

АНТИБІОТИКИ В ҐРУНТІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ҐРУНТОВУ МІКРОБІОТУ

Я.Ф. Жукова¹, О.В. Дмитренко¹, С.С. Петрищенко¹,
Н.М. Литвиненко¹, А.М. Кирильчук¹, А.І. Павліченко²

¹ Державна установа «Інститут охорони ґрунтів України» (м. Київ, Україна)

e-mail: yaroslava.f.zhukova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2755-5431

e-mail: ecolab23071964@ukr.net; ORCID: 0000-0002-6945-7637

e-mail: sergijps@ukr.net

e-mail: n_lit@ukr.net

e-mail: angela.kyrylchuk@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3948-5810

² Національний науковий центр «Інститут землеробства НААН»

(сmt Чабани, Фастівський р-н, Київська обл., Україна)

e-mail: alladvd@ukr.net; ORCID: 0000-0001-6930-2312

Антибіотики є вирішальними чинниками у боротьбі з інфекційними захворюваннями впродовж останніх 50 років. У сільському господарстві їх широко застосовують під час лікування тварин, птахів та вирощуванні аквакультур, для запобігання псування кормів, як стимулятори росту та продуктивності домашньої худоби, при виробництві незамінних амінокислот як домішок у корми тощо. Наразі застосування антибіотиків у тваринництві набуло надмірного поширення через запобігання епідемії глобального масиштабу. Своєю чергою, потрапляння антибіотиків у воду та ґрунт, зокрема через органічні добрива, створює потенційну загрозу для цих середовищ. Так, у ґрунтових мікроорганізмах поширюється різноманіття генів резистентності до антибіотиків (ГРА), що є на сьогодні світовою проблемою у сфері охорони здоров'я. Вважають, що стійкість антибіотиків після потрапляння в ґрунт обумовлена переважно їх швидкістю розкладання та сорбцією до органічного ґрунтового матриксу. Широкий діапазон значень періоду напіврозпаду (DT50) цих сполук у ґрунтах свідчить, що їх стійкість, залежить від низки факторів: властивостей ґрунту, кліматичних умов (температура, кількість опадів, вологість), фізико-хімічних характеристик антибіотиків. Є дані, що антибіотики змінюють ферментативну активність ґрунтових мікроорганізмів, особливо вони впливають на здатність метаболізувати вуглець різного походження. Крім того, антибіотики не тільки впливають на загальну чисельність мікробіоти, а й на відносний вміст різних груп (грамнегативні та грампозитивні бактерії, гриби) у мікробних популяціях. Важливість досліджень ГРА ґрунтових мікроорганізмів у тому, що вони призвели до відкриття нових генів, які відповідають за стійкість бактерій до антибіотиків.

Ключові слова: абіотичні/біотичні процеси, ґрунтові бактерії, період напіврозпаду, резистентність, ферментативна активність.

ВСТУП

Антибіотики або за сучасною термінологією протимікробні препарати — це складні органічні молекули, які у своїй хімічній структурі мають різні функціональні групи. Вплив антибіотиків може бути спрямовано на інгібування синтезу білка, дихальних ферментів, пригнічення синтезу нуклеїнових кислот, порушення функ-

ціонування клітинної стінки, клітинної мембрани та роботи іонних каналів тощо [1]. За характером впливу на бактеріальну клітину антибіотики поділяють на дві групи: бактеріостатичні (бактерії залишаються живі, але не в змозі розмножуватися) та бактеріцидні (призводять до загибелі бактерій).

Максимальне споживання антибіотиків спостерігається в країнах, що розвиваються, при цьому тенденція до зменшення засто-

© Я.Ф. Жукова, О.В. Дмитренко, С.С. Петрищенко,
Н.М. Литвиненко, А.М. Кирильчук, А.І. Павліченко, 2021

сування антибіотиків намічається в Фінляндії, Люксембурзі, Норвегії та Швеції [2]. У 2000–2015 рр. такі країни, як США, Франція, Італія, Індія, Китай і Пакистан найбільше застосовували антибіотики у різних галузях порівняно з іншими країнами. Найпоширенішими групами антибіотиків у США і Європейському Союзі є пеніциліни, макроліди, цефалоспорини і фторхінолони [2].

У зв'язку з тим, що виробництво антибіотиків у світі зростає, а загальне глобальне використання становить від 100 000 до 200 000 т щороку, велике занепокоєння викликають випадки забруднення антибіотиками об'єктів навколишнього середовища [3; 4].

Низкою науковців доведено, що в організмах людей і тварин більшість антибіотиків повністю не засвоюються, великий відсоток використаних для них препаратів потрапляє у воду та ґрунт з побутовими стічними водами, з гноєм тваринного походження, мулом стічних вод, твердими біологічними відходами (багаті поживними речовинами органічні матеріали, отримані в результаті очищення стічних вод) під час зрошення та удобрювання сільськогосподарських угідь.

Концентрація залишків антибіотиків пеніцилінового ряду в гної, стічних водах, мулі, твердих біологічних відходах і ґрунті істотно варіюють від нанограм до мікрограм на мл, що пояснюється типом препарату і його метаболізмом в організмі тварин, тривалості лікування та часу відбору проб відносно періоду лікування.

