

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ PREVENTIVE TOXICOLOGY

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Кузь Н.В.<sup>1</sup>, Турбинский В.В.<sup>1</sup>, Пушкарева М.В.<sup>1,2</sup>, Синицына О.О.<sup>1</sup>, Масальцев Г.В.<sup>1</sup>, Ширяева М.А.<sup>1</sup>,  
Ряшенцева Т.М.<sup>1</sup>, Вострикова М.В.<sup>1</sup>, Малиновская Н.Н.<sup>1</sup>, Беляева Н.Н.<sup>1</sup>

# Экспериментальное изучение морфофункциональных изменений внутренних органов животных при пероральном поступлении цилиндроспермопсина в условиях хронического воздействия

<sup>1</sup>ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Московская область, г. Мытищи,  
Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», 129626, г. Москва, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Цилиндроспермопсин (ЦСП) – токсин, вырабатываемый рядом видов цианобактерий, находящихся в водных объектах и усиленное размножение которых связано с климатическими изменениями на планете. В ряде зарубежных исследований указывается на возможность попадания ЦСП в организм человека как с питьевой водой, так и при условии рекреационного использования воды озёр и рек. Наряду с выявленными в экспериментах общетоксическими свойствами ЦСП, остаются малоизученными эффекты воздействия его малых доз на морфофункциональное состояние внутренних органов теплокровных животных в условиях длительного перорального поступления.

**Цель исследования** – изучить особенности морфофункциональных изменений внутренних органов животных при воздействии ЦСП на организм белых крыс при внутрижелудочном поступлении в условиях хронического эксперимента.

**Материал и методы.** Объектами исследования служили аналитический стандарт ЦСП, производство Испания, CAS 143545-90-8, внутренние органы беспородных белых крыс-самцов. Токсин вводили белым крысам-самцам внутрижелудочно в дозах 0,1 мкг/кг, 1,0 мкг/кг, 10,0 мкг/кг ежедневно на протяжении 90 сут. Морфофункциональные изменения внутренних органов изучали с использованием морфологических, морфометрических и стереометрических методов исследования.

**Результаты.** Установлено, что ЦСП только в дозе 10 мкг/кг в условиях хронического перорального воздействия вызывает у опытных животных следующие структурно-функциональные нарушения, выраженность которых по сравнению с контролем составила: в печени – жировая дистрофия в 2,1 раза, микронекрозов на 80%; в почках – некротические изменения в почечных клубочках в 2 раза; в желудке и толстом кишечнике – гиперсекрецию собственных желёз в 3,5 – 4 раза; в щитовидной железе – десквамацию тироцитов в 5 раз; в семенниках – выраженное разрежение сперматид и сперматозоидов при отсутствии в контрольной группе.

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

**Заключение.** Хроническое пероральное воздействие ЦСП в дозе 10 мкг/кг вызывает достоверные морфофункциональные изменения внутренних органов экспериментальных животных по сравнению с контролем, в наибольшей степени стимулирующего характера в желудке и толстом кишечнике, и структурно-функциональные отклонения в семенниках и щитовидной железе, а также нарушения некротического характера в печени и почках.

**Ключевые слова:** цилиндроспермопсин; хронический эксперимент; крысы-самцы; внутрижелудочное поступление; морфофункциональные изменения; внутренние органы

**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:** Кузь Н.В., Турбинский В.В., Пушкирева М.В., Синицына О.О., Масальцев Г.В., Ширяева М.А., Ряшенцева Т.М., Вострикова М.В., Малиновская Н.Н., Беляева Н.Н. Экспериментальное изучение морфофункциональных изменений внутренних органов животных при пероральном поступлении цилиндроспермопсина в условиях хронического воздействия. *Токсикологический вестник*. 2025; 33(4): 221–228. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-4-221-228> <https://elibrary.ru/karxre>

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

**Участие авторов:** Кузь Н.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; Турбинский В.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Пушкирева М.В. – концепция и дизайн исследования, обобщение результатов, написание текста, редактирование; Синицына О.О. – концепция и дизайн исследования, обобщение результатов, редактирование; Масальцев Г.В. – обработка материала, написание текста; Ширяева М.А., Вострикова М.В., Малиновская Н.Н., Беляева Н.Н. – сбор и обработка материала. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках реализации государственной программы «Обеспечение химической и биологической безопасности Российской Федерации» на 2021–2027 гг.

Поступила в редакцию: 27 февраля 2025 / Поступила после исправления: 27 мая 2025 / Принята в печать: 14 июля 2025 / Опубликована: 29 августа 2025

Nadezhda V. Kuz<sup>1</sup>, Viktor V. Turbinskii<sup>1</sup>, Mariya V. Pushkareva<sup>1,2</sup>, Oksana O. Sinityna, Gleb V. Masaltsev<sup>1</sup>, Margarita A. Shiryaeva<sup>1</sup>, Tatiana M. Ryashentseva<sup>1</sup>, Marina V. Vostrikova<sup>1</sup>, Nataliya N. Malinovskaya<sup>1</sup>, Natalya N. Belyaeva<sup>1</sup>

## Experimental research of morphofunctional changes in animal internal organs upon oral ingestion of cylindrospermopsin in chronic exposure terms

<sup>1</sup>Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Mytishchi, 141014, Moscow Region, Russian Federation;

<sup>2</sup>Centre of Hygiene and Epidemiology in Moscow, Moscow 129626, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** Cylindrospermopsin (CSP) is a toxin produced by a variety of cyanobacteria species in aquatic areas, increased multiplication associated with climatic changes on the planet.

A series of foreign studies indicate the possibility of CSP ingestion into the human organism both with drinking water and recreational use of lake and river water. Along with the general toxic properties of CSP revealed in experiments, the effects of its low doses on morphofunctional state of internal organs of warm-blooded animals under conditions of long-term oral intake remain poorly studied.

The aim of the study is to investigate the peculiarities of morphofunctional changes of internal organs of animals under the influence of CSP on the body of white rats at intragastric intake under conditions of chronic experiment.

