы. Отмечено, что медикаменты ухудшают некоторые функции живых организмов. Отсюда можно сделать вывод, что изучение воздействия лекарственных средств и их метаболитов на живые организмы является актуальным.

Ключевые слова: окружающая среда, фармацевтические препараты, экотоксикология, метаболиты лекарственных препаратов, загрязнение водной экосистемы.

Лекарственные средства — это средства, которые состоят из фармакологически активных веществ и служат для профилактики, диагностики и лечения заболеваний. Лекарственные препараты, имея фармакологическую активность, обладают свойствами изменять функциональное состояние организма [1]. Как правило, в токсикологических исследованиях, прежде чем внести лекарственные препараты в медицинскую практику, их побочные эффекты на здоровье человека и животных тщательно исследуются. Тем не менее потенциальные экологические последствия фармацевтического производства и использования лекарственных средств лишь недавно стали темой научных интересов [2].

Метаболиты лекарственных препаратов — это полярные водорастворимые вещества, которые образуются вследствие физико-химических и биохимических процессов. В большинстве случаев метаболиты лекарственных препаратов не являются токсичными по сравнению с их первоначальными соединениями. Тем не менее некоторые метаболиты могут оказаться более активными, чем исходные лекарственные вещества, введенные в организм [3].

Первые данные о загрязнении окружающей среды фармацевтическими препаратами были обнаружены в 1970-е гг. Впервые медикаменты были найдены в сточных водах очистительного сооружения «Big Blue River» в Канзасе в 1976 г. Сравнительно мало внимания было уделено медицинским препаратам и их метаболитам в качестве потенциальных загрязнителей окружающей среды, потому что они представляют собой только малую долю техногенных загрязнителей (пестицидов, бытовых изделий и личной гигиены), присутствующих в окружающей среде. Кроме того, до сих пор не ясно, как эти химические вещества воздействуют на экосистемы. В конце XX в. было обнаружено, что даже небольшие отходы и метаболиты медицинских препаратов оказывают влияние на окружающую среду и организм, и их начали относить к ряду промышленных химикатов. В настоящее время лекарственные препараты и их метаболиты были обнаружены в сточных и грунтовых водах, в почве, растениях и тканях животных [4–6].

Лекарственные препараты и их метаболиты попадают в окружающую среду различными путями. Фармацевтические препараты с истекшим сроком хранения или препараты, которые были использованы не полностью, могут быть обнаружены на свалках, поскольку люди утилизируют их вместе с химическими отходами. Но в большинстве случаев выводимые из организма мочой и фекалиями человека медикаменты попадают в сточные воды, а затем на очистные сооружения. Очистные сооружения элиминируют органические компоненты, которые содержат белки, углеводы и липиды. Тем не менее данные сооружения не способны удалять метаболиты лекарственных препаратов, потому что медикаменты сами по себе являются биологически активными элементами в организме человека. Фармацевтические препараты могут быть устойчивыми во внешней среде, и они не всегда абсорбируются или разрушаются полностью в организме [4, 5]. В настоящее время нет очистных сооружений, которые направлены на удаление метаболитов фармацевтических препаратов или других нерегулируемых загрязнителей, таких как средства личной гигиены [7]. В рамках исследовательского

проекта ЕС «Rempharmawater» были обнаружены концентрации более 20 лекарственных веществ, принадлежащих к различным терапевтическим классам на очистных сооружениях Гётеборга. Было выявлено, что шесть фармацевтических средств (карбамазепин, диклофенак, клофибриновая кислота, офлоксацин, сульфаметоксазол и пропранолол), присутствующих в сточных водах, являются устойчивыми к абиотическим фотодеградациям. В особо большой концентрации был обнаружен ибупрофен, который является противовоспалительным и болеутоляющим средством и широко применяется в медицине. Его концентрация составляла 7 мг/л [8]. Более того, было установлено, что низкая летучесть многих медицинских препаратов дает возможность распространения препаратов не только через водные организмы, но и через пищевую цепочку [9].

