

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Читать онлайн
Read online



Синицына О.О.¹, Турбинский В.В.¹, Пушкирева М.В.¹, Кузь Н.В.^{1,2}, Масальцев Г.В.¹

Обоснование предельно допустимой концентрации анатоксина-а в воде водоёмов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования

¹ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия;

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», 129626, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Опасность загрязнения воды токсинами синезелёных водорослей (цианотоксинами) связана не только с антропогенным загрязнением водных объектов биогенными веществами (азот, фосфор), но и с климатическими изменениями на планете. Присутствие цианотоксинов зарегистрировано в водоёмах стран Европы, Северной Америки и др. На территории Российской Федерации цианотоксины обнаружены в ряде водных объектов, в том числе в источниках питьевого и хозяйственно-бытового водоснабжения.

Материалы и методы. В качестве материала в экспериментальных исследованиях использован сертифицированный эталонный образец анатоксина-а в 1%-м растворе уксусной кислоты (Standart, Certified) производства США, CAS 64285-06-09. На основе данных elibrary.ru, PubMed, Web of Science, Jstor, Open Access Button, Российской государственной библиотеки (РГБ), MedLine выполнен обзор научных исследований по проблеме цианотоксинов. В условиях хронического эксперимента исследовано общетоксическое действие анатоксина-а на организм белых крыс при первородном поступлении, изучены морфофункциональные изменения внутренних органов животных, эмбриотоксическое действие на организм беременных крыс и тератогенное действие на потомство. Обработку первичных данных осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2013. Статистический анализ проводили в программе SPSS Statistics v. 22.0 при $\alpha = 0,05$. Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро – Уилка, равноть дисперсий – по критерию Ливинга. Проверку наличия тренда в исследованиях осуществляли методом ранговых корреляций Спирмена.

Результаты. Установлены пороговая доза общетоксического воздействия анатоксина-а на организм животных в условиях хронического эксперимента, недействующая доза по эмбриотоксическому и тератогенному действию.

Ограничение исследования. Исследования ограничены длительностью хронического эксперимента (три месяца).

Заключение. Предельно допустимая концентрация анатоксина-а в воде хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования рекомендована на уровне 4 мкг/л, санитарно-токсикологический показатель вредности, второй класс опасности. Для контроля содержания концентрации в воде разработаны и утверждены МУК 4.1.4055-24 «Количественное определение анатоксина-а в питьевой и природной воде методом иммуноферментного анализа» (нижний предел измерения – 0,05 мкг/л).

Ключевые слова: анатоксин-а; предельно допустимая концентрация; хронический эксперимент; цианобактерии; цианотоксины; вода водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования; питьевая вода

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

Для цитирования: Синицына О.О., Турбинский В.В., Пушкирева М.В., Кузь Н.В., Масальцев Г.В. Обоснование предельно допустимой концентрации анатоксина-а в воде водоёмов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(6): 702–709. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-6-702-709> <https://elibrary.ru/uzgrtrk>

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

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

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

Поступила: 04.02.2025 / Принята к печати: 26.03.2025 / Опубликована: 31.07.2025

Oxana O. Sinitsyna¹, Viktor V. Turbinsky¹, Mariya V. Pushkareva¹, Nadejda V. Kuz^{1,2}, Gleb V. Masaltsev¹

Rationale for the Anatoxin-a Maximum Permissible Concentration in water of reservoirs for both domestic-drinking and cultural-household water use

¹Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation;

²Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow, Moscow, 129626, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The danger of water pollution by cyanobacterial toxins (cyanotoxins) is associated not only with anthropogenic contamination of water bodies by biogenic substances (nitrogen, phosphorus) but also with climate change on the planet. The presence of cyanotoxins has been documented in water bodies in Europe, North America, and other countries around the world. In the Russian Federation, cyanotoxins have been found in a number of water bodies, including sources of drinking and domestic water supply.

Materials and methods. A certified reference standard of anatoxin-a in a 1% solution of acetic acid (Standard, Certified), manufactured in the USA, CAS 64285-06-09, was used as the material in the experimental studies. Based on data from elibrary.ru, PubMed, Web of Science, Jstor, Open Access Button, the Russian State

Library (RSL), and MedLine, a review of scientific research on the problem of cyanotoxins was conducted. In a chronic experiment, the general toxic effect of anatoxin-a on the organism in white rats under conditions of oral administration was studied. Morphofunctional changes in the internal organs of the animals were examined, as was the embryotoxic effect on the organism in pregnant rats and the teratogenic effect on the offspring. The processing of primary data was carried out using Microsoft Office Excel 2013. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics v. 22.0 at $\alpha = 0.05$. The normality of the data distribution was tested using the Shapiro-Wilk test, and the equality of variances was tested using Levene's test. The presence of a trend in the studies was tested using the Spearman rank correlation method.

Results. A threshold dose of anatoxin-a exposure to the organism in animals under chronic experimental conditions was established. A no-effect dose for embryotoxic and teratogenic effects on the organism of experimental animals and their offspring was determined.

Limitation. The research is limited by the 3-month duration of the chronic experiment.

Conclusion. The anatoxin-a maximum permissible concentration (MPC) in water for domestic drinking and recreational use is recommended at a level of $4.0 \mu\text{g/L}$, with a sanitary-toxicological hazard indicator classified as hazard class II. To monitor the content in water, MUK 4.1.4055–24 “Quantitative determination of anatoxin-a in drinking and natural water by enzyme immunoassay” (lower limit of measurement – $0.05 \mu\text{g/L}$) has been developed and approved.

Keywords: anatoxin-a; maximum permissible concentration; chronic experiment; cyanobacteria; cyanotoxins; water from water bodies for domestic drinking and recreational use; drinking water

Compliance with ethical standards. A positive opinion was obtained from the Biomedical Ethics Committee of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing (Protocol No. 03/22 dated November 21, 2022).

