

Синицына О.О., Турбинский В.В., Пушкарева М.В., Кузь Н.В., Масальцев Г.В., Ширяева М.А.,
Ряшенцева Т.М., Вальцева Е.А., Вострикова М.В.

Морфофункциональные изменения в организме животных при пероральном воздействии анатоксина-а в условиях субхронического эксперимента

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Анатоксин-а (2-ацетил-9-азабицикло[4.2.1]нон-2-ен), продуцируемый сине-зелеными водорослями родов *Dolichospermum* (*Anabaena*), *Aphanizomenon*, *Cylindrospermum*, *Oscillatoria*, *Planktothrix* *Raphidiopsis*, которые широко распространены в водах водохранилищ, в том числе и служащих источниками питьевого водоснабжения населения. При этом остаётся малоизученным токсическое воздействие малых доз анатоксина-а (АТХ-а) на морфофункциональное состояние внутренних органов теплокровных животных в условиях длительного перорального поступления в организм.

Цель исследования — изучить морфофункциональные изменения внутренних органов при воздействии АТХ-а, на организм белых крыс при внутрижелудочном поступлении в условиях субхронического эксперимента.

Материал и методы. АТХ-а в виде сертифицированного эталонного образца в 1% растворе уксусной кислоты ежедневно внутрижелудочно вводили белым крысам-самцам в дозах 0,01 мкг/кг массы тела (м.т.), 0,1 мкг/кг м.т., 1,0 мкг/кг м.т. на протяжении 90 сут. Исследование морфофункциональных изменений изучали в следующих внутренних органах: щитовидная железа, тимус, сердце, желудок, печень, селезёнка, поджелудочная железа, подвздошная кишка, толстая кишка, почки, надпочечники, семенники.

Результаты. Установлено, что введение в организм животных АТХ-а в дозе 1,0 мкг/кг м.т. сопровождалось достоверными изменениями по сравнению с контролем в следующих органах: семенниках (увеличение в 2,7 раза числа сперматогенных клеток в некоторых семенных канальцах), тимусе (увеличение в 4 раза доли липоматозных участков), желудке (увеличение в 3,5 раза гиперсекреции собственных желёз, в 4 раза нарушение границ между слизистой и подслизистой, в 2,7 раза — разрежённости волокон соединительной ткани), толстом кишечнике (гиперсекреция и увеличение в 2,4 раза кровенаполненности сосудов), поджелудочной железе (увеличение в 2,3 раза фиброзирование островков Лангерганса). При воздействии АТХ-а в дозах 0,1 и 1,0 мкг/кг м.т. в надпочечниках наблюдается увеличение эктопии в 3,3 и в 2,5 раза соответственно по сравнению с контролем.

Ограничения исследования. Исследование ограничено условиями внутрижелудочного поступления в организм и использованием в эксперименте одного вида и пола теплокровных животных.

Заключение. Выявлены морфофункциональные изменения в семенниках, тимусе, желудке, толстом кишечнике, поджелудочной железе, надпочечниках белых крыс при пероральном воздействии АТХ-а в условиях субхронического эксперимента.

Ключевые слова: анатоксин-а; субхронический эксперимент; внутрижелудочное поступление; морфофункциональные изменения внутренних органов; общетоксическое действие

Соблюдение этических стандартов. Получено положительное заключение комиссии по биомедицинской этике ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана (протокол № 03/22 от 21.11.2022 года).

Для цитирования: Синицына О.О., Турбинский В.В., Пушкарева М.В., Кузь Н.В., Масальцев Г.В., Ширяева М.А., Ряшенцева Т.М., Вальцева Е.А., Вострикова М.В. Морфофункциональные изменения в организме животных при пероральном воздействии анатоксина-а в условиях субхронического эксперимента. *Токсикологический вестник*. 2024; 32(6): 336–347. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-6-336-347>

