

Читать
онлайн
Read
online

Синицына О.О.¹, Турбинский В.В.¹, Пушкарева М.В.¹, Кузь Н.В.^{1,2}, Ширяева М.А.¹,
Ряшенцева Т.М.¹, Масальцев Г.В.¹, Сафандеев В.В.¹

Обоснование предельно допустимой концентрации β -N-метиламино-L-аланина в воде водоёмов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования населения

¹ФБУН «ФНЦГ имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия;

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Небелковая аминокислота β -N-метиламино-L-аланин (далее — БМАА) — соединение, которое вырабатывают некоторые виды цианобактерий, обитающих в пресных и морских водах, почве, а также отдельные представители фитопланктона, распространённые повсеместно в водных и наземных экосистемах. По пищевой цепи БМАА попадает в зоопланктон, клетки беспозвоночных животных, ткани рыб, а далее — в организм высших животных. У человека БМАА вызывает изменения, которые в отдалённые сроки жизни проявляются в виде болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза и паркинсонизма.

Материалы и методы. В качестве материала в экспериментальных исследованиях использован сертифицированный эталонный аналитический стандарт БМАА. Молекулярная формула — $C_4H_{10}N_2O_2$, молекулярный вес — 118,13 г/моль, CAS 15920-93-1. Изучены результаты отечественных и зарубежных научных исследований физико-химических свойств и токсичности БМАА, а также экспериментально определено её влияние на органолептические свойства воды и санитарный режим водоёма, выполнена оценка общетоксического, эмбриотоксического и тератогенного действия в условиях внутрижелудочного поступления в организм животных. Обработку первичных данных осуществляли при помощи программы Microsoft Office Excel 2013. Статистический анализ проводили в программе SPSS Statistics v. 22.0 при $\alpha = 0,05$.

Результаты. Установлены параметры воздействия БМАА на запах воды и БПК (пороговые концентрации — 10 и 3 мг/л соответственно), а также пороговая доза по общетоксическому действию в условиях подострого эксперимента. С использованием методов прогноза рассчитана максимальная действующая концентрация по санитарно-токсикологическому показателю вредности (0,05 мг/кг м.т.).

Ограничение исследования. Исследования ограничены длительностью подострого эксперимента.

Заключение. Обоснованы величина ПДК БМАА в воде хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования на уровне 1 мг/л, санитарно-токсикологический показатель вредности, 3-й класс опасности. Для контроля содержания БМАА в воде разработан проект методических указаний «Количественное определение β -N-метиламино-L-аланина в питьевой и природной воде методом иммуноферментного анализа» с нижним пределом количественного измерения 0,005 мг/л.

Ключевые слова: цианотоксины; β -N-метиламино-L-аланин; общетоксическое действие; эмбриотоксическое действие; тератогенное действие; вода; предельно допустимая концентрация

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., Пушкарева М.В., Кузь Н.В., Ширяева М.А., Ряшенцева Т.М., Масальцев Г.В., Сафандеев В.В. Обоснование предельно допустимой концентрации β -N-метиламино-L-аланина в воде водоёмов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования населения. Гигиена и санитария. 2026; 105(6): 594–603. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-6-594-603> <https://elibrary.ru/cdbqjg>

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

Вклад авторов: Синицына О.О. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Турбинский В.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Пушкарева М.В., Ширяева М.А. — написание текста, редактирование; Кузь Н.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Ряшенцева Т.М., Масальцев Г.В., Сафандеев В.В. — сбор материала. 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 2021–2024 гг.

Поступила: 03.03.2026 / Поступила после доработки: 20.04.2026 / Принята к печати: 18.06.2026 / Опубликовано: 31.07.2026

Oxana O. Sinitsyna¹, Viktor V. Turbinsky¹, Maria V. Pushkareva¹, Nadezhda V. Kuz^{1,2},
Margarita A. Shiryaeva¹, Tatiana M. Ryashentseva¹, Gleb V. Masaltsev¹, Vitaly V. Safandeev¹

Rationale for the permissible concentration of β -N-methylamino-L-alanine in drinking water supplies and water used for household consumption for the population

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

²Centre of Hygiene and Epidemiology in Moscow, Moscow, 129626, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The non-proteinogenic amino acid β -N-methylamino-L-alanine (BMAA) is a compound produced by certain types of cyanobacteria inhabiting fresh and marine waters and soil, as well as by certain representatives of phytoplankton widespread in aquatic and terrestrial ecosystems. Through the food chain, BMAA enters zooplankton and the cells of invertebrates, accumulates in fish tissues, and subsequently enters the organisms of higher animals and humans. In the human body, BMAA causes changes that manifest later in life as Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and parkinsonism.

Materials and Methods. A certified reference analytical standard of BMAA was used as the material in experimental studies. Molecular formula: $C_4H_{10}N_2O_2$, molecular weight: 118.13 g/mol, CAS 15920-93-1. Primary data processing was performed using Microsoft Office Excel 2013. Statistical analysis was conducted in SPSS Statistics v. 22.0 at $\alpha = 0.05$. The studies included an analysis of domestic and international scientific research results on the physicochemical properties and toxicity of BMAA, as well as an experimental study of its effect on the organoleptic properties of water and the sanitary regime of the water body. Assessment of general toxic, embryotoxic, and teratogenic effects was conducted under conditions of intragastric administration to animals.

Results. Parameters of BMAA impact on water odor and Biochemical Oxygen Demand (BOD) were established (threshold concentrations of 10 and 3 mg/L, respectively), as well as the threshold dose for general toxic effects under subacute experimental conditions. Using forecasting methods, the maximum no-effect concentration was calculated based on the sanitary-toxicological hazard indicator (0.05 mg/kg b.w.).

Limitation. The studies are limited by the duration of the subacute experiment.

Conclusion. The value of the Maximum Permissible Concentration (MPC) of BMAA in water for household, drinking, and cultural-domestic use is justified at the level of 1 mg/L (sanitary-toxicological hazard indicator, Hazard class 3). For monitoring content in water, an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was developed with a measurement range of 0.005–5.0 mg/L.

Keywords: cyanotoxins; β -N-methylamino-L-alanine; general toxic effect; embryotoxic effect; teratogenic effect; water; maximum permissible concentration

Compliance with ethical standards. Approval was obtained from the Biomedical Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Hygiene named after F.F. Erisman" (Protocol No. 03/22 dated 11/21/2022).

For citation: Sinitsyna O.O., Turbinsky V.V., Pushkareva M.V., Kuz N.V., Shiryayeva M.A., Ryashentseva T.M., Masaltsev G.V., Safandeev V.V. Rationale for the permissible concentration of β -N-methylamino-L-alanine in drinking water supplies and water used for household consumption for the population. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2026; 105(6): 594–603. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-6-594-603> <https://elibrary.ru/cdbqjg> (In Russ.)

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

Contributions: Sinitsyna O.O. — conceptualization and design of the study, editing; Turbinsky V.V. — conceptualization and design of the study, writing of the text, editing; Pushkareva M.V., Shiryayeva M.A. — writing of the text, editing; Kuz N.V. — conceptualization and design of the study, data collection and processing, writing of the text; Ryashentseva T.M., Masaltsev G.V., Safandeev V.V. — data collection. 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. The study had no sponsorship.

Received: March 3, 2026 / Revised: April 20, 2026 / Accepted: June 18, 2026 / Published: July 31, 2026

Введение

Небелковая аминокислота β -N-метиламино-L-аланин (далее — БМАА) — соединение, которое вырабатывается некоторыми видами цианобактерий (далее — ЦБ), обитающими в пресных и морских водах, а также в почве. БМАА (L- α -амино- β -метиламинопропионовая кислота, 2-амино-3-(метиламино)-пропионовая кислота, β -диаминопропионовая кислота) имеет молекулярную формулу $C_4H_{10}N_2O_2$ (регистрационный номер CAS 15920-93-1, молекулярная масса 118,13 г · моль⁻¹).