Химические реакции метаболитов в водной экосистеме до сих пор не изучены полностью. Нужно учитывать, что медикаменты первоначально разрабатываются с высокой биологической активностью и, как правило, они имеют высокую устойчивость в окружающей среде. И поскольку во многих случаях они не поддаются биологическому разложению, даже низкая концентрация лекарственных компонентов и их метаболитов может аккумулироваться в организме [10]. Помимо этого, есть большая вероятность, что медикаменты могут биоаккумулироваться и накапливаться в тканях животных [6].

Поскольку метаболиты медицинских препаратов встречаются в небольших количествах, их наличие в окружающей среде было доказано лишь недавно, по мере развития аналитических методов. В основном все медикаменты и их метаболиты водорастворимы, и невозможно определить такие соединения с помощью газовой хроматографии, которая, как правило, используется для определения загрязнителей водной среды [11].

Во всех странах на сегодняшний день идет интенсивное развитие фармацевтической продукции, и это увеличивает риск производства большого количества фальсифицированной, некачественной, просроченной продукции. Более того, могут возникать риски по несоблюдению или нарушению условий хранения и несоответствию оборудования большинства медицинских предприятий современным требованиям экологической безопасности. Согласно мнению экспертов, медицинские препараты, полученные путем химического синтеза, являются такими же поллютантами окружающей среды, как и промышленные отходы. В результате это приводит к скоплению отходов фармацевтического производства. В отличие от известных токсичных загрязнителей окружающей среды, таких как тяжелые металлы и пестициды, лекарственные препараты специализированы для индивидуального применения, и их попадание в окружающую среду не имеет географических, климатических и других ограничений. Они непрерывно поступают в окружающую среду на протяжении всей жизни человека, в то время как другие поллютанты применяются эпизодично [12].

На сегодняшний день идет интенсивное загрязнение Земли медицинскими препаратами. В исследованиях недавних лет было найдено более 150 медицинских и ветеринарных фармацевтических препаратов во многих экосистемах земного шара, и даже в таких далеких местностях, как Арктика. Согласно данным Геологической службы США, 80 % поверхностных вод и около 25 % грунтовых вод в США загрязнены лекарственными препаратами [13]. Эти фармацевтические препараты являются представителями различных терапевтических классов, таких как анальгетики, бета-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата (SSRI), фибраты, противоэпилептические средства и стероиды. С эколого-гигиенической точки зрения антибиотики, препараты с цитотоксическим и гормономодулирующим действием являются наиболее неблагоприятными для экосистемы [4, 12].

В 2002 г. Клеверс провел исследования экотоксикологического потенциала рецептурных препаратов к водным организмам. Для эксперимента он использовал такие фармацевтические препараты, как клофибриновая кислота, карбамазепин, ибупрофен, диклофенак, напроксен, каптоприл, метформин, пропранолол и метопролол. В качестве объекта были использованы такие водные микроорганизмы, как кладоцеры *Daphnia magna*, зеленые водоросли *Desmodesmus subspicatus* и макрофиты *Lemna minor*. По методу острой иммобилизации было определено воздействие медикаментов к *Daphnia magna* и в результате иммобилизация наблюдалась уже в течение 24 и 48 часов. При проведении теста было обнаружено, что большинство препаратов подавляют рост водорослей *Desmodesmus subspicatus* и макрофитов *Lemna minor*. Макрофиты *Lemna minor* оказались более чувствительными к лекарственным препаратам. Также в ходе эксперимента был проведен тест на воздействие комбинации нескольких препаратов на водные микроорганизмы. В результате комбинация медикаментов показала более сильное воздействие, чем ожидалось при воздействии препаратов по отдельности [14].

