



Научная статья

## ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИЛИНДРОСПЕРМОПСИНА В ВОДЕ ХОЗЯЙСТВЕННО-ПИТЬЕВОГО И КУЛЬТУРНО-БЫТОВОГО ВОДОПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

**О.О. Синицына, В.В. Турбинский, М.В. Пушкарева, Н.В. Кузь, М.А. Ширяева,  
Г.В. Масальцев, В.В. Сафандеев**

Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана, Российская Федерация, 141014,  
Московская область, г. Мытищи, ул. Семашко, 2

*Рост антропогенного загрязнения водных объектов, климатические изменения, образование водохранилищ и снижение скорости движения воды привели к ускорению процессов насыщения водоемов биогенными веществами, что, в свою очередь, стало причиной массового развития и распространения цианобактерий. Интенсификация процессов «цветения» водоемов наблюдается практически повсеместно. С точки зрения опасности для здоровья населения проблема массового развития токсичных цианобактерий в поверхностных водоемах питьевого и рекреационного назначения связана с возможностью образования в воде различных цианотоксинов, в том числе цилиндропермопсина (ЦСП), который классифицируется Всемирной организацией здравоохранения как высокоприоритетный загрязнитель окружающей среды, что делает актуальным необходимость его изучения. Оценивая опыт зарубежных стран по исследованию содержания цианобактерий в водных объектах, следует отметить достаточно широкое видовое разнообразие сине-зеленых водорослей в зависимости от региональной распространенности.*

*Во многих странах мира в настоящее время расширен перечень веществ для контроля качества питьевой воды не только по содержанию продуктов жизнедеятельности цианобактерий, но и, в некоторых случаях, по содержанию их конкретного видового состава. В ряде работ зарубежных и отечественных исследователей показана необходимость своевременного принятия мер в области повышения безопасности питьевой воды путем нормирования продуктов жизнедеятельности цианобактерий.*

*Осуществлено обоснование величины предельно допустимой концентрации содержания ЦСП в воде хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования.*

*Исследования включали анализ результатов научных исследований по физико-химическим свойствам и токсичности ЦСП, а также проведение субхронического эксперимента с изучением общетоксического, включая нейротоксическое, эмбриотоксического и тератогенного действия при условии внутрижелудочного поступления в организм животных.*

*Установлены параметры токсического действия ЦСП, класс опасности и обоснована величина предельно допустимой концентрации в воде на уровне 1,0 мкг/л, санитарно-токсикологический показатель вредности, первый класс опасности.*

**Ключевые слова:** цианотоксины, цилиндропермопсин, общетоксическое действие, эмбриотоксическое действие, тератогенное действие, питьевая вода, предельно допустимая концентрация.

© Синицына О.О., Турбинский В.В., Пушкарева М.В., Кузь Н.В., Ширяева М.А., Масальцев Г.В., Сафандеев В.В., 2025

**Синицына Оксана Олеговна** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе (e-mail: sinitsyna.oo@fncg.ru; тел.: 8 (926) 447-08-74; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0241-0690>).

**Турбинский Виктор Владиславович** – доктор медицинских наук, заведующий отделом гигиены воды (e-mail: turbinskii.vv@fncg.ru; тел.: 8 (920) 666-72-73; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7668-9324>).

**Пушкарева Мария Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гигиены воды (e-mail: pushkareva.mv@fncg.ru; тел.: 8 (912) 980-92-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5932-6350>).

**Кузь Надежда Валентиновна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела гигиены воды (e-mail: nadetzhda.v.k@gmail.com; тел.: 8 (903) 284-14-74; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7573-0185>).

**Ширяева Маргарита Александровна** – младший научный сотрудник отдела гигиены воды (e-mail: Shiryayeva.MA@fncg.ru; тел.: 8 (903) 161-14-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8019-1203>).

**Масальцев Глеб Викторович** – кандидат биологических наук, заведующий отделом токсикологии (e-mail: masalcev.gv@fncg.ru; тел.: 8 (916) 424-94-81; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1539-1633>).

**Сафандеев Виталий Васильевич** – кандидат биологических наук, заведующий отделом ингаляционной токсикологии (e-mail: Visa.doc@mail.ru; тел.: 8 (929) 583-26-41; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0073-1677>).

Рост антропогенного загрязнения водных объектов, климатические изменения, зарегулированность речного стока, образование водохранилищ и снижение скорости движения воды привели к ускорению процессов насыщения водоемов биогенными веществами, что, в свою очередь, стало причиной массового развития и распространения цианобактерий (ЦБ). С точки зрения опасности для здоровья населения проблема массового развития токсичных ЦБ в поверхностных водоемах питьевого и рекреационного назначения отнесена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к одной из приоритетных [1].

Интенсификация процессов «цветения» водоемов наблюдается практически повсеместно. По мнению А.В. Бакаева с соавт., бурное размножение сине-зеленых водорослей в водохранилищах представляет собой нередко разновидность чрезвычайной ситуации [2].

ВОЗ классифицирует цианотоксины по их преимущественному воздействию на организм человека и выделяет, прежде всего, гепатотоксины, нефротоксины и нейротоксины. Считается, что цианобактерии вида *Cylindrocapsa raciborskii* продуцируют токсичные соединения, в том числе цилиндроспермопсин (ЦСП), вызывающий при воздействии на организм, прежде всего, нарушения со стороны печени, желудочно-кишечного тракта и почек.

В нашей стране величина безопасного для здоровья человека содержания ЦСП в воде водных объектов и питьевой воде до сих пор не установлена, хотя многочисленные исследования отечественных авторов свидетельствуют об актуальности данной проблемы<sup>1</sup> [3–7].

**Цель исследования** – установление предельно допустимой концентрации (ПДК) ЦСП в воде хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования.

**Материалы и методы.** На основе данных e-library, PubMed, Web of Science, Jstor, Open Access Button, Российской государственной библиотеки (РГБ), MedLine осуществлен поиск и анализ результатов научных исследований по физико-химическим свойствам и токсичности ЦСП, а также выполнен анализ нормативно-методических документов отечественного и международного законодательства по регулированию цианотоксинов в воде.

В качестве объекта исследования служил аналитический стандарт ЦСП, производство Испания, CAS 143545-90-8. Молекулярная формула –  $C_{15}H_{21}N_5O_7S$ , молярная масса – 399,42 г/моль.

Изучение влияния на процессы самоочищения водоемов, а также последующее обоснование ПДК ЦСП в воде проводили согласно методическим указаниям МУ 2.1.5.720-98 «Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования»<sup>2</sup>.

Для исследования влияния ЦСП на процессы самоочищения в воде были выбраны концентрации 1,0; 10,0 и 100,0 мкг/дм<sup>3</sup>.

Принимая во внимание результаты ряда зарубежных авторов по токсикологическим исследованиям ЦСП, наличие нормативов в других странах мира, принято решение о сокращении продолжительности эксперимента до двух месяцев и применении методов прогноза для расчета ПД<sub>хр</sub>. Исходя из материалов научного обзора литературы по ЦСП, а также руководствуясь МУ 2.1.5.720-98, для проведения экспериментальных исследований в условиях субхронического внутрижелудочного введения в организм белых крыс обоснованы дозы ЦСП на уровне 0,1 – 1,0 – 10,0 мкг/кг м.т., что составляет соответственно 1 / 14 000 000, 1 / 1 400 000 и 1 / 140 000 долю от ЛД<sub>50</sub>.

Общетоксическое действие ЦСП изучали на конвенциональных белых крысах. Все работы с животными проводили в соответствии с принципами, изложенными в руководстве Р 1.2.3156-13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека»<sup>3</sup>, и в соответствии с заключением комиссии по биомедицинской этике ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана от 21.11.2022, протокол № 03/22.

Животные получали ЦСП внутрижелудочно ежедневно на протяжении 60 дней, животные контрольной группы – дистиллированную воду в равном объеме. В течение всего эксперимента проводили наблюдение за состоянием животных, потреблением воды и корма, регистрировали динамику изменения массы тела, фиксировали клинические проявления воздействия объекта испытания на 15, 45-е и 60-е сутки эксперимента. В эти же сроки определяли гематологические и биохимические пока-

<sup>1</sup> Токсичность анатоксина-а при 3-месячном внутрижелудочном введении в организм белых крыс: свидетельство о регистрации базы данных / О.О. Синицына, В.В. Турбинский, Н.В. Кузь, Т.М. Ряшенцева, М.В. Пушкарёва, Г.В. Мясальцев, Т.Е. Вещёмова, М.В. Вострикова. – Номер регистрации: RU 2023625000; дата публикации: 25.12.2023. – Заявка № 2023624658 от 08.12.2023.

<sup>2</sup> МУ 2.1.5.720-98. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: методические указания / утв. и введ. в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 15 октября 1998 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200006903> (дата обращения: 10.03.2025).

<sup>3</sup> Р 1.2.3156-13. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: руководство / утв. врио Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 27 декабря 2013 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200115595?ysclid=ma319lpz49885704016> (дата обращения: 10.03.2025).

затели крови, физиологические, включая поведенческие, показатели состояния животных.

По истечению срока эксперимента проведены эктаназия животных, патолого-анатомическое вскрытие, макропатологические исследования внутренних органов и гистологическое изучение микропрепаратов.

Сыворотку крови исследовали на биохимическом анализаторе ChemWell® 2910 с определением аланинаминотрансферазы, альбумина, альфа-амилазы, аспартатаминотрансферазы, глюкозы, креатинина, лактатдегидрогеназы, холинэстеразы, мочевой кислоты, мочевины, общего белка, триглицеридов, хлоридов, холестерина, щелочной фосфатазы.