Для корреспонденции: Пушкарева Мария Васильевна, e-mail: pushkareva.mv@fncg.ru

Участие авторов: Синицына О.О. – концепция и дизайн исследования, обработка данных, написание текста, редактирование; Турбинский В.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Пушкарева М.В., Кузь Н.В. – сбор и обработка материала, редактирование; Масальцев Г.В., Ширяева М.А., Ряшенцева Т.М., Вострикова М.В. – сбор и обработка материала; Вальцева Е.А. – статистический анализ. Все соавторы – ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила в редакцию: 08 июля 2024 / Поступила после доработки: 26 августа 2024 / Принята в печать: 12 ноября 2024 / Опубликовано: 28 декабря 2024

Введение

Анатоксин-а (АТХ-а) представляет собой низкомолекулярный бициклический алкалоид с молекулярным весом 165,237 г/моль и температурой кипения 291 °С [1]. Эмпирическая формула АТХ-а – $C_{10}H_{15}NO$, CAS 64285-06-09.

Впервые АТХ-а выделен из цианобактерий (ЦБ) вида *Dolichospermum (Anabaena) flos-aquae*, позднее установлено его продуцирование и другими видами ЦБ родов *Aphanizomenon*, *Cylindrospermum*, *Oscillatoria*, *Planktothrix* и *Raphidiopsis* [2, 3].

Основное воздействие АТХ-а на человека происходит при потреблении питьевой воды в случае использования в качестве источника водоснабжения поверхностных водоёмов. Меньшее значение имеют другие пути поступления – вдыхание водных аэрозолей во время приёма душа, употребление пищевых продуктов, загрязнённых цианотоксином, использование пищевых добавок на основе водорослей [4–8].

В ряде зарубежных исследований изучена острая токсичность и установлены величины средних смертельных доз (LD_{50}) АТХ-а при различных путях поступления в организм животных. D.K. Stevens и R.I. Krieger в опытах на самцах беспородных мышей Swiss Webster ND-4 при внутрибрюшинном введении установили LD_{50} , равную 0,21 мг/кг массы тела (м.т.), в условиях перорального пути поступления величина LD_{50} составила 13,3 мг/кг м.т. [9]. В исследованиях J. Puddick и соавт. на самках швейцарских мышей-альбиносов при пероральном введении АТХ-а установлена величина LD_{50} на уровне от 8 мг/кг до 25 мг/кг м.т. [10]. В обзорной статье E. Testai и соавт. представлены результаты ряда экспериментальных исследований, где указано, что острая токсичность АТХ-а у мышей при внутрибрюшинном поступлении (LD_{50}) составляет 0,25 мг/кг м.т. [11].

В ранее проведённых нами исследованиях установлено, что общетоксическое действие АТХ-а в дозе 1,0 мг/кг м.т. проявлялось достоверным снижением количества лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов, достоверным увеличением

в сыворотке крови содержания общего белка, холестерина и снижением содержания триглицеридов по сравнению с контрольной группой животных [12]. При этом токсическое воздействие АТХ-а на морфофункциональное состояние внутренних органов теплокровных животных остаётся малоизученным.

Цель исследования – изучить морфофункциональные изменения внутренних органов при воздействии АТХ-а на организм белых крыс при внутрижелудочном поступлении в условиях субхронического эксперимента.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проводили на конвенциональных белых крысах-самцах, полученных из питомника филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА в количестве 40 штук. Животных выдерживали на 7-дневном карантине до начала исследования, стратифицировали по массе тела и рандомизировали по группам относительно дозы. Контрольная и опытная группы состояли из 10 самцов массой тела 193 ± 19 г. Опытные дозы АТХ-а 0,01 мг/кг м.т., 0,1 мг/кг м.т. и 1,0 мг/кг м.т. для субхронического эксперимента были выбраны с учётом минимальной LD_{50} и в соответствии с МУ 2.1.5.720–98*. АТХ-а вводили лабораторным животным внутрижелудочно в виде водного раствора сертифицированного эталонного образца АТХ-а (производство США), ежедневно на протяжении 90 дней. Животные контрольной группы получали воду в равном объёме. Все работы с животными проводили в соответствии с принципами, изложенными в Руководстве Р 1.2.3156–13 [13]. По окончании срока эксперимента проведена эвтаназия животных контрольной и опытных групп с использованием CO_2 .