For citation: Sinityna O.O., Turbinsky V.V., Pushkareva M.V., Kuz N.V., Masaltsev G.V. Rationale for the Anatoxin-a Maximum Permissible Concentration in water of reservoirs for both domestic-drinking and cultural-household water use. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(6): 702–709. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-6-702-709> <https://elibrary.ru/yzgrrk> (In Russ.)

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

Contribution: Sinityna O.O. – conceptualization and design of the study, editing; Pushkareva M.V., Masaltsev G.V. – writing of the manuscript, editing; Turbinsky V.V. – conceptualization and design of the study, writing of the manuscript, editing; Kuz N.V. – conceptualization and design of the study, collection and processing of material, writing of the manuscript. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Funding. This research 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 4, 2025 / Accepted: March 26, 2025 / Published: July 31, 2025

Введение

В последние годы осознана опасность загрязнения воды токсинами синезелёных водорослей (цианотоксинами), бурный рост которых связан не только с антропогенным загрязнением водных объектов биогенными веществами (азот, фосфор), но и с климатическими изменениями на планете.

На территории Российской Федерации цианотоксины обнаружены во многих источниках питьевого водоснабжения, в частности в реках Москве, Доне, а также в Шершнёвском водохранилище Челябинской области [1]. Присутствие цианотоксинов зарегистрировано в водоёмах стран Европы, Северной Америки и др. [2, 3].

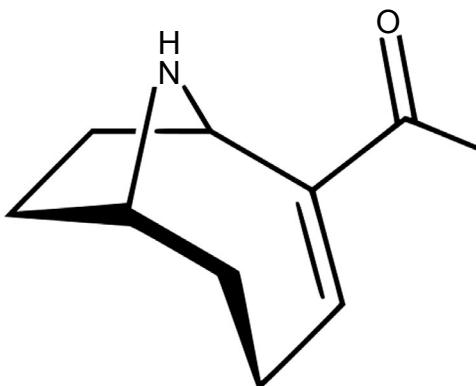
На основе данных elibrary.ru, PubMed, Web of Science, Jstor, Open Access Button, Российской государственной библиотеки (РГБ), MedLine выполнен обзор научных исследований по проблеме цианотоксинов. Проанализировано свыше 40 исследований, содержащих данные о физико-химических свойствах и токсичности приоритетных цианотоксинов, нормативно-методические документы отечественного и международного законодательства по регулированию цианотоксинов в воде, в частности анатоксина-а.

Анатоксин-а (далее – ATX-а) – нейротоксичный алкалоид, первый цианотоксин, который был химически и функционально определён в 1972 г. ATX-а представляет собой низкомолекулярный бициклический алкалоид, по систематической номенклатуре – 2-ацетил-9-азабицикло-[4.2.1] нон-2-ен. Молекулярная масса – 165,237 г/моль, температура кипения – плюс 291 °C [4]. Молекулярная формула $C_{10}H_{15}NO$, CAS 64285-06-09. Структурная формула представлена на рисунке.

ATX-а впервые выделен из цианобактерий (ЦБ) *Dolichospermum (Anabaena) flos-aquae*, позднее установлено его производство различными видами цианобактерий рода *Dolichospermum (Anabaena)*, *Aphanizomenon*, *Cylindrospermum*, *Oscillatoria*, *Planktothrix* и *Raphidiopsis* [5, 6]. ATX-а не влияет на вкус или запах воды, относительно стабилен в водной среде в естественных водоёмах в условиях нормальной дневной освещённости. При воздействии яркого солнечного света и высоких значений pH подвергается фотохимическому распаду в течение нескольких часов. В отсутствие солнечного света и при нейтральных значениях pH период полураспада может составлять от нескольких дней до

нескольких месяцев, в затенённых местах водоёмов ATX-а сохраняется годами. Не разрушается при кипячении (период полураспада составляет 65 мин при температуре плюс 105 °C). Устойчив к действию хлора, относительно устойчив при воздействии двуокиси хлора. При водоподготовке может окисляться озоном [7–10]. Являясь продуктом жизнедеятельности ЦБ, ATX-а встречается в природе, хотя высокие его концентрации характерны для пресных вод, подверженных влиянию деятельности человека. Например, поступление в водоёмы привносящих питательные вещества сточных вод или стоков с сельскохозяйственных угодий способствует росту фототрофных организмов, в том числе ЦБ.

Поскольку производящие ATX-а ЦБ встречаются преимущественно в пресноводной среде, основное воздействие ATX-а на человека происходит при потреблении питьевой воды, если она получена из неочищенных или недостаточно очищенных поверхностных вод. Другой не менее важный вариант воздействия – рекреационное использование воды озёр и рек. В зависимости от сезонных особенностей размножения ЦБ и использования водоёмов воздействие может носить эпизодический характер. Концентрации ATX-а редко превышают десятки мкг/л в открытой воде, но могут достигать до 1000 мкг/л на поверхности в период цветения водоёмов.



Структурная формула анатоксина-а.

Structural formula of anatoxin-a.

В большинстве ситуаций основным путём поступления ATX-а в организм человека является пероральный – употребление питьевой воды, содержащей токсин или ЦБ. Меньшее значение имеют другие возможные пути поступления – заглатывание небольших количеств воды во время рекреации на цветущих водных объектах, вдыхание водных аэрозолей, содержащих цианотоксин, во время приёма душа, употребление пищевых продуктов – мяса рыбы, моллюсков, животных, птиц, выращенных на корнях, включающих токсикогенные ЦБ. Возможно отравление и при использовании пищевых добавок на основе водорослей, загрязнённых цианотоксинами [7, 8, 11, 12].

О смерти собак, домашнего скота и диких животных в результате острого отравления ATX-а неоднократно сообщалось во всём мире, в том числе во Франции, Ирландии, Нидерландах, Новой Зеландии, Шотландии и США. ATX-а был обнаружен в содержимом желудка и других тканях отравившихся собак при вскрытии [4–6].