**Material and methods.** The analytical test sample of cylindrospermopsin, manufactured in Spain, CAS 143545-90-8, was used as an experimental target, the internal organs of outbred white male rats. The toxin was injected intragastrically into male white rats at doses of 0.1 µg/kg, 1.0 µg/kg, 10.0 µg/kg daily for 90 days. Morphofunctional changes were explored using morphological, morphometric and stereometric research methods.

**Results.** It was found that CSP only at a dose of 10 mcg/kg under conditions of chronic oral exposure causes the following structural and functional disorders in experimental animals, the severity of which remained in comparison with the control: liver fatty degeneration by 2.1 times, micronecrosis by 80%; kidney necrotic changes in the renal glomeruli by 2 times; stomach and in the large intestine – hypersecretion of its own glands by 3.5–4 times; in the thyroid gland – desquamation of thyrocytes by 5 times; in the testes, there is a pronounced rarefaction of spermatids and spermatozoa in the absence of the control group.

**Limitations.** The study is limited by the conditions of intragastric intake into the body of experimental animals and the use of one species and sex of warm-blooded animals in the experiment.

**Conclusion.** Chronic oral exposure to CSP at a dose of 10 micrograms/kg causes significant morphofunctional changes in the internal organs of experimental animals compared with the control, with the most stimulating effects in the stomach and large intestine and structural and functional abnormalities in the testes and thyroid gland, as well as necrotic disorders in the liver and kidneys.

**Keywords:** cylindrospermopsin; chronic experiment; male rats; intragastric intake; morphofunctional changes; internal organs

**Compliance with ethical standards.** A positive conclusion was received from the Commission on Biomedical Ethics of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman (Protocol No. 03/22 dated 11/21/2022).

**For citation:** Kuz N.V., Turbinskiy V.V., Pushkareva M.V., Sinityna O.O., Masaltsev G.V., Shiryaeva M.A., Ryashentseva T.M., Vostrikova M.V., Malinovskaya N.N., Belyaeva N.N. Experimental research of morphofunctional changes in animal internal organs upon oral ingestion of cylindrospermopsin in chronic exposure terms. *Toksikologicheskiy vestnik / Toxicological review*. 2025; 33(4): 221–228. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-4-221-228> <https://elibrary.ru/kapxre>

**For correspondence:** Maria V. Pushkareva, e-mail: pushkareva.mv@fncg.ru

**Authors' contribution:** Kuz N.V.–conception and design of the study, collection and processing of material; Turbinskiy V.V.–research concept and design, text writing, editing; Pushkareva M.V.–research concept and design, summary of results, text writing, editing; Sinityna O.O.–research concept and design, summary of results, editing; Masaltsev G.V.–text writing and material processing; Shiryaeva M.A., Ryashentseva T.M., Vostrikova M.V., Malinovskaya N.N., Belyaeva N.N.–collection and processing of the material. All co-authors – responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study was carried out as part of the implementation of the state program "Ensuring Chemical and Biological Safety of the Russian Federation" for 2021–2027.

Received: February 27, 2025 / Revised: May 27, 2025 / Accepted: July 14, 2025 / Published: August 29, 2025

## Введение

Цилиндроспермопсин (далее ЦСП) – это алкалоид, вырабатываемый цианобактериями из родов *Anabaena*, *Aphanizomenon*, *Cylindrospermopsis*, *Umerzakia* (далее – ЦБ) [1].

В природной среде встречаются различные структурные варианты ЦСП: 7-эпи-ЦСП, 7-дезокси-ЦСП, 7-дезоксидесульфо-ЦСП и 7-дезоксидесульфо-12-ацетил-ЦСП. Молярная масса 415,422 г/моль, молекулярная формула C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S, на рис. 1 (см. на вклейке) представлена структурная формула 7-дезокси-цилиндро-спермопсина.

ЦСП не разлагается при кипячении, относительно стабилен в темноте и при температуре от 4 до 50°C сроком до пяти недель, устойчив к изменениям pH, не является летучим веществом, поэтому ингаляционное воздействие возможно только при нанесении распылением, например, при орошении, во время штормов.

В условиях жизнедеятельности человека основным способом воздействия ЦСП является потребление питьевой воды, если она получена из неочищенных или недостаточно очищенных поверхностных вод. Кроме того, возможно воздействие ЦСП при условии рекреационного использования воды озёр, рек и прибрежных территорий морей.

На основе научных баз данных eLIBRARY.RU, PubMed, Web of Science, Jstor, Open Access Button,

Российской государственной библиотеки (РГБ), MedLine проведён обзор зарубежных и отечественных научных исследований по проблеме цианотоксинов, в том числе в отношении возможных морфофункциональных изменений внутренних органов в организме экспериментальных животных под действием ЦСП.

I.R. Falconer [2], I.R. Falconer, A.R. Humpage [3, 4] в исследованиях на самцах мышей изучали влияние экстрактов ЦБ *Cylindrospermopsis raciborskii* штамма AWT 205 в условиях однократного перорального поступления в дозах от 65 до 1400 мг/кг массы тела (м.т.). Установленные повреждения печени у животных, как правило, были центрилобулярными, становясь более серьёзными и генерализованными по мере увеличения дозы. Повреждённые гепатоциты характеризовались повышенной клеточной вакуолизацией, увеличенными межклеточными пространствами и более тёмным ядерным и цитоплазматическим окрашиванием. Поражение почек характеризовалось уменьшением количества эритроцитов в клубочке и увеличением пространства вокруг клубочка, увеличением диаметра просветного канальца, некрозом эпителия проксимального канальца, наличием белкового материала в дистальных канальцах. Просвечивающая электронная микроскопия выявила некроз эпителиальных клеток в проксимальных канальцах. Как отмечают авторы, максимальные гистологические повреждения наблюдались через 2–3 дня после введения.

Однако ни в одном из этих исследований не использовался очищенный ЦСП.