Геологическая служба США провела мониторинг в трех объектах штата Колорадо в 2003 г. Эксперты оценивали наличие и распределение лекарственных средств в почве, орошаемой очищенной водой городских очистных сооружений. Каждый месяц проводился отбор проб грунта до, во время и после поливного сезона. Затем ученые протестировали грунты на наличие 19 фармацевтических препаратов. В дополнение к этим исследованиям для оценки поглощения лекарственных препаратов сточными водами проанализированы образцы мелиорированных сточных вод, используемых для орошения. В составе образцов почв, собранных до поливного сезона, были обнаружены эритромицин (антибиотик), карбамазепин (препарат, используемый для профилактики и контроля судорог), флуоксетин (антидепрессант) и димедрол (антигистаминный препарат). Вероятнее всего, данные медикаменты сохранились в почве еще от орошения предыдущего года. В ходе исследования некоторые лекарственные препараты, обнаруженные в грунтах, увеличивались в концентрации, и это предполагает, что почва имеет способность абсорбировать фармацевтические препараты. Многие лекарственные препараты транспортировали через почву на большую глубину. На протяжении всего исследования концентрация взвешенных лекарственных препаратов была низкой (от 0,02 до 15 мг/кг сухой почвы). Результаты данного исследования показывают, что использование очищенных вод может привести к присутствию и накоплению лекарственных средств в почве [15]. В питьевой воде окрестностей Берлина были обнаружены антибиотики, психотропные и противозачаточные медицинские препараты. Поверхностные воды Германии содержат примерно 2 мг/литр эстрогена 17 alpha-Ethinylestradiol. Дело в том, что 0,5 мг/литр этого вещества в воде в течение 6 месяцев преобразует рыб-самцов в самок и снижает репродуктивность на 90 %. Была установлена корреляционная связь между эстрогенами в питьевой воде и снижением сексуального влечения у мужчин, а также повышением заболеваний раком яичек [16]. Более того, отходы лекарственных препаратов оказывают негативные последствия на дикую природу. Они способны нарушить репродуктивную способность молодого поколения и даже воспроизводить неприспособленное к жизни потомство [13].

До настоящего времени были проведены исследования по влиянию медицинских препаратов на окружающую среду. В литературе нет данных о влиянии медикаментов на живые организмы после их попадания в окружающую среду. Однако быстрое развитие фармацевтической промышленности увеличило рост отходов медицинских препаратов. В большинстве развитых стран проблема переработки отходов фармацевтической отрасли является актуальной [12].

Был проведен эксперимент, где исследовали воздействие синтетических стероидов 17 α -этинилэстрадиола и 17 α -метилтестостерона (МТ) в пресной воде на развитие импосекса у улиток *Marisa cornuarietis*. Установлено, что даже при концентрациях 0,25 μ г/л МТ стероида происходит интенсивная индукция импосекса у улиток уже в течение 4 недель. Этинилэстрадиол также вызывает развитие импосекса у улиток при высоких концентрациях (0,25–1 μ г/л). Более того, данные стероиды образуют зародышевые клетки в мужских и женских половых железах [13, 17].

Большой интерес вызывает воздействие антибактериальных агентов на популяцию микроорганизмов в сточных водах. Было выявлено, что антибиотики влияют на сообщество микроорганизмов в сточных водах. Подавление роста бактерий сточных вод может серьезно повлиять на ухудшение состояния органического вещества. При добавлении антибиотиков (в концентрациях, которые встречаются в сточных водах больниц) в очистные сооружения сточных вод наблюдалось уменьшение числа бактерий вместе с изменениями в численности популяций микроорганизмов [18].

Согласно исследованиям ученых Университета Гетеборг в Швеции, клотримазол (лекарственное вещество, которое применяется для лечения грибковых инфекций) загрязняет экосистему океана. Для эксперимента были использованы сообщества естественных микроводорослей — перифитон, и они подвергались различным концентрациям клотримазола в течение 4 дней. В результате исследования было обнаружено, что клотримазол нарушает метаболизм водорослей, которые находятся в нижней части пищевой цепи в океане. Дело в том, что одноклеточные микроводоросли являются фундаментальной основой пищевой цепи океана, и использование клотримазола может повлиять на всю экосистему океана [19].