В исследованиях D.K. Stevens и R.I. Krieger [10] на самцах беспородных мышей при пероральном поступлении установлена величина LD₅₀ ATX-а на уровне 13,3 мг/кг (интервал 12,8–14,1) [10]. J. Puddick и соавт. [13] на самках мышей установили, что LD₅₀ при пероральном введении ATX-а составила от 2,5 до 25 мг/кг. Воздействие смертельной дозы вызывало смерть от паралича дыхания в течение нескольких минут [13].

Многие исследования зарубежных авторов посвящены изучению подострого действия ATX-а в эксперименте. Так, N.B. Astrachan и соавт. [14] провели 54-дневное исследование питьевой воды, содержащей ATX-а. Животные двух опытных групп (по 10 крыс каждая) подвергались ежедневному воздействию ATX-а в дозах 0,05 и 0,5 мг/кг массы тела. Контрольная группа получала чистую питьевую воду. В течение эксперимента контролировали потребление пищи и массу тела животных, в конце исследования анализировали гематологические показатели, ферменты сыворотки, активность оксидаз печени и результаты гистопатологического исследования. Установлено, что ATX-а в сублетальных дозах 0,05 и 0,5 мг/кг не влиял на потребление пищи, рост, клетки крови, сывороточные ферменты и печёночную оксидазу. Также не наблюдали морфологических изменений по сравнению с контрольной группой животных.

По данным J.K. Fawell и соавт. [15] в 28-дневном исследовании на мышах при пероральном ежедневном введении были испытаны дозы ATX-а на уровне 0,098; 0,49 и 2,46 мг/кг с проведением гематологического, биохимического анализов сыворотки и гистологических исследований. В результате исследования доза 0,098 мг/кг определена как недействующая, доза 0,49 мг/кг – как пороговая по сравнению с контролем [15].

Эмбриотоксическое воздействие ATX-а изучалось при внутрибрюшинном введении беременным золотистым хомячкам цианотоксина в дозах 0,125 и 0,2 мг/кг на 8–11-й или 12–14-й дни беременности. Как отмечают исследователи, у потомства опытных животных не было отмечено каких-либо пороков развития, но отмечалась задержка роста: у 10–20% плодов наблюдалось снижение массы тела на 9–24% по сравнению с контролем. У эмбрионов мышей, подвергнутых воздействию доз 0,1–25 мкг/кг в течение 26–28 ч, были выявлены некоторые нарушения в сосудистой сети желточного мешка при дозе 1 мкг/кг и отмечено отсутствие значительной дисморфологии эмбриона [16].

Изучение гонадотоксического действия ATX-а проводили в серии экспериментов с семью ежедневными внутрибрюшинными введениями мышам ATX-а в дозах 50; 100 и 150 мкг/кг массы тела. При этом у самцов мышей отмечали значительное снижение количества сперматозоидов, а также ряд других побочных эффектов в яичках [15].

Исследователями установлено, что ATX-а не проявлял мутагенных свойств ни в одном из шести протестированных штаммов *Salmonella typhimurium* в концентрациях 0,312; 0,625; 1,25; 2,5; 5 и 10 мкг/мл [17, 18].

Исследования канцерогенности ATX-а с использованием клеточных линий млекопитающих не проводились. Данные об иммунотоксичности ATX-а у млекопитающих отсутствуют.

В результате проведённого анализа данных литературы о токсичности ATX-а при пероральном поступлении в организм теплокровных животных в условиях острого, подострого воздействия и о проявлении отдалённых эффектов действия установлено:

- величина среднесмертельной дозы (LD₅₀) в условиях острого эксперимента находится на уровне от 2,5 до 25 мг/кг;
- величина пороговой дозы в условиях подострого (кратковременного) опыта составляет около 0,49 мг/кг;
- гонадотоксическое действие проявлялось в дозе 50 мкг/кг и более.

Поскольку имеющиеся данные свидетельствуют о незначительных проблемах со здоровьем, вызванных хронической токсичностью по сравнению с острой токсичностью, Всемирная организация здравоохранения в 1999 г. заключила, что данных о токсичности ATX-а недостаточно для установления безопасного уровня [3]. При этом в ряде стран разработаны собственные нормативы ATX-а. Так, в Новой Зеландии предельно допустимая концентрация ATX-а в воде составляет 6 мкг/л. В США нормирование цианотоксинов в воде водных объектов осуществляется самостоятельно каждым штатом: в Калифорнии ATX-а нормируется только в воде зон рекреации, тогда как в Орегоне он нормируется в питьевой воде на уровне 1 мкг/л. Департамент здравоохранения штата Вашингтон рекомендует допустимое содержание в воде ATX-а также на уровне 1 мкг/л. Наиболее низкий норматив ATX-а для питьевой воды установлен в Миннесоте – 0,1 мкг/л. В канадской провинции Квебек допустимое содержание ATX-а в питьевой воде принято на уровне 3,7 мкг/л [3, 19, 20–21].

Гигиенический норматив содержания ATX-а в воде водных объектов и питьевой воде в России не установлен, хотя многочисленные исследования отечественных авторов свидетельствуют о высокой актуальности этой задачи, поскольку усиление процессов цветения водоёмов наблюдается практически повсеместно [1–3]. Необходимость гигиенического нормирования ATX-а в воде во многом обусловлена и тем, что цианотоксины (в зависимости от вида синезелёных водорослей) обладают гепатотоксическими, нейротоксическими и онкогенными свойствами.

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

Материалы и методы

В качестве материала в экспериментальных исследованиях использовали сертифицированный эталонный образец ATX-а в 1%-м растворе уксусной кислоты (Standart, Certified) производства США, CAS 64285-06-09.