Гематологические исследования проводили на анализаторе Abacus Vet 5 Junior с определением количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, лейкоцитарной формулы, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, средней концентрации гемоглобина в эритроцитарной массе, распределения эритроцитов по величине.

Морфофункциональные исследования внутренних органов (щитовидная железа, тимус, сердце, легкое, желудок, печень, селезенка, поджелудочная железа, подвздошная кишка, толстая кишка, почки, надпочечники, семенники) проведены согласно [8] с использованием морфологических, морфометрических и стереометрических методов.

Изучение влияния на моторную, исследовательскую активность и когнитивные функции животных проводили на крысах в тесте «Открытое поле» (моторная компонента) и «Норковом тесте» (ориентировочно-исследовательская реакция)<sup>4</sup>.

Состояние гиппокамп-зависимой (эксплицитной) и ассоциативной (имплицитной) памяти у крыс оценивали соответственно с помощью «Т-образного лабиринта» и виртуального лабиринта (тест «Что? Где? Когда?»).

В тесте «Т-образный лабиринт» крыс приучали к лабиринту в течение 3 суток, используя пищевое подкрепление. Далее проводили тестирование через один и два месяца. Во время каждого сеанса животные совершали по 10 пробежек. Данные по каждому 10 пробежкам в отдельности для каждого животного усредняли. Пробежка считалась правильной при захождении в рукав, в котором до этого размещалось положительное подкрепление.

Для оценки состояния ассоциативной (имплицитной) памяти в тесте «Что? Где? Когда?» каждое

животное помещали в индивидуальную автоматизированную камеру, в противоположных областях которой размещали контейнеры с аттрактивным и индифферентным для крыс запахами.

Через 2 ч животное повторно помещали в индивидуальную автоматизированную камеру, в противоположных углах которой предъявляли разные стимулы – индифферентный (зона 1) и аттрактивный (зона 2) запахи. В течение 3 суток подряд проводили обучение животных всех групп и регистрировали время контакта животных с зоной размещения того или иного контейнера. После каждого тестирования для устранения запахов автоматизированные камеры обрабатывали 1:1 раствором спирта с водой.

Длительность каждой обучающей сессии составляла 6 мин. Критерием обученности принимали более частые посещения зоны 2. На 4-е сутки для оценки кратковременной памяти убирали расположенные ранее в противоположных углах источники запахов. После этого отслеживали у крыс траекторию и количество их заходов в углы, в которых ранее были размещены аттрактивный и индифферентный запахи.

Эмбриотоксическое и тератогенное действие АТХ-а изучали на конвенциональных белых крысах в количестве 40 самок и 20 самцов. Все работы с животными проводились в соответствии с принципами, изложенными в руководстве Р 1.2.3156-13<sup>5</sup>.

Спаривание самок проводили со здоровыми самцами в соотношении 2:1 до начала экспозиции. Беременность у самок диагностировали при обнаружении сперматозоидов во влагалищных мазках. Опытные самки получали ЦСП в дозах 0,1, 1,0 и 10,0 мкг/кг м.т. перорально ежедневно от начала до 20-го дня беременности, самки контрольной группы – дистиллированную воду.

На протяжении всего эксперимента проводили наблюдение за состоянием животных, потреблением воды и корма, регистрировали динамику изменения массы тела, фиксировали клинические проявления. На 20-й день беременности животных умерщвляли и подвергали вскрытию для определения степени эмбриотоксического и тератогенного влияния по следующим показателям: количество плодов; общий вес помета; количество желтых тел; вес и длина эмбрионов; вес и диаметр плацент. Комплексные показатели рассчитывали по классическим формулам А.М. Малащенко и И.К. Егорова<sup>6</sup>.

Из каждого помета отбирали по два эмбриона для определения абсолютной и относительной массы

<sup>4</sup> Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. – Киев: Киевский НИИ ГТ и ПЗ, 1980. – 43 с.; Павленко С.М. Применение суммационно-порогового показателя в токсикологическом эксперименте на белых крысах // Методики санитарно-токсикологического эксперимента: сб. науч. тр. МНИИГ им. Ф.Ф. Эрисмана. – М., 1975. – С. 5–7.

<sup>5</sup> Р 1.2.3156-13. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: руководство / утв. врио Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 27 декабря 2013 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200115595?ysclid=ma319lpz49885704016> (дата обращения: 10.03.2025).

<sup>6</sup> Малащенко А.М., Егоров И.Е. Доминантные летали у инбредных мышей под действием этиленимина // Генетика. – 1967. – № 3. – С. 59–68.

внутренних органов (тимус, сердце, легкие, печень и почки). Остальных эмбрионов делили на равные группы, которые служили материалом для изучения тератогенных эффектов по методу Вильсона – Дыбана<sup>7</sup>, что сопровождалось оценкой общих признаков зрелости плода (прилипание ушных раковин, закрытие глаз, строение конечностей, хвоста); вторую группу помещали в 96%-ный этанол на 7 суток для последующего изучения скелетов по методике Доусона<sup>8</sup>.

Обработку первичных данных осуществляли при помощи программы Microsoft Office Excel 2013, статистический анализ проводили в программе SPSS Statistics v. 22.0. Статистическую значимость различий сравниваемых показателей оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости  $p < 0,05$  ( $t > 2$ ). Результаты представлены в виде  $M \pm m$  (где:  $M$  – среднее значение параметра,  $m$  – стандартная ошибка среднего). Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро – Уилка, равенство дисперсий – по критерию Ливиня. Наличие статистических выбросов проверяли методом построения ящичных диаграмм<sup>9</sup>. Сравнение между группами осуществляли либо при помощи однофакторного дисперсионного анализа с апостериорными сравнениями по Бонферрони (*F*-критерий, параметрические показатели), либо непараметрическим критерием Краскела – Уоллиса<sup>9,10</sup>. Проверку наличия тренда в исследованиях (при значимом различии между группами) осуществляли методом ранговых корреляций Спирмена (двусторонний анализ)<sup>11</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного обзора и анализа научных исследований на основе данных e-library, PubMed и Web of Science, нормативно-методических документов отечественного и международного законодательства по обнаружению цианотоксинов в воде, по оценке физико-химических свойств и токсичности ряда цианотоксинов, по изучению токсичности ЦСП в условиях внутрижелудочного поступления в организм теплокровных животных в условиях острого, кратковременного воздействия и данных по проявлению отдаленных эффектов действия установлено следующее.

ЦСП (в зарубежных исследованиях – CYN) – это алкалоид, вырабатываемый рядом видов ЦБ. Встречающиеся в природе структурные варианты: 7-эпи-CYN, 7-дезоксидесульфо-CYN и 7-дезоксидесульфо-12-ацетил-CYN. Молекулярная формула:  $C_{15}H_{21}N_5O_7S$ .

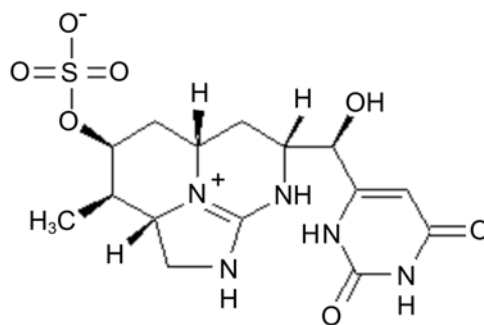


Рис. Структурная формула 7-дезоксидесульфо-цилиндропермопсина

ЦСП при поступлении в воду не изменяет ее эстетические свойства, не влияет на цвет и запах воды, не является летучим веществом, не разлагается при кипячении, относительно стабилен в темноте и при температуре от 4 до 50 °С сроком до пяти недель, устойчив к изменениям pH и остается стабильным до восьми недель при pH 4, 7 и 10 [1].

Ингаляционное воздействие возможно только при нанесении распылением, например, при орошении, во время штормов. В условиях окружающей среды основным водным путем воздействия ЦСП на человека является потребление питьевой воды, если она получена из неочищенных или недостаточно очищенных поверхностных вод. Другой путь воздействия возможен при условии рекреационного использования воды озер, рек и прибрежных территорий морей.

Показатели острой токсичности ЦСП по материалам зарубежных исследователей представлены следующими значениями: внутрибрюшинно острая токсичность ( $DL_{50}$ ) – 20–65 мг/кг м.т.; при пероральном введении острая токсичность определена на уровне 1400 мг/кг м.т. [9–11]. При других путях поступления (интратрахеально) рядом авторов указаны более низкие смертельные дозы [12–14].

При поступлении ЦСП в организм животных с питьевой водой или через желудочный зонд в течение 21 и 14 дней рядом зарубежных исследователей установлена величина пороговой дозы подострого эксперимента – на уровне 66 и 150 мкг/кг м.т. соответственно [15, 16].

Согласно имеющимся в научной литературе исследованиям, печень и другие органы желудочно-кишечного тракта, а также почки являются важными

<sup>7</sup> Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияние их на репродуктивную функцию / А.П. Дыбан, В.Ф. Пучков, Н.А. Чеботарь [и др.]. – М.: Минздрав СССР, 1986. – 21 с.

<sup>8</sup> Дыбан А.П., Баранов В.С., Акимов И.М. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1970. – Т. 59, № 10. – С. 89–100.

<sup>9</sup> Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных: учебник. – 3-е изд. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

<sup>10</sup> Abdi H. The Bonferroni and Šidák corrections for multiple comparisons // Encyclopedia of measurement and statistics. – USA: SAGE Publ., 2007. – № 3. – P. 103–107.

<sup>11</sup> Corder G.W., Foreman D.I. Nonparametric statistics: A step-by-step approach. – 2nd ed. – USA: Wiley Publ., 2014. – 288 p.; Agresti A. Categorical data analysis. – 2nd ed. – USA: Wiley Publ., 2002. – 734 p.