Случай негативного влияния фармацевтических препаратов был зарегистрирован в странах Южной Азии. В этих странах численность популяции стервятников *Gyps bengalensis*, *Gyps indicus*, *Gyps tenuirostris* и *Sarcogyps calvus* резко сократилась в 2000–2007 гг. Причиной вымирания данной популяции стал фармацевтический препарат диклофенак — нестероидный противовоспалительный препарат из группы производных уксусной кислоты. Лекарственные формы этого препарата в виде натриевой соли разработаны в 1966 г. Данный медикамент используется во многих сферах медицины,

в том числе в ветеринарии. В данном случае из-за дешевизны в производстве диклофенак использовался для лечения опухолей и травм крупного рогатого скота. После внедрения данного препарата через определенное время в печени скота было обнаружено до 0,3 мг диклофенака. Птицы питались тушами этого крупного рогатого скота и накапливали в своем организме до 0,1 мг диклофенака на каждый килограмм веса. В результате более 90 % численности популяции стервятников сократилась, и это привело к увеличению численности популяции диких собак, что ухудшило контроль над распространением бешенства в странах Азии [20–22].

В период с 2000 по 2004 гг. были проведены исследования видов *Gyps bengalensis* и *Gyps indicus*, где были обнаружены остатки диклофенака. Более того, в результате исследования у 72 % птиц была обнаружена обширная висцеральная подагра, концентрация диклофенака у них составляла 0,004–0,16 мкг/г [23]. Позже было проведено новое исследование токсичности диклофенака у стервятников. В данном эксперименте диклофенак был введен стервятникам видов *Gyps africanus* и *Gyps fulvus* перорально (в дозах 2,5 и 0,25 мг/кг), а также птиц кормили тканями козлов (*Capra aegagrus hircus*) или буйволов (*Bubalus bubalis*), которые были обработаны диклофенаком за несколько часов до убоя. В результате в течение 24 часов после воздействия препарата у нескольких птиц были выявлены вялость и изнеможение шеи, и эти признаки токсичности увеличивались в интенсивности. Все виды стервятников *Gyps africanus* и *Gyps fulvus*, которые подвергались воздействию диклофенака, погибли в течение двух дней. Вскрытие показало обширную висцеральную подагру у всех исследуемых птиц. При гистологическом исследовании выявлены существенные повреждения в почках, печени и селезенке с обширными кристалльными осадениями мочевой кислоты [24]. Таким образом, было установлено, что диклофенак вызывает у стервятников острую почечную недостаточность, лишает их способности к репродукции. Иммунная система стервятников не была в состоянии бороться с препаратом, что привело к внутреннему кровотечению, и птицы умирали. В настоящее время диклофенак уже снят с производства в Индии. Однако ученые работают над тем, чтобы полностью остановить применение диклофенака, поскольку этот медикамент для стервятников абсолютно токсичен и может привести к смерти в течение 10 дней [20–22].

Другим примером неблагоприятного воздействия медицинского препарата на организм может служить случай, выявленный в сточных водах Англии. Было определено, что этинилэстрадиол играет большую роль в феминизации самцов рыб. Рыбы-интерсексуалы (феминизированные самцы) впервые были обнаружены случайным образом в лагунах юго-восточной Англии в 1976 г. Затем были проведены комплексные полевые исследования, которые показали, что интерсексуальные рыбы широко распространены в британских реках. Анализ сточных вод определил, что стероидные эстрогены были причинами возникновения основных эстрогенных химических веществ в сточных водах, и именно это стало причиной феминизации рыб. Кроме того, было обнаружено, что сточные воды содержат ряд различных стероидных эстрогенов, как природных (например, эстрадиол), так и синтетических (этинилэстрадиол). В различных странах мира такие результаты были обнаружены во многих сточных водах [4].

С целью исследования воздействия этинилэстрадиола на рыб данный препарат в концентрации 5 нг/л был добавлен в озера, находящиеся в Онтарио в Канаде. В результате данного воздействия у самцов рыб гольян было замечено нарушение в развитии половых желез, и вместо сперматозоидов в них начали формироваться незрелые яйцеклетки. В том году сезон спаривания оказался бедственным, и популяция гольяна была полностью уничтожена [13].