У стічних водах найвищі виявлені концентрації мають тетрацикліни, які найчастіше зустрічаються в гної тварин [5].

Іншою групою антибіотиків зі значною концентрацією в гної є фторхінолони, сульфонаміди та тилозин, що належить до макролідних антибіотиків [6].

Тверді біологічні відходи, порівняно з гноєм, містять значно меншу кількість антибіотиків.

Найвищі концентрації зазвичай виявляють на полях, які обробляють гноєм, або де знаходиться худоба. До того ж, кон-

центрації окситетрацикліну та хлортетрацикліну в деяких сільськогосподарських угіддях можуть досягати надзвичайно високого рівня, в той час як концентрації ципрофлоксацину і норфлоксацину зазвичай значно нижчі.

Точне кількісне визначення антибіотиків та продуктів їх трансформації в ґрунті є надзвичайно важливим та потребує провідних аналітичних методів, таких як спектрофотометрія та високоефективна рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією (HPLC/MS) і відповідного обладнання.

Підвищена концентрація антибіотиків у ґрунті сприяє зростанню кількості стійких до антибіотиків бактерій, а це призводить до зміни чутливості до антибіотиків всієї мікробної популяції [7–9] (рис. 1).

Навіть дуже низькі концентрації антибіотиків у ґрунті (нижче мінімальної інгібіторної концентрації (МК)) створюють умови для генетичних змін бактеріальних геномів і передачі генів резистентності до антибіотиків (ГПА) та асоційованих мобільних генетичних елементів (МГЕ), таких як плазміди, транспозони та геномні острови, між мікробами й всередині їх популяцій [10].

Крім того, спільний відбір та експресія резистентних генів на мобільних генетичних елементах (МГЕ) можуть сприяти поширенню ГПА (ARG) навіть між віддалено спорідненими видами бактерій.

Автохтонні бактерії в ґрунті також можуть бути джерелом резистентних генів у навколишньому середовищі, ці гени здатні передаватися бактеріям, що знаходяться в людському організмі [11]. Такі гени, наприклад, гени стійкості до тетрацикліну, були виявлені в трьох різних ґрунтах, зібраних у Китаї в провінціях Юньнань, Сичуань та у Тибеті.

Крім селекції антибіотико-резистентних мікроорганізмів та поширення генів резистентності в ґрунтовому середовищі, антибіотики також впливають на кількість та генетичне різноманіття ґрунтових мікроорганізмів [12–14], загальну мікробну активність [15; 16], ферментативну актив-



Рис. 1. Перенесення генів стійкості до антибіотиків через ґрунтові мікроорганізми

ність [13–15], і на мінералізацію вуглецю разом із азотним циклом [20].

Метою цього огляду є аналіз трансформації антибіотиків у ґрунті; їх вплив на життєдіяльність мікробної спільноти.

Швидкість розкладання антибіотиків у ґрунті. У ґрунтового середовищі з антибіотиками відбуваються різноманітні абіотичні та/або біотичні процеси, у тому числі трансформація, розпад [14; 15], сорбція-десорбція [21], поглинання рослинами [6], стік та потрапляння в підземні води [5] (рис. 2).

Гідроліз вважають одним із найважливіших шляхів абіотичного розпаду антибіотиків, при цьому β -лактами особливо схильні до гідролітичної деградації, тоді як макроліди та сульфонаміди менш сприйнятливі до гідролізу. Деградація хінолонів і тетрациклінів на поверхні ґрунту під час внесення гною на поля відбувається завдяки фотодеградації. Результати про розпад антибіотиків за рахунок окисно-відновних перетворень практично відсутні.

Вважають, що трансформація або деградація антибіотиків у навколишньому середовищі, передусім у ґрунтах, залежить від їх молекулярної будови (рис. 3)

та фізико-хімічних властивостей [5; 11; 20; 23]. Саме цим можна пояснити широкий спектр періоду напіврозпаду їх у ґрунті — починаючи від половини доби до 9 років (рис. 4). Так, напіврозпад амоксициліну становить 0,43–0,57 доби, хлортетрацикліну менше 1 доби [22]. В той час як для азитроміцину, офлоксацину і тетрацикліну в ґрунтах був зафіксований період напіврозпаду відповідно 408–3466, 866–1733 та 578 діб.

Аналіз даних про деградацію антибіотиків у різних ґрунтах, свідчить, що значення DT50 (середнє значення періоду напіврозпаду речовини у ґрунті) — істотно відрізняються для антибіотиків у межах однієї групи, та інколи навіть для однакових антибіотиків. Відмінності у стійкості, ймовірно, зумовлені різним складом ґрунту, а також дозами антибіотиків та умовами, в яких проводяться дослідження. Однак можна зробити висновок, що фторхінолони, макроліди та тетрацикліни характеризуються високими значеннями DT50 (рис. 4).