На основании МУ 2.1.5.720–98¹ (п. 11.1) определены дозы ATX-а для проведения экспериментальных исследований с внутрижелудочным введением в организм белых крыс в условиях хронического эксперимента и для эксперимента по выявлению эмбриотоксического и тератогенного действия.

Для установления пороговой величины ATX-а общетоксического действия выбраны дозы 0,01; 0,1 и 1 мкг/кг; эмбриотоксического и тератогенного действия – дозы 0,05; 0,5 и 5 мкг/кг.

Общетоксическое действие ATX-а изучали на конвенциональных белых крысах-самцах ($n = 40$). Все работы с животными проводили в соответствии с принципами, изложенными в методических указаниях 2.1.5.720–98.

¹ Методические указания 2.1.5.720–98. Водоотведение населённых мест, санитарная охрана водоёмов. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования, утверждённых и введенных в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 15 октября 1998 г.

женными в Руководстве Р 1.2.3156–13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека»². Эксперимент соответствовал требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей.

Животные были стратифицированы по массе тела и рандомизированы по группам относительно дозы: 0,01; 0,1 и 1 мкг/кг. Контрольная и опытные группы состояли из 10 самцов (масса тела 174–212 г).

Опытные животные получали ATX-а внутрижелудочно через металлический зонд ежедневно на протяжении 90 дней, животные контрольной группы получали дистиллированную воду в равном объёме. 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 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента. В эти же сроки определяли физиологические, гематологические и биохимические показатели состояния животных.

По истечении срока эксперимента проведена эвтаназия животных с использованием СО₂, патологоанатомическое вскрытие, макропатологическое исследование внутренних органов и забор образцов органов для подготовки гистологических микропрепараторов.

Регистрацию физиологических показателей проводили на приборе типа «открытое поле» Opto-Max v 2.19 (Columbus Instruments, США) по следующим показателям: общая активность; длина пройденного пути; время отдыха; ориентировочная реакция; норковый рефлекс³. Состояние нервной системы животных дополнительно оценивали измерением суммационно-порогового показателя (СПП) на приборе ЛАСТ-1 [21].

Сыворотку крови тестировали на биохимическом анализаторе ChemWell® 2910 (Awareness Technology, США) при помощи готовых наборов реактивов Hospitex Diagnostics s.r.l. В сыворотке крови определяли следующие показатели: активность аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, альфа-амилазы, общей лактатдегидрогеназы, холинэстеразы, щелочной фосфатазы; содержание глюкозы, общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, мочевины, холестерина, триглицеридов, хлоридов.

Гематологические исследования проводили на анализаторе Abacus Vet 5 Junior (Diatron, Австрия), определяя лейкоциты, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, средний объём эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитарной массе, распределение эритроцитов по величине.

Морффункциональные изменения в щитовидной железе, тимусе, сердце, лёгком (участок левой доли), желудке (фундальная часть), печени (левая доля), селезёнке, поджелудочной железе (желудочно-селезёночная часть), подвздошной и толстой кишке, почке, надпочечниках и семенниках изучали с использованием морфологического, морфометрического и стереометрического анализа, согласно [22]. Обработку первичных данных при подготовке к статистическому анализу осуществляли при помощи программы Microsoft Office Excel 2013. Статистический анализ проводили в программе SPSS Statistics v. 22.0 (Корпорация IBM, Нью-Йорк, США).

² 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.

³ Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. Е.Н. Буркацкая [и др.]. Киев: Киевский НИИ ГТ и ПЗ; 1980. 43 с.

Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро – Уилка, разность дисперсий – по критерию Ливинга. Наличие статистических выбросов проверяли методом построения ящичных диаграмм [23]. Сравнение между группами осуществляли либо при помощи однофакторного дисперсионного анализа с апостериорными сравнениями по Бонферрони (параметрические показатели), либо непараметрическим критерием Краскала – Уоллиса [23, 24]. Проверку наличия тренда в исследованиях (при значимом различии между группами) осуществляли методом ранговых корреляций Спирмена (двухсторонний анализ) [25, 26].

Эмбриотоксическое и тератогенное действие ATX-а изучали на конвенциональных белых крысах (40 самок и 20 самцов). К началу исследования масса тела самцов составляла 230–250 г, самок – 206–236 г. Самки были стратифицированы по массе тела и рандомизированы по группам относительно дозы: 0,05; 0,5 и 5 мкг/кг.

Каждая опытная и контрольная группа состояла из 10 самок. Спаривание самок проводили со здоровыми самцами в соотношении 2 : 1 до начала экспозиции. Самки опытных групп получали ATX-а перорально ежедневно через металлический зонд с 1-го по 20-й день беременности. Самки контрольной группы получали дистиллированную воду в таком же объёме, как и опытные животные.

На протяжении всего эксперимента наблюдали за состоянием животных, потреблением воды и корма, регистрировали динамику изменения массы тела, фиксировали клинические проявления воздействия ATX-а. На 20-й день беременности животных умерщвляли и подвергали вскрытию для оценки эмбриотоксического и тератогенного влияния ATX-а. Учитывали следующие показатели: 1) число плодов; 2) общий вес помёта; 3) количество жёлтых тел; 4) массу тела и длину эмбрионов; 5) массу и диаметр плацент. Относительно сделанных наблюдений рассчитывали комплексные показатели по классическим формулам А.М. Малашенко и И.К. Егорова [27].

После регистрации первичных данных из каждого помёта отбирали два эмбриона для вскрытия с целью определения абсолютной и относительной массы внутренних органов (тимус, сердце, лёгкие, печень и почки). Остальные эмбрионы делили на равные группы, которые служили материалом для изучения тератогенных эффектов: первую группу помещали в жидкость Буэна (фиксация не менее недели) для последующего микроскопического изучения внутренних органов по методу Вильсона – Дыбана⁴, вторую группу помещали в 96%-й этанол на семь суток для последующего изучения скелетов по методике Доусона [28]. Обработку первичных данных осуществляли в соответствии с [23–26].