мишенями воздействия ЦСП при более длительном поступлении в организм животных с питьевой водой в дозах от 60 до 657 мкг/кг м.т. [11, 17–19]. Внутрижелудочное введение ЦСП в течение 11 недель в дозах 60–240 мкг/кг м.т. приводило к увеличению относительной массы почек, печени. Некротические или воспалительные очаги в печени отмечали у 60 % мышей при дозе 120 мкг/кг м.т., у 90 % мышей – при дозе 240 мкг/кг м.т. [11].

У беременных мышей, получавших очищенный ЦСП с помощью внутрибрюшинных инъекций три раза в день в дозе 64 мкг/кг м.т., были отмечены смертельные исходы. Относительный вес печени у выживших был значительно увеличен, однако не было отмечено влияния на вес плодов, их смертность, изменения скелетных или мягких тканей [20]. Некоторые исследователи сообщали о геморрагических поражениях в ряде тканей, включая желудочно-кишечный тракт [21].

Авторы не наблюдали генотоксичности в клетках яичника китайских хомячков (СНО-К1), подвергнутых воздействию ЦСП в концентрациях 0,5 и 1 мкг/мл, несмотря на индукцию нецитотоксических эффектов на морфологию клеток и структуру микротрубочек [22].

Рядом зарубежных авторов при воздействии высоких доз ЦСП установлены мутагенные и канцерогенные эффекты. При этом исследования бактериальной мутагенности с использованием штаммов *Salmonella Typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 и штаммов *Escherichia coli* WP2 uvrA и WP2 [pKM101] не продемонстрировали мутагенной активности ЦСП [23]. Изучение генотоксичности клеток млекопитающих выявило мутагенные эффекты, в частности, на гепатоцитах человека клеточные линии показали повышенное содержание многоядерных и двуядерных клеток.

В эксперименте на швейцарских мышках-альбиносах зарубежными исследователями обнаружены неопластические изменения у мышей, получавших ЦСП на уровне 2,75 или 8,25 мг/кг м.т. Однако эти изменения не являлись статистически значимыми по сравнению с контролем. По мнению авторов, неопластические изменения, произошедшие у животных в разных органах-мишенях, предоставляют на сегодня неоднозначные доказательства канцерогенности ЦСП [23, 24].

Следует отметить, что механизм токсического действия малых доз ЦСП в условиях длительного перорального поступления до настоящего времени полностью не изучен.

Многие страны мира расширили перечень показателей контроля качества питьевой воды как по

содержанию ЦБ, так и продуктов их жизнедеятельности, при этом указывая на значимость проводимых исследований внутри своей страны и показывая другим странам необходимость мер в области повышения безопасности питьевой воды путем нормирования ЦБ и цианотоксинов, в том числе ЦСП. Анализ позволил установить, что Австралия, Бразилия, Новая Зеландия используют в качестве критериев нормирования питьевой воды по содержанию ЦБ и токсинов свои собственные исследования (табл. 1) и не ограничиваются только рекомендациями ВОЗ<sup>12</sup> [1, 25–27].

Таблица 1

Нормативы цилиндроспермопсина в питьевой воде разных стран мира

| Страна         | Норматив                  | Допустимая величина |
|----------------|---------------------------|---------------------|
| Австралия      | <i>Cylindrospermopsin</i> | 1 мкг/л             |
| Бразилия       | <i>Cylindrospermopsin</i> | 15 мкг/л            |
| Новая Зеландия | <i>Cylindrospermopsin</i> | 1 мкг/л             |

Из всех цианотоксинов в нашей стране научно обоснована и внедрена в практику ПДК только микроцистина-LR в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования на уровне 0,001 мг/л, 1-й класс опасности, санитарно-токсикологический показатель вредности СанПиН 2.1.3685-21<sup>13</sup>.

Исследования процессов самоочищения воды в модельных водоемах, проведенные с использованием трех концентраций ЦСП: 1,0; 10,0 и 100,0 мкг/л, показали отсутствие влияния на процессы биохимического потребления кислорода в течение 5 суток.

За время проведения субхронического эксперимента при воздействии экспозиционных доз ЦСП на уровне 0,1; 1,0 и 10,0 мкг/кг м.т. отсутствовала спонтанная гибель животных, не обнаружено значимых различий в приросте массы тела, не выявлено достоверных отличий в абсолютной и относительной массе внутренних органов животных контрольной и опытных групп.

Гематологический анализ крови животных на 30, 45-й и 60-й день исследования показал, что показатели лабораторных животных, получавших дозы ЦСП 0,1; 1,0 и 10 мкг/кг м.т., во все сроки наблюдения значимо не отличались от показателей контрольных животных.

Биохимический анализ сыворотки крови на 60-й день экспозиции выявил значимые отклонения ряда показателей у животных, получавших дозу 10,0 мкг/кг м.т. ЦСП, по сравнению с контрольными

<sup>12</sup> NHMRC, NRMCC. National Water Quality Management Strategy. Australian Drinking Water Guidelines 6. – Australia, Canberra: Australian Government, 2011.

<sup>13</sup> СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания: санитарные правила и нормы (с изменениями на 30 декабря 2022 г.) / утв. постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 г. № 2 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 12.03.2025).

Таблица 2

Изменения биохимических показателей сыворотки крови крыс, индикаторы функционального состояния (печени)

| Доза ЦСП,<br>мкг/кг м.т. | Среднее значение $\pm$ std. ошибка                       |                                                            |                                                           |                                                         |                                                           |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                          | Аланинаминотрансфераза,<br>Ед/л                          | Альбумин, г/л                                              | Аспартатаминотрансфераза,<br>Ед/л                         | Глюкоза, моль/л                                         | Креатинин,<br>мкмоль/л                                    |
| <i>15 дней</i>           |                                                          |                                                            |                                                           |                                                         |                                                           |
| Контроль                 | 72,74 $\pm$ 5,88                                         | 39,24 $\pm$ 0,43                                           | 158,53 $\pm$ 9,87                                         | 7,70 $\pm$ 0,26                                         | 109,15 $\pm$ 3,16                                         |
| 0,1                      | 72,63 $\pm$ 5,48                                         | 38,68 $\pm$ 0,66                                           | 161,52 $\pm$ 10,84                                        | 7,23 $\pm$ 0,20                                         | 115,64 $\pm$ 2,75                                         |
| 1,0                      | 64,10 $\pm$ 5,08                                         | 35,60 $\pm$ 0,65                                           | 143,27 $\pm$ 7,75                                         | 6,85 $\pm$ 0,26                                         | 108,10 $\pm$ 4,20                                         |
| 10,0                     | 82,14 $\pm$ 3,49                                         | 39,42 $\pm$ 0,42                                           | 179,01 $\pm$ 9,97                                         | 7,56 $\pm$ 0,28                                         | 121,02 $\pm$ 4,71                                         |
| <i>45 дней</i>           |                                                          |                                                            |                                                           |                                                         |                                                           |
| Контроль                 | 60,79 $\pm$ 4,55                                         | 39,03 $\pm$ 0,68                                           | 222,15 $\pm$ 12,42                                        | 9,09 $\pm$ 0,47                                         | 116,46 $\pm$ 4,32                                         |
| 0,1                      | 58,85 $\pm$ 2,76                                         | 39,29 $\pm$ 0,30                                           | 211,68 $\pm$ 8,51                                         | 9,15 $\pm$ 0,16                                         | 126,09 $\pm$ 3,90                                         |
| 1,0                      | 59,68 $\pm$ 2,73                                         | 38,62 $\pm$ 0,64                                           | 229,07 $\pm$ 11,26                                        | 8,63 $\pm$ 0,25                                         | 118,06 $\pm$ 1,84                                         |
| 10,0                     | 65,10 $\pm$ 4,23                                         | 40,44 $\pm$ 0,50                                           | 233,96 $\pm$ 15,67                                        | 9,40 $\pm$ 0,33                                         | 130,11 $\pm$ 5,89                                         |
| <i>60 дней</i>           |                                                          |                                                            |                                                           |                                                         |                                                           |
| Контроль                 | 59,23 $\pm$ 3,08                                         | 38,35 $\pm$ 0,68                                           | 123,83 $\pm$ 6,12                                         | 8,01 $\pm$ 0,23                                         | 108,06 $\pm$ 3,67                                         |
| 0,1                      | 62,56 $\pm$ 3,83                                         | 38,63 $\pm$ 0,51                                           | 120,64 $\pm$ 4,67                                         | 7,94 $\pm$ 0,16                                         | 102,18 $\pm$ 3,25                                         |
| 1,0                      | 57,81 $\pm$ 3,01                                         | 37,04 $\pm$ 0,70                                           | 121,82 $\pm$ 7,31                                         | 8,56 $\pm$ 0,27                                         | 106,23 $\pm$ 3,41                                         |
| 10,0                     | <b><math>\uparrow</math>75,03 <math>\pm</math> 4,44*</b> | <b><math>\downarrow</math>27,08 <math>\pm</math> 0,22*</b> | <b><math>\uparrow</math>158,97 <math>\pm</math> 5,52*</b> | <b><math>\uparrow</math>9,26 <math>\pm</math> 0,25*</b> | <b><math>\uparrow</math>140,48 <math>\pm</math> 4,77*</b> |