Для оцінювання екологічного впливу антибіотиків було запроваджено коефіцієнт сорбції ($K_{\text{сор}}$). До стійких антибіотиків належать сполуки зі значеннями



Рис. 2. Розпад антибіотиків у ґрунті

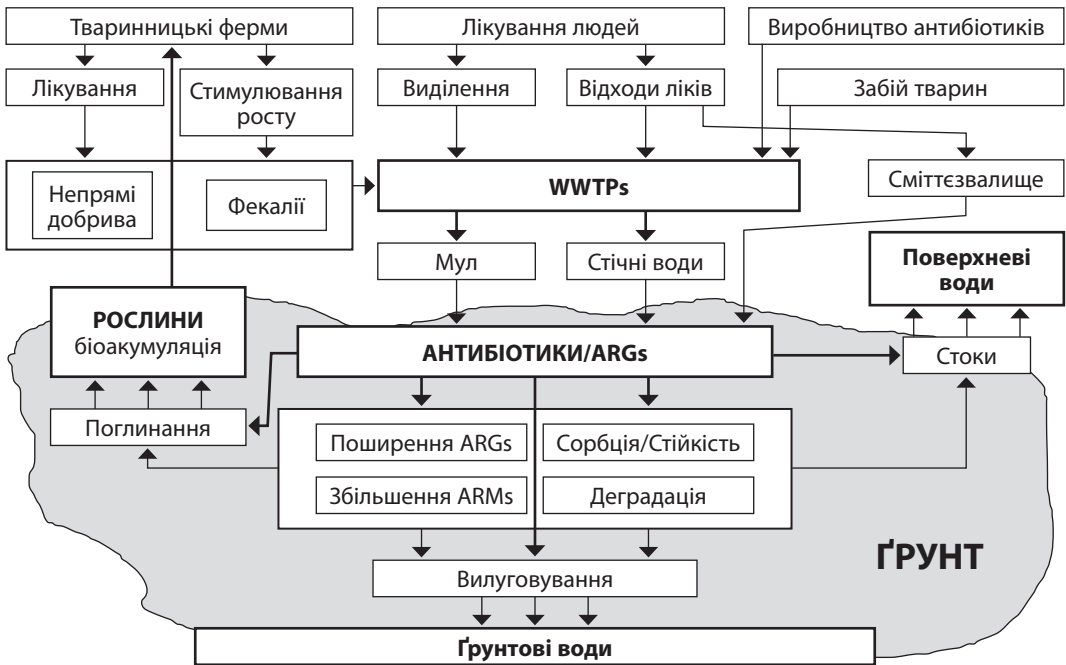


Рис. 3. Трансформація антибіотиків у навколишньому середовищі

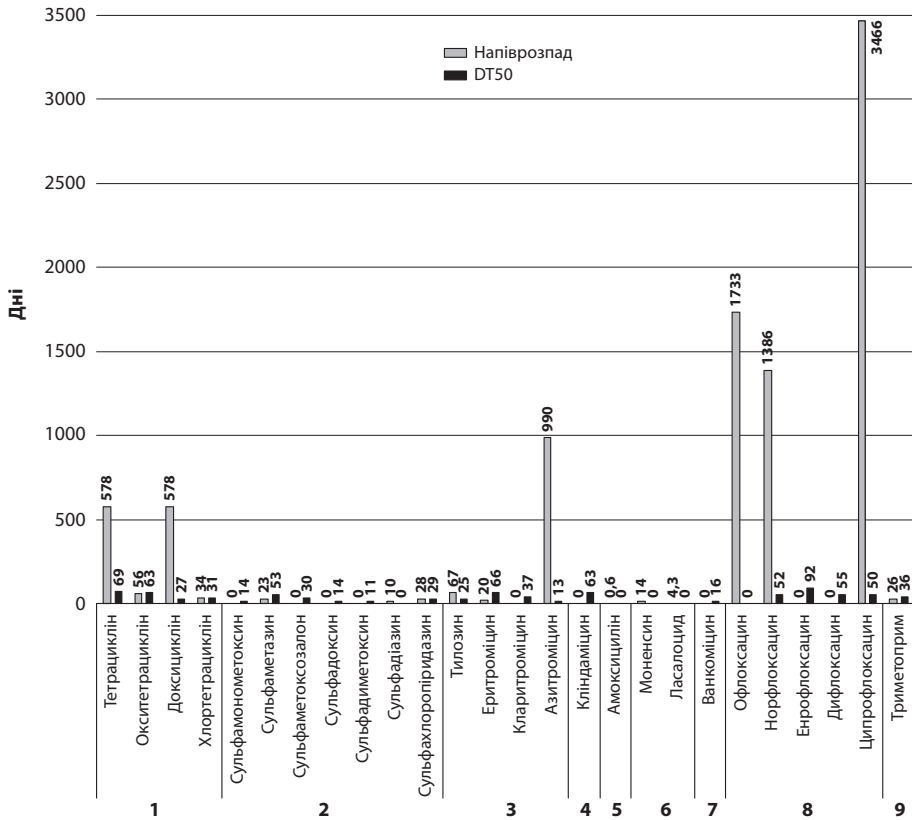


Рис. 4. Спектр періоду напіврозпаду антибіотиків у ґрунті:

1 – тетрацикліни; 2 – сульфонаміди; 3 – макроліди; 4 – лінкозаміди; 5 – β-лактами; 6 – іонофори; 7 – глікопептиди; 8 – фторхінолони; 9 – діамінопіримідини

$K_{\text{сop}} > 4000$ л/кг. Вони є немобільними і руйнуються в ґрунтах повільно, понад 60 діб. Антибіотики, що характеризуються значеннями $K_{\text{сop}} < 15$ л/кг є нестійкими, їх DT50 менше 5 діб.