Попадая в организм, БМАА вызывает повреждения, аналогичные тем, которые наблюдаются при болезни Альцгеймера, боковом амиотрофическом склерозе и паркинсонизме [1]. Впервые БМАА была обнаружена в 1967 г. и выделена из семян растения *Sucas circinalis* (саговник завитой, саговая пальма) [2]. Семена этого растения использовались в рационе питания коренные жители острова Гуам, в популяции которых нейродегенеративные болезни обнаруживали в 50–100 раз чаще по сравнению со среднемировым уровнем [3]. Молекулы БМАА, связанные с белками, были обнаружены в мозге жителей острова Гуам, умерших от болезни Альцгеймера и бокового амиотрофического склероза. Не все исследователи придерживаются мнения об исключительной роли БМАА в развитии нейродегенеративных болезней у жителей острова Гуам, что подтверждается обнаружением БМАА в посмертных тканях головного и спинного мозга у пациентов с аналогичными болезнями, проживавших далеко от острова Гуам [4].

В начале 2000-х годов было доказано, что БМАА могут продуцировать цианобактерии (синезелёные водоросли) — древнейшие фотоавтотрофные водоросли, распространённые повсеместно в водных и наземных экосистемах [5]. При изучении нейродегенеративных болезней ЦБ рассматривали в качестве наиболее вероятных продуцентов БМАА. Известно, что ЦБ, продуцирующие токсичные вторичные метаболиты, часто бывают симбионтами растений. В частности, БМАА была найдена в колониях симбиотических ЦБ из родов *Nostoc* и *Anabaena*, локализованных в боковых корнях растения *Sucas circinalis*. Как показали исследования, в пищевых цепях экосистемы концентрация БМАА увеличивается при переходе от ЦБ (0,3 мкг/г) к семенам саговниковых (1160 мкг/г), а затем к марианской летучей лисице

Pteropus mariannus (3560 мкг/г), которую аборигены острова считали деликатесом и употребляют в пищу [5, 6].

Из фитопланктона по пищевой цепи БМАА попадает в зоопланктон, затем в клетки беспозвоночных животных (мидий, устриц, креветок), накапливается в мозге и мышечной ткани рыб, а далее может попасть в организм высших животных [7–9]. Наиболее изучено действие БМАА на клетки млекопитающих. Установлено, что БМАА ошибочно включается в белки вместо L-серина [10]. Такое включение нарушает фосфорилирование ряда белков (серина, треонина, тирозина и гистидина), что приводит к их дисфункции и провоцирует нейродегенеративные патологии. Это может проявляться в одних случаях симптомами бокового амиотрофического склероза, в других — болезни Паркинсона и деменции, а нередко наблюдаются симптомы всех трёх расстройств [11]. Скорость развития нейромоторной дисфункции у приматов зависит от дозы БМАА. Механизм хронической токсичности БМАА может отличаться от механизма кратковременного токсического эффекта. По мнению некоторых исследователей, большинство известных цианотоксинов обладают острой токсичностью; неврологические эффекты, вызываемые БМАА, наблюдаются только после длительного воздействия [12]. Эксперименты показали, что у обезьян, получавших большие дозы БМАА, развивались неврологические нарушения — вялые параличи в результате повреждения двигательных нейронов в спинном мозге. Затем повреждались нейроны в коре головного мозга, образовывались нейрофибрилярные клубочки и амилоидные бляшки — неврологические признаки, характерные для болезни Паркинсона [13]. Показано, что острое воздействие БМАА вызывает развитие изменений, которые приводят к хроническим последствиям для функции мозга в зрелом возрасте [14].

БМАА привлекает внимание учёных всего мира из-за широкого распространения в природе, способности накапливаться в организме животных, особенностей нейротоксического действия, а также возможного риска для здоровья человека в отдалённые сроки жизни.

Многие зарубежные исследования посвящены воздействию БМАА на организм лабораторных животных (мыши, крысы в зрелом и неонатальном возрасте) при различных условиях и длительности введения в организм: однократное (острое) внутрибрюшинное и пероральное; повторное

внутрибрюшинное и подкожное введение; поступление с пищей; хроническое парентеральное; однократное парентеральное введение в неонатальный период с последующей оценкой состояния в зрелом организме. S. Waidyanatha и соавт. в остром опыте вводили крысам и мышам перорально через желудочный зонд 1; 10 и 100 мг/кг БМАА однократно и повторно на 5-й и 10-й дни эксперимента. При дозах до 100 мг/кг не обнаружено выраженной острой летальности: отмечены абсорбция, распределение, выведение (моча, кал) и накопление при повторных дозах [15]. M.A. Al-Sammak, D.G. Rogers, K.D. Hoagland в условиях однократного внутрибрюшинного введения БМАА мышам в дозах 30; 300; 1000; 2000; 3000 мг/кг массы тела изучена острая токсичность БМАА и установлена величина LD₅₀ на уровне 3000 мг/кг массы тела, при этом в мозге и печени экспериментальных животных в конце 14-дневного наблюдения не выявлено выраженных гистопатологических изменений при воздействии испытанных доз [16]. O. Myhre и соавт. вводили взрослым самцам мышей БМАА в дозе 30 мг/кг 5 дней подряд подкожно и оценивали долгосрочные когнитивные эффекты через 10 нед. Авторы не зафиксировали устойчивого ухудшения когнитивных функций при длительном наблюдении, не обнаружили долгосрочных негативных эффектов на пространственную память и обучение [17]. В исследовании R. Cruz-Aguado и соавт. взрослые мышамсамцы получали БМАА с пищей в дозе 28 мг/кг в течение 30 дней ежедневно. Исследовали поведение (координация, локомоция, сила, память) и морфологию ЦНС (число нейронов, реакция глии). Авторы не обнаружили моторных, когнитивных или нейропатологических эффектов при выбранной схеме и заключили, что при описанном режиме введения БМАА не вызывал признаков нейродегенерации [18]. S. Anzilotti и соавт. ежедневно в течение 30 дней вводили мышам внутрибрюшинно дозы БМАА, равные 1 и 30 мг/кг. Установлено цитоплазматическое накопление TDP-43 и активация глии, схожая с боковым амиотрофическим склерозом. Авторы утверждают, что длительное воздействие БМАА в дозе 30 мг/кг может привести к белковой патологии, характерной для моторных нейронных болезней [19]. F.J. Arnold и соавт. в состав корма (диета) экспериментальных животных вносили 300 и 200 мг БМАА на 1 кг корма с двух месяцев жизни, наблюдение вели до 18 мес (долгосрочная экспозиция). Авторы установили, что в дозе 300 мг БМАА на 1 кг корма наблюдалось усиление моторной дисфункции в комбинации с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта [20]. Y. Ma, P. Tang, J. Xu и соавт. продолжительно парентерально вводили мышамсамцам БМАА в дозе 300 мг/кг. Установлено, что БМАА может вызывать повреждение печени, усиливая окислительный стресс и воспаление в печени, что расширяет картину токсичности БМАА за пределы нейротоксичности, затрагивая иммунотоксичность и гепатотоксичность [21]. В исследовании O. Karlsson, A.-L. Berg, A.-K. Lindström и соавт. новорожденным крысам вводили БМАА в дозах 150 и 460 мг/кг, оценка состояния мозга у этих животных проводилась 6 мес спустя. Авторы изучали возможность неонатального воздействия БМАА на последующие изменения во взрослом гиппокампе. Даже меньшая из испытанных доз в неонатальном возрасте вызывала устойчивые изменения белкового профиля у взрослых. При воздействии дозы БМАА 150 мг/кг возникали изменения в экспрессии белков во взрослом гиппокампе (долговременные отсроченные эффекты действия) без видимых гистопатологических повреждений в той же зоне; доза 460 мг/кг приводила к выраженным гистопатологическим поражениям. Наблюдались неврональная дегенерация, клеточная потеря, кальцификация, астроглиоз [22]. L.L. Scott, T.G. Downing и соавт. провели однократную инъекцию БМАА новорожденным крысам в дозе 50 мг/кг. Авторы подтвердили связь неонатального воздействия БМАА с последующими изменениями: возникали нейродегенерация и депозит β -амилоида в гиппокампе взрослых животных. В этом исследовании

показано, что даже доза 50 мг/кг вызывала лёгкие краткосрочные поведенческие изменения [23].