Для выявления морфофункциональных изменений внутренних органов использовали мор-

* Методические указания МУ 2.1.5.720–98 «Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 15 октября 1998 г.) Режим доступа: <https://base.garant.ru/4175784/>

Морфофункциональные показатели (в баллах) в желудке у животных контрольной и опытных групп

| Группа | Нарушение границ между слизистой и подслизистой / увеличение разрежённости волокон соединительной ткани / отёчность | Гиперсекреция собственных желёз / липоматозные включения в подслизистой | Увеличение инфильтрации / кровенаполненность сосудов |
|---------------------------|---|---|--|
| Контроль | 0,2 ± 0,06 / 0,3 ± 0,1 / 0,7 ± 0,2 | 0,2 ± 0,08 / 0,5 ± 0,09 | 1,3 ± 0,09 / 1,2 ± 0,2 |
| II опыт (0,1 мкг/кг м.т.) | 0,3 ± 0,07 / 0,5 ± 0,09 / 0,7 ± 0,2 | 0 / 0,7 ± 0,1 | 1,7 ± 0,3 / 1,2 ± 0,3 |
| III опыт (1 мкг/кг м.т.) | 0,8 ± 0,2* / 0,8 ± 0,2* / 0,8 ± 0,2 | 0,7 ± 0,1* / 0,5 ± 0,1 | 1,5 ± 0,2 / 1,3 ± 0,3 |

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: * – $p < 0,05$.

фологический, морфометрический и стереометрический методы исследования. Оценка показателей проводилась в процентах (число учитываемых показателей к общему числу просчитанных) и в баллах (когда учитывался показатель по альтернативному признаку или определялась степень выраженности изучаемого показателя).

У каждого животного опытных и контрольной групп исследовали внутренние органы: щитовидную железу, тимус, сердце, желудок (фундальная часть), печень (левая доля), селезёнку, поджелудочную железу (желудочно-селезеночная часть), подвздошную кишку, толстую кишку, почки, надпочечники, семенники, согласно Р 1.2.3156–13 [13]. Гистологические срезы (толщиной 5–10 мкм) готовили с помощью ротационного микротомы НМ-325 с системой переноса срезов (Microm, Германия). Срезы окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике на автоматическом приборе Tissue-Tek DRS 2000 фирмы Sakura (Япония) и заключали под покровное стекло вручную.

Морфологический анализ микроскопических препаратов проводили с помощью системы Vision Morpho, состоящей из: микроскопа MT53001L, Meiji Techno (Япония), цифровой видеокамеры, компьютера с программным обеспечением. Оценка показателей проводили в процентах (число учитываемых показателей к общему числу просчитанных) и по степени выраженности изменений в баллах.

Обработку полученных данных проводили с помощью методов описательной статистики. Относительные величины (%) представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – $M \pm SD$. Проверку на нормальность распределения выполняли по критерию Шапиро–Уилка. Различия между контрольной и опытными группами определяли по t -критерию Стьюдента. Достоверность различий считали статистически значимой при $p < 0,05$. Обработка всех по-

лученных результатов исследований выполнена с помощью пакета программ Statistica 10.0 [15–18].

Результаты

На протяжении всего эксперимента не наблюдали спонтанной смерти животных, не было отмечено значимых различий во внешнем виде и поведении животных контрольной и опытных групп.

В результате выполненных исследований установлено, что в желудке крыс при воздействии АТХ-а в дозе 1 мкг/кг м.т. (III опыт) отмечается достоверное по сравнению с контролем увеличение гиперсекреции собственных желёз, увеличение нарушений границ между слизистой и подслизистой, увеличение разрежённости волокон соединительной ткани. При снижении воздействующей дозы АТХ-а до 0,1 мкг/кг м.т. (II опыт) не выявлено достоверных изменений изученных показателей по сравнению с контролем, что позволяет считать эту дозу недействующей (табл. 1).