Завдяки своїм властивостям тетрацикліни, фторхінолони, макроліди та сульфонаміди сильно зв'язуються з компонентами ґрунту, утворюючи стійкі залишки. Так, за експерименту з сульфаметазином його початкові дози у ґрунті – 20 мг/кг і 100 мг/кг – проявляли сильну афінність до ґрунтових компонентів, у результаті концентрація цього антибіотика становила 62,1 мкг/кг і 31,5 мкг/кг на початку експерименту, і 255,5 мкг/кг та 129,8 мкг/кг на 56-ту добу, відповідно [23]. Слід відзначити, що дослідження антибіотиків у

ґрунті ускладнюються низкою проблем, одна з яких втрата антибактеріальних властивостей і, відповідно, неможливість їх виявлення [1].

Вважають, що адсорбція і десорбція антибіотиків залежать також від кислотності та вологості ґрунту. Так, за збільшення рН ґрунту сорбція сульфонамідів зменшується, а сорбція макролідів зростає. У першому випадку здатність до адсорбції пов'язана зі змінами у фракції іонізації сульфонаміду, оскільки він із катіонної форми перетворюється на нейтральну та аніонну форми. Афінність сульфонамідів відрізняється від афінності тетрациклінів і фторхінолонів, які взаємодіють із ґрунтом переважно шляхом катіонного обміну та поверхневого комплексоутворення. Вза-

галі зниження рН призводить до зростання сорбції катіонних форм антибіотиків, і це дає можливість зробити припущення, що електростатичні взаємодії є пріоритетними механізмами сорбції для сульфонамідів та макролідів [12; 16].

Важливим чинником до трансформації антибіотиків у ґрунті відносять мікробну деградацію. Так, штами, які належать до видів *Microbacterium*, *Burkholderia* [11], *Stenotrophomonas*, *Labrys* [24], *Ochrobactrum* [11, 24] та *Escherichia* [24], мають здатність розщеплювати сульфаметазин, пеніцилін G, тетрациклін, еритроміцин і доксициклін у рідких культурах. Бактерії, виділені з мулу, гною тваринного походження, стічних вод, що належать до видів *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Escherichia* [11], *Microbacterium*, *Labrys* і *Bacillus*, мають здатність розщеплювати хлорамфенікол, сульфадіридин, сульфаметазин, ципрофлоксацин, норфлоксацин і цефтіокур. При цьому розщеплення сульфаметазину у ґрунті спричиняє мінералізацію цього антибіотика на 44–57%.

Чинники, що впливають на розпад антибіотиків у ґрунті. Розпад антибіотиків залежить не лише від катаболічної активності ґрунтових мікроорганізмів, але й від властивостей ґрунту, тобто, від вмісту органічних речовин, рН, вологості, температури, кисневого статусу, структури ґрунту. Так, показники DT50 для окситетрацикліну сягали значень 30,2 і 39,4 діб для сільськогосподарських ґрунтів із низьким або високим вмістом органічного вуглецю.

Встановлено вплив типу ґрунту на деградацію антибіотиків. Так, швидкість розщеплення кліндаміцину, сульфаметоксазолу і триметоприму в 12 різних ґрунтах мала високу варіацію – 44–98%, 25–99 і 13–84% відповідно упродовж 61 доби. Схожу залежність швидкості розпаду антибіотику від типу ґрунту було встановлено для хлортетрацикліну [7], сульфаклоропіридазину, сульфадіазину, сульфаметоксазолу і тетрацикліну [21; 25]. В іншому експерименті було показано значне зменшення швидкості розпаду хлортетрацикліну, еритроміцину і тилозину у супіщаному суглинковому

ґрунті, доданих у концентрації 5,6 мг/кг ґрунту.

Є дані, що на швидкість трансформації антибіотиків впливає температура ґрунтового матриксу. Так, за температури ґрунту +30°C спостерігали зменшення вмісту хлортетрацикліну та бацитрацину на 56% та 77% відповідно, порівняно з вихідною концентрацією 5,6 мкг/г ґрунту через 30 діб. До того ж, загалом не залишилось еритроміцину, бамберміцину, пеніциліну, стрептоміцину. За температури +20°C рівень хлортетрацикліну знизився лише на 12%, бацитрацину – на 67%, за температури +4°C рівень хлортетрацикліну та бамберміцину залишився незмінним. Доведено, що низькі температури уповільнюють розкладання сульфаметоксазолу, незалежно від глибини ґрунту.

Варто відзначити, що швидкість деградації антибіотиків залежить від їх концентрації в ґрунті. Так, збільшення доз ципрофлоксацину від 1 мг/кг до 5 мг/кг і до 50 мг/кг ґрунту призводить до зменшення їх вмісту на 75%, 62, 40% відповідно впродовж 40 діб [15]. Аналогічну тенденцію спостерігали і сульфаметоксазолу, азитроміцину, офлоксацину, тетрацикліну. Тобто високі концентрації антибіотиків сприяють їх тривалому знаходженню в ґрунтах.