В научной литературе отсутствует информация о влиянии БМАА на органолептические свойства воды, процессы самоочищения в водоёме, не представлены сведения о проявлении общетоксического действия и нарушениях репродуктивной функции в условиях длительного перорального поступления в организм.

По данным научной литературы и по результатам ранее выполненных собственных исследований цианотоксинов [24–28] были обоснованы дозы для изучения влияния БМАА на органолептические свойства воды, процессы самоочищения в водоёме, общетоксического действия БМАА в условиях подострого внутрижелудочного поступления в организм белых крыс, эмбриотоксического и тератогенного эффектов.

Цель исследования — установление предельно допустимой концентрации β -N-метиламино-L-аланина в воде в качестве критерия управления риском для здоровья населения при использовании воды в хозяйственно-питьевых и культурно-бытовых целях.

Материалы и методы

Материалом исследования служил сертифицированный эталонный аналитический стандарт β -N-метиламино-L-аланина (БМАА). Изучение влияния на органолептические свойства воды и процессы самоочищения водоёмов, а также последующее обоснование ПДК БМАА в воде проводили согласно Методическим указаниям МУ 2.1.5.720–98¹. Общетоксическое, эмбриотоксическое и тератогенное действие БМАА изучали на конвенциональных белых крысах. Все работы с животными проводили согласно принципам, изложенным в Руководстве Р 1.2.3156–13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека»² и в соответствии с заключением Комиссии по биомедицинской этике ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора от 21.11.2022 г., протокол № 03/22.

Для проведения экспериментальных исследований в условиях подострого внутрижелудочного введения в организм белых крыс обоснованы дозы БМАА на уровне 0,025 – 0,25 – 2,5 мг/кг массы тела (далее – м.т.). Животные получали БМАА внутрижелудочно ежедневно на протяжении 60 дней, животные контрольной группы – дистиллированную воду в равном объёме.

В течение всего эксперимента оценивали состояние животных, потребление воды и корма, регистрировали динамику изменения массы тела, фиксировали клинические проявления воздействия БМАА на 15-е, 45-е и 60-е сутки эксперимента. У животных определяли гематологические и биохимические показатели крови, поведенческие реакции и состояние эксплицитной (гиппокамп-зависимой) памяти. Сыворотку крови исследовали на биохимическом анализаторе ChemWell® 2910 с определением 15 показателей. Гематологические исследования проводили на анализаторе Abacus Vet 5 Junior с определением лейкоцитарной формулы и 12 количественных показателей белого и красного роста крови. По окончании подострого эксперимента провели морфофункциональные исследования внутренних органов животных согласно [29] с использованием морфологических, морфометрических и стереометрических методов.

Эмбриотоксическое и тератогенное действие БМАА изучали на конвенциональных белых крысах (40 самок и 20 самцов). До начала экспозиции проводили спаривание самок со здоровыми самцами в соотношении 2 : 1. Беременность

¹ Методические указания МУ 2.1.5.720–98 «Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования» утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 15 октября 1998 г.

² Руководство Р 1.2.3156–13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека» утверждено Главным государственным санитарным врачом РФ 27 декабря 2013 г.

Таблица 1 / Table 1

Влияние БМАА на биохимическое потребление кислорода

Effect of BMAA on biochemical oxygen demand (BOD)

	Концентрация БМАА, мг/л BMAA Concentration, mg/L	БПК-3 / BOD-3		БПК-5 / BOD-5		БПК-7 / BOD-7		БПК-10 / BOD-10	
		мг О ₂ /л mg O ₂ /L	% отклонения от контроля % deviation from control	мг О ₂ /л mg O ₂ /L	% отклонения от контроля % deviation from control	мг О ₂ /л mg O ₂ /L	% отклонения от контроля % deviation from control	мг О ₂ /л mg O ₂ /L	% отклонения от контроля % deviation from control
Серия 1 Series 1	Контроль / Control	0.64	—	0.96	—	1.28	—	1.60	—
	0.1	0.64	0.0	0.96	0.0	1.28	0.0	1.60	0.0
	0.3	0.64	0.0	0.96	0.0	1.28	0.0	1.60	0.0
	1.0	0.64	0.0	0.96	0.0	1.28	0.0	1.60	0.0
	3.0	0.64	0.0	1.12	16.7	1.44	12.5	1.76	10.0
	10.0	0.80	25.0	1.44	50.0	1.60	25.0	1.92	20.0
	50.0	1.28	100.0	1.60	66.7	1.92	50.0	2.08	30.0
Серия 2 Series 2	Контроль / Control	1.28	—	1.44	—	2.08	—	2.88	—
	0.1	1.28	0	1.44	0	2.08	0	2.88	0
	0.3	1.28	0	1.44	0	2.08	0	2.88	0
	1.0	1.28	0	1.44	0	2.24	7.7	3.04	5.6
	3.0	1.44	12.5	1.60	11.1	2.40	15.4	3.36	16.7
	10.0	1.60	25.0	2.24	55.5	2.72	30.8	3.68	27.8
	50.0	1.92	50.0	2.40	66.7	2.88	38.5	4.00	38.9

у самок диагностировали при обнаружении сперматозоидов во влагалищных мазках. Опытные самки получали БМАА в дозах 0,03 – 0,3 – 3 мг/кг м.т. перорально ежедневно от начала до 20-го дня беременности, самки контрольной группы – дистиллированную воду. Наблюдали за состоянием животных, потреблением воды и корма, регистрировали динамику изменения массы тела, фиксировали клинические проявления. На 20-й день беременности животных умерщвляли и подвергали вскрытию для определения степени эмбриотоксического и тератогенного влияния по следующим показателям: количество плодов, общая масса помёта, количество жёлтых тел, масса и длина эмбрионов, масса и диаметр плацент.

Из каждого помёта отбирали по два эмбриона для определения абсолютной и относительной массы внутренних органов (тимус, сердце, лёгкие, печень и почки). Остальные эмбрионы разделили на равные группы, которые служили материалом для изучения тератогенных эффектов по методу Вильсона – Дыбана³ (оценка общих признаков зрелости плода – прилипание ушных раковин, закрытие глаз, строение конечностей, хвоста); вторую группу помещали в 96%-й этанол на семь суток для последующего изучения скелетов по методике Доусона. Комплексные показатели эмбриотоксического и тератогенного действия рассчитывали по классическим формулам А.М. Малащенко и И.Е. Егорова [30].

Первичные данные обрабатывали в программе Microsoft Office Excel 2013, статистический анализ проводили в программе SPSS Statistics v. 22.0. Статистическую значимость различий сравниваемых показателей оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$ (где M – среднее значение параметра, m – стандартная ошибка среднего). Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро – Уилка, равенство дисперсий – по критерию Ливиня. Наличие статистических выбросов проверяли методом построения ящичных диаграмм [31]. Сравнение групп осуществляли при помощи однофакторного дисперсионного анализа с апостериорными сравнениями по Бонферрони

³ Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияние их на репродуктивную функцию. А.П. Дыбан, В.Ф. Пучков, Н.А. Чеботарь и др. М.: Минздрав СССР, 1986. 21 с.

(*F*-критерий, параметрические показатели) и непараметрическим критерием Краскала – Уоллиса [31, 32]. Проверку наличия тренда в исследованиях (при значимом различии между группами) осуществляли методом ранговых корреляций Спирмена (двусторонний анализ) [33, 34].

Результаты

Установлено, что БМАА не изменяет окраски воды. Влияние на запах воды изучали в двух сериях опытов при температуре воды плюс 20 и плюс 60 °С, средние эффективные концентрации (ЕС₅₀) составили соответственно $18,35 \pm 1,44$ и $10,07 \pm 0,93$ мг/л. Пороговая концентрация установлена на уровне 10 мг/л.

