

УДК 504.4.054

ЗАГРЯЗНЕНИЕ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ ПОДМОСКОВЬЯ ЛЕКАРСТВАМИ, ИХ МЕТАБОЛИТАМИ И ДРУГИМИ КСЕНОБИОТИКАМИ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Г.М. Баренбойм, М.А. Чиганова

ФГБУН Институт водных
проблем (ИВП) РАН

Представлен краткий обзор исследований лекарственных загрязнений природных и сточных вод в ряде зарубежных стран. Продемонстрированы некоторые результаты аналогичных исследований на примере ряда водных объектов Московской области. Обнаружено загрязнение ряда рек и водохранилищ лекарствами, их метаболитами и ксенобиотиками, которые не являются лекарствами, но обладают фармакологической активностью.

Ключевые слова: лекарственное загрязнение природных и сточных вод, Московская область, фармакологическая активность.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ: ПРЕДПОСЫЛКИ И ФАКТИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

В настоящее время разработка новых лекарств и их производство превратились в мощную отрасль науки и промышленности. К примеру, мировой объем продаж лекарственных средств за 2011 г. составил 880 млрд долларов США. Объем импорта субстанций антибиотиков в 2007 г. в России составил в натуральном исчислении 640,5 тонн, в стоимостном исчислении – 22,415 млн долларов [1, 2, 9]. В России для животноводства ежегодно используется около 3,5 тыс. тонн антибиотиков [4]. По прогнозу мировой фармацевтический рынок с учетом текущих тенденций возрастет к 2016 г. до 1,2 трлн долларов США [17].

Создание локальных фармацевтических производств в РФ является одной из приоритетных задач развития страны. В России утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности на период

MOSCOW REGION WATER POLLUTION BY DRUGS, THEIR METABOLITES, AND OTHER XENOBIOTICS WITH PHARMACOLOGICAL ACTIVITY: PROBLEMS AND SOLUTIONS

G.M. BARENBOIM, M.A. CHIGANOVA

Brief review of pharmaceutical contamination research of natural and waste waters in a number of foreign countries was represented. Some of the results of similar studies on a number of water bodies of Moscow region was demonstrated. Contamination of a number of rivers and reservoirs by drugs, their metabolites and xenobiotics (which are not drugs, but have pharmacological activity) was found.

KEYWORDS: pharmaceutical contamination of natural and waste waters, Moscow region, pharmacological activity.

до 2020 года («ФАРМА-2020»). Среди важных задач стратегии – увеличение доли продукции отечественного производства на внутреннем рынке до 50% в стоимостном выражении к 2020 году [10].

При таком росте фармацевтической промышленности и широком применении лекарственных препаратов неизбежно их попадание в окружающую среду. Среди наиболее возможных и крупных источников такого загрязнения можно выделить само производство и исследовательские центры, где создаются новые лекарства, медицинские и аптечные учреждения, сельское хозяйство (животноводство, птицеводство, рыбоводство, плодоводство). Одним из основных источников поступления лекарств и их метаболитов в природные воды (через сточные воды) является человек. В целом, поступление лекарств в окружающую среду может негативно влиять на биоту и человека.

В настоящее время работы по обнаружению лекарств в окружающей среде, в частности, в поверх-

ностных водах суши и в сточных водах, поступающих в природные, были проведены во многих странах [12, 13, 16]. Большинство сообщений о загрязнениях лекарствами посвящено таким группам препаратов как антибиотики, половые гормоны, нестероидные противовоспалительные средства, а также антиэпилептические и антидепрессантные средства. Данные по некоторым странам и обнаруженным лекарственным веществам представлены в табл. 1.

Среди некоторых возможных последствий, связанных с лекарственным загрязнением, можно выделить следующие: а) общее токсическое действие на человека и гидробиоту; б) привыкание человека к группам лекарств; в) возникновение лекарственной устойчивости патогенных микроорганизмов по отношению к антибактериальным средствам; г) ингибирование способности гидробиоты производить детоксикацию органических соединений, загрязняющих воду.