По данным J. Seawright [5] однократная пероральная доза суспендированной в нормальном физиологическом растворе лиофилизированной культуры *C. raciborskii*, содержащей 0,2% ЦСП, вызывала патологические изменения печени, включая выраженную жировую дистрофию.

В исследовании G.R. Shaw и соавт. [6] отмечается, что при ежедневном введении мышам очищенного ЦСП через желудочный зонд в течение 14 дней в дозе 150 мкг/кг м.т. наблюдались неблагоприятные воздействия в виде жировой инфильтрации печени.

В долгосрочных экспериментальных исследованиях I.R. Falconer, A.R. Humpage [4] самцам швейцарских мышей-альбиносов вводили очищенный ЦСП через желудочный зонд в течение 11 нед в суточных дозах 60, 120 и 240 мкг/кг м.т. Авторы сообщали о гистопатологии печени: некротические или воспалительные очаги наблюдали в печени 60% мышей при дозе 120 мкг/кг м.т. и 90% мышей при дозе 240 мкг/кг м.т. Также наблюдали повреждение проксимальных канальцев почек при воздействии дозы 240 мкг/кг м.т.

N. Chernoff и соавт. [7] вводили самцам и самкам мышей очищенный ЦСП (чистота > 95%) в течение 90 дней через желудочный зонд в дозах 0,75, 150 и 300 мкг/кг м.т. В конце эксперимента наблюдали гистопатологические изменения в печени, включая гибель и гипертрофию гепатитов, воспаление. Была показана значительная гистопатология корковых канальцев почек, включая дилатацию и базофилию, внутривидное накопление белка, скопление ядер и изменение эпителиальной цитоплазмы на всех испытанных дозах.

В исследованиях Н.Н. Беляевой и соавт. [8] обоснован комплекс критериально-значимых показателей оценки структурно-функциональных изменений внутренних органов экспериментальных животных под воздействием химических веществ, который может быть использован в токсиколого-гигиенических исследованиях. Также авторы предложили количественные оценки критериально-значимых показателей для различных органов животных.

Следует отметить, что в научной литературе не представлена количественная оценка морфофункциональных изменений внутренних органов животных в условиях хронического внутрижелудочного поступления ЦСП, что и определило цель выполненных исследований.

Цель исследования – изучить морфофункциональные изменения внутренних органов при

воздействии различных доз ЦСП на организм белых крыс при внутрижелудочном поступлении в условиях хронического эксперимента.

## Материал и методы

Объектом исследования служил аналитический стандарт ЦСП, производство Испания, CAS 143545-90-8, внутренние органы беспородных белых крыс-самцов.

Экспериментальные исследования проводили на конвенциональных белых крысах-самцах, которых выдерживали на 7-дневном карантине до начала исследования, стратифицировали по весу и рандомизировали по группам относительно дозы ЦСП. Одна контрольная и три опытные группы состояли из 10 животных каждая. ЦСП вводили лабораторным животным перорально с помощью желудочного зонда ежедневно на протяжении 90 дней в дозах 0,1 мкг/кг, 1,0 мкг/кг и 10,0 мкг/кг м.т. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду в равном объеме. Все работы с животными проводили в соответствии с принципами, изложенными в Руководстве Р 1.2.3156–13\*. По окончанию срока эксперимента проведена эвтаназия животных контрольной и опытных групп с использованием CO<sub>2</sub>.

Объектами экспериментального изучения служили внутренние органы животных контрольной и опытных групп, по 6 животных из каждой группы.

У каждого животного из контрольной и опытных групп исследовали внутренние органы: щитовидную железу, тимус, сердце, желудок (fundальная часть), печень, лёгкое (левая доля), селезёнку, поджелудочную железу (желудочно-селезёночная часть), подвздошную кишку, толстую кишку, почки, надпочечники, семенники. Гистологические срезы (толщиной 5–10 мкм) готовили с помощью ротационного микротома HM-325 с системой переноса срезов (Microm, Германия). Срезы окрашивали гематоксилином-эозином по стандартной методике на автоматическом приборе Tissue-Tek DRS 2000 фирмы Sakura (Япония) и заключали под покровное стекло.

Морфологический анализ микроскопических препаратов проводили с помощью системы Vision Morpho, состоящей из: микроскопа MT53001L, Meiji Techno (Япония), цифровой видеокамеры, компьютера с программным обеспечением. Согласно [8], для выявления структурно-функциональных изменений внутренних органов ис-

\* 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. 639 с.

пользован набор критериально-значимых показателей, с применением морфологического, морфометрического и стереометрического методов исследования. Оценку показателей проводили в процентах (число учитываемых показателей к общему числу просчитанных) и в баллах (когда учитывался показатель по альтернативному признаку или определялась степень выраженности изучаемого показателя).

В печени определяли ряд показателей: степень выраженности жировой дистрофии в баллах; индекс альтерации гепатоцитов (%); число высокоплойдных гепатоцитов (балл); число гиперхромных и двудерных гепатоцитов (балл); микронекрозы (балл); инфильтрация (балл); полнокровие сосудов стромы и пространства Диссе (балл).

При исследовании почек определяли следующие количественные характеристики: десквамация ядер эпителия почечных канальцев (балл); индекс альтерации почечных клубочков (%); периваскулярные и перитубулярные инфильтраты (балл); полнокровие сосудов и перитубулярных капилляров (балл); микронекрозы клубочков (балл); некрозы клубочков (%). В желудке выявляли нарушение границ между слизистой и подслизистой в баллах; увеличение разреженности волокон соединительной ткани в подслизистой в баллах; липоматозные включения в подслизистой в баллах; отёчность в баллах; гиперсекрецию собственных желёз в баллах; увеличение лимфоидной инфильтрации в баллах; кровенаполнение в баллах.

В толстой кишке изучали увеличение лимфоидной инфильтрации в баллах; кровенаполненность сосудов в баллах; гиперсекрецию в баллах.