В толстом кишечнике при воздействии АТХ-а в дозе 1 мкг/кг массы тела статистически достоверно увеличивается гиперсекреция и кровенаполненность сосудов. При снижении воздействующей дозы АТХ-а до 0,1 мкг/кг м.т. (II опыт) статистически достоверных изменений изученных показателей по сравнению с контролем не выявлено, что позволяет считать эту дозу недействующей (табл. 2).

Морфофункциональные показатели в толстой кишке у животных контрольной и опытных групп, $M \pm m$, балл

| Группа | Увеличение лимфоидной инфильтрации / кровенаполненность сосудов / гиперсекреция |
|---------------------------|---|
| Контроль | 1,5 ± 0,2 / 0,5 ± 0,2 / 0 |
| II опыт (0,1 мкг/кг м.т.) | 1,8 ± 0,1 / 0,7 ± 0,2 / 0,2 ± 0,1 |
| III опыт (1 мкг/кг м.т.) | 1,8 ± 0,2 / 1,2 ± 0,2* / 1,2 ± 0,3* |

Таблица 3

Морфофункциональные показатели в поджелудочной железе у животных контрольной и опытных групп, $M \pm m$

| Группа | Соотношение долей (в %) | | | Разрушение островков Лангерганса (%) / их фиброзирование (балл) | Отёк, кровенаполненность сосудов, балл |
|---------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|---|--|
| | экзокриновая часть | островки Лангерганса | липоматозные участки | | |
| Контроль | 89,4 ± 8,4 | 7,5 ± 3,2 | 2,7 ± 1,4 | 1,2 ± 0,6 / 0,3 ± 0,1 | 1,3 ± 0,3 |
| II опыт (0,1 мкг/кг м.т.) | 88,4 ± 8,3 | 11,3 ± 6,2 | 0,3 ± 0,2 | 1,3 ± (0,9–1,7) / 0,3 ± 0,1 | 1,5 ± 0,2 |
| III опыт (1 мкг/кг м.т.) | 87,5 ± 8,8 | 11,0 ± 3,1 | 1,5 ± 0,3 | 1,2 ± (0,8–1,6) / 0,7 ± 0,15* | 1,7 ± 0,3 |

Обнаружен ряд изменений в железах внутренней секреции. В поджелудочной железе крыс при воздействии АТХ-а в дозе 1 мкг/кг м.т. (III опыт) отмечается достоверное по сравнению с контролем увеличение фиброзирования островков Лангерганса. При снижении действующей дозы до 0,1 мкг/кг м.т. (II опыт) статистически достоверных изменений изученных показателей по сравнению с контролем не выявлено, что позволяет считать эту дозу недействующей (табл. 3).

В тимусе выявлено статистически достоверное по сравнению с контролем увеличение доли липоматозных участков при воздействии дозы АТХ-а 1 мкг/кг м.т. (табл. 4).

При стереометрическом исследовании надпочечников наблюдалась дезорганизация структуры органа, характеризующаяся тенденцией к изме-

нению доли коркового вещества органа и сетчатой зоны в корковом веществе (табл. 5). В надпочечной железе крыс при воздействии АТХ-а в дозах 1 мкг/кг м.т. (III опыт) и 0,1 мкг/кг м.т. (II опыт) наблюдалась дезорганизация структуры органа, характеризующаяся статистически достоверным увеличением эктопии (смещение клеток или тканей в необычные места). При снижении действующей дозы АТХ-а до 0,01 мкг/кг м.т. (I опыт) не выявлено статистически значимых изменений изученных показателей (табл. 5).

В табл. 6 представлены результаты статистической обработки морфофункциональных показателей семенников у животных контрольной и опытных групп. В частности, в канальцах семенников обнаружено статистически достоверное по сравнению с контролем увеличение числа сперматогенных клеток.