Действительно, показано негативное действие различных лекарственных веществ на объекты гидробиоты (некоторые примеры см. в [3]). Строго доказанных свидетельств прямого влияния лекарственного загрязнения природных вод на человека в доступной нам литературе не обнаружено. Во многом это связано со сравнительно коротким периодом, прошедшим со времени начала широких исследований лекарственно-

го загрязнения природной среды, с трудностью предсказания побочного действия лекарств на человека, организм которого не нуждается в тех лекарственных веществах, которые входят в состав лекарственного загрязнения, с трудностью экспериментального выделения этого эффекта в «чистом виде».

Косвенные доказательства такого действия лекарственных веществ содержатся в общей концепции действия малых доз потенциальных токсикантов на живой организм [7] и в данных о негативном действии остаточных концентраций лекарственных веществ в окружающей среде на различные организмы биоты [3, 14], которые можно рассматривать как модельные объекты по отношению к организму человека (напомним, что сами лекарства в предклинический период их испытаний тестируются на животных как модели организма человека).

Несмотря на отсутствие прямых наблюдений действия лекарственных загрязнений питьевой воды на человека, в США на основе общих научных представлений и результатов некоторых исследований на животных были разработаны нормы максимально допустимого остаточного уровня (MRL) для некоторых лекарств в питьевой воде. Численные значения этих нормативов лежат в пределах нг/л (например, для мепробамата – 0,25; карбамазепина – 0,5; сульфаметок-

ТАБЛИЦА 1.

Некоторые классы лекарственных средств и индивидуальные лекарства, обнаруженные в водных объектах различных стран [13]

Классы лекарств	Названия индивидуальных лекарств	Конц., нг/л	Страна	Название	Конц., нг/л	Страна
Антибиотики	Ципрофлоксацин	79.6–119.2	Португалия	Эритромицин	137	Юж. Корея
	Офлоксацин	11-77	Китай	Сульфаметоксазол (0,25 нг/л)	402	Италия
	Триметоприм (0,25 нг/л)	24	Сербия	Хлортетрациклин	420	США
Гормоны	17β-эстрадиол (0,5 нг/л)	0.6–1.0	Япония	Эстрон (0,2 нг/л)	18	Китай
	Эстриол	0.3	Италия	17α-этинилэстрадиол (1 нг/л)	73	США
Нестероидные противовоспалительные средства	Напроксен (0,5 нг/л)	22.4	Китай	Кетопрофен	<26	Словения
	Диклофенак	20-60	Бразилия	Индометацин	<1–33.5	Юж. Корея
	Ибупрофен	<30-115.2	Румыния	Парацетамол	<50	Великобритания
Антидепрессанты	Сертралин	0.84-2.4	Канада	Циталопрам	3.4-11.5	Канада
	Флуоксетин (0,5 нг/л)	0.42-1.3	Канада	Норфлуоксетин (0,5 нг/л)	0.77	США
	Пароксетин	1.3-3.0	Канада	Венлафаксин	12.9-45.9	Канада
Противоэпилептические средства	Карбамазепин (0,5 нг/л)	8-130	Сербия	Карбамазепин-10,-11-эпоксид	<52	Франция

* В скобках даны известные значения максимально допустимого остаточного уровня (MRL), утвержденные US EPA [15]

сазола – 0,25; тестостерона – 0,5; эстрадиола – 0,5) [15].

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, ВКЛЮЧАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКУЮ И ТОКСИЧЕСКУЮ, КСЕНОБИОТИКОВ

В связи с отсутствием отечественных ПДК для лекарственных веществ и ограниченностью количества таких нормативных показателей для большого массива лекарств в мире, в целом, а также в связи с невозможностью оценить биологическую активность всего многомиллионного массива ксенобиотиков и всего многообразия продуктов их превращений в окружающей среде, важной задачей является определение видов биологической активности ксенобиотиков, как первого этапа установления их токсической опасности. Вторым этапом должно явиться установление концентрационных и/или дозных зависимостей для каждого из видов токсической активности, которым характеризуется анализируемое вещество.