Исследования семенников включали следующие показатели: отхождение слоёв сперматогенных клеток от базальной мембранны в баллах; увеличение в канальцах числа сперматогенных клеток в баллах; степень разреженности в семенных канальцах сперматогоний и сперматоцитов 1-го и 2-го порядка в баллах; степень разреженности в семенных канальцах сперматид и сперматозоидов в баллах; интерстициальные отёки в баллах; кровенаполненность сосудов в баллах; число клеток Лейдига в баллах.

Критериально-значимыми показателями при изучении щитовидной железы были: число фолликулов в состоянии гипофункции в %; кровенаполненность сосудов в баллах; степень десквамации тироцитов в баллах; гибель части фолликулов в баллах; стереометрическое определение долей нормальной и интерфолликулярной ткани в %; массивные локусы интерфолликулярной ткани в баллах; инфильтрация паренхимы 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 критерию Стьюдента (*t*). Достоверность различий считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Обработка всех полученных результатов исследований выполнена с помощью пакета программ Statistica 10.0 [9].

## Результаты

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

Результаты морфофункциональных исследований внутренних органов свидетельствуют о том, что у животных экспериментальных групп ни в одной из испытанных доз ЦСП (0,1 мкг/кг, 1,0 мкг/кг и 10,0 мкг/кг) не были обнаружены статистически достоверные изменения в таких органах, как сердце, лёгкие, поджелудочная железа, надпочечник, тимус, тонкий кишечник.

При этом изменения ряда морфофункциональных показателей отмечали у опытных животных в печени, почках, желудке, толстом кишечнике, семенниках и щитовидной железе. Следует отметить, что статистически достоверные отличия показателей от контроля были выявлены только у опытных животных, получавших дозу ЦСП 10,0 мкг/кг, у опытных животных, получавших дозы ЦСП на уровне 0,1 мкг/кг, 1,0 мкг/кг, изменения не достигали статистически значимого отличия от контроля (см. таблицу).

В частности, установлено достоверное увеличение степени выраженности жировой дистрофии печени у животных, отмечали 2-кратное увеличение степени выраженности жировой дистрофии по сравнению с контролем. Кроме того, в печени животных этой же группы выявлено достоверное увеличение количества микронекрозов, что превышало уровень контроля в 1,8 раза (рис. 2, см. на вклейке).

В почках животных, получавших дозу 10,0 мкг/кг, выявлено достоверное увеличение по сравнению с контролем индекса альтерации почечных клубочков и некрозов клубочков, соответственно на 19% и в 2,2 раза (см. таблицу; рис. 3 на вклейке).

В желудке у животных был установлен достоверно высокий уровень гиперсекреции собственных желёз по сравнению с контролем в 3,5 раза

**Морфофункциональные изменения внутренних органов животных при пероральном воздействии ЦСП в хроническом эксперименте, M:(доверительные границы)**  
**Morphofunctional changes in animal internal organs during oral exposure to CSP in the chronic experiment, M:(conf. limit)**

Орган Organ	Показатель Index	Группа / Group		
		Контроль Control <i>n</i> = 6	II <i>n</i> = 6	III <i>n</i> = 6
Печень Liver	Жировая дистрофия, балл / Fatty dystrophy, score	1,2:(0,2–2,1)	1,3:(0,5–2,1)	2,5:(1,8–3,1)*
	Микронекрозы, балл / Micronecroses, score	1,0:(0,3–1,7)	1,3:(0,9–1,7)	1,8:(1,5–2,1)*
Почки Kidney	Индекс альтерации почечных клубочков, % Renal tubular alteration index, %	48,5:(35,9–61,2)	36,4:(27,2–45,7)	57,5:(38,8–76,2)*
	Некрозы клубочков, % / Necrosis of tubules, %	16,2:(11,6–20,8)	8,2:(3,6–12,7)	35,7:(15,6–55,8)*
Желудок Stomach	Гиперсекреция собственных желёз, балл Hypersecretion of intrinsic glands, score	0,2:(0–0,6)	0,2:(0–0,6)	0,7:(0,2–1,0)*
Толстый кишечник Large Intestine	Гиперсекреция, балл Hypersecretion, score	0,3:(0–0,7)	0,5:(0,1–0,9)	1,2:(0,8–1,5)*
Семенник Testis	Степень разрежённости сперматозоидов, балл Degree of spermatozoa discharge, score	0,0:(0,0–0,0)	0,2:(0–0,5)	0,7:(0,2–1,0)*
Щитовидная железа Thyroid	Десквамация тироцитов, балл Thyrocite desquamation, score	0,2:(0–0,6)	0,5:(0–0,9)	1,0:(1–1)*

Примечание. / Note. \*  $p < 0,05$ .

(см. таблицу; рис. 4 на вклейке). Также в кишечнике установлено достоверное увеличение гиперсекреции желёз в 4 раза по сравнению с контролем.

Стереометрические исследования семенников выявили достоверное по сравнению с контролем увеличение процесса отхождения слоёв сперматогенных клеток от базальной мембранны семенных канальцев, а также более высокую степень разреженности сперматид и сперматозоидов (средний балл – 0,7 ед. при отсутствии в контроле) (см. таблицу).

В щитовидной железе установлено достоверное пятикратное увеличение десквамации тироцитов.

## Обсуждение

Микроскопическое изучение гистологических препаратов показало, что хроническое пероральное воздействие ЦСП на организм экспериментальных животных в дозе 10 мкг/кг вызывает достоверные морфофункциональные нарушения некротического (печень, почки), структурно-функционального (семенники, щитовидная железа) и стимулирующего характера (желудок, толстый кишечник).

Выявленные в эксперименте морфофункциональные нарушения в полной мере согласуются с результатами целого ряда зарубежных исследований.