Влияние БМАА на процессы самоочищения в воде изучали в шести концентрациях: 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 50 мг/л в двух сериях опытов (табл. 1). Установлено, что БМАА стимулирует процессы биохимического потребления кислорода (далее – БПК) в концентрациях 3; 10 и 50 мг/л на 10–16,7; 20–55,5 и 30–100% соответственно, что позволяет считать пороговой концентрацией по данному показателю величину 3 мг/л.

В подостром токсикологическом эксперименте отсутствовала спонтанная гибель животных. Не обнаружено значимых изменений по сравнению с контрольной группой в приросте массы тела опытных животных. По окончании эксперимента не зарегистрированы достоверные различия между контрольной и опытными группами в абсолютной и относительной массе внутренних органов. Гематологические исследования количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, лейкоцитарной формулы, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, среднего объёма эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, средней концентрации гемоглобина в эритроцитарной массе, распределение эритроцитов по величине в крови животных на 30-й, 45-й и 60-й дни исследования показали, что опытные животные, получавшие БМАА в дозах 0,025 и 0,25 мг/кг м.т., значимо не отличались от контрольных животных ни по одному из перечисленных выше показателей. У животных, получавших дозу БМАА 2,5 мг/кг м.т., установлено значимое снижение гемоглобина на 30-й день воздействия ($p < 0,05$).

Таблица 2 / Table 2

Изменения биохимических показателей в периферической крови крыс, индикаторы функционального состояния почек, печени, $M \pm m$
Changes in biochemical parameters in peripheral blood of rats: indicators of renal and hepatic functional status, $M \pm m$

Показатель Parameter	Доза ВМАА, мг/кг м.т. / Dose of ВМАА, mg/kg bw									
	30-й день / 30 days			45-й день / 45 days			60-й день / 60 days			
	контроль control	0.025	0.25	2.5	контроль control	0.025	0.25	2.5	контроль control	0.025
Мочевая кислота (мкмоль/л) Uric acid (μmol/L)	372.99 ± 82.64	251.95 ± 10.25	265.13 ± 11.12	218.20* ± 6.98	109.51 ± 20.49	88.92 ± 10.64	69.99 ± 10.63	45.29* ± 8.30	99.63 ± 12.48	94.10 ± 2.37
Мочевина (моль/л) Urea (mol/L)	7.99 ± 0.41	7.47 ± 0.51	8.51 ± 0.52	5.98* ± 0.27	8.21 ± 0.57	8.49 ± 0.29	8.83 ± 0.47	7.27* ± 0.23	6.74 ± 0.29	5.95 ± 0.26
Общий белок (г/л) Total protein (g/L)	68.50 ± 0.99	69.44 ± 0.70	68.31 ± 0.95	70.97 ± 0.67	70.35 ± 0.60	73.66 ± 0.42	72.62 ± 1.10	72.59 ± 0.99	74.57 ± 0.80	75.68 ± 0.90
Триглицериды (моль/л) Triglycerides (mol/L)	1.44 ± 0.09	1.62 ± 0.12	1.42 ± 0.05	1.25 ± 0.04	0.55 ± 0.04	0.51 ± 0.04	0.47 ± 0.04	0.47 ± 0.04	0.66 ± 0.06	0.69 ± 0.11
Хлориды (моль/л) Chlorides (mol/L)	87.91 ± 1.01	86.52 ± 0.67	89.80 ± 1.07	91.05 ± 0.98	88.15 ± 1.31	85.79 ± 0.83	86.28 ± 1.41	87.45 ± 0.67	87.99 ± 0.80	86.91 ± 0.85
Холестерин (Е/л) Cholesterol (U/L)	2.36 ± 0.17	2.18 ± 0.10	1.97 ± 0.09	2.16 ± 0.12	2.12 ± 0.10	2.11 ± 0.09	1.81 ± 0.10	2.11 ± 0.12	2.08 ± 0.07	2.08 ± 0.13
Щелочная фосфатаза (Е/л) Alkaline phosphatase (U/L)	297.16 ± 31.33	337.20 ± 31.63	346.75 ± 26.66	293.28 ± 19.75	189.83 ± 6.23	249.26 ± 15.75	243.06 ± 9.51	219.84 ± 10.71	271.89 ± 23.95	273.19 ± 18.16
АЛТ (Е/л) ALT (U/L)	38.78 ± 2.38	50.39 ± 3.37	52.23 ± 3.31	46.60 ± 3.98	40.97 ± 2.27	50.67 ± 2.86	54.61 ± 3.80	46.63 ± 4.30	61.87 ± 2.53	59.96 ± 3.71
Альбумин (г/л) Albumin (g/L)	36.72 ± 0.57	35.73 ± 0.34	36.17 ± 0.41	36.03 ± 0.37	36.83 ± 0.89	36.79 ± 0.19	36.32 ± 0.40	35.93 ± 0.47	36.33 ± 0.70	35.86 ± 0.38
Альфа-амилаза (Е/л) Alpha-amylase (U/L)	445.20 ± 26.10	392.50 ± 20.09	402.03 ± 32.71	405.49 ± 17.76	367.85 ± 17.36	391.15 ± 18.90	338.12 ± 10.33	396.05 ± 14.46	459.02 ± 26.44	471.91 ± 28.11
АСТ (Е/л) AST (U/L)	111.20 ± 9.52	128.22 ± 10.45	108.97 ± 8.07	97.11 ± 3.71	120.42 ± 15.82	131.68 ± 12.22	110.09 ± 7.28	90.60 ± 6.19	184.09 ± 14.93	162.41 ± 9.62
Глюкоза (ммоль/л) Glucose (mmol/L)	8.39 ± 0.27	8.73 ± 0.21	8.75 ± 0.72	8.73 ± 0.21	8.15 ± 0.35	8.17 ± 0.28	7.89 ± 0.29	8.62 ± 0.31	7.42 ± 0.16	6.83 ± 0.17
Креатинин (мкмоль/л) Creatinine (μmol/L)	125.07 ± 5.32	118.39 ± 4.96	118.08 ± 5.06	105.88 ± 4.20	114.40 ± 6.54	118.54 ± 3.35	112.67 ± 7.70	104.65 ± 3.80	91.63 ± 1.97	90.65 ± 3.18
Лактатдегидрогеназа общая (Е/л) Total Lactate Dehydrogenase (U/L)	1694.05 ± 308.87	2303.43 ± 275.90	1422.99 ± 309.00	1157.63 ± 143.58	1914.56 ± 410.73	2383.34 ± 414.57	1259.89 ± 287.72	1068.45 ± 310.95	2263.42 ± 332.11	2363.51 ± 245.16
Холинэстераза (Е/л) Cholinesterase (U/L)	756.91 ± 56.52	678.06 ± 45.61	784.38 ± 71.89	595.28 ± 33.23	555.03 ± 54.02	592.91 ± 36.16	583.50 ± 41.02	537.26 ± 25.45	526.83 ± 43.56	506.96 ± 18.36

Примечание. * – статистическая значимость ($p < 0.05$).Note: * – statistical significance, $p < 0.05$.