Таблица 4

Морфофункциональные показатели в тимусе у животных контрольной и опытных групп, $M \pm m$

| Группа | Доля коркового вещества, % | Доля мозгового вещества, % | Липоматозные участки, балл | Соотношение коркового и мозгового вещества, балл | Кровенаполненность сосудов (балл) / микронекрозы (балл) |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|---|
| Контроль | 63,8 ± 8,3 | 36,0 ± 5,3 | 0,2 ± 0,1 | 2,2 ± 0,7 | 1,8 ± 0,6 / 0,2 ± 0,04 |
| II опыт (0,1 мкг/кг м.т.) | 67,5 ± 7,8 | 32,5 ± 3,9 | 0 | 2,1 ± 1,1 | 1,7 ± 0,4 / 0,3 ± 0,07 |
| III опыт (1,0 мкг/кг м.т.) | 64,5 ± 5,2 | 34,7 ± 2,5 | 0,8 ± 0,25* | 2,1 ± 0,7 | 1,8 ± 0,5 / 0,3 ± 0,07 |

Таблица 5

Морфофункциональные показатели в надпочечнике у животных контрольной и опытных групп, $M \pm m$

| Группа | Доля коркового вещества, % / альтерация адренокортицитов, в баллах | Доля мозгового вещества, в % / альтерация хромафинных клеток, в баллах | Доля сетчатого слоя в корковом веществе, в % | Эктопия различных клеток коркового и мозгового вещества, балл | Образование надкапсульных локусов ткани, балл | Кровенаполненность в мозговом веществе, балл / кровенаполненность в корковом веществе, балл / липоматозные включения, в баллах |
|---------------------------|--|--|--|---|---|--|
| Контроль | 66,3 ± 3,3 / 0,5 ± 0,1 | 33,7 ± 7,3 / 0,5 ± 0,2 | 27,0 ± 3,3 | 0,8 ± 0,2 | 0 | 1,0 ± 0,3 / 1,0 ± 0,03 / 0 |
| I опыт (0,01 мкг/кг м.т.) | 70,5 ± 4,5 / 0,5 ± 0,1 | 29,5 ± 3,5 / 0,8 ± 0,2 | 22,3 ± 1,9 | 1,3 ± 0,3 | 0 | 1,6 ± 0,5 / 0,8 ± 0,03 / 0 |
| II опыт (0,1 мкг/кг м.т.) | 74,2 ± 6,5 / 1,0 ± 0,5 | 25,8 ± 4,2 / 0,8 ± 0,4 | 21,4 ± 2,4 | 2,6 ± 0,2* | 0 | 1,2 ± 0,3 / 0,8 ± 0,04 / 0 |
| III опыт (1 мкг/кг м.т.) | 68,2 ± 3,5 / 0,8 ± 0,3 | 31,8 ± 2,1 / 0,8 ± 0,2 | 28,7 ± 3,6 | 2,0 ± 0,3* | 0 | 1,6 ± 0,3 / 0,7 ± 0,3 / 0 |

Таблица 6

Морфофункциональные показатели в семеннике у животных контрольной и опытных групп, $M \pm t$

| Группа | Отхождение слоев сперматогенных клеток от базальной мембраны, балл / увеличение в канальцах числа сперматогенных клеток, балл | Степень разряженности сперматогенных клеток в семенных канальцах | | Интерстициальные отёки, балл / кровенаполненность сосудов, балл / увеличение количества клеток Лейдига, балл |
|---------------------------|---|--|--|--|
| | | сперматогоний, сперматоцитов 1-го и 2-го порядка, балл | сперматид и сперматозоидов, балл | |
| Контроль | 0,5 ± 0,1 / 0,3 ± 0,1 | 0,2 ± 0,06 | 0 | 0,8 ± 0,4 / 1,3 ± 0,7 / 0,5 ± 0,1 |
| II опыт (0,1 мкг/кг м.т.) | 0,5 ± 0,1 / 0,2 ± 0,1 | 0,2 ± 0,08 | 0 | 0,5 ± 0,1 / 1,3 ± 0,9 / 0,3 ± 0,07 |
| III опыт (1 мкг/кг м.т.) | 0,5 ± 0,1 / 0,8 ± 0,2* | 0,2 ± 0,1 | 0 | 0,7 ± 0,3 / 1,2 ± 0,6 / 0,5 ± 0,1 |

Обсуждение

В ходе эксперимента выявлена различная степень чувствительности внутренних органов теплокровных животных к воздействию АТХ-а. Не обнаружены морфофункциональные изменения в таких органах, как сердце, почки, печень, селезенка, щитовидная железа, что свидетельствует об отсутствии выраженного воздействия АТХ-а во всех испытанных дозах.