В частности, в исследованиях I.R. Falconer [2, 3], I.R. Falconer, A.R. Humpage [4], J. Seawright [5], G.R. Shaw и соавт. [6] сообщалось о гистопато-

логии со стороны печени, авторы описывают некротические и воспалительные очаги

N. Chernoff и соавт. [7] отмечают, что токсичность ЦСП проявлялась как нарушениями функции печени, так и почек. Эта модель токсичности подтверждена изменениями активности ферментов печени и гистопатологическими изменениями, соответствующими повреждению как печени, так и неблагоприятному воздействию на почки. В частности, гистопатологические изменения включали гипертрофию гепатоцитов и нарушение структуры печёночных балок в печени, а также гипертрофию клеток почек, расширение канальцев и поражение кортикальных канальцев, а также установлены другие признаков гистопатологических изменений

Исследованием B. Poniedziałek и соавт. [10] установлено, что ЦСП оказывает гепатотоксичное воздействие, в частности, были обнаружены изменения, включающие липидное перерождение.

M.G. Hinojosa и соавт. [11] установили, что основная мишень ЦСП – печень, однако проведенные исследования указывают на потенциальные токсические эффекты ЦСП в отношении нервной системы как *in vitro*, так и *in vivo*.

В исследовании R. Guzmán-Guillén и соавт. [12] указывается, что печень и почки, по-видимому, являются основными мишениями ЦСП, он также влияет и на другие органы.

**Ограничения исследования.** Исследование ограничено условиями внутрижелудочного поступ-

ления в организм экспериментальных животных и использованием в эксперименте одного вида и пола теплокровных животных.

## Заключение

Наиболее выраженные морфофункциональные изменения некротического характера выявлены в печени и почках. В печени отмечено достоверное увеличение количества микронекрозов, а также степени жировой дистрофии, в почках — некрозы клубочков и увеличение индекса альтерации почечных клубочков.

В семенниках и щитовидной железе выявлены изменения структурного характера. В семенниках

отмечено увеличение процесса отхождения слоёв сперматогенных клеток от базальной мембранны семенных канальцев, а также более высокая степень разреженности сперматид и сперматозидов. В щитовидной железе установлено достоверное увеличение десквамации тироцитов.

Для желудка и толстого кишечника характерны изменения стимулирующего характера — гиперсекреция собственных желёз.

Результаты изучения морфофункциональных изменений внутренних органов экспериментальных животных показали дозовую зависимость, что может служить обоснованием действующих и недействующих доз ЦСП.

## ЛИТЕРАТУРА (пп. 2–7, 10–12 см. в References)

1. Волошко Л.Н., Плющ А.В., Титова Н.Н. Токсины цианобактерий (*Cyanobacteria, Cyanophyta*). *Альгология*. 2008; 18(1): 3–20.
2. 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>
3. Беляева Н.А. *Статистика 6. Статистический анализ данных*. М.: ООО «Бином-Пресс»; 2007.

## REFERENCES

1. Voloshko L.N., Plyushch A.V., Titova N.N. Toxins of cyanobacteria (*Cyanobacteria, Cyanophyta*). *Algologia*. 2008; 18(1): 3–20.
2. Falconer I.R. An overview of problems caused by toxic blue-green algae (*Cyanobacteria*) in drinking and recreational water. *Environmental Toxicology: An International Journal*. 1999; 14(1): 5–12.
3. Falconer I.R. Toxic cyanobacterial bloom problems in Australian waters: risks and impacts on human health. *Phycologia*. 2001; 40(3): 228–33.
4. Falconer I.R., Humpage A.R. Cyanobacterial (blue-green algal) toxins in water supplies: Cylindrospermopsins. *Environmental Toxicology: An International Journal*. 2006; 21(4): 299–304.
5. Seawright J. Testing for necessary and/or sufficient causation: Which cases are relevant? *Political Analysis*. 2002; 10 (2): 178–93.
6. Shaw G.R. et al. Cylindrospermopsin, a cyanobacterial alkaloid: evaluation of its toxicologic activity. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2000; 22(1): 89–92.
7. Chernoff N., Hill D.J., Chorus I., Diggs D.L., Huang H., King D., Lang J.R., Le T.-T., Schmid J.E., Travlos G.S., et al. Cylindrospermopsin toxicity in mice following a 90-d oral exposure. *J. Toxicol. Environ. Health Part A*. 2018; 81: 549–66. <https://doi.org/10.1080/15287394.2018.1460787>
8. Belyaeva N.N., Rakitsky V.N., Nikolaeva N.I., Vostrikova M.V., Veschemova T.E. Quantitative structural and functional evaluation of various systems of the organism of laboratory animals in hygienic research. *Gigiena i Sanitariya*. 2020; 99(12): 1438–45. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-12-1438-1445>
9. Khalafyan A.A. *Statistica 6. Statistical data analysis [Statistica 6. Statisticheskij analiz dannyh]*. Moscow: 6LLC "Binom-Press"; 2007.
10. Poniedzialek B., Rzymski P., Kokociński M. Cylindrospermopsin: Water-linked potential threat to human health in Europe. *Environ. Toxicol. Pharm.* 2012; 34: 651–60. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.08.005>
11. 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; 14(3): 175. <https://doi.org/10.3390/toxins14030175>
12. 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; 161: 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.01.024>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кузь Надежда Валентиновна** – научный сотрудник отдела гигиены воды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: nadetzhda.v.k@gmail.com

**Турбинский Виктор Владиславович** – доктор мед. наук, доцент, заведующий отделом гигиены воды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: turbinskii.vv@fncg.ru

**Пушкарева Мария Васильевна** – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гигиены воды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: pushkareva.mv@fncg.ru

**Синицына Оксана Олеговна** – доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: sinitsyna.oo@fncg.ru

**Масальцев Глеб Викторович** – кандидат биол. наук, заведующий отделом токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: masalcev.gv@fncg.ru

**Ширяева Маргарита Александровна** – младший научный сотрудник отдела гигиены воды ФБУН «ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: shiryaeva.ma@fncg.ru

**Ряшенцева Татьяна Максимовна** – младший научный сотрудник отдела гигиены воды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: ryashencheva.tm@fncg.ru