При изучении состава ксенобиотического загрязнения водных объектов стартовым («нулевым») этапом является анализ состава этого загрязнения в пробах воды и донных отложений с установлением химической структуры каждого ксенобиотика или поиск определенного соединения также с установлением его структуры. Принадлежность соответствующего ксенобиотика к лекарственным веществам, их метаболитам, вспомогательным компонентам лекарственных форм устанавливается на основе их структуры и/или названия (в рамках номенклатуры Международного союза теоретической и прикладной химии – IUPAC) по соответствующим базам данных или другим информационным источникам, представленным в Интернете. Фармакологическая и токсические виды активности лекарств, определенных вышеназванным образом, представлены в официальном описании этих лекарств и включают в себя токсическую активность, определяемую также их метаболическими превращениями в организме.

Этот подход неэффективен для продуктов трансформации лекарств в окружающей среде, для неактивных ксенобиотиков, обладающих фармакологической активностью и, в общем, для всего массива органических ксенобиотиков. Для этих случаев желательно иметь другие методы оценки биологической активности, причем высокопроизводительные и экономически целесообразные, учитывая размеры этого массива. Кроме того, многие лекарства имеют априорно непредсказуемые негативные побочные активности, выявляемые только в практике применения этих лекарств [5, 6]. Разумеется, прогноз таких побочных видов действия лекарств очень важен.

Решение задачи определения биологической активности при известной химической структуре ксенобиотика качественно осуществляется в рамках спе-

циальной поисковой и расчетной информационной системы (ПРИС), разработанной авторами. Функционирование ПРИС частично автоматизировано. Основу первой части ПРИС составляют: а) нормативные документы России и других стран, содержащие значения предельно или ориентировочно допустимых концентраций для различных веществ; б) списки особо опасных веществ; в) сериальные справочники по отдельным токсическим веществам; г) регистры или базы данных, формируемые международными и национальными организациями.

Вторая часть ПРИС представлена базами данных по лекарствам и их метаболитам, а также расчетной технологией определения активности на основе анализа взаимосвязей «структура – активность» (оценки на основе обучающей выборки, полуэмпирических связей между физико-химическими свойствами и биологической активностью, квантово-химические расчеты и др.). В данной ПРИС использован метод оценки на основе обучающей выборки. Такой метод, разработанный в Институте биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН исключительно для конструирования новых лекарств, реализован, в частности, в компьютерной программе PASS [11].

Современная версия компьютерной программы PASS 11.1 прогнозирует более 4000 видов биологической активности со средней точностью свыше 95% (скользящий контроль с исключением по одному). Обучающая выборка программы PASS 11.1 содержит информацию о более чем 250000 лекарственных препаратов и биологически активных соединений, включая данные о многих химических токсикантах.

Программа позволяет классифицировать биологическую активность по классам: а) токсичность; б) макроэффекты (фармакологические эффекты); в) биохимические механизмы действия; г) химические превращения в терминах метаболизма; д) эффекты влияния на генную экспрессию; е) эффекты влияния на белки-транспортёры [11].

Биологическая активность описывается в PASS качественно («активное» или «неактивное») в виде спектра активности органического соединения – множества различных терминов видов активности, описывающих результат взаимодействия вещества с различными биологическими объектами. Спектр активности отражает «внутренние», присущие данному соединению свойства, зависящие только от его химического строения. В PASS принимается, что вещество не обладает теми видами активности, которые не указаны в его спектре, хотя и нельзя исключить ситуации, когда информация о какой-либо биологической активности вещества не была найдена в доступных источниках, либо оно обладает некоторой активностью, но не нее вещество еще не испытывалось [11].

Функциональный алгоритм работы ПРИС представлен на рис. 1.