Таблица 3 / Table 3

Показатели относительной массы внутренних органов эмбрионов при воздействии БМАА, $M \pm m$ Relative internal organ weights in embryos following BMAA exposure, $M \pm m$

Показатель Parameter	Доза БМАА, мг/кг м.т. / Dose of BMAA, mg/kg bw			
	контроль control	0.03	0.3	3.0
Средняя масса плода, г Mean fetal weight, g	3.095 $\pm$ 0.167	2.926 $\pm$ 0.169	3.373 $\pm$ 0.222	3.219 $\pm$ 0.180
Относительная масса органа, %: Relative organ weight, %:				
тимус thymus	0.003 $\pm$ 0.000	0.004 $\pm$ 0.001	0.003 $\pm$ 0.000	0.003 $\pm$ 0.000
сердце heart	0.023 $\pm$ 0.001	0.036 $\pm$ 0.013	0.022 $\pm$ 0.001	0.021 $\pm$ 0.001
лёгкие lungs	0.115 $\pm$ 0.008	0.134 $\pm$ 0.004	0.133 $\pm$ 0.008	0.122 $\pm$ 0.008
печень liver	0.321 $\pm$ 0.013	0.314 $\pm$ 0.011	0.341 $\pm$ 0.010	0.323 $\pm$ 0.009
почки kidneys	0.028 $\pm$ 0.001	0.033 $\pm$ 0.001	0.043 $\pm$ 0.013	0.031 $\pm$ 0.001

Биохимический анализ сыворотки крови на содержание общего белка, альбумина, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов, хлоридов, активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, холинэстеразы, щелочной фосфатазы, альфа-амилазы показал значимые изменения ряда показателей у крыс, получавших дозу 2,5 мг/кг м.т. БМАА по сравнению с контрольными животными. Установлено достоверное снижение содержания мочевины и мочевой кислоты по сравнению с показателями контрольной группы на 30-й и 45-й дни эксперимента (табл. 2).

Анализ, проведенный методом непараметрических корреляций Спирмена, показал наличие значимой тенденции (корреляции) к снижению некоторых параметров при увеличении дозы БМАА. В частности, обнаружен значимый тренд снижения концентрации гемоглобина через 30 дней экспозиции с увеличением дозы БМАА ($P_{\text{Спирмена}} = -0,614$ при $p < 0,01$); значимый тренд снижения концентрации мочевины через 30 дней ($P_{\text{Спирмена}} = -0,413$ при $p < 0,05$) и 45 дней экспозиции ($P_{\text{Спирмена}} = -0,412$ при $p < 0,05$); значимый тренд снижения концентрации мочевой кислоты через 30 дней ($P_{\text{Спирмена}} = -0,450$ при $p < 0,01$) и 45 дней экспозиции ($P_{\text{Спирмена}} = -0,528$ при $p < 0,05$).

По окончании подострого эксперимента проведены эвтаназия животных, патологоанатомическое вскрытие, макropатологические исследования внутренних органов и гистологическое изучение микропрепаратов (щитовидная железа, тимус, сердце, лёгкое, желудок, печень, селезёнка, поджелудочная железа, подвздошная кишка, толстая кишка, почки, надпочечники, семенники. Микроскопическое изучение гистологических препаратов не выявило изменений в сердце, щитовидной железе, тимусе, тонком и толстом кишечнике, семеннике, желудке, поджелудочной железе и надпочечнике у всех опытных животных.

У животных, получавших БМАА в дозе 2,5 мг/кг м.т., наблюдались следующие изменения: увеличение микронекрозов и полнокровия сосудов стромы печени; отёчность и клеточная инфильтрация бронхов; кровенаполненность сосудов в селезёнке; увеличение индекса альтерации почечных клубочков. Однако указанные изменения не достигали статистически значимого уровня по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы животных. У опытных животных, получавших БМАА в дозах 0,025 и 0,25 мг/кг м.т., морфофункциональных изменений в структуре указанных органов не выявлено.

Поведение животных и эксплицитную (рабочую, гиппокамп-зависимую) память оценивали в контрольной и трёх опытных группах крыс в конце подострого эксперимента. Для оценки памяти использовали тест спонтанного чередования в Т-образном лабиринте. Спонтанное чередование — поведенческий тест для измерения готовности грызунов к изучению новых условий. Согласно исследованиям R. Lalonde,

грызуны предпочитают исследовать новый рукав лабиринта, а не возвращаться в тот, который был ранее посещён [35].

Рукава лабиринта были обозначены как А, В, С. Каждое маркированное животное помещали в рукав С на 5 мин, после чего регистрировали количество входов в рукава А, В, С и затем отмечали последовательность посещений рукавов (входов) для каждого животного (например, СВАСВС и т. д.). Последовательность разделяли на триплеты (например, СВА, СВС и т. д.). Спонтанным чередованием (СЧ) считали триплеты из трёх разных букв. Процент спонтанных чередований рассчитывали по формуле: СЧ / общее количество триплетов $\times 100$. Критерий включения результатов тестирования животного в анализ — 12 и более входов. Анализ результатов в тесте спонтанного чередования показал, что все испытанные дозы БМАА не влияли на моторную, исследовательскую активность и эксплицитную (гиппокамп-зависимую) память.

При изучении эмбриотоксического и тератогенного действия БМАА в дозах 3; 0,3 и 0,03 мг/кг м.т. установлено, что во всех опытных группах отсутствовала спонтанная гибель животных. Не выявлено достоверных изменений массы тела беременных самок по сравнению с контролем. Средний прирост массы тела опытных самок за время беременности соответствовал по величине среднему значению показателя контрольных крыс. Не выявлено статистически достоверных изменений абсолютной и относительной массы внутренних органов эмбрионов опытных групп по сравнению с контролем (табл. 3).

Все показатели эмбриогенеза (количество жёлтых тел, число живых плодов, общий вес плодов в помёте, кранио-каудальный размер плодов, диаметр и вес плаценты) у опытных животных статистически не отличались от контрольных значений (табл. 4). Показатели доимплантационной, постимплантационной и общей гибели потомства в опытных группах соответствовали аналогичным параметрам контрольных животных и не имели статистически значимого отличия.

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

Оценка состояния скелета плодов с просветлёнными мягкими тканями по методике Доусона [36] не выявила нарушений остеогенеза и десинхронизации процессов ossификации хрящевых закладок в опытных группах и кон-

Таблица 4 / Table 4

Показатели эмбриогенеза у самок при воздействии БМАА, $M \pm m$
Embryogenesis parameters in pregnant females following BMAA exposure, $M \pm m$

Показатель Parameter	Доза БМАА, мг/кг м.т. / Dose of BMAA, mg/kg bw			
	контроль control	0.03	0.3	3.0
Число беременных самок / самок в группе, n Number of pregnant females / females per group, n	8 / 10	8 / 10	8 / 10	8 / 10
Индекс оплодотворения, % Fertility index, %	80	80	80	80
Количество жёлтых тел, ед. Number of corpora lutea, units	12.63 $\pm$ 0.56	13.17 $\pm$ 0.65	13.00 $\pm$ 0.52	14.25 $\pm$ 0.70
Выживаемость эмбрионов, % Embryo survival rate, %	85.88 $\pm$ 2.57	89.67 $\pm$ 4.79	83.60 $\pm$ 2.66	83.21 $\pm$ 2.64
Доимплантационная гибель, % Pre-implantation loss, %	13.16 $\pm$ 3.05	8.27 $\pm$ 3.16	8.85 $\pm$ 2.17	11.18 $\pm$ 3.77
Постимплантационная гибель, % Post-implantation loss, %	0.96 $\pm$ 0.96	2.57 $\pm$ 2.57	7.93 $\pm$ 3.98	5.85 $\pm$ 2.32
Общая масса плодов в помёте, г Total fetal weight per litter, g	36.70 $\pm$ 4.61	35.56 $\pm$ 3.11	37.05 $\pm$ 4.32	38.87 $\pm$ 2.33
Краниокаудальный размер плодов, мм Cranio-caudal fetal length, mm	35.29 $\pm$ 1.18	34.05 $\pm$ 1.16	35.32 $\pm$ 1.10	35.11 $\pm$ 0.92
Средний диаметр плаценты, мм Mean placental diameter, mm	14.64 $\pm$ 0.20	14.00 $\pm$ 0.38	14.28 $\pm$ 0.40	14.03 $\pm$ 0.36
Средний вес плаценты, г Mean placental weight, g	0.59 $\pm$ 0.02	0.57 $\pm$ 0.03	0.61 $\pm$ 0.02	0.58 $\pm$ 0.02

троле, что подтверждает отсутствие тератогенных эффектов действия БМАА. При анализе каждого типа выявленных изменений относительно контрольной группы установлено, что все дозы в данном эксперименте можно считать недействующими по критерию тератогенности.