**Вострикова Марина Валерьевна** – младший научный сотрудник отдела токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: vostrikova.mv@fncg.ru

**Беляева Наталья Николаевна** – доктор биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: belnatnik@mail.ru

**Малиновская Наталья Николаевна** – кандидат биол. наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: malinovskaya.nn@fncg.ru

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Nadezhda V. Kuz** – researcher of the Water Hygiene Department, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7573-0185> E-mail: nadetzhda.v.k@gmail.com

**Viktor V. Turbinskii** – Dr. M.Sc., Associate Professor, Head of the Department of Water Hygiene, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7668-9324> E-mail: turbinskii.vv@fncg.ru

**Maria V. Pushkareva** – Dr. M.Sc., Professor, Chief Scientific Officer of the Water Hygiene Department of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5932-6350> E-mail: pushkareva.mv@fncg.ru

**Оxana O. Sinitysna** – Dr. M.Sc., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific Work of the Federal Budgetary Institution of Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0241-0690> E-mail: sinitysna.oo@fncg.ru

**Gleb V. Masaltsev** – PhD in Biology, Head of the Toxicology Department, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1539-1633> E-mail: masalcev.gv@fncg.ru

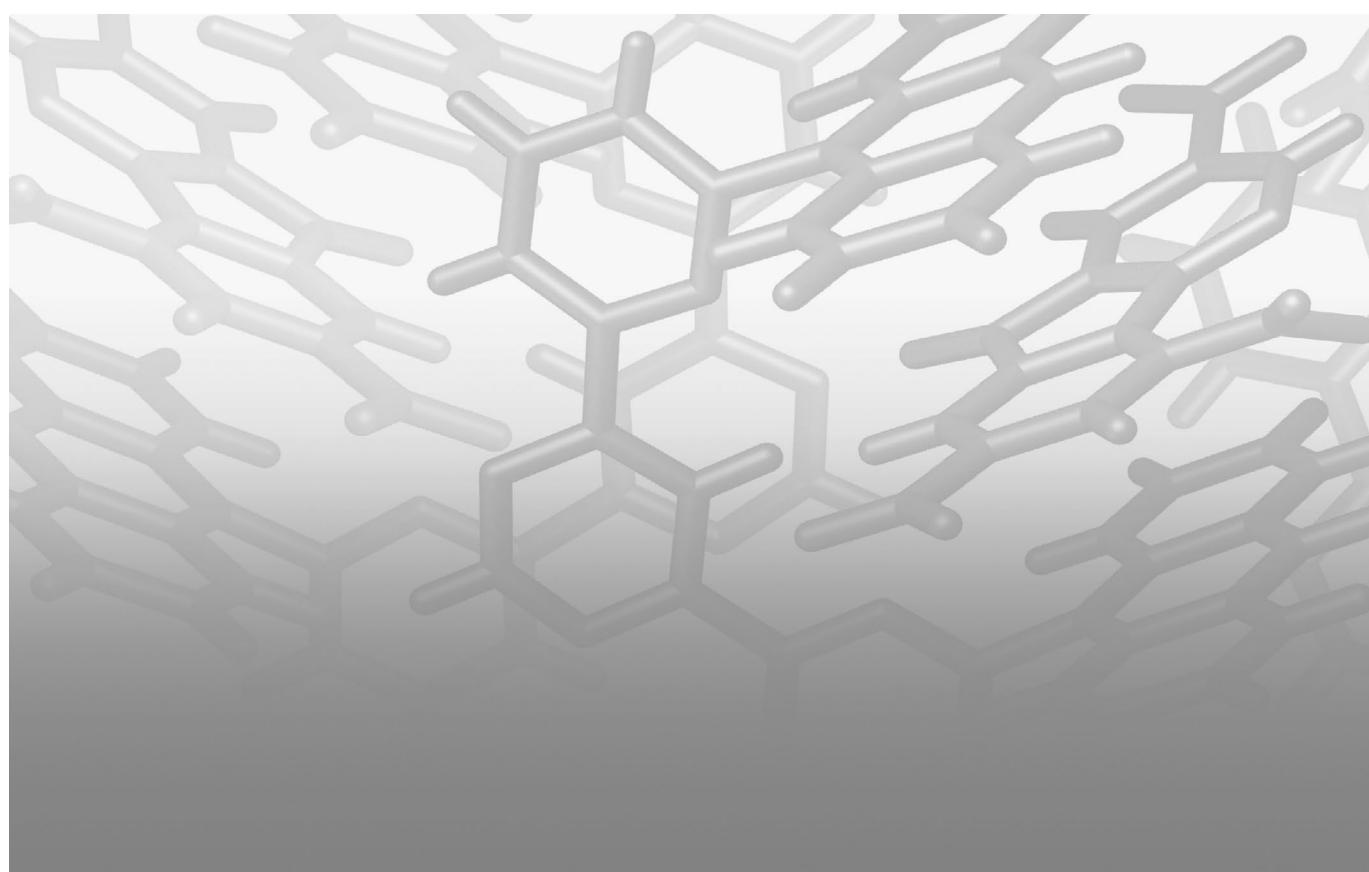
**Margarita A. Shiryaeva** – junior researcher of the Water Hygiene Department, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8019-1203> E-mail: shiryaeva.ma@fncg.ru

**Tatyana M. Ryashentseva** – junior researcher of the Water Hygiene Department, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0899-3505> E-mail: ryashenceva.tm@fncg.ru