Процеси аерації прискорюють процеси деградації антибіотиків. Так, період напіврозпаду еритроміцину, норфлоксацину, сульфаметазину і тетрацикліну, концентрація яких становила 0,1 мг/кг ґрунту, зростав від 6,4 діб, 2,9 діб, 24,8 і 31,5 діб в аеробних умовах до 11,0 діб, 5,6 діб, 34,7 і 43,3 діб в анаеробних умовах, відповідно [5]. Однак не було помічено значного впливу інкубаційних умов на ступінь деградації триметоприму, для якого напіврозпад становив приблизно 26 діб як для аеробних, так і анаеробних умов [21].

Вплив антибіотиків на ґрунтові мікроорганізми. Ґрунтові мікроорганізми беруть участь у багатьох життєво важливих процесах, що відбуваються в ґрунті. Вони відіграють вирішальну роль у трансформації органічних речовин, стабілізації структури ґрунту та забезпеченні його ро-

дючості, пригніченні розвитку патогенної мікрофлори. Висока антимікробна активність антибіотиків у ґрунті диференційовано гальмує розвиток ґрунтових мікроорганізмів, впливає на їх видовий склад, що може навіть призвести до зміни екологічної функціональності ґрунту [10; 26; 27] (рис. 1).

Так, навіть низькі концентрації антибіотиків (нижче мінімальної інгібіторної дози, МІС) значно знижують ґрунтове дихання. Особливо це явище помітно в разі наявності у ґрунтах, що містять сульфаметоксазол, сульфаметазин, сульфадіазин та триметоприм [17; 26]. Цей феномен був тимчасовим і залежав від швидкості трансформації цих сполук, зокрема від їх біодоступності. Водночас тетрациклін, хлортетрациклін, окситетрациклін, сульфадіазин, сульфапіридин та тилозин практично не впливали на ґрунтове дихання [17; 20].

Наявність антибіотиків у ґрунті впливає на процеси нітрифікації та/або денітрифікації, до того ж, гальмування цих процесів залежить від тривалості впливу та типу сполуки. Зниження швидкості нітрифікації спричиняється окситетрацикліном у концентрації 30 мг/кг, а сульфадіазинном за 100 мг/кг за разового застосування [19; 26]. Водночас, ципрофлоксацин та норфлоксацин стимулюють швидкість нітрифікації в ґрунті, але лише за мінімальної концентрації антибіотику — 1 мг/кг ґрунту [15]. Низькі дози сульфаметоксазолу, сульфадіазину, наразину або гентаміцину (500 мкг/кг ґрунту) гальмують денітрифікацію, а дози <1 мкг/кг ґрунту короткочасно стимулюють процес. Зовсім не впливають на нітрифікацію монензин та хлортетрациклін у концентраціях 0,01–0,1 та 0,0003–0,3 мг/кг ґрунту.

Цікавим феноменом є вплив антибіотиків на швидкість трансформації заліза в ґрунті. Так, сульфадіазин та монензин блокують відновлення заліза Fe(III) в ґрунті від кількох діб до 50 діб.

Сильне пригнічення відновлення Fe(III) спостерігається у ґрунті, забрудненому сульфаметоксазолом та окситетрацикліном у концентраціях >10 мг/кг ґрунту [27].

Слід зазначити, що відсутність стандартизованих тестів перешкоджає порівнянням, які б зумовили до загальних висновків щодо впливу антибіотиків на біогеохімічні цикли та обіг заліза.

Специфічну ферментативну активність вважають важливим показником реакції мікроорганізмів на стрес, спричинений антибіотиками в ґрунті [13; 16; 19; 22].

Низкою науковців досліджено зміни в загальній активності ферментів ґрунтових мікроорганізмів, таких як дегідрогенази (DHA), фосфатази (PHOS) та уреазі (URE) [12]. Інгібування дегідрогенази та арилсульфатази було зафіксовано за зростання концентрації окситетрацикліну — у межах 1–200 мг/кг впродовж 7 тижнів [18]. Тилозин, бензилпеніцилін та сульфадіазин інгібували активність ґрунтових дегідрогеназ та фосфатази від 35% до 70% порівняно з контролем [14].

Тимчасове зниження активності дегідрогенази у ґрунті було виявлено за застосування окситетрацикліну або лінкоміцину — 50 мг/кг та 200 мг/кг [13] та хлортетрацикліну в концентрації 1 мг/кг, 10 мг/кг та 100 мг/кг ґрунту [16]. Однак на активність дегідрогенази не впливали сульфапіридин або окситетрациклін навіть за дозування 1 мг/кг ґрунту [20].