В то же время установлено, что воздействие АТХ-а в дозе 1,0 мкг/кг м.т. вызвало изменения в целом ряде внутренних органов белых крыс (опыт III) как стимулирующего (увеличение в 2,7 раза числа сперматогенных клеток в семенных канальцах семенников; увеличение в 3,5 раза гиперсекреции собственных желез желудка; увеличение в 2,4 раза гиперсекреции в толстом кишечнике), так и дезорганизационного характера (развитие липоматозных участков в тимусе; увеличение разреженности волокон соединительной ткани в желудке; фиброзирование островков Лангерганса в поджелудочной железе; эктопия железистой ткани в надпочечниках).

Морфофункциональные изменения внутренних органов под воздействием АТХ-а в дозе 1,0 мкг/кг м.т. в органах пищеварения, репродуктивной и эндокринной систем согласуются с мнением ряда исследователей об их чувствительности, при условии перорального поступления в организм токсичных соединений [19–20].

При снижении дозы АТХ-а до 0,1 мкг/кг м.т. не выявлено статистически достоверных различий морфофункционального состояния внутренних органов у животных опытной группы по сравнению с контролем, что позволяет считать данную дозу по изучаемым показателям не действующей.

Выявленная эктопия клеток коркового и мозгового вещества надпочечников у опытных животных, получавших дозу 0,1 мкг/кг м.т., в отсутствие достоверных морфофункциональных различий с контролем по всем изученным органам при условии, что данный показатель, по мнению некоторых исследователей, не отражает особенности механизма токсического действия АТХ-а на организм животных [19], выявленные изменения эктопии в надпочечнике при воздействии дозы 0,1 мкг/кг м.т. могут расцениваться как незначительные и требуют проведения дальнейших исследований.

Заключение

Выявленные достоверные изменения морфологических, морфометрических и стереометрических параметров при воздействии АТХ-а в дозе 1,0 мкг/кг м.т. в условиях субхронического внутрижелудочного поступления при отсутствии изменений у животных, получавших дозы 0,1 и 0,01 мкг/кг м.т., подтверждают ранее установленное значение пороговой дозы по общетоксическому действию на уровне 1,0 мкг/кг м.т.

ЛИТЕРАТУРА

- Devlin J.P., Edwards O.E., Gorham P.R., Hunter M.R., Pike R.K., Stavric B. Anatoxin-a, a toxic alkaloid from *Anabaena flos-aquae* NCR-44h. *Can. J. Chem.* 1977; 55: 1367–71.
- Ballot A., Fastner J., Lentz M., Wiedner C. First report of anatoxin-a-producing cyanobacterium *Aphanizomenon issatschenkoi* in northeastern Germany. *Toxicon*. 2010; 56(6): 964–971.
- Gugger M., Lenoir S., Berger C., Ledreux A., Duart J.C., Humbert J.F., Guette C., Bernard C. First report in a river in France of the benthic cyanobacterium *Phormidium favosum* producing anatoxin-a associated with dog neurotoxicosis. *Toxicon*. 2005; 45: 919–28.
- Huisman J., Matthijs H.C.P., Visser P.M. *Harmful cyanobacteria*. Dordrecht: Springer, 2005.
- Krienitz L., Ballot A., Kotut K., Wiegand C., Pütz S., Metcalf J.S., Codd G.A., Pflugmacher S. Contribution of hot spring cyanobacteria to the mysterious deaths of Lesser Fringoes at lake Bogoria, Kenya. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2003; 43(2): 141–8.
- Chorus I., Welker M. *Toxic cyanobacteria in water: a guide to their public health consequences, monitoring and management*. Taylor & Francis. 2021.
- Carrière A., Prévost M., Zamyadi A., Chevalier P., Barbeau B. Vulnerability of Quebec drinking-water treatment plants to cyanotoxins in a climate change context. *Journal of Water and Health*. 2010; 8(3): 455–65. <https://doi.org/10.2166/wh.2009.207>
- Colas S., Marie B., Lance E., Kibler S., Tricoire-Leinel H., Mattei S. Anatoxin-a: Overview on a harmful cyanobacterial neurotoxin from the environmental scale to the molecular target. *Environmental Research*. 2021; 193(2): 110590. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110590>
- Stevens D.K., Krieger R.I. Stability studies on the cyanobacterial nicotinic alkaloid anatoxin-A. *Toxicon*. 1991; 29(2): 167–79.
- Puddick J., van Ginkel R., Page C.D., Murray J.S., Greenhough H.E., Bowater J., et al. Acute toxicity of dihydroanatoxin-a from *Microcoleus autumnalis* in comparison to anatoxin-a. *Chemosphere*. 2021; 263(1): 127937.