Результаты

Гематологический анализ крови на 30-й, 60-й и 90-й день исследования показал, что у лабораторных животных, получавших ATX-а в дозе 1 мкг/кг, начиная с 60-го дня выявлено достоверное снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов по сравнению с контрольными животными (табл. 1). При этом обнаружена значимая обратная зависимость данных показателей от дозы ATX-а, выявленная методом непараметрических корреляций Спирмена (табл. 2).

Биохимический анализ сыворотки крови крыс через 30; 60 и 90 дней экспозиции показал статистически значимые изменения некоторых показателей у животных, получавших дозу 1 мкг/кг ATX-а, по сравнению с животными контрольной группы (табл. 3). В сыворотке периферической крови крыс установлено увеличение содержания общего белка и холестерина во все контрольные точки исследования (30-й, 60-й и 90-й дни), снижение содержания триглицеридов на 60-й и 90-й дни экспозиции. Выявлена значимая зависи-

⁴ Дыбан А.П., Пучков В.Ф., Чеботарь Н.А. и др. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияние их на репродуктивную функцию. М.: Минздрав СССР; 1986. 21 с.

Таблица 1 / Table 1

Гематологические показатели периферической крови крыс в условиях хронического эксперимента (содержание и лейкоцитарная формула), $Mean \pm SE$

Hematological indices in peripheral blood in rats during a chronic experiment (count and leukocyte formula), $Mean \pm SE$

Период исследования Study period	Доза ATX-а, мкг/кг м. т. ATX-a Dose, $\mu\text{g}/\text{kg bw}$	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ Leukocytes, $10^9/\text{L}$	Лимфоциты, $10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $10^9/\text{L}$	Моноциты, $10^9/\text{л}$ Monocytes, $10^9/\text{L}$
30 дней 30 days	Контроль / Control	10.66 \pm 1.16	7.32 \pm 0.91	0.90 \pm 0.21
	0.01	11.21 \pm 0.91	7.71 \pm 0.66	0.76 \pm 0.22
	0.1	7.82 \pm 0.99	5.18 \pm 0.70	0.50 \pm 0.13
	1.0	8.80 \pm 0.62	5.89 \pm 0.62	0.58 \pm 0.15
60 дней 60 days	Контроль / Control	12.16 \pm 1.14	7.99 \pm 0.89	2.77 \pm 0.32
	0.01	10.44 \pm 1.50	7.51 \pm 0.77	2.14 \pm 0.26
	0.1	10.20 \pm 0.42	6.85 \pm 0.50	0.59 \pm 0.18
	1.0	8.07 \pm 0.39*	4.92 \pm 0.38*	0.52 \pm 0.12*
90 дней 90 days	Контроль / Control	9.78 \pm 0.96	6.74 \pm 0.62	0.54 \pm 0.21
	0.01	7.61 \pm 0.55	4.57 \pm 0.42	0.64 \pm 0.11
	0.1	7.70 \pm 0.68	4.78 \pm 0.41	0.40 \pm 0.10
	1.0	5.97 \pm 1.28*	3.97 \pm 1.01*	0.33 \pm 0.10*

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2–4: * – статистическая значимость $p < 0,05$.

Н о т е: Here and in Table 2–4: * – statistic significance $p < 0.05$.

Таблица 2 / Table 2

Гематологические показатели периферической крови крыс, статистически значимая зависимость показателей от дозы, Ро Спирмена

Hematological indices in peripheral blood of rats: statistically significant dose dependence, Spearman's rho

Период исследования Study period	Доза ATX-а, мкг/кг м. т. ATX-a Dose, $\mu\text{g}/\text{kg bw}$	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ Leukocytes, $10^9/\text{L}$	Лимфоциты, $10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $10^9/\text{L}$	Моноциты, $10^9/\text{л}$ Monocytes, $10^9/\text{L}$
30 дней 30 days	Контроль Control	–0.309	–0.276	–0.022
	0.01	–0.309	–0.276	–0.022
	0.1	–0.309	–0.276	–0.022
	1.0	–0.309	–0.276	–0.022
60 дней 60 days	Контроль Control	–0.482*	–0.479*	–0.796*
	0.01	–0.482*	–0.479*	–0.796*
	0.1	–0.482*	–0.479*	–0.796*
	1.0	–0.482*	–0.479*	–0.796*
90 дней 90 days	Контроль Control	–0.328*	–0.364*	–0.116*
	0.01	–0.328*	–0.364*	–0.116*
	0.1	–0.328*	–0.364*	–0.116*
	1.0	–0.328*	–0.364*	–0.116*

мость данных показателей от дозы ATX-а методом непараметрических корреляций Спирмена (табл. 4).

Животные, получавшие дозы 0,01 и 0,1 мкг/кг, по всем изученным показателям значимо не отличались от контрольных. Доза ATX-а 1 мкг/кг оценена как пороговая по общетоксическому действию.

В экспериментальных исследованиях эмбриотоксического и тератогенного действия ATX-а в дозах 0,05; 0,5 и 5 мкг/кг установлено отсутствие спонтанной гибели 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 установлено статистически достоверных изменений абсолютной и относительной массы внутренних органов эмбрионов, а также достоверных изменений показателей эмбриогенеза в опытных группах по сравнению с контрольной группой. Средние количества ёлтых тел, мест имплантации, количество живых плодов, общий вес плодов в помёте, краинокуадальный размер плодов, диаметр и масса плаценты у опытных животных статистически не отличались от контрольных значений. Показатели доимплантационной, постимплантационной и общей гибели потомства в опытных группах не имели статистически значимого отличия от контроля.