Встановлено, що активність фосфатази (PHOS) залежить від типів та концентрації антибіотиків у ґрунті. Так, хлортетрациклін, тетрациклін, тилозин, сульфаметоксазол, сульфаметазин і триметоприм у дозах 1–300 мг/кг ґрунту гальмують активність кислотної фосфатази (PHOS-H) [16; 17]. До того ж, лужна фосфатаза (PHOS-OH) чутлива до застосування окситетрацикліну, її ферментативна активність знижується на 41,3% за концентрації 10 мг/кг ґрунту, а за концентрації 30 мг/кг зменшується на 64,3–80,8% [15]. Не впливає на активність нейтральних фосфатазу впродовж 120 діб окситетрациклін (ОТС) у концентрації до 30 мг/кг [19].

Пригнічення активності ферментів у ґрунтах, оброблених антибіотиками, може бути пов'язано з пригніченням росту або загибеллю чутливих мікроорганізмів.

Своєю чергою, підвищена активність ферментів під тиском антибіотиків може бути наслідком здатності багатьох бактерій до співіснування з антибіотиками як джерелом вуглецю.

Можна припустити, що ферменти, вироблені такими бактеріями, компенсують негативний вплив антибіотиків на ферментативну активність за рахунок підвищення активності стійкої до антибіотиків мікробної популяції. Це, своєю чергою, може бути пов'язано зі здатністю деяких мікроорганізмів використовувати антибіотики у своєму метаболізмі. Крім того, наявність деяких антибіотиків у ґрунті може спричинити надмірне розмноження популяції грибів, які, як правило, менш чутливі до антибіотиків, ніж бактерії [3; 8; 9; 12].

ВИСНОВКИ

Моніторинг стічних вод, органічних добрив та ґрунту для виявлення вмісту антибіотиків є нагальним питанням через збільшення застосування цих хімічних сполук у сільському господарстві.

Трансформація або розкладання антибіотиків у навколишньому середовищі залежить як від їх молекулярної будови та фізико-хімічних властивостей, концентрації, так і від низки інших чинників. У ґрун-

тах швидкість деградації антибіотиків залежить від таких факторів, як тип ґрунту, вміст гумусу, рН, вологості, температури, кисневого статусу, структури ґрунту тощо.

Антибіотики, що потрапили у ґрунт, можуть істотно впливати на чисельність, активність і розвиток ґрунтових мікроорганізмів. Вплив антибіотиків на активність і різноманітність мікробних спільнот залежить від фізико-хімічних показників ґрунту, антимікробної активності й дози антибіотику, часу впливу та інших параметрів.

Ґрунтові мікроорганізми гинуть або інгібуються в присутності антибіотиків, що може призвести до зростання чисельності стійких бактерій, що своєю чергою, може змінити видовий склад мікробних спільнот.

Однак певні мікроорганізми можуть адаптуватися до антибіотиків і проявити здатність до їх трансформації. Виявлено тимчасовий негативний вплив антибіотиків на функціональне, структурне та генетичне різноманіття ґрунтових мікробних спільнот. Є припущення, що менш токсичні продукти трансформації сприятимуть відновленню чисельності мікробіоти відносно початкових порушень, спричинених впливом антибіотиків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part, I. *Chemosphere*. 2009. Vol. 75. P. 417–434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086>.
2. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption: in *ECDC Annual Epidemiological Report for 2016*. (Stockholm: ECDC).
3. Symochko L. et al. Soil microbial diversity and antibiotic resistance in natural and transformed ecosystems. *International Journal of Ecosystems and Ecology Sciences (IJEES)*, 2019. Vol. 9. P. 581–590. DOI: <https://doi.org/10.31407/ijeec>.
4. Symochko L., Mariychuk R., Demyanyuk O. and Symochko V. Enrofloxacin in Agroecosystems: Uptake by Plants and Phytotoxic Effect: in *International Conference «Technologies of Environmental Protection»*, (23–25 October, 2019). High Tatras, Slovakia. P. 240–245.
5. Larsson D.G.J. Antibiotics in the environment. *Ups. International Journal of Medical Sciences*. 2014. Vol. 119. P. 108–112. DOI: <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.896438>.
6. Bouki C., Venieri D. and Diamadopoulos E. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: a review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2013. Vol. 91. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.016>.
7. Michael I. et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: a review. *Water Research*. 2013. Vol. 47. P. 957–995. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.11.027>.
8. Симочко Л., Марійчук Р., Дем'янюк О., Симочко В. Антибіотики в агроекосистемах: мікробіом і резистом ґрунту. *Агроекологічний журнал*. 2019. № 4. С. 85–93. DOI: <https://doi.org/10.33730/2077-4893.4.2019.189463>.
9. Симочко Л.Ю. Антибіотикорезистентні мікроорганізми в агро-екосистемах як чинник ризику для здоров'я людини. *Агроекологічний журнал*. 2017. № 2. С. 201–204.