Испытанные дозы БМАА не проявили значимого токсического действия на материнский организм, эмбриотоксического и тератогенного действия на потомство в условиях эксперимента. Максимальная испытанная доза БМАА 3 мг/кг м.т. при пероральном ежедневном внутривнутреннем введении вплоть до 20-го дня беременности оценивается как недействующая.

Обсуждение

Антропогенное загрязнение водных объектов, климатические изменения и связанная с этим проблема массового развития токсичных ЦБ в поверхностных водоёмах хозяйственно-питьевого и рекреационного назначения отнесена ВОЗ к одной из приоритетных по риску воздействия на организм человека [37]. В начале 2000-х годов было доказано [5], что БМАА могут продуцировать ЦБ, распространённые повсеместно в водных и наземных экосистемах, а также другие представители фитопланктона [7–9].

Согласно результатам выполненных нами натурных исследований, в источниках водоснабжения на территории Российской Федерации отмечалось увеличение содержания БМАА. С 2016 по 2023 г. в ряде источников содержание БМАА увеличилось более чем в два раза и достигло 50,65 мкг/л, что указывает на актуальность гигиенического нормирования этого показателя в воде [27].

Анализ научной литературы показал, что изучение БМАА привлекает внимание учёных из-за его широкого распространения в природе, способности накапливаться посредством пищевой цепи в организме человека с последующим формированием нейродегенеративных изменений и прогрессирующих неврологических патологий (боковой амиотрофический склероз, паркинсонизм, деменция), развивающихся, по мнению [38], в среднем через 13–26 лет жизни.

Mobamed Z.A. и соавт. провели анализ шести видов продукции аквакультуры (моллюски, ракообразные, рыбы) и обнаружили, что БМАА накапливается в мозге и мышечной ткани рыб, а затем может попасть в организм вышших животных [39]. При поступлении в организм человека БМАА ошибочно включается в белки вместо L-серина [10], что приводит к их дисфункции и провоцирует нейродегенеративные изменения. Это проявляется симптомами бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона

и деменции, а нередко наблюдаются симптомы всех трёх расстройств [11].

В исследованиях [18] указывается, что 30-дневное пероральное введение БМАА в дозе 28 мг/кг м.т. не обнаружило моторных, когнитивных или нейропатологических эффектов и признаков нейродегенерации. При этом показано, что однократное парентеральное неонатальное воздействие БМАА в дозах 50 мг/кг м.т. и выше приводило к последующим изменениям у животных в зрелом возрасте, в частности к экспрессии белков, изменению белкового профиля, а также к явным нейродегенеративным и устойчивым поведенческим изменениям [22, 23].

Отечественная практика обоснования гигиенических нормативов веществ в воде включает установление не только концентраций, не оказывающих токсического действия на организм лабораторных животных, но и определение пороговых концентраций по влиянию веществ на органолептические свойства воды и процессы самоочищения водных объектов. В ходе выполненных исследований нами установлена пороговая концентрация по влиянию БМАА на запах воды на уровне 10 мг/л, пороговая величина по общесанитарному показателю вредности (стимуляция БПК) на уровне 3 мг/л.

В ходе 60-суточного подострого токсикологического эксперимента у животных, получавших дозу БМАА 2,5 мг/кг м.т., обнаружено значимое снижение гемоглобина в крови, что согласуется с утверждением [19] о том, что длительное воздействие БМАА может привести к белковой патологии. Биохимические исследования сыворотки крови опытных крыс, получавших БМАА в дозе 2,5 мг/кг м.т., выявили достоверное снижение содержания мочевины и мочевой кислоты по сравнению с показателями контрольной группы животных. Это не противоречит утверждениям авторов [21] о том, что БМАА может вызывать повреждения, связанные с окислительным стрессом и последующим развитием воспаления. Данный вывод расширяет картину воздействия БМАА за пределы нейротоксичности. Исследования других авторов также указывают на возможные функциональные расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта в условиях подострой пероральной экспозиции БМАА в составе корма для животных [20]. Микроскопическое изучение гистологических препаратов показало, что в группе опытных животных, получавших дозу 2,5 мг/кг м.т., наблюдалась тенденция к увеличению микро-некрозов и полнокровию сосудов стромы печени, увеличению индекса альтерации почечных клубочков, что согласуется с исследованиями [16, 22].

В ходе подострого эксперимента не обнаружено влияния БМАА на моторную, исследовательскую активность и экс-

Таблица 5 / Table 5

Показатели комплексной оценки опасности содержания БМАА в воде
Indicators of comprehensive risk assessment of BMAA presence in water

Вид эксперимента Type of experiment	Определяемые значения/уровни Detected values/levels	Источник данных Data source	Установленные значения Set values
<i>Санитарно-гигиенические исследования / Sanitary-hygienic studies</i>			
Влияние на органолептические свойства воды Effect on organoleptic properties of water	ПКорг по влиянию на запах Organoleptic threshold concentration for odor effect	Экспериментальные исследования Experimental studies	10 мг/л mg/L
Влияние на процессы самоочищения воды Impact on water self-purification processes	ПКобщ по влиянию на БПК General impact threshold concentration according to BOD	Экспериментальные исследования Experimental studies	3 мг/л mg/L
<i>Токсикологические исследования / Toxicological studies</i>			
Острый эксперимент Acute experiment	ЛД ₅₀ LD ₅₀ (median lethal dose)	По данным литературы [16] According to literature data [16]	3000 мг/кг м.т. mg/kg b.w.
Подострый эксперимент Subacute experiment	ПДпэк NOAEL for experimental exposure Класс опасности Hazard class	Экспериментальные исследования Experimental studies МУ 2.1.5.720–98 Таблица 3.1 Methodological Guidelines 2.1.5.720–98, Table 3.1	2.5 мг/кг м.т. mg/kg b.w. 3-й класс опасности Hazard class 3
	ПДхр (коэффициент запаса 5) Chronic exposure limit (safety factor 5)	МУ 2.1.5.720–98 Таблица 10.2 Methodological Guidelines 2.1.5.720–98, Table 10.2	0.5 мг/кг м.т. mg/kg b.w.
	МНДхр (коэффициент запаса 10) Minimal no-effect dose, chronic (safety factor 10)	МУ 2.1.5.720–98 Таблица 11.1 Methodological Guidelines 2.1.5.720–98, Table 11.1	0.05 мг/кг м.т. mg/kg b.w.
	МНКхр Minimal no-effect concentration, chronic	МУ 2.1.5.720–98 п. 12.1 Methodological Guidelines 2.1.5.720–98, Section 12.1	1 мг/л mg/L
Эмбриотоксическое действие Embryotoxic effect	Недействующая доза No-observed-effect dose (NOED)	Экспериментальные исследования Experimental studies	3 мг/кг м.т. mg/kg b.w.
Тератогенное действие Teratogenic effect	Недействующая доза / NOED	Экспериментальные исследования Experimental studies	3 мг/кг м.т. mg/kg b.w.
Нейродегенеративные изменения Neurodegenerative changes	Возможность проявления отдалённых эффектов действия Possibility for remote effects manifestation	По данным литературы [38] According to literature data [38]	Проявляется в среднем через 13–26 лет Manifests on average after 13–26 years

плищитную (гиппокамп-зависимую) память в тесте спонтанного чередования у животных во всех испытанных дозах, что не противоречит зарубежным исследованиям [17, 18].

С учётом достоверных изменений гематологических и биохимических показателей крови, а также выявленной тенденции к формированию морфофункциональных нарушений в печени и почках доза БМАА 2,5 мг/кг м.т. оценена как пороговая по общетоксическому действию в условиях подострого эксперимента (ПДпэк), дозы БМАА 0,25 и 0,025 мг/кг м.т. определены как недействующие.