Прижизненное макроскопическое обследование плодов не обнаружило грубых пороков развития. Последующее

Таблица 3 / Table 3

Изменение биохимических показателей периферической крови крыс в условиях хронического эксперимента, $Mean \pm SE$

Change in biochemical indices in peripheral blood of rats under chronic experimental conditions, $Mean \pm SE$

Период исследования Study period	Доза ATX-а, мкг/кг м. т. ATX-a Dose, $\mu\text{g}/\text{kg bw}$	Общий белок, г/л Total Protein, g/L	Триглицериды, моль/л Triglycerides, mol/L	Холестерин, Е/л Cholesterol, U/L
30 дней 30 days	Контроль / Control	64.27 \pm 0.59	0.59 \pm 0.02	2.21 \pm 0.07
	0.01	65.55 \pm 0.58	0.54 \pm 0.04	2.51 \pm 0.15
	0.1	65.26 \pm 0.79	0.52 \pm 0.02	2.49 \pm 0.10
	1.0	67.43 \pm 0.82*	0.57 \pm 0.02	2.54 \pm 0.07*
60 дней 60 days	Контроль / Control	66.74 \pm 0.39	0.97 \pm 0.09	1.85 \pm 0.06
	0.01	64.44 \pm 0.59	0.84 \pm 0.10	1.96 \pm 0.09
	0.1	64.92 \pm 0.94	0.74 \pm 0.06	1.78 \pm 0.08
	1.0	69.92 \pm 0.96*	0.60 \pm 0.02*	2.13 \pm 0.06*
90 дней 90 days	Контроль / Control	67.46 \pm 0.71	0.84 \pm 0.06	1.84 \pm 0.11
	0.01	69.93 \pm 0.84	0.70 \pm 0.06	2.03 \pm 0.06
	0.1	66.19 \pm 0.82	0.57 \pm 0.03	1.95 \pm 0.11
	1.0	70.51 \pm 0.94*	0.50 \pm 0.02*	2.25 \pm 0.04*

Таблица 4 / Table 4

Биохимические показатели сыворотки периферической крови крыс: статистически значимая зависимость показателей от дозы, Ро Спирмена

Hematological indices in peripheral blood of rats: statistically significant dose dependence, Spearman's rho

Период исследования Study period	Доза ATX-а, мкг/кг м. т. ATX-a dose, $\mu\text{g}/\text{kg bw}$	Общий белок, г/л Total protein, g/L	Триглицериды, моль/л Triglycerides, mol/L	Холестерин, Е/л Cholesterol, U/L
30 дней 30 days	Контроль Control	0.414*	-0.067	0.406*
	0.01	0.414*	-0.067	0.406*
	0.1	0.414*	-0.067	0.406*
	1.0	0.414*	-0.067	0.406*
60 дней 60 days	Контроль Control	0.331*	-0.614*	0.316*
	0.01	0.331*	-0.614*	0.316*
	0.1	0.331*	-0.614*	0.316*
	1.0	0.331*	-0.614*	0.316*
90 дней 90 days	Контроль Control	0.229*	-0.715*	0.420*
	0.01	0.229*	-0.715*	0.420*
	0.1	0.229*	-0.715*	0.420*
	1.0	0.229*	-0.715*	0.420*

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 контроля. Оценка состояния скелета плодов с просветлёнными мягкими тканями в опытных группах и контроле не выявила нарушений остеогенеза и десинхронизации процессов осификации хрящевых закладок, что подтверждает отсутствие тератогенных эффектов действия ATX-а. Следовательно, ATX-а в условиях эксперимента в испытанных дозах 0,05; 0,5 и 5 мкг/кг не проявил эмбриотоксической и тератогенной активности.

Обсуждение

В результате проведённого обзора и анализа научных исследований установлено, что ATX-а относительно стабилен в водной среде, устойчив к химическому гидролизу или окислению, в затенённых местах водоёмов сохраняется годами, устойчив к действию хлора и других сильных окислителей (двуокиси хлора, хлорамина). При поступлении в воду ATX-а не изменяет её цвета и запаха.

Оценивая материалы по регулированию и контролю содержания ATX-а в воде водных объектов и питьевой воде, необходимо подчеркнуть, что имеющиеся зарубежные нормативные

Таблица 5 / Table 5

Показатели комплексной оценки опасности содержания ATX-а в воде

Integrated hazard assessment indicators of ATX-a content in water

Показатель Indicators	Определяемые значения/уровни Determined values/levels	Источник данных Data sources	Установленные величины Established values
Устойчивость в водной среде Stability in the Aquatic Environment	Стабильность Stability	По данным литературы Based on literature data	Относительно стабилен Relatively stable
Влияние на органолептические свойства воды Effect on Organoleptic Properties of Water	ПК по влиянию на запах, цвет Indicator on the effect on odour, colour	По данным литературы Based on literature data	Не влияет на эстетические свойства воды, не изменяет цвет и запах воды Does not affect the aesthetic properties of water; does not change the color or odor of water
Санитарно-токсикологические исследования Sanitary-toxicological studies	Острый эксперимент Acute experiment	ЛД ₅₀ / LD ₅₀	2.5–25 мг/кг 2.5–25 mg/kg
	Подострый эксперимент Subacute experiment	ПД _{пэк} Maximum permissible dose for subacute exposure	0.49 мг/кг 0.49 mg/kg
	Хронический эксперимент Chronic experiment	ПД _{хп} (ПК _{хп}) с учётом коэффициента запаса 5 Maximum permissible dose for chronic exposure with a safety factor of 5 МНД _{хп} (МНК _{хп}) No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL-chr) and Minimal No-Observed-Adverse-Effect-Level (MNOAEL)	1.0 мкг/кг (20 мкг/л) 0.2 мкг/кг (4.0 мкг/л) 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (20 $\mu\text{g}/\text{L}$) 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (4.0 $\mu\text{g}/\text{L}$)
Отдалённые эффекты действия Long-Term Effects	Мутагенное Mutagenic effect	–	Не проявлялось Not pronounced
	Гонадотоксическое Gonadotoxic effect	–	Проявлялось в дозах 50 мкг/кг и более Observed at doses of 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and higher
	Эмбриотоксическое Embryotoxic effect	–	Не проявлялось в дозе 5 мкг/кг Not observed at a dose of 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	Тератогенное Teratogenic effect	–	Не проявлялось в дозе 5 мкг/кг Not observed at a dose of 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

мативные величины основываются преимущественно на результатах изучения его 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 2.1.5.720–98¹, предполагает определение пороговых концентраций по влиянию веществ на органолептические свойства воды, норматив устанавливается по лимитирующему показателю вредности, имеющему наименьшую недействующую или пороговую концентрацию.