Большое количество других лабораторных исследований, в которых были использованы различные концентрации этинилэстрадиола у водных организмов, показало, что многие водные организмы чрезвычайно чувствительны к данному препарату. Таким образом, очевидно, что этинилэстрадиол оказывает сильное негативное воздействие на рыб. Гораздо менее очевидно, что концентрация этого медикамента была определена в реках по всему миру. Ведь до сих пор мало изучены последствия влияния различных концентраций препарата в реках у рыб [4].

Экспериментальные исследования показывают, что смесь медицинских препаратов, пестицидов и химических микроэлементов в окружающей среде действует синергически и неблагоприятно сказывается на дикой природе. Ученые попытались воспроизвести эффекты этих смесей, изучая воздействие комбинаций соединений, которые обычно встречаются вместе в среде. В качестве примера можно привести воздействие антидепрессантов, флуоксетина и гербицидных кислот. Результаты исследования показали, что низкая концентрация флуоксетина не вызывает никакого негативного эф-

фекта на дафнии. Низкая концентрация гербицидных кислот также не имеет никакого негативного эффекта, тем не менее их сочетание убивает большую половину популяции дафний [13].

В Казахстане зарегистрировано более 7000 лекарственных препаратов, однако фармацевтические препараты здесь не рассматриваются как загрязнители окружающей среды и не регулируются природоохранными органами. Поэтому на сегодня очень важно изучить влияние производных лекарственных веществ на различные организмы в филогенезе — от дафнии до мелких млекопитающих, для которых отходы фармацевтической промышленности являются токсичными, а также рассматривать вопрос об очистке сточных вод от фармацевтической продукции. Недавно компания Envigo-Chemie разработала метод очистки сточных вод от медицинских препаратов. Как показали результаты исследования, озонирование является самым надежным и эффективным способом полного разложения биологически активных веществ в сточных водах [25].

Разработка и использование лекарственных препаратов играют ключевую роль в обеспечении здоровья и благополучия общества. Однако необходимо соблюдать требование снижения воздействия фармацевтических ингредиентов на окружающую среду. Важно изучить пути создания экологически безопасных фармацевтических препаратов. Не исключено, что данный процесс может дать положительные экономические результаты в здравоохранении в целом [26].