Рекогносцировочные исследования лекарственно-загрязнения водных объектов – источников водоснабжения Москвы

В России работы ИВП РАН и МГУП «Мосводоканал» (2009–2011 гг.) привели к обнаружению лекарств, их метаболитов и ксенобиотиков с лекарственной активностью, не являющихся официально признанными лекарствами в водах Ивановского, Истринского, Можайского и Учинского водохранилищ, рек Москва, Истра и Руза, входящих в систему источников питьевого водоснабжения Москвы [8].

В результате хромато-масс-спектрометрического анализа проб и комплексного использования некоторых методических подходов, в частности, базы данных синонимов (ChemIDplus NLM) и метаболитов (Metabolite 2001.1) в воде и донных отложениях было обнаружено 23 лекарственных препарата (действующих веществ); 9 вспомогательных веществ лекарственных форм; 11 (в воде) и 15 (в донных отложениях) метаболитов известных лекарств; 10 веществ, у которых описана фармакологическая активность, но которые не используются в медицине.

Для примера укажем некоторые лекарственные субстанции, обнаруженные в процессе рекогносцировочных обследований [8]: N-бутил-бензолсульфамид – средство противогрибковое и для лечения рака простаты, обнаружено в р. Москва (0,026 мг/л); 1,3,7-

триметилксантин (кофеин) – средство психостимулирующее, аналептическое, обнаружено в р.Москва (0,026 мг/л); 13-докозенамид – ранозаживляющее средство, обнаружено в р.Москва (0,006 мг/л), обнаружено в Истринском вдхр. (0,024 мг/л), обнаружено в Ивановском вдхр. (0,012 мг/л); 12-метилтетрадекановая кислота – противоопухолевое средство, обнаружено в Ивановском вдхр. (0,038 мг/л); бутан 1,2,3,4-тетраол (эритритол) – средство для лечения острых неврологических расстройств, нейропротектор, обнаружено в Истринском вдхр. (0,0022 мг/л), обнаружено в Ивановском вдхр. (0,002 мг/л).

Кроме того, было выявлено 59 органических соединений, не являющихся лекарствами, но у которых расчетно также прогнозируется фармакологическая активность, названная нами квазифармакологической, которая может негативно сказаться на гидробиоте и человеку и позволяет определять мишень действия вещества (табл. 2).

Следует отметить, что негативное последствие лекарственного загрязнения действует на фоне общего ксенобиотического. При этом возможно даже их синергическое действие. Поэтому в исследования на названных выше водных объектах определялись и идентифицировались органические ксенобиотики. По результатам аналитических исследований в воде, донных отложениях и снежном покрове акватории