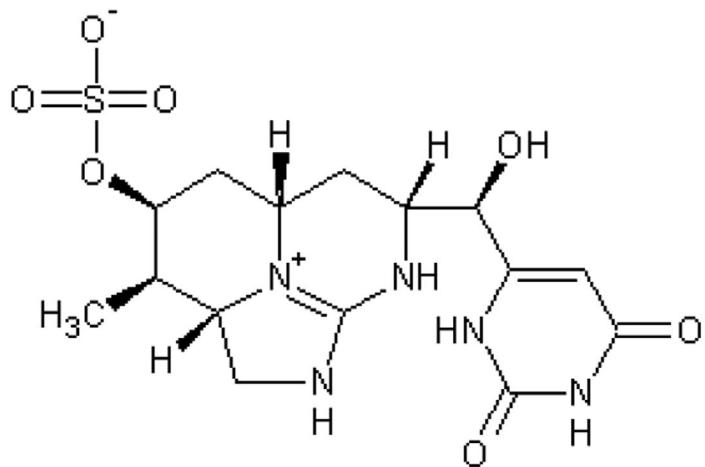
**Marina V. Vostrikova** – junior researcher of the Toxicology Department, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4090-5202> E-mail: vostrikova.mv@fncg.ru

**Natalya N. Belyaeva** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the Toxicology Department of the Institute of Hygiene, Pesticide Toxicology and Chemical Safety of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2504-9815> E-mail: belnatnik@mail.ru

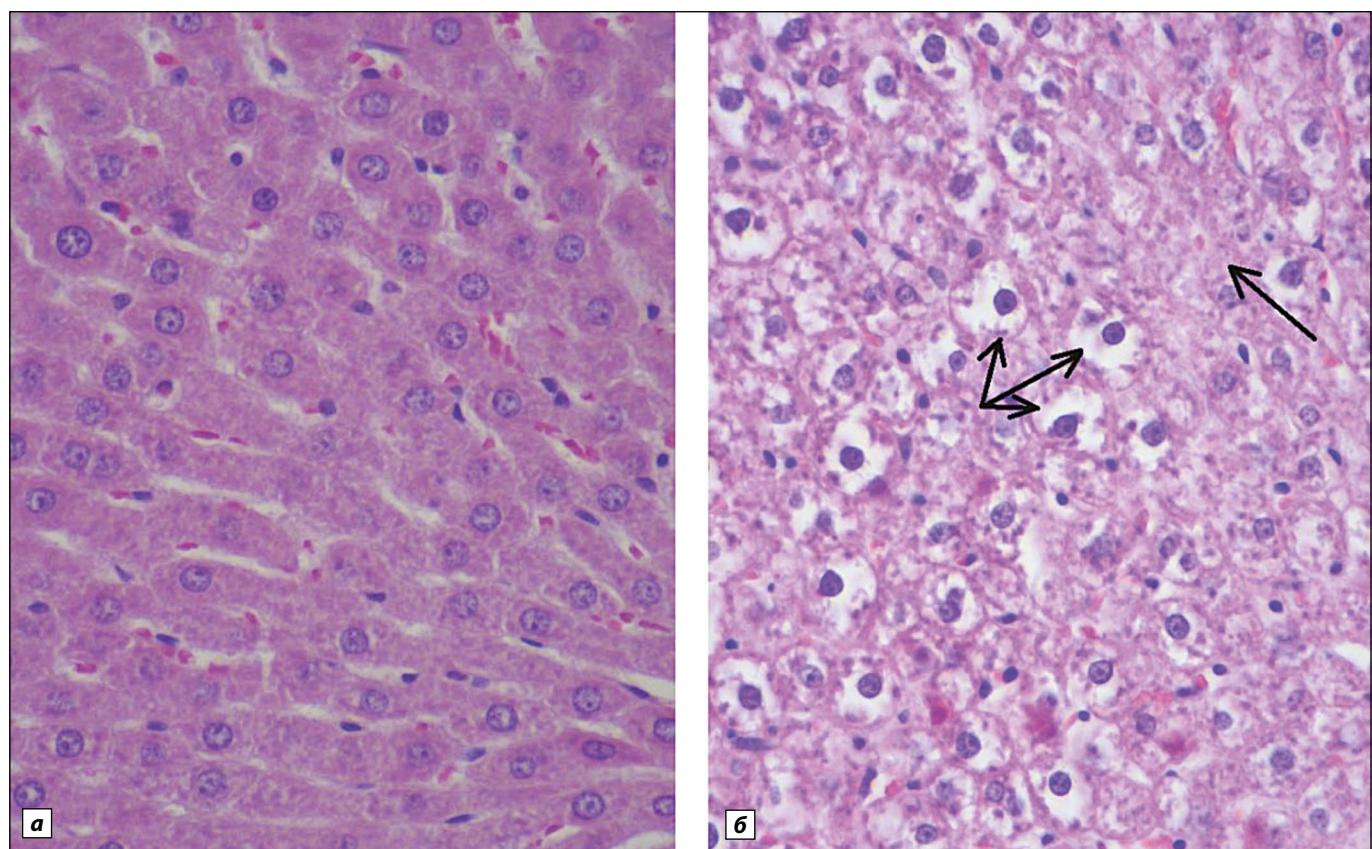
**Natatyia N. Malinovskaya** – PhD in Biology, Senior Researcher of the Toxicology Department, Institute of Hygiene, Pesticide Toxicology and Chemical Safety of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0001-3843-6921> E-mail: malinovskaya.nn@fncg.ru