При обосновании ПДК ATX-а в воде хозяйствственно-питьевого и культурно-бытового водопользования не проводили исследований для установления пороговых концентраций по влиянию на органолептические свойства воды, поскольку в литературе представлена информация об отсутствии изменений её органолептических свойств при наличии ATX-а. Кроме того, привлечение добровольцев для изучения влияния на запах и привкус воды столь токсичного соединения могло бы оказать негативное влияние на их здоровье.

По данным литературы, имеющиеся в настоящее время нормативы ATX-а для питьевой воды в ряде стран установлены на уровне от 0,1 до 6 мкг/л по влиянию на здоровье (Новая Зеландия, канадская провинция Квебек, штаты Орегон и Миннесота США). Данные о биологическом действии ATX-а свидетельствуют и о том, что опасность воздействия на человека обусловлена исключительно его токсическими свойствами [18–19].

При обосновании ПДК ATX-а в воде хозяйствственно-питьевого и культурно-бытового водопользования использован санитарно-токсикологический показатель вредности.

Соответствующая недействующая концентрация установлена с учётом результатов определения токсических свойств ATX-а в острых и подострых экспериментальных исследованиях, выполненных зарубежными исследователями, а также на основании собственных исследований токсических свойств ATX-а в ходе хронического эксперимента и выявления эмбриотоксического и тератогенного действия. В табл. 5 представлены показатели комплексной оценки опасности содержания ATX-а в воде.

Для обоснования максимальной недействующей дозы (МНД) по санитарно-токсикологическому показателю вредности к значению пороговой дозы ATX-а хронического эксперимента 1 мкг/кг исходя из соотношения DL_{50}/PD_{xp} введён коэффициент запаса, равный 5 (согласно п. 11.7 и таблице 11.1 МУ 2.1.5.720–98¹). Величина МНД ATX-а при пероральном поступлении в организм теплокровных животных составила 0,2 мкг/кг, максимальная недействующая концентрация (МНК) в пересчёте на среднюю массу тела человека и суточное водопотребление – 4 мкг/л.

Заключение

На основании выполненных исследований рекомендована ПДК ATX-а в воде хозяйствственно-питьевого и культурно-бытового водопользования на уровне 4 мкг/л, санитарно-токсикологический показатель вредности, второй класс опасности. Для контроля содержания ATX-а в воде разработаны и утверждены МУК 4.1.4055–24 «Количественное определение анатоксина-а в питьевой и природной воде методом иммуноферментного анализа» (нижний предел измерения – 0,05 мг/л).

Литература (п.п. 2–20, 24–26 см. References)

1. Турбинский В.В., Брагина И.В., Кузь Н.В., Синицына О.О., Пушкарёва М.В. Проблема цветения воды источников питьевого водоснабжения населения. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(12): 1466–72. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-12-1466-1472> <https://elibrary.ru/fvwkpd> (in Russian)
21. Павленко С.М. Применение суммационно-порогового показателя в токсикологическом эксперименте на белых крысах. В кн.: *Методики санитарно-токсикологического эксперимента: сборник научных трудов МНИИГим. Ф.Ф. Эрисмана*. М.; 1975: 5–7.
22. 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> <https://elibrary.ru/hclbnb>
23. Халафян А.А. *STATISTICA 6. Статистический анализ данных*. М.: БИНОМ; 2007.
24. Малащенко А.М., Егоров И.Е. Доминантные летали у инбредных мышей под действием этиленимина. *Генетика*. 1967; (3): 59–68.
25. Дыбан А.П., Баранов В.С., Акимова И.М. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1970; 59(10): 89–100.