Список литературы

- 1 О лекарственных средствах. — Ведомство Парламента Республики Казахстан, 2004.
- 2 Boxall A. The environmental side effects of medication // European Molecular Biology Organization. — 2004. — Vol. 5, No. 12. — P. 1110–1116.
- 3 Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Универсум Паблишинг, 1997.
- 4 Sumpter J. Pharmaceuticals in the Environment: Moving from a Problem to a Solution // Green and Sustainable Pharmacy. — Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. — P. 11–22.
- 5 Williams R. Human Pharmaceuticals: Assessing the impacts on aquatic ecosystems. — USA: SETAC, 2005.
- 6 Daigle J. Acute responses of freshwater and marine species to ethinyl estradiol and fluoxetine: MSc Thesis. — USA: Louisiana State University, 2010.
- 7 Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs): Frequently Asked Questions // United States Environmental Protection Agency, 2014. [ЭП]: www.epa.gov/ppcp/faq.html.
- 8 Andreozzi R., Marotta R., Nicklas P. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment // Chemosphere. — 2003. — Vol. 50, No. 10. — P. 1319–1330.
- 9 Fent K., Weston A., Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals // Aquatic Toxicology. — 2005. — Vol. 76. — P. 122–159.
- 10 Kummerer K. Pharmaceuticals in the Environment: Sources, fate, effects and risks. Ed. 2. — Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004.
- 11 Daughton C., Ternes T. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? // Environmental Health Perspectives. — 1999. — Vol. 6, No. 107. — P. 907–938.
- 12 Литвинова Н. Экологический потенциал инновационного производства фитопрепаратов // Health Medix. — 2009. Vol. 7, No. 63. — P. 28–30.
- 13 Shah S. As Pharmaceutical Use Soars, Drugs Taint Water and Wildlife // Environment. — 2010. — 360 p.
- 14 Cleuvers M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects // Toxicology Letters. — 2003. — Vol. 142. — P. 185–194.
- 15 Kinney C., Furlong E., Werner S., Cahill J. Presence and distribution of wastewater-derived pharmaceuticals in soil irrigated with reclaimed water // Environmental Toxicology and Chemistry. — 2006. — Vol. 25, No. 2. — P. 317–326.
- 16 Лившиц В. Лекарства как экологическая проблема. [ЭП]: <http://proza.ru/2013/02/27/1830>
- 17 Schulte-Oehlmann U., Oetken M., Bachmann J., Oehlmann J. Effects of Ethinylloestradiol and Methyltestosterone in Prosobranch Snails // Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks. — Berlin: Springer-Verlag, 2004. — P. 233–246.
- 18 Kummerer K. Antibiotics in the aquatic environment — A review — Part I // Chemosphere. — 2009. — Vol. 75. — P. 417–434.
- 19 Porsbring T., Blanck H., Tjellström H., Backhaus T. Toxicity of the pharmaceutical clotrimazole to marine microalgal communities // Aquatic Toxicology. — 2009. — Vol. 91, No. 3. — P. 203–211.
- 20 Алексеева В.А. Упрямство человека сказывается на дикой природе. [ЭП]: <http://positime.ru/upryamstvo-cheloveka-skazyvaetsya-na-dikoj-prirode/30704>.
- 21 Виноградов Д. Земля останется без птичьего пения. [ЭП]: <http://www.utro.ru/articles/2011/11/18/1011626.shtml>.
- 22 Склярченко С., Катцнер Т. Состояние популяций хищных птиц-падальщиков в Казахстане // Орнитологический вестник Казахстана и Средней Азии. — 2012. — № 1. — С. 178–184.

23 Shultz S., Baral H., Charman S., Cunningham A., Das D., Ghalsasi G. et al. Diclofenac poisoning is widespread in declining vulture populations across the Indian subcontinent // *Proceedings of the Royal Society*. — 2004. — P. 458.

24 Swan G., Cuthbert R., Quevedo M., Green R., Pain D., Bartels P. et al. Toxicity of diclofenac to Gyps vultures // *Biology Letters*. — 2006. — P. 279–282.

25 Билленкамп Э., Штауб Ю., Штудер М., Тюрк Й., Чеботаева М. Очистка сточных вод фармацевтической промышленности. [ЭП]: <http://www.enviro-chemie.ru/public/farm.htm>.

26 Apoteket A.B., MistraPharma, Stockholm County Council. A Healthy Future: Pharmaceuticals in a Sustainable Society (1st ed.). — Stockholm: Elanders Sverige AB, 2009. [ЭП]: http://e360.yale.edu/feature/as_pharmaceutical_use_soars_drugs_taint_water_and_wildlife/2263.

А.Боксал, Б.Н.Әубәкірова, Р.Р.Бейсенова, М.Р.Хантурин

Дәрі-дәрмектер және олардың туындыларының негізгі экологиялық сипаттамалары

Мақалада қоршаған ортада кездесетін дәрі-дәрмектер және олардың туындыларының сипаттамасы қарастырылды. Қазіргі кезге дейін зерттелген нәтижелерді қарастыра отырып, дәрі-дәрмектердің қоршаған ортадағы ағзаларға жағымсыз әсер ететіні және кейбір ағзалардың негізгі қызметтерін бұзатыны анықталды. Келтірілген деректерді негізге ала отырып, дәрі-дәрмектердің тірі ағзаларға әсерін зерттеуді жалғастыру қажет деп тұжырымдауға болады.

A.Boxall, B.N.Aubakirova, R.R.Beisenova, M.R.Khanturin

Key environmental features of pharmaceuticals and their metabolites

The present article describes main characteristics of pharmaceuticals and their metabolites. The author considered the results of existing research and defined the adverse effects of pharmaceuticals to living organisms. It was founded out that drugs can deteriorate some functions of living organisms. It can be concluded that it is important to conduct a study on toxicity of pharmaceuticals and their metabolites to living organisms.