11. Testai E., et al. Risk to human health associated with the environmental occurrence of cyanobacterial neurotoxic alkaloids anatoxins and saxitoxins. *Critical reviews in toxicology*. 2016; 46(5): 385–419.
12. Kuz N.V., Pushkareva M.V., Masaltsev G.V., Ryashentseva T.M. General toxic effect of anatoxin-a under chronic experimental conditions. *Scientific research in Shanghai Cooperation Organization (SCO) countries: synergies and integration*. 2024; (19): 123–30. <https://doi.org/10.34660/INF.2024.94.80.198>
13. Руководство Р 1.2.3156–13. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора? 2014.
14. Беляева Н.Н., Ракитский В.Н., Николаева Н.И., Вострикова М.В., Вещемова Т.Е. Количественная структурно-функциональная оценка различных систем организма лабораторных животных в гигиенических исследованиях. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(12): 1438–45. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-12-1438-1445>
15. Халафян А.А. *Статистический анализ данных* STATISTICA 6. М.: ООО «Бином-Пресс», 2007.
16. Abdi H. Bonferroni and Šidák corrections for multiple comparisons. *Encyclopedia of measurement and statistics*. Sage Publication, Inc. 2007; 3: 103–7.
17. Corder G.W., Foreman D.I. *Nonparametric statistics: A step-by-step approach*. John Wiley & Sons. 2014.
18. Agresti A. *Categorical data analysis*. John Wiley & Sons. 2003.
19. Zhang J., et al. Adverse effects of exposure to fine particles and ultrafine particles in the environment on different organs of organisms. *Journal of Environmental Sciences*. 2024; 135(1): 449–73.
20. Lieshchova M.A., Oliyay A.V., Bohomaz A.A. Morphofunctional characteristics of liver in rat exposed to high-fat diet and Lemon balm. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*. 2023; 11(3) 10–5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Синицына Оксана Олеговна, доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, Мытищи, Россия. E-mail: sinitsyna.oo@fnscg.ru

Турбинский Виктор Владиславович, доктор мед. наук, доцент, заведующий отделом гигиены воды ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, Мытищи, Россия. E-mail: turbinskii.vv@fnscg.ru

Пушкарева Мария Васильевна, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гигиены воды ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, Мытищи, Россия. E-mail: pushkareva.mv@fnscg.ru

Кузь Надежда Валентиновна, научный сотрудник отдела гигиены воды ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, Мытищи, Россия.

Масальцев Глеб Викторович, кандидат биол. наук, заведующий отделом токсикологии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, Мытищи, Россия. E-mail: masalcev.gv@fnscg.ru

Ширяева Маргарита Александровна, младший научный сотрудник отдела гигиены воды ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, Мытищи, Россия. E-mail: shiryaeva.ma@fnscg.ru

Ряшенцева Татьяна Максимовна, младший научный сотрудник отдела гигиены воды ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, Мытищи, Россия. E-mail: ryashentseva.tm@fnscg.ru

Вальцева Елена Алексеевна, кандидат биологических наук, главный специалист организационно-методического отдела ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Московская область, Мытищи, Россия. E-mail: valtseva.ea@fnscg.ru

Вострикова Марина Валерьевна, младший научный сотрудник отдела токсикологии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Московская область, Мытищи, Россия. E-mail: vostrikova.mv@fnscg.ru