10. Pan X., Qiang Z., Ben W. and Chen M. Residual veterinary antibiotics in swine manure from concentrated animal feeding operations in Shandong Province, China. *Chemosphere*. 2011. Vol. 84. P. 695–700. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.03.022>.
11. Dolliver H., Gupta S. and Noll S. Antibiotic degradation during manure composting. *Journal of Environmental Quality*. 2008. Vol. 37. P. 1245. DOI: <https://doi.org/10.2134/jeq2007.0399>.
12. Jones-Lepp T.L. and Stevens R. Pharmaceuticals and personal care products in biosolids/sewage sludge: the interface between analytical chemistry and regulation. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2007. Vol. 387. P. 1173–1183. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0942-z>.
13. Hou J. et al. Occurrence and distribution of sulfonamides, tetracyclines, quinolones, macrolides, and nitrofurans in livestock manure and amended soils of Northern China. *Environmental Science and Pollution Research*. 2015. Vol. 22. P. 4545–4554. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3632-y>.
14. Halling-Sørensen et al. Dissipation and effects of chlortetracycline and tylosin in two agricultural soils: a field-scale study in southern Denmark. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2005. Vol. 24. P. 802–810. DOI: <https://doi.org/10.1897/03-576.1>.
15. Keen P.L. and Patrick D.M. Tracking change: a look at the ecological footprint of antibiotics and antimicrobial resistance. *Antibiotics*. 2013. Vol. 2. P. 191–205. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics2020191>.
16. Grenni P., Ancona V. and Barra Caracciolo A. Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: a review. *Microchemical Journal*. 2018. Vol. 136. P. 25–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006>.
17. Zhang J. et al. Occurrence and fate of antibiotic and heavy metal resistance genes in the total process of biological treatment and land application of animal manure: a review. *Huanjing Kexue Xuebao. Acta Scientiae Circumstantiae*. 2015. Vol. 35. P. 935–946. DOI: <https://doi.org/10.13671/j.hjkxxb.2014.0843>.
18. Wang S. et al. Tetracycline resistance genes identified from distinct soil environments in China by functional metagenomics. *Frontiers in microbiology*. 2017. Vol. 8. P. 1406. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01406>.
19. Akimenko Y.V., Kazeev K.S. and Kolesnikov S.I. Impact assessment of soil contamination with antibiotics (For example, an ordinary chernozem). *American Journal of Applied Sciences*. 2015. Vol. 12. P. 80–88. DOI: <https://doi.org/10.3844/ajassp.2015.80.88>.
20. Hammesfahr U. et al. Impact of the antibiotic sulfadiazine and pig manure on the microbial community structure in agricultural soils. *Soil Biology and Biochemistry*. 2008. Vol. 40. P. 1583–1591. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2008.01.010>.
21. Unger I.M. et al. Antibiotic effects on microbial community characteristics in soils under conservation management practices. *Soil Science Society of America Journal*. 2013. Vol. 77. P. 100–112. DOI: <https://doi.org/10.2136/sssaj2012.0099>.
22. Reichel R., Michelini L., Ghisi R. and Thiele-Bruhn S. Soil bacterial community response to sulfadiazine in the soil-root zone. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*. 2015. Vol. 178. P. 499–506. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpln.201400352>.
23. Cui H. et al. Influence of ciprofloxacin on microbial community structure and function in soils. *Biology and Fertility of Soils*. 2014. Vol. 50. P. 939–947. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00374-014-0914-y>.
24. Liu B. et al. Effects of chlortetracycline on soil microbial communities: comparisons of enzyme activities to the functional diversity via Biolog Eco-Plates™. *European Journal of Soil Biology*. 2015. Vol. 68. P. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejsobi.2015.01.002>.
25. Liu F. et al. Effects of six selected antibiotics on plant growth and soil microbial and enzymatic activities. *Environmental Pollution*. 2009. Vol. 157. P. 1636–1642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.12.021>.
26. Chen W. et al. Oxytetracycline on functions and structure of soil microbial community. *Journal of Soil Science and Plant Nutrition*. 2013. Vol. 13. P. 967–975. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0718-95162013005000076>.
27. Ma T. et al. Effects of different concentrations and application frequencies of oxytetracycline on soil enzyme activities and microbial community diversity. *European Journal of Soil Biology*. 2016. Vol. 76. P. 53–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejsobi.2016.07.004>.

REFERENCES

1. Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part, I. *Chemosphere*, 75, 417–434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086> [in English].
2. ECDC (2018). ESAC-Net surveillance data (2017). «Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption,» in *ECDC Annual Epidemiological Report for 2016*. (Stockholm: ECDC) [in English].
3. Symochko, L. et al. (2019). Soil microbial diversity and antibiotic resistance in natural and transformed ecosystems. *International Journal of Ecosystems and Ecology Sciences (IJEES)*, 9 (3), 581–590. DOI: <https://doi.org/10.31407/ijeec> [in English].
4. Symochko, L., Mariychuk, R., Demyanyuk, O. & Symochko, V. (2019). Enrofloxacin in Agroecosystems: Uptake by Plants and Phytotoxic Effect. *International Conference «Technologies of Environmental Protection»* (pp. 240–245). High Tatras, Slovakia [in English].
5. Larsson, D.G.J. (2014). Antibiotics in the environment. *Ups. Journal of Medical Sciences*, 119, 108–112. DOI: <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.896438> [in English].