*К статье Н.В. Кузь и соавт.*  
*To the article by Nadezhda V. Kuz et al.*



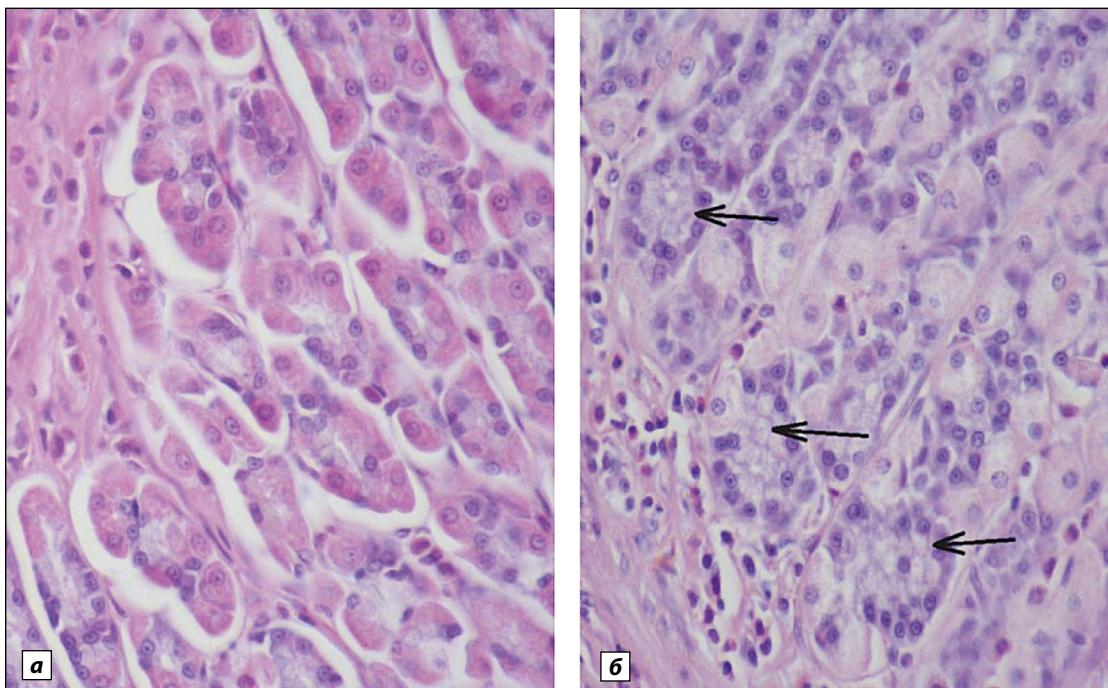
**Рис. 1.** Структурная формула 7-дезокси-цилиндроспермопсина  
**Fig. 1.** Structural formula of 7-deoxy-cylindrospermopsin.



**Рис. 2.** Гистологический срез печени (окраска гематоксилин-эозин, ув. ×400): а – контрольная группа; б – доза 10,0 мкг/кг, тройной стрелкой указана жировая дистрофия в гепатоцитах, одинарной – микронекроз.

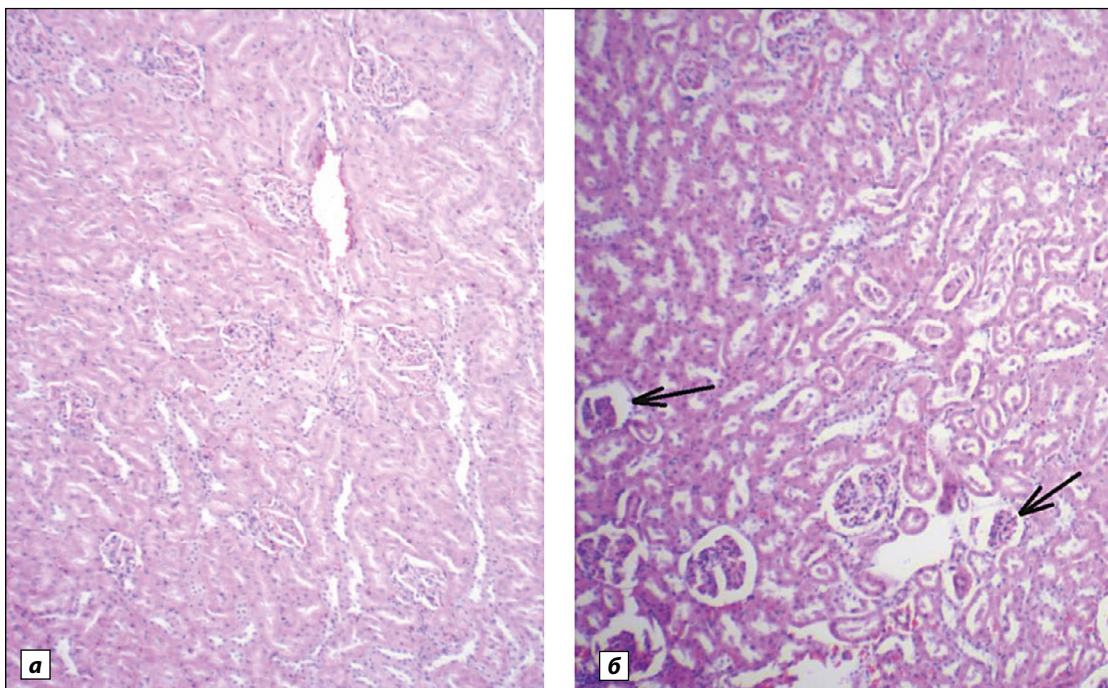
**Fig. 2.** Histological section of the liver (Hematoxylin-eosin staining,  $\times 400$ ): a – control group; б – the dose 10 mcg/kg, the triple arrow indicates fatty degeneration in hepatocytes, the single arrow indicates micronecrosis.

*К статье Н.В. Кузь и соавт.  
To the article by Nadezhda V. Kuz et al.*



**Рис. 3.** Гистологический срез почки (окраска гематоксилин-эозин, ув.  $\times 400$ ): а – контрольная группа; б – доза 10,0 мкг/кг. Стрелками указаны некрозы почечных клубочков.

**Fig. 3.** Histological section of the kidney (Hematoxylin-eosin staining,  $\times 400$ ): a – control group; б – the dose 10 mcg/kg. The arrows indicate necrosis of the renal glomeruli.



**Рис. 4.** Гистологический срез слизистой желудка (окраска гематоксилин-эозин, ув.  $\times 400$ ): а – контрольная группа; б – доза 10,0 мкг/кг. Стрелками указаны собственные железы с гиперсекрецией.

**Fig. 4.** Histological section of the gastric mucosa (Hematoxylin-eosin staining,  $\times 400$ ): a – the control group; б – the dose 10 mcg/kg. The arrows indicate the fundal glands with hypersecretion.