В экспериментальных исследованиях эмбриотоксического и тератогенного действия показатели доимплантационной, постимплантационной и общей гибели потомства в опытных группах соответствовали аналогичным параметрам животных из контрольной группы и не имели статистически значимого различия. Прижизненное макроскопическое обследование плодов не обнаружило грубых пороков развития. Оценка состояния скелета плодов не выявила нарушений остеогенеза и десинхронизации процессов оссификации хрящевых закладок, что подтверждает отсутствие тератогенных эффектов действия БМАА. Отсутствие токсического действия БМАА на материнский организм, эмбриотоксического и тератогенного действия на потомство позволило оценить дозу 3 мг/кг м.т. как недействующую по этим видам токсических эффектов.

Согласно п. 10.3 МУ 2.1.5.720–98¹, после установления в эксперименте ПДпэк (2,5 мг/кг м.т.) по отношению LD₅₀/ПДпэк определяли способность вещества к кумуляции, класс опасности и величину коэффициента J для прогноза пороговой дозы хронического действия (ПДхр). По степени изученности характера токсического действия БМАА и структурного ряда, к которому принадлежит БМАА, выбран коэффициент 5, следовательно, величина ПДхр составила 0,5 мг/кг м.т.

Согласно п. 11.7 МУ 2.1.5.720–98¹, расчёт максимальной недействующей дозы (МНДхр) проводили на основании величины ПДхр с использованием коэффициентов запаса в зависимости от способности вещества вызывать отдалённые эффекты. С учётом вероятности проявления токсических эффектов БМАА в отдалённые сроки жизни [39] дополнительный коэффициент запаса принят на уровне 10. Прогнозируемая величина МНДхр БМАА в условиях перорального поступления в организм теплокровных животных составляет 0,05 мг/кг м.т. Максимальная недействующая концентрация (МНКхр.) БМАА в воде составляет 1 мг/л. В табл. 5 представлены показатели комплексной оценки опасности содержания БМАА в воде.

Заключение

Таким образом, с учётом пороговых концентраций по влиянию на органолептические свойства воды (10 мг/л по запаху), на процессы самоочищения водных объектов (3 мг/л по изменению БПК) и величины МНКхр (1 мг/л) предельно допустимая концентрация БМАА в воде питьевой систем централизованного, в том числе горячего, и нецентрализованного водоснабжения, воде подземных и поверхностных водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования, воде плавательных бассейнов, аквапарков рекомендована на уровне 1 мг/л, санитарно-токсикологический показатель вредности, 3-й класс опасности.

Для контроля содержания БМАА в воде разработан проект методических указаний «Количественное определение β-N-метиламино-L-аланина в питьевой и природной воде методом иммуноферментного анализа» с нижним пределом количественного измерения 0,005 мг/л.

Литература

(п.п. 2–23, 32–35, 38, 39 см. References)