6. Bouki, C., Venieri, D. and Diamadopoulos, E. (2013). Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: a review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *91*, 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.016> [in English].
7. Michael, I. et al. (2013). Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: a review. *Water Research*, *47*, 957–995. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.11.027> [in English].
8. Symochko, L., Mariychuk, R., Demyanyuk, O. & Symochko, V. (2019). Antybiotyky v ahroekosystemakh: mikrobiom i rezystom gruntu [Antibiotics in agroecosystems: soil microbiome and resistome]. *Ahroekolohichniy zhurnal – Agroecological journal*, *4*, 85–93. DOI: <https://doi.org/10.33730/2077-4893.4.2019.189463> [in Ukrainian].
9. Symochko, L.Iu. (2017). Antybiotyko rezystentni mikroorganizmy v ahro-ekosystemakh yak chynnyk ryzyku dlia zdorovia liudyny [Antibiotic resistant microorganisms in agroecosystems as a risk factor for human health]. *Ahroekolohichniy zhurnal – Agroecological journal*, *2*, 201–204 [in Ukrainian].
10. Pan, X., Qiang, Z., Ben, W. and Chen, M. (2011). Residual veterinary antibiotics in swine manure from concentrated animal feeding operations in Shandong Province, China. *Chemosphere*, *84*, 695–700. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.03.022> [in English].
11. Dolliver, H., Gupta, S. and Noll, S. (2008). Antibiotic degradation during manure composting. *Journal of Environmental Quality*, *37*, 1245. DOI: <https://doi.org/10.2134/jeq2007.0399> [in English].
12. Jones-Lepp, T. L. and Stevens, R. (2007). Pharmaceuticals and personal care products in biosolids/sewage sludge: the interface between analytical chemistry and regulation. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, *387*, 1173–1183. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0942-z> [in English].
13. Hou, J. et al. (2015). Occurrence and distribution of sulfonamides, tetracyclines, quinolones, macrolides, and nitrofurans in livestock manure and amended soils of Northern China. *Environmental Science and Pollution Research*, *22*, 4545–4554. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3632-y> [in English].
14. Halling-Sørensen, B. et al. (2005). Dissipation and effects of chlortetracycline and tylosin in two agricultural soils: a field-scale study in southern Denmark. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *24*, 802–810. DOI: <https://doi.org/10.1897/03-576.1> [in English].
15. Keen, P.L. and Patrick, D.M. (2013). Tracking change: a look at the ecological footprint of antibiotics and antimicrobial resistance. *Antibiotics*, *2*, 191–205. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics2020191> [in English].
16. Grenni, P., Ancona, V. and Barra Caracciolo, A. (2018). Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: a review. *Microchemical Journal*, *136*, 25–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006> [in English].
17. Zhang, J. et al. (2015). Occurrence and fate of antibiotic and heavy metal resistance genes in the total process of biological treatment and land application of animal manure: a review. Huanjing Kexue Xuebao. *Acta Scientiae Circumstantiae*, *35*, 935–946. DOI: <https://doi.org/10.13671/j.hjkxxb.2014.0843> [in English].
18. Wang, S. et al. (2017). Tetracycline resistance genes identified from distinct soil environments in China by functional metagenomics. *Frontiers in Microbiology*, *8*, 1406. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01406> [in English].
19. Akimenko, Y.V., Kazeev, K.S. and Kolesnikov, S.I. (2015). Impact assessment of soil contamination with antibiotics (For example, an ordinary chernozem). *American Journal of Applied Sciences*, *12*, 80–88. DOI: <https://doi.org/10.3844/ajassp.2015.80.88> [in English].
20. Hammesfahr, U. et al. (2008). Impact of the antibiotic sulfadiazine and pig manure on the microbial community structure in agricultural soils. *Soil Biology and Biochemistry*, *40*, 1583–1591. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2008.01.010> [in English].
21. Unger, I.M. et al. (2013). Antibiotic effects on microbial community characteristics in soils under conservation management practices. *Soil Science Society of America Journal*, *77*, 100–112. DOI: <https://doi.org/10.2136/sssaj2012.0099> [in English].
22. Reichel, R., Micheline, L., Ghisi, R. and Thiele-Bruhn, S. (2015). Soil bacterial community response to sulfadiazine in the soil-root zone. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, *178*, 499–506. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpln.201400352> [in English].
23. Cui, H. et al. (2014). Influence of ciprofloxacin on microbial community structure and function in soils. *Biology and Fertility of Soils*, *50*, 939–947. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00374-014-0914-y> [in English].
24. Liu, B. et al. (2015). Effects of chlortetracycline on soil microbial communities: comparisons of enzyme activities to the functional diversity via Biolog EcoPlates™. *European Journal of Soil Biology*, *68*, 69–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejsobi.2015.01.002> [in English].
25. Liu, F. et al. (2009). Effects of six selected antibiotics on plant growth and soil microbial and enzymatic activities. *Environmental Pollution*, *157*, 1636–1642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.12.021> [in English].
26. Chen, W. et al. (2013). Oxytetracycline on functions and structure of soil microbial community. *Journal of Soil Science and Plant Nutrition*, *13*, 967–975. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0718-95162013005000076> [in English].
27. Ma, T. et al. (2016). Effects of different concentrations and application frequencies of oxytetracycline on soil enzyme activities and microbial community diversity. *European Journal of Soil Biology*, *76*, 53–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejsobi.2016.07.004> [in English].

Стаття надійшла до редакції журналу 21.05.2021