Примечание: \* – статистическая значимость  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Изменения биохимических показателей сыворотки крови крыс, индикаторы функционального состояния почек

| Доза ЦСП,<br>мкг/кг м.т. | Среднее значение $\pm$ std. ошибка                         |                                                           |                                                            |                                                         |
|--------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                          | Мочевая кислота,<br>мкмоль/л                               | Мочевина, моль/л                                          | Общий белок, г/л                                           | Триглицериды, моль/л                                    |
| <i>15 дней</i>           |                                                            |                                                           |                                                            |                                                         |
| Контроль                 | 132,01 $\pm$ 17,97                                         | 7,24 $\pm$ 0,33                                           | 68,98 $\pm$ 1,08                                           | 0,57 $\pm$ 0,05                                         |
| 0,1                      | 135,57 $\pm$ 20,86                                         | 6,66 $\pm$ 0,38                                           | 70,39 $\pm$ 0,98                                           | 0,43 $\pm$ 0,02                                         |
| 1,0                      | 148,98 $\pm$ 17,32                                         | 7,71 $\pm$ 0,32                                           | 71,16 $\pm$ 1,27                                           | 0,47 $\pm$ 0,04                                         |
| 10,0                     | 141,06 $\pm$ 5,63                                          | 7,82 $\pm$ 0,68                                           | 70,45 $\pm$ 0,77                                           | 0,48 $\pm$ 0,03                                         |
| <i>45 дней</i>           |                                                            |                                                           |                                                            |                                                         |
| Контроль                 | 45,50 $\pm$ 5,57                                           | 7,11 $\pm$ 0,32                                           | 70,06 $\pm$ 0,68                                           | 0,78 $\pm$ 0,10                                         |
| 0,1                      | 54,75 $\pm$ 9,37                                           | 7,47 $\pm$ 0,52                                           | 70,19 $\pm$ 0,63                                           | 0,68 $\pm$ 0,09                                         |
| 1,0                      | 48,58 $\pm$ 10,16                                          | 7,44 $\pm$ 0,35                                           | 69,97 $\pm$ 0,93                                           | 0,62 $\pm$ 0,05                                         |
| 10,0                     | 47,04 $\pm$ 11,63                                          | 6,81 $\pm$ 0,40                                           | 69,70 $\pm$ 0,76                                           | 0,63 $\pm$ 0,06                                         |
| <i>60 дней</i>           |                                                            |                                                           |                                                            |                                                         |
| Контроль                 | 60,54 $\pm$ 10,13                                          | 6,30 $\pm$ 0,28                                           | 67,90 $\pm$ 1,05                                           | 0,69 $\pm$ 0,08                                         |
| 0,1                      | 69,40 $\pm$ 9,86                                           | 6,04 $\pm$ 0,40                                           | 68,26 $\pm$ 0,89                                           | 0,54 $\pm$ 0,05                                         |
| 1,0                      | 60,54 $\pm$ 7,20                                           | 7,30 $\pm$ 0,50                                           | 68,12 $\pm$ 0,86                                           | 0,65 $\pm$ 0,08                                         |
| 10,0                     | <b><math>\downarrow</math>39,28 <math>\pm</math> 6,98*</b> | <b><math>\downarrow</math>4,23 <math>\pm</math> 0,28*</b> | <b><math>\downarrow</math>48,19 <math>\pm</math> 0,58*</b> | <b><math>\uparrow</math>0,82 <math>\pm</math> 0,06*</b> |

Примечание: \* – статистическая значимость  $p < 0,05$ .

животными. Установлено достоверное увеличение содержания аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глюкозы, креатинина, триглицеридов при достоверном снижении альбумина, мочевой кислоты, мочевины и общего белка (табл. 2 и 3).

У животных, получавших дозу ЦСП 10 мкг/кг м.т., к концу эксперимента выявлено увеличение моторной активности в тесте «Открытое поле» и исследовательской активности в тесте «Норковый тест» по сравнению с контрольной группой животных (табл. 4).

В тесте «Т-образный лабиринт» у животных, получивших ЦСП в дозе 10,0 мкг/кг м.т., выявлено снижение количества правильных пробежек и уве-

личение времени их выполнения по сравнению с параметрами контрольной группы (табл. 5).

В тесте «Что? Где? Когда?» при соблюдении критерия обученности, что можно подтвердить наиболее частым посещением зоны 2 животными всех групп до начала введения ЦСП (фон), установлено отсутствие влияния ЦСП на имплицитную (ассоциативную) память.

При микроскопическом изучении гистологических препаратов различных органов животных, получавших ЦСП в дозе 10 мкг/кг м.т., установлены достоверные морфофункциональные изменения в следующих органах: в печени наблюдали увеличение степени жировой дистрофии и микронекрозов;

Таблица 4

Показатели моторной и исследовательской активности животных в тестах «Открытое поле» и «Норковый тест»

| Доза ЦСП,<br>мкг/кг м.т.                    | Фон              | 30 дней         | 60 дней                 |
|---------------------------------------------|------------------|-----------------|-------------------------|
| <i>«Открытое поле», пройденный путь, см</i> |                  |                 |                         |
| Контроль                                    | 1648 ± 71,52     | 533,99 ± 150,30 | 578,93 ± 116,65         |
| 0,1                                         | 1472,38 ± 101,99 | 570,48 ± 112,03 | 686,33 ± 119,05         |
| 1,0                                         | 1453,09 ± 112,98 | 562,77 ± 177,51 | 959,73 ± 202,67         |
| 10,0                                        | 1638,84 ± 145,40 | 895,40 ± 235,10 | <b>1303,30 ± 67,07*</b> |
| <i>«Норковый тест», количество событий</i>  |                  |                 |                         |
| Контроль                                    | 46,30 ± 7,22     | 8,10 ± 2,34     | 8,80 ± 2,20             |
| 0,1                                         | 43,20 ± 5,26     | 13,20 ± 3,65    | 11,40 ± 2,10            |
| 1,0                                         | 37,30 ± 3,34     | 9,90 ± 3,02     | 10,50 ± 3,63            |
| 10,0                                        | 41,70 ± 4,04     | 15,90 ± 3,83    | <b>20,60 ± 1,18*</b>    |

Примечание: \* – статистическая значимость  $p < 0,05$ .

Таблица 5

Показатели гиппокамп-зависимой (эксплицитной) памяти животных в тесте «Т-образный лабиринт»

| Доза ЦСП,<br>мкг/кг м.т.                 | Фон           | 30 дней                | 60 дней       |
|------------------------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| <i>Количество правильных пробежек, %</i> |               |                        |               |
| Контроль                                 | 26,67 ± 9,69  | 36,80 ± 10,52          | 33,33 ± 11,11 |
| 0,1                                      | 23,37 ± 7,14  | 23,33 ± 8,69           | 37,04 ± 10,31 |
| 1,0                                      | 26,73 ± 9,73  | 26,67 ± 10,89          | 40,00 ± 8,31  |
| 10,0                                     | 30,03 ± 9,27  | <b>13,27 ± 5,42*</b>   | 36,67 ± 9,23  |
| <i>Время выполнения пробежки, с</i>      |               |                        |               |
| Контроль                                 | 42,05 ± 13,86 | 47,18 ± 9,06           | 59,22 ± 18,59 |
| 0,1                                      | 39,20 ± 12,38 | 35,86 ± 24,45          | 48,99 ± 11,54 |
| 1,0                                      | 64,80 ± 2,96  | 48,14 ± 16,65          | 27,06 ± 6,63  |
| 10,0                                     | 47,00 ± 11,72 | <b>102,00 ± 17,01*</b> | 25,87 ± 8,82  |

Примечание: \* – статистическая значимость  $p < 0,05$ .

в почке регистрировали увеличение индекса альтерации почечных клубочков и некрозов клубочков; в желудке и толстом кишечнике выявлена гиперсекреция желез; в семеннике отмечено увеличение отхождения слоев сперматогенных клеток от базальной мембраны семенных канальцев, а также повышенная разреженность сперматид и сперматозоидов; в щитовидной железе отмечено увеличение десквамации тироцитов.

В экспериментальных исследованиях эмбриотоксического и тератогенного действия установлено, что во всех опытных группах отсутствовала спонтанная гибель животных. Не выявлено достоверных изменений массы тела беременных самок, средний прирост массы тела опытных самок за время беременности соответствовал по величине среднему значению показателя контрольных крыс. Не выявлено статистически достоверных изменений абсолютной и относительной массы внутренних органов эмбрионов, а также достоверных изменений показателей эмбриогенеза в опытных группах по сравнению с данными контрольной группы. Средние количества желтых тел, мест имплантации, количество живых плодов, общий вес плодов в помете, краниокаудальный размер плодов, диаметр и вес плаценты у опытных животных статистически не отличались от контрольных

значений. Показатели доимплантационной, постимплантационной и общей гибели потомства в опытных группах соответствовали аналогичным параметрам параллельного контроля и не имели статистически значимого отличия.

Прижизненное макроскопическое обследование плодов не обнаружило грубых пороков развития. Последующее микроанатомическое изучение зафиксированного плодного материала и анализ поперечных срезов головного мозга и внутренних органов показал, что внутренние органы плодов опытных групп сохраняли обычное расположение и структуру, их строение и топография не имели отличий от контрольных данных. Выявленные нарушения эмбриогенеза не отличались разнообразием, были немногочисленными и встречались с одинаково низкой частотой во всех группах животных, что не позволило связать их возникновение с влиянием ЦСП на процессы формирования и внутриутробного развития вынашиваемого потомства.

Оценка состояния скелета плодов с просветленными мягкими тканями в опытных группах и контрольной не выявила нарушений остеогенеза и десинхронизации процессов оссификации хрящевых закладок, что подтверждает отсутствие тератогенных эффектов действия ЦСП.