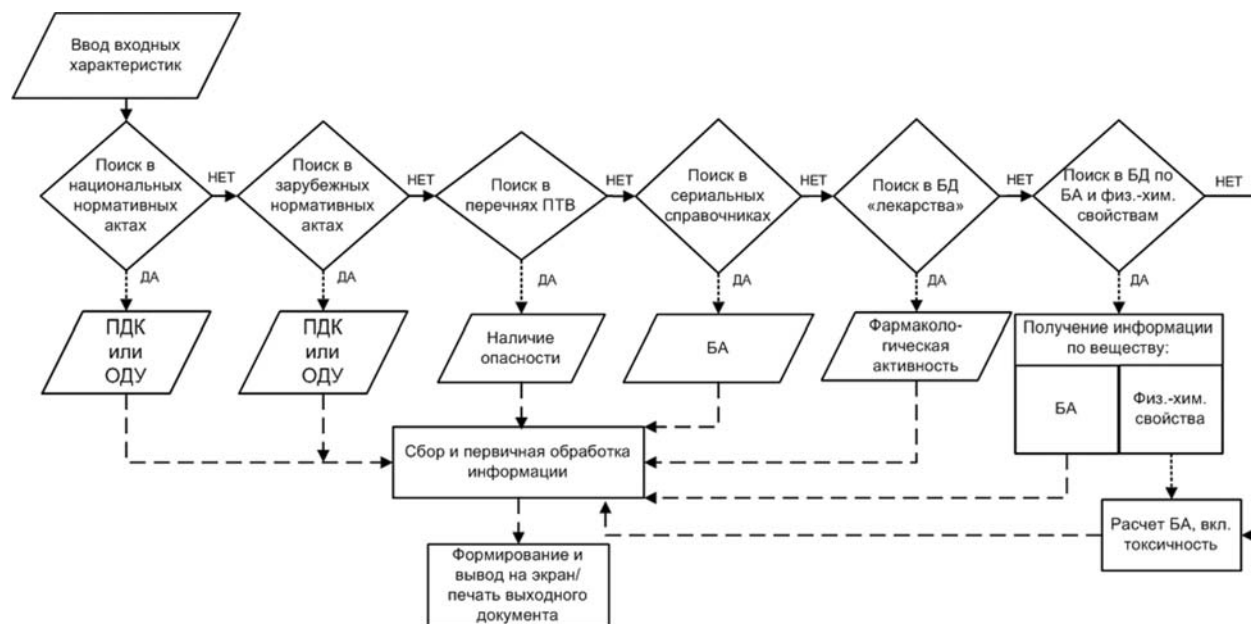


Рис. 1.

Алгоритм работы поисковой и расчетной информационной системы по оценке биологической активности.

Сокращение: БА – биологическая активность, БД – базы данных, ОДУ – ориентировочно допустимый уровень, ПДК – предельно допустимая концентрация, ПТВ – приоритетно токсичные вещества.

Примечание: под БД «лекарства» понимаются синонимическая БД (содержит химическую структуру, химическое название, синонимы и некоторые свойства, включая токсичность) и БД метаболитов

ТАБЛИЦА 2.

Пример расчета квазифармакологических активностей (с указанием вероятности проявления) обнаруженных органических соединений*

Название соединений		
2- метил бензиловая кислота	9-гексадецен-1-ол	Фенилуксусная кислота
Виды активности		
0.856 Противоэпидемная 0.842 Антисеборейный 0.845 Лечение фобических расстройств 0.825 Стимулятор почечной функции 0.824 Фибринолитическая 0.826 Противовоспалительная, поджелудочная железа 0.828 Иммуностимулятор 0.779 Спермицид 0.758 Антацид 0.760 Лечение болезни Бехтерева 0.743 Противовирусное (Арбовирус) 0.747 Стимулятор слюноотделения	0.914 Противоэпидемный 0.889 Лечение фобических расстройств 0.869 Сердечно-сосудистый аналептик 0.860 Спермицид 0.839 Антацидная 0.839 Противовоспалительное, поджелудочная железа 0.837 Противовирусное (арбовирус) 0.816 Стимулятор лейкопоза 0.819 Антисеборейный 0.790 Противомутагенный 0.811 Иммуномодулятор 0.790 Регулятор липидного обмена 0.774 Противотромбный	0.911 Лечение фобических расстройств 0.881 Лечение Болезни Бехтерева 0.859 Антисеборейный 0.838 Лечение пролиферативных заболеваний 0.824 Иммуностимулятор 0.810 Противоэпидемная 0.794 Противовоспалительное для поджелудочной железы 0.782 Лечение алопеции 0.776 Стимулятор слюноотделения 0.751 Стимулятор почечной функции

* Цифра перед каждым видом активности обозначает вероятность ее проявления

было обнаружено 124 органических ксенобиотиков, однако только у 17 имелись данные по ПДК. Некоторые прогнозируемые опасные свойства обнаруженных органических ксенобиотиков представлены (в зависимости от вида их токсичности) в таблице 3.

Эти данные были также трансформированы в ксенобиотические профили исследованных водных объектов, причем эти профили географически были привязаны к зонам отбора соответствующих проб. Пример экотоксикологической карты представлен на рисунке 2, в скобках обозначено количество обнаруженных в данном месте соединений с указанным видом активности.

Разработка рекомендаций по снижению экологических рисков загрязнения вод лекарствами и другими ксенобиотиками с фармакологической активностью

Наличие лекарственного загрязнения вод и вытекающих из этого экологических рисков для гидробиоты и человека, а также обнаружение реального воздействия этого загрязнения на живые организмы вызвало в различных странах появление специальных законодательных актов и нормативных документов.