References

- 1 *Statements of the Parliament of the Republic of Kazakhstan*, 2004
- 2 Boxall A. *European Molecular Biology Organization*, 2004, 5(12), p. 1110–1116.
- 3 Belousov Yu.B., Moiseyev V.S., Lepahin V.K. *Clinical pharmacology and pharmacotherapy*, 2nd ed., Moscow: The Universe Publishing, 1997.
- 4 Sumpter J. *Green and Sustainable Pharmacy*, Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010, p. 11–22.
- 5 Williams R. *Human Pharmaceuticals: Assessing the impacts on aquatic ecosystems*, USA: SETAC, 2005.
- 6 Daigle J. *Acute responses of freshwater and marine species to ethinyl estradiol and fluoxetine*: MSc Thesis, USA: Louisiana State University, 2010.
- 7 *United States Environmental Protection Agency*, www.epa.gov/ppcp/faq.html.
- 8 Andreozzi R., Marotta R., Nicklas P. *Chemosphere*, 2003, 50 (10), p. 1319–1330.
- 9 Fent K., Weston A., Caminada D. *Aquatic Toxicology*, 2005, 76, p. 122–159.
- 10 Kummerer K. *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, fate, effects and risks*, 2nd edition, Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004.
- 11 Daughton C., Ternes T. *Environmental Health Perspectives*, 1999, 6 (107), p. 907–938.
- 12 Litvinova N. *Health Medix*, 2009, 7(63), p. 28–30.
- 13 Shah S. *As Pharmaceutical Use Soars, Drugs Taint Water and Wildlife*, *Environment*, 2010, 360:
- 14 Cleuvers M. *Toxicology Letters*, 2003, 142, p. 185–194.
- 15 Kinney C., Furlong E., Werner S., Cahill J. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2006, — 25(2),— P. 317–326.
- 16 Livshits V. <http://proza.ru/2013/02/27/1830>
- 17 Schulte-Oehlmann U., Oetken M., Bachmann J., Oehlmann J. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks* (срп.). Berlin: Springer-Verlag. 2004, p. 233–246.
- 18 Kummerer K. *Chemosphere*, 2009, 75, p. 417–434.
- 19 Porsbring T., Blanck H., Tjellström H., Backhaus T. *Aquatic Toxicology*, 2009, 91 (3), p. 203–211.
- 20 Alekseeva V.A. *Stubbornness human impact on wildlife*, <http://positime.ru/upryamstvo-cheloveka-skazyvaetsya-na-dikoj-prirode/30704>.

- 21 Vinogradov D. (November 18, 2011). *Land will be without birdsong*. Accessed October 8, 2014., from Daily electronic newspaper — Morning, <http://www.utro.ru/articles/2011/11/18/1011626.shtml>.
- 22 Skliarenko S., Kattsner T. *Birdwatching Gazette of Kazakhstan and Central Asia*, 2012, 1, p. 178–184.
- 23 Shultz S., Baral H., Charman S., Cunningham A., Das D., Ghalsas G. et al. *Proceedings of the Royal Society*, 2004, p. 458.
- 24 Swan G., Cuthbert R., Quevedo M., Green R., Pain D., Bartels P. et al. *Biology Letters*, 2006, p. 279–282.
- 25 Billenkamp E., Staub J., Studer M., Turk J., Chebotaeva M. *Wastewater pharmaceutical industry*, <http://www.enviro-chemie.ru/public/farm.htm>.
- 26 Apoteket A.B., MistraPharma, Stockholm County Council. *A Healthy Future: Pharmaceuticals in a Sustainable Society*, 2009, 1st ed., Stockholm: Elanders Sverige AB, http://e360.yale.edu/feature/as_pharmaceutical_use_soars_drugs_taint_water_and_wildlife/2263/.

Репозиторий Қарғу