**Обсуждение результатов и обоснование ПДК ЦСП в воде.** Оценивая материалы по регулированию и контролю содержания ЦСП в воде водных объектов и питьевой воде, необходимо подчеркнуть, что имеющиеся зарубежные нормативные величины основываются исключительно на изучении токсических свойств в экспериментальных условиях. Отечественная практика обоснования гигиенических нормативов веществ в воде базируется не только на установлении недействующих концентраций токсического действия на организм лабораторных животных, но, согласно МУ 2.1.5.720-98<sup>14</sup>, включает определение пороговых концентраций по влиянию веществ на органолептические свойства воды и общий санитарный режим водоемов, гигиенический норматив устанавливается по лимитирующему показателю вредности, имеющему наименьшую недействующую или пороговую концентрацию.

При обосновании ПДК ЦСП в воде хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования не устанавливали пороговые концентрации по влиянию на органолептические свойства воды, поскольку в литературе представлена информация об отсутствии влияния ЦСП на эстетические свойства воды, а также учитывая то обстоятельство, что привлечение добровольцев в эксперимент с высокотоксичным и малоизученным в канцерогенном отношении соединением может обусловить риск негативного воздействия на здоровье экспериментаторов.

Исследования в модельных водоемах показали отсутствие влияния на процессы самоочищения воды, что согласуется с мнением отечественных исследователей, которые считают, что биоценоз «цветущих» водоемов является более устойчивым к цианометаболитам, объясняя это результатом коэволюционного сосуществования в природе с токсигенными цианобактериями<sup>15</sup>.

Руководствуясь МУ 2.1.5.720-98<sup>14</sup>, при проведении экспериментальных исследований в условиях субхронического эксперимента для установления пороговой величины ЦСП по общетоксическому действию, а также для выявления возможных отдаленных эффектов действия (эмбриотоксического и тератогенного) были обоснованы дозы на уровне 0,1 – 1,0 – 10,0 мкг/кг м.т.

В ходе субхронического эксперимента под воздействием дозы ЦСП 10,0 мкг/кг м.т. у опытных животных установлен целый ряд изменений биохимических показателей сыворотки крови, характери-

зующих нарушения ферментообразующей функции печени, белкового и углеводного обмена, а также изменения ряда функциональных показателей почек, что в полной мере коррелируется с многочисленными исследованиями зарубежных авторов [15, 16, 18, 19, 28].

Кроме того, у подопытной группы животных, получавших ЦСП в дозе 10,0 мкг/кг, по сравнению с контрольной группой животных, к концу хронического эксперимента выявлено увеличение моторной активности в тесте «Открытое поле» и исследовательской активности в тесте «Норковый тест».

Выявленные изменения объясняются тем, что основным механизмом действия ЦСП является ингибирование синтеза белка, включая синтез трипептида глутатиона, что приводит к окислительному стрессу, который, в свою очередь, вызывает усиление перекисного окисления липидов и повреждение ДНК<sup>16</sup> [28–33]. ЦСП способен проникать через гематоэнцефалический барьер [34, 35], снижать количество синапсов, следовательно, способен оказывать нейротоксический эффект. При этом сами нейротоксические эффекты ЦСП до сих пор недостаточно изучены [36]. Поэтому в данном исследовании проводили оценку влияния ЦСП на когнитивные функции животных в тестах, которые способны выявить нарушения запоминания, распознавания и воспроизведения, а также исследовательской активности.

Наибольший интерес для нас представляли изменения эксплицитной памяти у животных, поскольку она связана с деятельностью гиппокампа головного мозга и является осознанной. Выявлено снижение количества правильных пробежек и увеличение времени их выполнения в тесте «Т-образный лабиринт», что указывает на нарушение гиппокамп-зависимой памяти у крыс, получивших ЦСП в дозе 10 мкг/кг м.т. Такое нарушение могло произойти вследствие описанных в литературе изменений в организме в виде снижения активности ацетилхолинэстеразы и повышения уровня липопероксидации с сопутствующими гистопатологическими изменениями в мозге животных, подвергавшихся субхроническому воздействию ЦСП [34]. Восстановление показателей до уровня контрольных данных к концу второго месяца воздействия ЦСП можно расценивать как активацию компенсаторных механизмов.

Нарушение эксплицитной памяти может приводить к «накопительному забыванию» посещения площадок в тесте «Открытое поле», что является

<sup>14</sup> МУ 2.1.5.720-98. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: методические указания / утв. и введ. в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 15 октября 1998 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200006903> (дата обращения: 10.03.2025).

<sup>15</sup> Семенова А.С. Козволюция цианобактерий и зоопланктона: защитная роль цианотоксинов: Грант № 15-04-04030. – М.: Российский фонд фундаментальных исследований, 2015.

<sup>16</sup> Electron microscopic studies on experimental poisoning in mice induced by cylindrospermopsin isolated from blue-green-alga *Umezakia natans* / K. Terao, S. Ohmori, K. Igarashi, I. Ohtani, M.F. Watanabe, K.I. Harada, E. Ito, M. Watanabe // *Toxicol.* – 1994. – Vol. 32, № 7. – P. 833–843. DOI: 10.1016/0041-0101(94)90008-6

причиной увеличения длины пройденного пути, а также увеличения количества заглядываний в норки в «Норковом тесте» при введении ЦСП вследствие описанного повреждения нейронов на синаптическом уровне [35].

Исследования гистологических препаратов органов животных, получавших ЦСП в дозе 10 мкг/кг м.т., выявили значительные изменения со стороны печени в виде жировой дистрофии вплоть до микро-некрозов, что согласуется с [11, 15, 16, 19, 28]; в почке – некрозы почечных клубочков, в желудке и кишечнике – гиперсекреция желез, что согласуется с [18]. Выявленные морфофункциональные изменения внутренних органов животных свидетельствуют, в первую очередь, о нарушении нормальной работы печени, почек и желудочно-кишечного тракта.

Изучение эмбриотоксического действия ЦСП в эксперименте не выявило статистически достоверных изменений абсолютной и относительной массы внутренних органов эмбрионов опытных групп по сравнению с контрольными данными. Показатели эмбриогенеза у животных опытных групп также не подтвердили статистически достоверных изменений по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об отсутствии эмбриотоксического действия ЦСП.

Не обнаружено изменений в количестве костей плодов или их строении, также не выявлено значимых пороков развития костной ткани. При исследовании патологии внутренних органов у ряда животных отмечены единичные изменения, которые, однако, не подтверждали зависимость от полученной дозы ЦСП ( $p > 0,05$ ). Анализ выявленных отклонений относительно данных контрольной группы дает основания сделать вывод, что все испытанные в эксперименте дозы не проявляют тератогенного действия на организм.

Обнаруженные рядом исследователей неопластические изменения в органах-мишенях различных

животных предоставляют неоднозначные доказательства канцерогенности, что требует дальнейшего изучения [29, 30].

Учитывая достоверные изменения биохимических показателей крови, изменение моторной и исследовательской активности животных, а также морфофункциональные нарушения внутренних органов, доза ЦСП 10,0 мкг/кг м.т. оценена как действующая по общетоксическому признаку в условиях субхронического эксперимента, дозы 1,0 и 0,1 мкг/кг м.т. – как недействующие.

Для обоснования ПДК ЦСП в воде хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования согласно п. 10.3 МУ 2.1.5.720-98 и табл. 10.2 выбрана величина коэффициента  $J$  ( $J1 = 20$ ) для расчета пороговой дозы хронического действия в зависимости от степени изученности характера токсического действия вещества и структурного ряда, к которому оно принадлежит, по отношению  $DL_{50} / ПД_{ПЭК}$  установлен первый класс опасности и величина  $ПД_{хр}$  на уровне 3,3 мкг/кг м.т.

С учетом стабильности ЦСП, согласно табл. 5.2 МУ 2.1.5.720-98, введен коэффициент запаса 5, величина  $ПД_{хр}$  составила 0,66 мкг/кг м.т.

Согласно п. 11.7 МУ 2.1.5.720-98 расчет  $МНД_{хр}$  хронического опыта проводили в соответствии с табл. 11.1. и использованием коэффициента запаса, равного 10. С учетом данного коэффициента величина  $МНД_{хр}$  ЦСП в условиях перорального поступления в организм теплокровных животных составила 0,06 мкг/кг м.т.

В табл. 6 представлены показатели комплексной оценки опасности содержания ЦСП в воде.

Максимальная недействующая концентрация ( $МНК_{хр}$ ) ЦСП в воде по санитарно-токсикологическому показателю вредности согласно пересчетной формуле, которая учитывает среднюю массу тела человека (60 кг) и суточное водопотребление (3 л), составила 1,2 мкг/л.

Таблица 6

Показатели комплексной оценки опасности содержания ЦСП в воде

| Показатель                                 | Определяемые значения                                          | Источник данных | Установленные величины                          |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------|
| Устойчивость в водной среде                | Стабильность                                                   | [1]             | Стабилен                                        |
| Влияние на органолептические свойства воды | Влияние на запах, цвет                                         | [1]             | Не влияет                                       |
| Влияние на процессы самоочищения воды*     | $ПК_{сан}$                                                     |                 | Более 100,0 мкг/л                               |
| Токсикологические исследования             |                                                                |                 |                                                 |
| Острый эксперимент                         | $ЛД_{50}$                                                      | сноски 6, 8, 9  | 1400 мг/кг м.т.                                 |
| Подострый эксперимент                      | $ПД_{ПЭК}$                                                     | [9, 10]         | 66,0 мкг/кг м.т.                                |
| Субхронический эксперимент*                | $ПД_{хр}$ расчетная<br>$МНД_{хр}$ расчетная<br>Класс опасности | МУ 2.1.5.720-98 | 3,3 мкг/кг м.т.<br>0,06 мкг/кг м.т.<br>1 кл.оп. |
| Отдаленные эффекты действия                |                                                                |                 |                                                 |
| Мутагенное                                 |                                                                | [11]            | Проявлялось в высоких дозах                     |
| Канцерогенное                              |                                                                | [17, 18]        | Проявлялось в высоких дозах                     |
| Эмбриотоксическое*                         | $ПД_{отд}$                                                     |                 | Более 10,0 мкг/кг м.т.                          |
| Тератогенное*                              | $ПД_{отд}$                                                     |                 | Более 10,0 мкг/кг м.т.                          |

Примечание: \* – собственные исследования.