В России аналогичная законодательная и нормативная инициатива в аналогичных масштабах пока отсутствует. Необходима также разработка специализированной информационно-измерительной системы обеспечения безопасности при лекарственном загрязнении окружающей среды. По масштабам она может охватывать как всю страну в целом, так и быть региональной, может быть создана в масштабе крупных мегаполисов или городов, являющихся центрами водоснабжения населения, в масштабе бассейнов рек, а также, например, охватывать зоны трансграничного переноса вод.

В качестве общих рекомендаций по снижению ксенобиотического загрязнения вод, включая лекарственное, можно предложить следующие:

- развитие систем мониторинга водных объектов и сточных вод применительно к оценке биологической опасности ксенобиотиков, включая лекарства;
- каталогизация и картирование источников антропогенной ксенобиотической нагрузки, включая лекарственную, для проведения превентивных мер;
- принятие мер нормотворческого характера по уменьшению лекарственного загрязнения природных вод, использование опыта зарубежного законодательства;
- совершенствование технологий водоподготовки питьевых вод;
- создание единой информационной системы для профилактического и оперативного управления экологическими рисками при лекарственном загрязнении вод.

Применительно к Московской области эти общие рекомендации можно уточнить, предложив ряд конкретных мероприятий. К числу таких мероприятий можно отнести изучение потенциально возможного лекарственного загрязнения подземных вод, как основного источника питьевого водоснабжения в Московской области, что не исключает подобные исследования водохранилищ и рек области, учитывая важность сохранения гидробиоты, включая ихтиофауну и необходимость предотвращения привыкшим патогенным организмам к антимикробным и антигельминтным средствам.

Необходимо также резко ужесточить контроль за сбросом лекарственных веществ с бытовыми сточны-

ТАБЛИЦА 3.

Некоторые опасные свойства обнаруженных органических соединений

Канцерогены	Мутагены	Тератогены
Аценафтилен	Диэтиленгликоль	Генейкозан
Бензантрацен	Фенантрен	Дибутилфталат
Бензо(а)пирен	Флуорантен	Фенилуксусная кислота
Бис (2-этилгексил) фталат	4-хлоранилин	Холестанол
Гидрохинон	1,1,2,3-тетрахлор-1-пропен	2-этилгексилфталат
Эмбриотоксиканты	Нейротоксиканты	Нефротоксиканты
Бензо(а)пирен	Тимин	Кофеин
D-галактопираноза	1,1,2,2-тетрахлорэтан	Ксилитол
Диметилфталат	4-хлоранилин	Рибитол
Октадеканол	9-гексадецен-1-ол	Стигмастерол
Циклотетрадекан	Метилвый эфир 3-гидроксимасляной кислоты	Кампестерол