References

1. 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 Sanitarija (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2024; 103(12): 1466–72. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-12-1466-1472> <https://elibrary.ru/fvwkpd> (in Russian)
2. Botana L. *Phycotoxins. Chemistry And Biochemistry*. Ames: Blackwell Publishing; 2007.
3. WHO. Guidelines for safe recreational water environments – vol. 1: Coastal and fresh waters; 2003. Available at: <https://who.int/publications/i/item/9241545801>
4. 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(8): 1367–71. <https://doi.org/10.1139/v77-189>
5. Ballot A., Fastner J., Lentz M., Wiedner C. First report of anatoxin-a-producing cyanobacterium *Aphanizomenon issatschenkoi* in northeastern Germany. *Toxicon*. 2010; 56(6): 964–71. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.06.021>
6. Gugger M., Lenoir S., Berger C., Ledreux A., Druart J.C., Humbert J.F., et al. First report in a river in France of the benthic cyanobacterium *Phormidium favosum* producing anatoxin-a associated with dog neurotoxicosis. *Toxicon*. 2005; 45(7): 919–28. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2005.02.031>
7. Huisman J., Matthijs H.C.P., Visser P.M. *Harmful Cyanobacteria*. Dordrecht: Springer; 2005.
8. Krienitz L., Ballot A., Kotut K., Wiegand C., Pütz S., Metcalf J.S., et al. Contribution of hot spring cyanobacteria to the mysterious deaths of Lesser Flamingos at Lake Bogoria, Kenya. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2003; 43(2): 141–8. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2003.tb01053.x>
9. Chorus I., Welker M. *Toxic Cyanobacteria in Water: A Guide to Their Public Health Consequences, Monitoring and Management*. Taylor & Francis; 2021.
10. Stevens D.K., Krieger R.I. Stability studies on the cyanobacterial nicotinic alkaloid anatoxin-A. *Toxicon*. 1991; 29(2): 167–79. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(91\)90101-v](https://doi.org/10.1016/0041-0101(91)90101-v)
11. Carrière A., Prévost M., Zamyadi A., Chevalier P., Barbeau B. Vulnerability of Quebec drinking-water treatment plants to cyanotoxins in a climate change context. *J. Water Health*. 2010; 8(3): 455–65. <https://doi.org/10.2166/wh.2009.207>
12. Colas S., Marie B., Lance E., Quiblier C., Tricoire-Leignel H., Mattei C. Anatoxin-a: Overview on a harmful cyanobacterial neurotoxin from the environmental scale to the molecular target. *Environ. Res.* 2021; 193: 110590. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110590>
13. 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: 127937. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127937>
14. Astrachan N.B., Archer B.G., Hilbelink D.R. Evaluation of the subacute toxicity and teratogenicity of anatoxin-a. *Toxicon*. 1980; 18(5–6): 684–8. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(80\)90100-2](https://doi.org/10.1016/0041-0101(80)90100-2)
15. Fawell J.K., Mitchell R.E., Everett D.J., Hill R.E. The toxicity of cyanobacterial toxins in the mouse: II anatoxin-a. *Hum. Exp. Toxicol.* 1999; 18(3): 168–73. <https://doi.org/10.1177/096032719901800306>
16. Fawell J.K., Mitchell R.E., Everett D.J., Hill R.E. The toxicity of cyanobacterial toxins in the mouse: I microcystin-LR. *Hum. Exp. Toxicol.* 1999; 18(3): 162–7. <https://doi.org/10.1177/096032719901800305>
17. Rogers R., Malancharuvil-Berkes E., Mosley M., Hui D., O'Garro Joseph G. Critical discourse analysis in education: A review of the literature. *Rev. Educ. Res.* 2005; 75(3): 365–416. <https://doi.org/10.3102/00346543075003365>
18. Sierolsawska A. Assessment of the mutagenic potential of cyanobacterial extracts and pure cyanotoxins. *Toxicon*. 2013; 74: 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.07.029>
19. Butler N., Carlisle J., Linville R. *Toxicological Summary and Suggested Action Levels to Reduce Potential Adverse Health Effects of Six Cyanotoxins*. Sacramento; 2012: 119.

20. Anatoxin-a and Drinking Water. Minnesota Department of Health Health Risk Assessment Unit, 2016. Available at: <https://health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/gw/anatoxininfo.pdf>
21. Pavlenko S.M. Application of summation-threshold index in toxicological experiment on white rats. In: *Methods of Sanitary-Toxicological Experiment: Collection of Scientific Works of the Erisman Research Institute of Sanitary and Toxicology*. Moscow; 1975" 5–7.
22. 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 Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99(12): 1438–45. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-12-1438-1445> <https://elibrary.ru/hclbnb> (in Russian)
23. Khalafyan A.A. *STATISTICA 6. Statistical Data Analysis [STATISTICA 6. Statisticheskii analiz dannykh]*. Moscow: BINOM; 2007. (in Russian)
24. Abdi H. *Bonferroni and Šidák Corrections for Multiple Comparisons. Encyclopedia of Measurement and Statistics*, vol. 3. Sage Publication; 2007: 103–7.
25. Corder G.W., Foreman D.I. *Nonparametric Statistics: A Step-by-Step Approach*. John Wiley & Sons; 2014.
26. Agresti A. *Categorical Data Analysis*. John Wiley & Sons; 2003.
27. Malashenko A.M., Egorov I.E. Dominant volatiles in inbred mice under the influence of ethylenimine. *Genetika*. 1967; (3): 59–68. (in Russian)
28. Dyban A.P., Baranov V.S., Akimova I.M. The basic methodological approaches to testing the teratogenic activity of chemical substances. *Arkhiv anatomii, gistoligii i embriologii*. 1970; 59(10): 89–100. (in Russian)

Сведения об авторах

Синицына Оксана Олеговна, доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зам. директора по науке ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора; директор Института комплексных проблем гигиены, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: oxsin66@mail.ru

Турбинский Виктор Владиславович, доктор мед. наук, зав. отд. гигиены воды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: turbinskii.vv@fnccg.ru

Пушкирева Мария Васильевна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отд. гигиены воды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: pushkareva.mv@fnccg.ru

Куз Надежда Валентиновна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гигиены воды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: nadezhda.v.k@gmail.com

Масальцев Глеб Викторович, канд. биол. наук, зав. отд. токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: masalcev.gv@fnccg.ru

Information about authors

Oxana O. Sinityna, DSc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the RAS, Deputy Director for Science, Federal Scientific Centre of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0241-0690> E-mail: oxsin66@mail.ru

Victor V. Turbinskiy, DSc (Medicine), Head of the Department of Water Hygiene, Federal Scientific Centre of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7668-9324> E-mail: turbinskii.vv@fnccg.ru

Maria V. Pushkareva, DSc (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Water Hygiene Department, Federal Scientific Centre of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5932-6350> E-mail: pushkareva.mv@fnccg.ru

Nadezhda V. Kuz, PhD (Medicine), Leading Researcher of the Water Hygiene Department, Federal Scientific Centre of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7573-0185> E-mail: nadezhda.v.k@gmail.com

Gleb V. Masalcev, PhD (Biology), Head of the Toxicology Department, Federal Scientific Centre of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1539-1633> E-mail: masalcev.gv@fnccg.ru