**Выводы.** Таким образом, с учетом отсутствия порога действия на органолептические свойства воды и отсутствия влияния на процессы самоочищения в концентрациях до 100 мкг/л ПДК ЦСП в воде хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования рекомендована на уровне 1,0 мкг/л, санитарно-токсикологический показатель вредности, первый класс опасности.

Для проведения контроля содержания ЦСП в воде разработаны МУК «Количественное определе-

ние цилиндроспермопсина в питьевой и природной воде методом иммуноферментного анализа» (нижний предел измерения – 0,00005 мг/л).

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках реализации государственной программы «Обеспечение химической и биологической безопасности Российской Федерации» на 2021–2024 гг.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по обеспечению качества питьевой воды, 4-е изд. [Электронный ресурс] // WHO Documentation Centre in Russia. – 2017. – URL: <https://whodc.mednet.ru/en/main-publications/okruzhayushhaya-sreda-i-zdorove/kachestvo-vody/3572.html> (дата обращения: 11.01.2025).
2. Бакаев А.В., Бакаева Е.Н., Игнатова Н.А. «Цветение» сине-зеленых микроводорослей (Cyanophyta) – разновидность чрезвычайных ситуаций в водохранилищах // Инженерный вестник Дона. – 2012. – Т. 23, № 4–2. – С. 144.
3. Кузь Н.В., Жолдакова З.И. Проблема "цветения" водоемисточников. Оценка влияния процессов водоподготовки на содержание цианобактерий в питьевой воде хозяйственно-питьевого водоснабжения города Москвы // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2017. – № 9 (294). – С. 35–39.
4. Егорова Н.А., Кузь Н.В., Сеницына О.О. Материалы к обоснованию гигиенического норматива микроцистина-LR в воде водных объектов // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 11. – С. 1046–1052. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-11-1046-52
5. Кузь Н.В., Сеницына О.О., Турбинский В.В. Цветение водоисточников – новые вызовы безопасности питьевого водоснабжения в условиях изменения климата // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 218–225.
6. Морфофункциональные изменения в организме животных при пероральном воздействии анатоксина-а в условиях субхронического эксперимента / О.О. Сеницына, В.В. Турбинский, М.В. Пушкарева, Н.В. Кузь, Г.В. Масальцев, М.А. Ширяева, Т.М. Ряшенцева, Е.А. Вальцева, М.В. Вострикова // Токсикологический вестник. – 2024. – Т. 32, № 6. – С. 336–347. DOI: 10.47470/0869-7922-2024-6-336-347
7. Проблема цветения воды источников питьевого водоснабжения населения / В.В. Турбинский, И.В. Брагина, Н.В. Кузь, О.О. Сеницына, М.В. Пушкарева // Гигиена и санитария. – 2024. – Т. 103, № 12. – С. 1466–1472. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-12-1466-1472
8. Количественная структурно-функциональная оценка различных систем организма лабораторных животных в гигиенических исследованиях / Н.Н. Беляева, В.Н. Ракитский, Н.И. Николаева, М.В. Вострикова, Т.Е. Вещемова // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 12. – С. 1438–1445. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-12-1438-1445
9. Falconer I.R. An overview of problems caused by toxic blue-green algae (cyanobacteria) in drinking and recreational water // Environmental Toxicology (Wiley). – 1999. – Vol. 14, № 1. – P. 5–12.
10. Falconer I.R. Toxic cyanobacterial bloom problems in Australian waters: risks and impacts on human health // Phycologia. – 2001. – Vol. 40, № 3. – P. 228–233. DOI: 10.2216/i0031-8884-40-3-228.1
11. Falconer I.R., Humpage A.R. Cyanobacterial (blue-green algal) toxins in water supplies: Cylindrospermopsins // Environ. Toxicol. – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 299–304. DOI: 10.1002/tox.20194
12. Seawright J. Testing for necessary and/or sufficient causation: Which cases are relevant? // Political Analysis. – 2002. – Vol. 10, № 2. – P. 178–193. DOI: 10.1093/pan/10.2.178
13. Distribution of <sup>14</sup>C cylindrospermopsin in vivo in the mouse / R.L. Norris, A.A. Seawright, G.R. Shaw, M.J. Smith, R.K. Chiswell, M.R. Moore // Environ. Toxicol. – 2001. – Vol. 16, № 6. – P. 498–505.
14. Cordeiro-Araújo M.K., Bittencourt-Oliveira M.C. Active release of microcystins controlled by an endogenous rhythm in the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* // Phycological Research. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 1–6.
15. Reisner A.D. The common factors, empirically validated treatments, and recovery models of therapeutic change // Psychol. Rec. – 2005. – Vol. 55. – P. 377–399. DOI: 10.1007/BF03395517
16. Cylindrospermopsin, a cyanobacterial alkaloid: evaluation of its toxicologic activity / G.R. Shaw, A.A. Seawright, M.R. Moore, P.K. Lam // Ther. Drug Monit. – 2000. – Vol. 22, № 1. – P. 89–92. DOI: 10.1097/00007691-200002000-00019
17. Humpage A.R., Falconer I.R. Oral toxicity of the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin in male Swiss albino mice: determination of no observed adverse effect level for deriving a drinking water guideline value // Environ. Toxicol. – 2003. – Vol. 18, № 2. – P. 94–103. DOI: 10.1002/tox.10104
18. Oral toxicity of the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin in mice: Long-term exposure to low doses / A. Sukenik, M. Reisner, S. Carmeli, M. Werman // Environ. Toxicol. – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 575–582. DOI: 10.1002/tox.20220
19. A critical review of the postulated role of the non-essential amino acid, β-N-methylamino-L-alanine, in neurodegenerative disease in humans / N. Chernoff, D.J. Hill, D.L. Diggs, B.D. Faison, B.M. Francis, J.R. Lang, M.M. Larue, T.-T. Le [et al.] // J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev. – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 1–47. DOI: 10.1080/10937404.2017.1297592
20. State of knowledge and concerns on cyanobacterial blooms and cyanotoxins / S. Merel, D. Walker, R. Chicana, S. Snyder, E. Baures, O. Thomas // Environ. Int. – 2013. – Vol. 59. – P. 303–327. DOI: 10.1016/j.envint.2013.06.013

21. Early hippocampal cell death, and late learning and memory deficits in rats exposed to the environmental toxin BMAA (beta-N-methylamino-L-alanine) during the neonatal period / O. Karlsson, E. Roman, A.-L. Berg, E.B. Brittebo // *Behav. Brain Res.* – 2011. – Vol. 219, № 2. – P. 310–320. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.01.056
22. Identification of Microcystis aeruginosa Peptides Responsible for Allergic Sensitization and Characterization of Functional Interactions between Cyanobacterial Toxins and Immunogenic Peptides / E.N. Geh, D. Ghosh, M. McKell, A.A. de la Cruz, G. Stelma, J.A. Bernstein // *Environ. Health Perspect.* – 2015. – Vol. 123, № 11. – P. 1159–1166. DOI: 10.1289/ehp.1409065
23. Genotoxicity of afreshwater cyanotoxin, cylindrospermopsin, in two human cell lines: Caco-2 and HepaRG / E. Bazin, A. Mourot, A.R. Humpage, V. Fessard // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2010. – Vol. 51, № 3. – P. 251–259. DOI: 10.1002/em.20539
24. Novak M., Hercog K., Žegura B. Assessment of the mutagenic and genotoxic activity of cyanobacterial toxin beta-N-methyl-amino-L-alanine in Salmonella typhimurium // *Toxicon.* – 2016. – Vol. 118. – P. 134–140. DOI: 10.1016/j.toxicon.2016.04.047
25. Cyanobacteria and Cyanotoxins Occurrence and Removal from Five High-Risk Conventional Treatment Drinking Water Plants / D.C. Szlag, J.L. Sinclair, B. Southwell, J.A. Westrick // *Toxins (Basel).* – 2015. – Vol. 7, № 6. – P. 2198–2220. DOI: 10.3390/toxins7062198
26. Using an online phycocyanin fluorescence probe for rapid monitoring of cyanobacteria in Macau freshwater reservoir / Y. Kong, I. Lou, Y. Zhang, C.U. Lou, K.M. Mok // *Hydrobiologia.* – 2014. – Vol. 741. – P. 33–49. DOI: 10.1007/s10750-013-1759-3
27. The human health effects of Florida Red Tide (FRT) blooms: an expanded analysis / P. Hoagland, D. Jin, A. Beet, B. Kirkpatrick, A. Reich, S. Ullmann, L.E. Fleming, G. Kirkpatrick // *Environ. Int.* – 2014. – Vol. 68. – P. 144–153. DOI: 10.1016/j.envint.2014.03.016
28. Cylindrospermopsin toxicity in mice following a 90-d oral exposure / N. Chernoff, D.J. Hill, I. Chorus, D.L. Diggs, H. Huang, D. King, J.R. Lang, T.-T. Le [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health A.* – 2018. – Vol. 81, № 13. – P. 549–566. DOI: 10.1080/15287394.2018.1460787
29. Four decades of progress in cylindrospermopsin research: The ins and outs of a potent cyanotoxin / Y. Yang, G. Yu, Y. Chen, N. Jia, R. Li // *J. Hazard. Mater.* – 2021. – Vol. 406. – P. 124653. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.124653
30. Poniedziałek B., Rzymiski P., Kokociński M. Cylindrospermopsin: water-linked potential threat to human health in Europe // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 34, № 3. – P. 651–660. DOI: 10.1016/j.etap.2012.08.005
31. Toxic potencies of metabolite (s) of non-cylindrospermopsin producing Cylindrospermopsis raciborskii isolated from temperate zone in human white cells / B. Poniedziałek, P. Rzymiski, M. Kokociński, J. Karczewski // *Chemosphere.* – 2015. – Vol. 120. – P. 608–614. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.09.067
32. Acute effects of pure Cylindrospermopsin on the activity and transcription of antioxidant enzymes in Tilapia (Oreochromis niloticus) exposed by gavage / M. Puerto, S. Pichardo, Á. Jos, D. Gutiérrez-Praena, A.M. Cameán // *Ecotoxicology.* – 2011. – Vol. 20, № 8. – P. 1852–1860. DOI: 10.1007/s10646-011-0723-0
33. Cylindrospermopsin induced DNA damage and alteration in the expression of genes involved in the response to DNA damage, apoptosis and oxidative stress / B. Žegura, G. Gajski, A. Štraser, V. Garaj-Vrhovac // *Toxicon.* – 2011. – Vol. 58, № 6–7. – P. 471–479. DOI: 10.1016/j.toxicon.2011.08.005
34. Cylindrospermopsin induces neurotoxicity in tilapia fish (Oreochromis niloticus) exposed to Aphanizomenon ovalisporum / R. Guzmán-Guillén, I. Lomares, I.M. Moreno, A.I. Prieto, R. Moyano, A. Blanco, A.M. Cameán // *Aquat. Toxicol.* – 2015. – Vol. 161. – P. 17–24. DOI: 10.1016/j.aquatox.2015.01.024
35. DNA damage induced by cylindrospermopsin on different tissues of the biomonitor fish Poecilia reticulata / J.C.S. Rabelo, A.L. Hanusch, L.W.O. de Jesus, L.A. Mesquita, F.C. Franco, R.A. Silva, S.M.T. Sabóia-Morais // *Environ. Toxicol.* – 2021. – Vol. 36, № 6. – P. 1125–1134. DOI: 10.1002/tox.23111
36. Cytotoxicity and Effects on the Synapsis Induced by Pure Cylindrospermopsin in an E17 Embryonic Murine Primary Neuronal Culture in a Concentration- and Time-Dependent Manner / M.G. Hinojosa, A.I. Prieto, C. Muñoz-Castro, M.V. Sánchez-Mico, J. Vitorica, A.M. Cameán, Á. Jos // *Toxins (Basel).* – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 175. DOI: 10.3390/toxins14030175