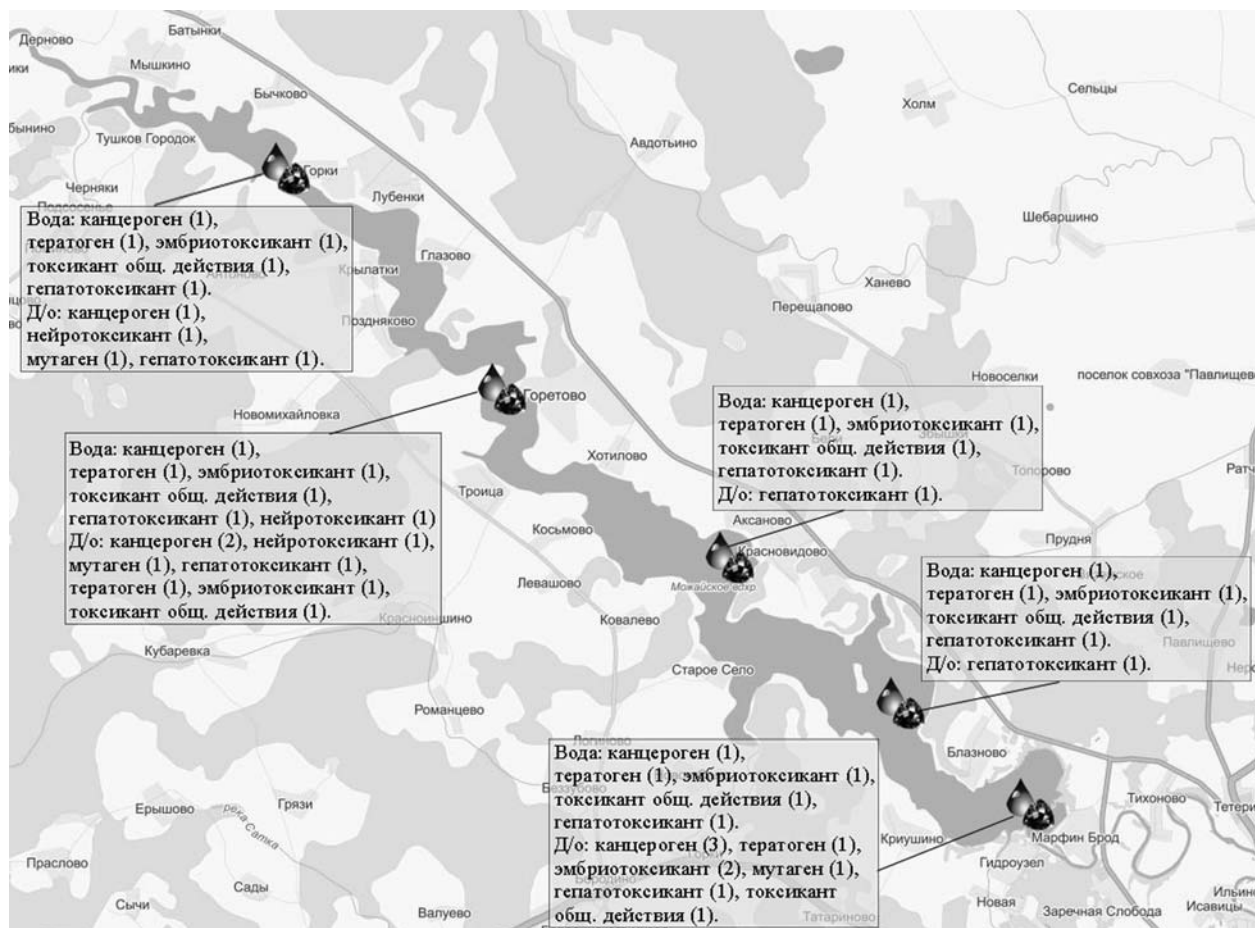


РИС. 2.

Экотоксикологическая карта (на примере Можайского водохранилища)

Сокращения: д/о – донные отложения

ми водами, с такими же водами предприятий фармацевтического профиля и медицинских учреждений, с отходами животноводческих, птицеводческих и рыбководческих хозяйств. Важно отслеживать судьбу лекарств, которые могут оказаться в природных и подземных водах через свалки и полигоны ТБО, куда они могут попасть при некорректном обращении с медицинскими отходами.

Необходимо создание в Московской области хотя бы одного аналитического центра (на базе существующих лабораторий Росприроднадзора или Роспотребнадзора или соответствующих НИИ), сертифицированного на определение лекарственного загрязнения вод. Нормативной базой по ПДК для принятия соответствующих решений на первом этапе может быть база, принятая в США или Европейском сообществе, использование которой в региональном масштабе Московской области может быть принято в установленном порядке с участием (при необходимости) Всемирной организации здравоохранения до тех пор, пока не будут установлены аналогичные отечественные нормативы.