*Обоснование предельно допустимой концентрации цилиндроспермопсина в воде хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования для минимизации риска здоровью населения / О.О. Синицына, В.В. Турбинский, М.В. Пушкарёва, Н.В. Кузь, М.А. Ширяева, Г.В. Масальцев, В.В. Сафандеев // Анализ риска здоровью. – 2025. – № 2. – С. 16–29. DOI: 10.21668/health.risk/2025.2.02*

UDC 613;614

DOI: 10.21668/health.risk/2025.2.02.eng

Read  
online

Research article

## SUBSTANTIATING THE MAXIMUM PERMISSIBLE CONCENTRATION OF CYLINDROSPERMOPSIN IN WATER FOR DRINKING AND HOUSEHOLD USE TO MINIMIZE HUMAN HEALTH RISKS

**O.O. Sinitsyna, V.V. Turbinsky, M.V. Pushkareva, N.V. Kuz, M.A. Shiryayeva, G.V. Masaltsev, V.V. Safandeev**

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, 2 Semashko St., Mytishchi, Moscow region, 141014, Russian Federation

*Increasing human-induced pollution of water objects, climate change, creation of reservoirs, and a decrease in water flow rates have accelerated saturation of water bodies with biogenic substances, which in turn has caused massive growth and spread of cyanobacteria. Intensification of “blooming” processes in water bodies is observed almost everywhere. In respect to human health hazards, the issue of massive growth of toxic cyanobacteria in surface water bodies used for drinking and recreational purposes is related to the possibility of various cyanotoxins forming in the water. This includes cylindrospermopsin (CYN), which is classified by the World Health Organization as a high-priority environmental pollutant, and this highlights high relevance of studying it. Assessing the experience gained by foreign researchers in studying the content of cyanobacteria in water bodies, it should be noted that there is a fairly wide species diversity of blue-green algae, depending on regional prevalence.*

*In many countries across the globe, the list of substances for drinking water quality control has been expanded to include not only the content of cyanobacteria metabolic products, but also, in some cases, the content of their specific species composition. A number of studies by foreign and Russian researchers have shown the need for timely measures aimed at raising drinking water safety by regulating metabolic products of cyanobacteria.*

*The aim of this study was to substantiate the maximum permissible concentration (MPC) of CYN content in water for household and drinking water use, as well as for recreational needs.*

*The study included analysis of the results obtained by research on the physicochemical properties and toxicity of CYN, as well as a subchronic experiment to investigate general toxic effects and specific ones including neurotoxic, embryotoxic, and teratogenic effects upon conditions intragastric administration to animals.*

*As a result, we established parameters of toxic effects produced by CYN and its hazard category and substantiated the MPC for the chemical in water equal to 1.0 µg/l, the sanitary-toxicological indicator of harm, and the hazard category.*

**Keywords:** cyanotoxins, cylindrospermopsin, general toxic effect, embryotoxic effect, teratogenic effect, drinking water, maximum permissible concentration.

### References

1. WHO. Guidelines for drinking-water quality, 4th ed. WHO Documentation Centre, 2011. Available at: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44584/9789241548151\\_eng.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44584/9789241548151_eng.pdf) (January 11, 2025).
2. Bakaev A.V., Bakaeva E.N., Ignatova N.A. “Blooming” blue-green algae (cyanobacteria) a variety of emergency situations in reservoirs. *Inzhenernyi vestnik Dona*, 2012, vol. 23, no. 4–2, pp. 144 (in Russian).

© Sinitsyna O.O., Turbinsky V.V., Pushkareva M.V., Kuz N.V., Shiryayeva M.A., Masaltsev G.V., Safandeev V.V., 2025  
**Oxana O. Sinitsyna** – Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Science (e-mail: [sinitsyna.oo@fncg.ru](mailto:sinitsyna.oo@fncg.ru); tel.: +7 (926) 447-08-74; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0241-0690>).

**Viktor V. Turbinsky** – Doctor of Medical Sciences, Head of Water Hygiene Department (e-mail: [turbinskii.vv@fncg.ru](mailto:turbinskii.vv@fncg.ru); tel.: +7 (920) 666-72-73; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7668-9324>).

**Mariya V. Pushkareva** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Water Hygiene Department (e-mail: [pushkareva.mv@fncg.ru](mailto:pushkareva.mv@fncg.ru); tel.: +7 (912) 980-92-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5932-6350>).

**Nadezhda V. Kuz** – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of Water Hygiene Department (e-mail: [nadetzhdav.k@gmail.com](mailto:nadetzhdav.k@gmail.com); tel.: +7 (903) 284-14-74; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7573-0185>).

**Margarita A. Shiryayeva** – Junior Researcher of Water Hygiene Department (e-mail: [Shiryayeva.MA@fncg.ru](mailto:Shiryayeva.MA@fncg.ru); tel.: +7 (903) 161-14-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8019-1203>).

**Gleb V. Masaltsev** – Candidate of Biological Sciences, Head of Toxicology Department (e-mail: [masaltsev.gv@fncg.ru](mailto:masaltsev.gv@fncg.ru); tel.: +7 (916) 424-94-81; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1539-1633>).

**Vitaly V. Safandeev** – Candidate of Biological Sciences, Head of Inhalation Toxicology Department (e-mail: [Visa.doc@mail.ru](mailto:Visa.doc@mail.ru); tel.: +7 (929) 583-26-41; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0073-1677>).

3. Kuz' N.V., Zholdakova Z.I. The problem of the «flowering» of the water sources. Evaluation of the influence of water processing on the content of cyanobacterium in drinking water of economic-drinking water supply of Moscow. *ZNiSO*, 2017, no. 9 (294), pp. 35–39 (in Russian).
4. Egorova N.A., Kuz N.V., Sinitsyna O.O. Materials for the substantiation of the hygienic standard of microcystin-LR in water of water objects. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 11, pp. 1046–1052. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-11-1046-52 (in Russian).
5. Kuz N.V., Sinitsyna O.O., Turbinsky V.V. Flowering of water sources – new challenges to drinking water safety in the condition of climate change. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti resheniya*, 2022, vol. 17, no. 1, pp. 218–225 (in Russian).
6. Sinitsyna O.O., Turbinskii V.V., Pushkareva M.V., Kuz N.V., Masaltsev G.V., Shiryayeva M.A., Ryashentseva T.M., Valtseva E.A., Vostrikova M.V. Morphofunctional changes in the animal organisms under oral exposure to anatoxin-a in subchronic experimental settings. *Toksikologicheskii vestnik*, 2024, vol. 32, no. 6, pp. 336–347. DOI: 10.47470/0869-7922-2024-6-336-347 (in Russian).
7. Turbinsky V.V., Bragina I.V., Kuz N.V., Sinitsyna O.O., Pushkareva M.V. The problem of algal bloom in the source of drinking water supply for the population. *Gigiena i sanitariya*, 2024, vol. 103, no. 12, pp. 1466–1472. DOI: 10.47470/0016-9900-2024-103-12-1466-1472 (in Russian).
8. Belyaeva N.N., Rakitskii V.N., Nikolaeva N.I., Vostrikova M.V., Veshchemova T.E. Quantitative structural and functional assessment of various systems of the body of laboratory animals in hygienic studies. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 12, pp. 1438–1445. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-12-1438-1445 (in Russian).
9. Falconer I.R. An overview of problems caused by toxic blue–green algae (cyanobacteria) in drinking and recreational water. *Environ. Toxicol.*, 1999, vol. 14, no. 1, pp. 5–12.
10. Falconer I.R. Toxic cyanobacterial bloom problems in Australian waters: risks and impacts on human health. *Phycologia*, 2001, vol. 40, no. 3, pp. 228–233. DOI: 10.2216/i0031-8884-40-3-228.1
11. Falconer I.R., Humpage A.R. Cyanobacterial (blue-green algal) toxins in water supplies: Cylindrospermopsins. *Environ. Toxicol.*, 2006, vol. 21, no. 4, pp. 299–304. DOI: 10.1002/tox.20194
12. Seawright J. Testing for necessary and/or sufficient causation: Which cases are relevant? *Political Analysis*, 2002, vol. 10, no. 2, pp. 178–193. DOI: 10.1093/pan/10.2.178
13. Norris R.L., Seawright A.A., Shaw G.R., Smith M.J., Chiswell R.K., Moore M.R. Distribution of 14C cylindrospermopsin in vivo in the mouse. *Environ. Toxicol.*, 2001, vol. 16, no. 6, pp. 498–505.
14. Cordeiro-Araújo M.K., Bittencourt-Oliveira M.C. Active release of microcystins controlled by an endogenous rhythm in the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*. *Phycological Research*, 2013, vol. 61, no. 1, pp. 1–6.
15. Reisner A.D. The common factors, empirically validated treatments, and recovery models of therapeutic change. *Psychol. Rec.*, 2005, vol. 55, pp. 377–399. DOI: 10.1007/BF03395517
16. Shaw G.R., Seawright A.A., Moore M.R., Lam P.K. Cylindrospermopsin, a cyanobacterial alkaloid: evaluation of its toxicologic activity. *Ther. Drug Monit.*, 2000, vol. 22, no. 1, pp. 89–92. DOI: 10.1097/00007691-200002000-00019
17. Humpage A.R., Falconer I.R. Oral toxicity of the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin in male Swiss albino mice: determination of no observed adverse effect level for deriving a drinking water guideline value. *Environ. Toxicol.*, 2003, vol. 18, no. 2, pp. 94–103. DOI: 10.1002/tox.10104
18. Sukenik A., Reisner M., Carmeli S., Werman M. Oral toxicity of the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin in mice: Long-term exposure to low doses. *Environ. Toxicol.*, 2006, vol. 21, no. 6, pp. 575–582. DOI: 10.1002/tox.20220
19. Chernoff N., Hill D.J., Diggs D.L., Faison B.D., Francis B.M., Lang J.R., Larue M.M., Le T.-T. [et al.]. A critical review of the postulated role of the non-essential amino acid,  $\beta$ -N-methylamino-L-alanine, in neurodegenerative disease in humans. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 1–47. DOI: 10.1080/10937404.2017.1297592
20. Merel S., Walker D., Chicana R., Snyder S., Baures E., Thomas O. State of knowledge and concerns on cyanobacterial blooms and cyanotoxins. *Environ. Int.*, 2013, vol. 59, pp. 303–327. DOI: 10.1016/j.envint.2013.06.013
21. Karlsson O., Roman E., Berg A.L., Brittebo E.B. Early hippocampal cell death, and late learning and memory deficits in rats exposed to the environmental toxin BMAA (beta-N-methylamino-L-alanine) during the neonatal period. *Behav. Brain Res.*, 2011, vol. 219, no. 2, pp. 310–320. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.01.056
22. Geh E.N., Ghosh D., McKell M., de la Cruz A.A., Stelma G., Bernstein J.A. Identification of Microcystis aeruginosa Peptides Responsible for Allergic Sensitization and Characterization of Functional Interactions between Cyanobacterial Toxins and Immunogenic Peptides. *Environ. Health Perspect.*, 2015, vol. 123, no. 11, pp. 1159–1166. DOI: 10.1289/ehp.1409065
23. Bazin E., Mourot A., Humpage A.R., Fessard V. Genotoxicity of afreshwater cyanotoxin, cylindrospermopsin, in two human cell lines: Caco-2 and HepaRG. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2010, vol. 51, no. 3, pp. 251–259. DOI: 10.1002/em.20539
24. Novak M., Hercog K., Žegura B. Assessment of the mutagenic and genotoxic activity of cyanobacterial toxin beta-N-methyl-amino-L-alanine in Salmonella typhimurium. *Toxicon*, 2016, vol. 118, pp. 134–140. DOI: 10.1016/j.toxicon.2016.04.047
25. Szlag D.C., Sinclair J.L., Southwell B., Westrick J.A. Cyanobacteria and Cyanotoxins Occurrence and Removal from Five High-Risk Conventional Treatment Drinking Water Plants. *Toxins (Basel)*, 2015, vol. 7, no. 6, pp. 2198–2220. DOI: 10.3390/toxins7062198
26. Kong Y., Lou I., Zhang Y., Lou C.U., Mok K.M. Using an online phycocyanin fluorescence probe for rapid monitoring of cyanobacteria in Macau freshwater reservoir. *Hydrobiologia*, vol. 741, pp. 33–49. DOI: 10.1007/s10750-013-1759-3
27. Hoagland P., Jin D., Beet A., Kirkpatrick B., Reich A., Ullmann S., Fleming L.E., Kirkpatrick G. The human health effects of Florida Red Tide (FRT) blooms: an expanded analysis. *Environ. Int.*, 2014, vol. 68, pp. 144–153. DOI: 10.1016/j.envint.2014.03.016

28. Chernoff N., Hill D.J., Chorus I., Diggs D.L., Huang H., King D., Lang J.R., Le T.-T. [et al.]. Cylindrospermopsin toxicity in mice following a 90-d oral exposure. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2018, vol. 81, no. 13, pp. 549–566. DOI: 10.1080/15287394.2018.1460787
29. Yang Y., Yu G., Chen Y., Jia N., Li R. Four decades of progress in cylindrospermopsin research: The ins and outs of a potent cyanotoxin. *J. Hazard. Mater.*, 2021, vol. 406, pp. 124653. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.124653
30. Poniedziałek B., Rzymski P., Kokociński M. Cylindrospermopsin: water-linked potential threat to human health in Europe. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2012, vol. 34, no. 3, pp. 651–660. DOI: 10.1016/j.etap.2012.08.005
31. Poniedziałek B., Rzymski P., Kokociński M., Karczewski J. Toxic potencies of metabolite(s) of non-cylindrospermopsin producing *Cylindrospermopsis raciborskii* isolated from temperate zone in human white cells. *Chemosphere*, 2015, vol. 120, pp. 608–614. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.09.067
32. Puerto M., Pichardo S., Jos Á., Gutiérrez-Praena D., Cameán A.M. Acute effects of pure Cylindrospermopsin on the activity and transcription of antioxidant enzymes in *Tilapia* (*Oreochromis niloticus*) exposed by gavage. *Ecotoxicology*, 2011, vol. 20, no. 8, pp. 1852–1860. DOI: 10.1007/s10646-011-0723-0
33. Žegura B., Gajski G., Štraser A., Garaj-Vrhovac V. Cylindrospermopsin induced DNA damage and alteration in the expression of genes involved in the response to DNA damage, apoptosis and oxidative stress. *Toxicon*, 2011, vol. 58, no. 6–7, pp. 471–479. DOI: 10.1016/j.toxicon.2011.08.005
34. Guzmán-Guillén R., Lomares I., Moreno I.M., Prieto A.I., Moyano R., Blanco A., Cameán A.M. Cylindrospermopsin induces neurotoxicity in tilapia fish (*Oreochromis niloticus*) exposed to *Aphanizomenon ovalisporum*. *Aquat. Toxicol.*, 2015, vol. 161, pp. 17–24. DOI: 10.1016/j.aquatox.2015.01.024
35. Rabelo J.C.S., Hanusch A.L., de Jesus L.W.O., Mesquita L.A., Franco F.C., Silva R.A., Sabóia-Morais S.M.T. DNA damage induced by cylindrospermopsin on different tissues of the biomonitor fish *Poecilia reticulata*. *Environ. Toxicol.*, 2021, vol. 36, no. 6, pp. 1125–1134. DOI: 10.1002/tox.23111
36. Hinojosa M.G., Prieto A.I., Muñoz-Castro C., Sánchez-Mico M.V., Vitorica J., Cameán A.M., Jos Á. Cytotoxicity and Effects on the Synapsis Induced by Pure Cylindrospermopsin in an E17 Embryonic Murine Primary Neuronal Culture in a Concentration- and Time-Dependent Manner. *Toxins (Basel)*, 2022, vol. 14, no. 3, pp. 175. DOI: 10.3390/toxins14030175

Sinitsyna O.O., Turbinsky V.V., Pushkareva M.V., Kuz N.V., Shiryayeva M.A., Masaltsev G.V., Safandeev V.V. Substantiating the maximum permissible concentration of cylindrospermopsin in water for drinking and household use to minimize human health risks. *Health Risk Analysis*, 2025, no. 2, pp. 16–29. DOI: 10.21668/health.risk/2025.2.02.eng

Получена: 10.04.2025

Одобрена: 29.04.2025

Принята к публикации: 14.06.2025