Все эти и другие меры должны быть представлены в рамках специально разработанного регионального законодательства Московской области, что, в целом, позволит снизить существенные экологические риски для населения и биоты, связанные с лекарственным загрязнением природной окружающей среды, включая водные объекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ на RosInvest.Com. Рынок лекарств, фармацевтика – http://rosinvest.com/acolumn/blog/lekars-tvo_farmo/.
2. Антибиотики: тенденции мирового рынка. Академия Конъюнктуры Промышленных Рынков - http://www.newchemistry.ru/letter.php?n_id=2802&cat_id=10&page_id=1.
3. **БАРЕНБОЙМ Г.М., ЧИГАНОВА М.А.** Загрязнение поверхностных и сточных вод лекарственными препаратами // Вода: химия и экология, №10. 2012. С. 40–46.
4. **БАСОВА Е.** Война миров: антибиотики в сельском хозяйстве // Научно-популярный портал Биомедиа. рф, сентябрь 2011 - <http://биомедиа.рф/main/612-voyna-mirov-antibiotiki-v-selskom-hozyaystve.html>.
5. **БЕРЕЗОВСКАЯ И.В.** Система оценки безопасности фармакологических веществ // Лечебное дело. № 4, 2006. С. 18–23.
6. **БЕРЕЗОВСКАЯ И.В., ИВАНОВА В.М.** Актуальные проблемы безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов // Клинические исследования лекарственных средств в России, № 3–4, 2004. С. 16–23.
7. **БУРАКОВА Е.Б., КОНРАДОВА А.А., МАЛЬЦЕВА Е.А.** Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Химическая физика. Т. 22. № 2. 2003. С. 21–40.

8. **ДАНИЛОВ-ДАНИЛЬЯН В.И., ХРАМЕНКОВ С.В., ПОРОЙКОВ В.В. и др.** Новые методы оценки биологической активности ксенобиотиков в водных объектах // Методы анализа и контроля качества воды: Материалы конференции. М.: Научный совет РАН по аналитической химии, Эколого-аналитическая организация «Экоаналитика», Институт геохимии и аналитической химии имени В.И. Вернадского РАН, 2012. С. 5.
9. **ЖИГАНОВА Л.П.** Использование антибиотиков в сельскохозяйственном производстве США и стран Европейского Сообщества - http://www.portal-slovo.ru/impressionism/36424.php?ELEMENT_ID=36424.
10. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года. Экспертная площадка открытого обсуждения - <http://www.pharma2020.ru/>.
11. **ФИЛИМОНОВ Д.А., ПОРОЙКОВ В.В.** Прогноз спектров биологической активности органических соединений // Российский химический журнал, 2006. № 50 (2). С. 66–75.
12. **ШПАКОВ А.** Смерть из канализации // Коммерсант № 110 (1754) от 26.06. 1999.
13. **SANTOS L., ARAUJO A., FACHINI A. ET AL.** Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment // Journal of Hazardous Materials. 175, 2010. P. 45–95.
14. **SOPKO K.** Pharmaceuticals in the Environment: An Overview & Brief Insight into Northeast Ohio, 2010 – http://www.case.edu/med/epidbio/mphp439/Pharmaceuticals_Environment.pdf.
15. **SNYDER S., LUE-HING C., COTRUVO J. ET AL.** Pharmaceuticals in the water environment. NACWA. P. 34.
16. **TERNES T., JOSS A.** Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances: The Challenge of Micropollutants in Urban Water Management. IWA Publishing; London, UK, 2007, 468 p.
17. The Global Use of Medicines: Outlook Through 2016 // Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics. July, 2012. 34 p.

Григорий Матвеевич Баренбойм
д.ф.-м.н., профессор, г.н.с. ФГБУН Институт водных проблем (ИВП) РАН

☎ 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 3,
тел.: +7 (499) 783-32-25 (раб.), +7 (926) 224-57-89 (моб.),
e-mail: gbarenboim@gmail.com

Мария Алексеевна Чиганова
м.н.с. ФГБУН Институт водных проблем (ИВП) РАН

☎ 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 3,
тел.: +7 (499) 783-32-25 (раб.), +7 (926) 359-30-31 (моб.),
e-mail: mblshok@mail.ru