1. Попова А.А., Кокшарова О.А. Нейротоксичная небелковая аминокислота — β -N-метиламино-L-аланин и ее роль в биологических системах. *Биохимия*. 2016; 81(8): 1021–33. <https://elibrary.ru/wjxjhj>
24. Синицына О.О., Турбинский В.В., Пушкарёва М.В., Кузь Н.В., Масальцев Г.В., Ширяева М.А. и др. Морфофункциональные изменения в организме животных при пероральном воздействии анатоксина-а в условиях субхронического эксперимента. *Токсикологический вестник*. 2024; 32(6): 336–47. <https://elibrary.ru/jltlsi>
25. Синицына О.О., Турбинский В.В., Пушкарёва М.В., Кузь Н.В., Ширяева М.А., Масальцев Г.В. и др. Обоснование предельно допустимой концентрации цилиндроспермопсина в воде хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования для минимизации риска здоровью населения. *Анализ риска здоровью*. 2025; (2): 16–29. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2025.2.02> <https://elibrary.ru/qejteo>
26. Синицына О.О., Турбинский В.В., Пушкарёва М.В., Кузь Н.В., Масальцев Г.В. Обоснование предельно допустимой концентрации анатоксина-а в воде хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(6): 702–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-6-702-709> <https://elibrary.ru/yzgrrk>
27. Синицына О.О., Кузь Н.В., Пушкарёва М.В., Турбинский В.В., Ширяева М.А. Цианобактерии и цианотоксины в воде водоисточников — угроза безопасности водопользования населения. *Гигиена и санитария*. 2026; 105(1): 15–24. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-1-15-24> <https://elibrary.ru/csfscc>
28. Кузь Н.В., Турбинский В.В., Пушкарёва М.В., Синицына О.О., Масальцев Г.В., Ширяева М.А. и др. Экспериментальное изучение морфофункциональных изменений внутренних органов животных при пероральном поступлении цилиндроспермопсина в условиях хронического воздействия. *Токсикологический вестник*. 2025; 33(4): 221–8. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-4-221-228> <https://elibrary.ru/kapxre>
29. Беляева Н.Н., Ракитский В.Н., Николаева Н.И., Вострикова М.В., Вещёмова 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/hclbnn>
30. Малащенко А.М., Егоров И.Е. Доминантные летали у инбредных мышей под действием этиленимина. *Генетика*. 1967; (3): 59–68.
31. Халафян А.А. *STATISTICA 6. Статистический анализ данных*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2007. <https://elibrary.ru/wavzlp>
36. Дыбан А.П., Баранов В.С., Акимов И.М. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1970; 59(10): 89–100.
37. ВОЗ. Руководство по обеспечению качества питьевой воды; 2011. Доступно: <https://who.int/ru/publications/i/item/9789241548151>
1. Popova A.A., Koksharova O.A. Neurotoxic non-proteinogenic amino acid β -N-methylamino-L-alanine and its role in biological systems. *Biochemistry (Moscow)*. 2016; 81(8): 794–805. <https://doi.org/10.1134/S0006297916080022> <https://elibrary.ru/wvpwpt>
2. Vega A., Bell E.A. α -Amino- β -methylaminopropionic acid, a new amino acid from seeds of *Cycas circinalis*. *Phytochem.* 1967; 6(5): 759–62. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)86018-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)86018-5)
3. Spencer P.S., Nunn P.B., Hugon J., Ludolph A.C., Ross S.M., Roy D.N., et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science*. 237; 4814: 517–22. <https://doi.org/10.1126/science.3603037> <https://elibrary.ru/idxhdp>
4. Bradley W.G., Mash D.C. Beyond Guam: The cyanobacteria/BMAA hypothesis of the cause of ALS and other neurodegenerative diseases. *Amyotroph. Lateral Scler.* 2009; 10(Suppl. 2): 7–20. <https://doi.org/10.3109/17482960903286009>
5. Cox P.A., Banack S.A., Murch S.J. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003; 100(23): 13380–3. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235808100>
6. Murch S.J., Cox P.A., Banack S.A. A mechanism for slow release of biomagnified cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease in Guam. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004; 101(33): 12228–31. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404926101>
7. Jiang L., Eriksson J., Lage S., Jonasson S., Shams S., Mehine M., et al. Diatoms: a novel source for the neurotoxin BMAA in aquatic environments. *PLoS One*. 2014; 9(1): e84578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084578>
8. Lage S., Costa P.R., Moita T., Eriksson J., Rasmussen U., Rydberg S.J. BMAA in shellfish from two Portuguese transitional water bodies suggests the marine dinoflagellate *Gymnodinium catenatum* as a potential BMAA source. *Aquat. Toxicol.* 2014; 152: 131–8. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.03.029>
9. Faassen E.J. Presence of the neurotoxin BMAA in aquatic ecosystems: what do we really know? *Toxins (Basel)*. 2014; 6(3): 1109–38. <https://doi.org/10.3390/toxins6031109>
10. Dunlop R.A., Cox P.A., Banack S.A., Rodgers K.J. The non-protein amino acid BMAA is misincorporated into human proteins in place of L-serine causing protein misfolding and aggregation. *PLoS One*. 2013; 8(9): e75376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075376>
11. Plato C.C., Garruto R.M., Galasko D., Craig U.K., Plato M., Gamst A., et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157(2): 149–57. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf175> <https://elibrary.ru/ikninh>
12. Spencer P.S., Nunn P.B., Hugon J., Ludolph A.C., Ross S.M., Roy D.N., et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science*. 1987; 237(4814): 517–22. <https://doi.org/10.1126/science.3603037> <https://elibrary.ru/idxhdp>
13. Karamyan V.T., Speth R.C. Animal models of BMAA neurotoxicity: a critical review. *Life Sci*. 2008; 82(5-6): 233–46. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.11.020>
14. Xie X., Basile M., Mash D.C. Cerebral uptake and protein incorporation of cyanobacterial toxin β -N-methylamino-L-alanine. *Neuroreport*. 2013; 24(14): 779–84. <https://doi.org/10.1097/wnr.0b013e328363fd89>
15. Waidyanatha S., Ryan K., Sanders J.M., McDonald J.D., Wegerski C.J., Doyle-Eisler M., et al. Disposition of β -N-methylamino-L-alanine (L-BMAA), a neurotoxin, in rodents following a single or repeated oral exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018; 339: 151–60. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.12.008>
16. Al-Sammak M.A., Rogers D.G., Hoagland K.D. Acute β -N-methylamino-L-alanine toxicity in a mouse model. *J. Toxicol.* 2015; 2015: 739746. <https://doi.org/10.1155/2015/739746>
17. Myhre O., Eide D.M., Kleiven S., Utkilen H.C., Hofer T. Repeated five-day administration of L-BMAA, microcystin-LR, or as mixture, in adult C57BL/6 mice — lack of adverse cognitive effects. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 2308. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20327-y>
18. Cruz-Aguado R., Winkler D., Shaw C.A. Lack of behavioral and neuropathological effects of dietary β -methylamino-L-alanine (BMAA) in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006; 84(2): 294–9. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.05.012>
19. Anzilotti S., Valente V., Brancaccio P., Franco C., Casamassa A., Lombardi G., et al. Chronic exposure to L-BMAA cyanotoxin induces cytoplasmic TDP-43 accumulation and glial activation, reproducing an amyotrophic lateral sclerosis-like phenotype in mice. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 167: 115503. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115503> <https://elibrary.ru/iirrus>
20. Arnold F.J., Burns M., Chiu Y., Carvalho J., Nguyen A.D., Ralph P.C., et al. Chronic BMAA exposure combined with TDP-43 mutation elicits motor neuron dysfunction phenotypes in mice. *Neurobiol. Aging*. 2023; 126: 44–57. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.02.010> <https://elibrary.ru/enllwe>
21. Ma Y., Tang P., Xu J., Li T., Zhang J., Li H., et al. The role of neutrophil extracellular traps in β -methylamino-L-alanine-induced liver injury in mice. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2024; 281: 116678. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116678> <https://elibrary.ru/rcezon>
22. Karlsson O., Berg A.L., Lindström A.K., Hanrieder J., Arnerup G., Roman E., et al. Neonatal exposure to the cyanobacterial toxin BMAA induces changes in protein expression and neurodegeneration in adult hippocampus. *Toxicol. Sci.* 2012; 130(2): 391–404. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs241>
23. Scott L., Downing T. Dose-dependent adult neurodegeneration in a rat model after neonatal exposure to β -N-methylamino-L-alanine. *Neurotox. Res.* 2019; 35(3): 711–23. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-9996-5> <https://elibrary.ru/rxxtyx>
24. Sinitsyna O.O., Turbinskii V.V., Pushkareva M.V., Kuz N.V., Masaltsev G.V., Shiryayeva M.A., et al. Morphofunctional changes in the animal organisms under oral exposure to anatoxin-a in subchronic experimental settings. *Toksikologicheskii vestnik*. 2024; 32(6): 336–47. <https://elibrary.ru/jltlsi> (in Russian)
25. Sinitsyna O.O., Turbinsky V.V., Pushkareva M.V., Kuz N.V., Shiryayeva M.A., Masaltsev G.V., et al. Substantiating the maximum permissible concentration of cylindrospermopsin in water for drinking and household use to minimize human health risks. *Health Risk Analysis*. 2025; (2): 16–29. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2025.2.02> <https://elibrary.ru/ozfyfb>
26. Sinitsyna O.O., Turbinsky V.V., Pushkareva M.V., Kuz N.V., Masaltsev G.V. Обоснование Рационале для анатоксина-а 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): 702–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-6-702-709> <https://elibrary.ru/yzgrrk> (in Russian)
27. Sinitsyna O.O., Kuz N.V., Pushkareva M.V., Turbinsky V.V., Shiryayeva M.A. Cyanobacteria and cyanotoxins in water sources — a threat to public water safety. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2026; 105(1): 15–24. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-1-15-24> <https://elibrary.ru/csfscc> (in Russian)
28. Kuz N.V., Turbinskiy V.V., Pushkareva M.V., Sinitsyna O.O., Masaltsev G.V., Shiryayeva M.A., et al. Experimental research of morphofunctional changes in animal internal organs upon oral ingestion of cylindrospermopsin in chronic exposure terms. *Toksikologicheskii vestnik*. 2025; 33(4): 221–8. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-4-221-228> <https://elibrary.ru/kapxre> (in Russian)

Original article

29. Belyaeva N.N., Rakitskii V.N., Nikolaeva N.I., Vostrikova M.V., Veshchemova T.E. Quantitative structural and functional assessment of various systems of the body of laboratory animals in hygienic studies. *Gigiena i Sanitariya (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)
30. Malashenko A.M., Egorov I.E. Dominant flies in inbred mice under the influence of ethylene blue. *Genetika*. 1967; (3): 59–68. (in Russian)
31. Khalafyan A.A. *STATISTICA 6. Statistical Data Analysis [STATISTICA 6. Statisticheskii analiz dannykh]*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2007. <https://elibrary.ru/wavzlp> (in Russian)
32. Abdi H. The Bonferroni and Šidák corrections for multiple comparisons. In: *Encyclopedia of Measurement and Statistics*. Thousand Oaks: Sage; 2007: 103–7.
33. Corder G.W., Foreman D.I. *Nonparametric Statistics: A Step-by-Step Approach*. Hoboken: John Wiley & Sons; 2014.
34. Agresti A. *Categorical Data Analysis*. Hoboken: John Wiley & Sons; 2002.
35. Lalonde R. The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2002; 26(1): 91–104. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00041-0](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00041-0)
36. Dyban A.P., Baranov V.S., Akimova I.M. Basic methodological approaches to testing the teratogenic activity of chemicals. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1970; 59(10): 89–100. (in Russian)
37. WHO. Guidelines for drinking-water quality; 2011. Available at: <https://who.int/publications/i/item/9789241548151>
38. Banack S.A., Caller T.A., Stommel E.W. The cyanobacteria derived toxin Beta-N-methylamino-L-alanine and amyotrophic lateral sclerosis. *Toxins (Basel)*. 2010; 2(12): 2837–50. <https://doi.org/10.3390/toxins2122837>
39. Mohamed Z.A., Elnour R.O., Alamri S., Hashem M., Alshehri A.M., Campos A., et al. Occurrence of β-N-methylamino-L-alanine (BMAA) toxin in irrigation water and field vegetable plants and assessing its potential risk to human health. *Water Air Soil Pollut.* 2024; 235(1): 72. <https://doi.org/10.1007/s11270-023-06861-0> <https://elibrary.ru/oirqik>

Сведения об авторах

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

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

Пушкарёва 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@fncg.ru

Кузь 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

Ширяева Маргарита Александровна, мл. науч. сотр. отд. гигиены воды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: shiryaeva.ma@fncg.ru

Ряшенцева Татьяна Максимовна, мл. науч. сотр. отд. гигиены воды ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: ryashentseva.tm@fncg.ru

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

Сафандеев Виталий Васильевич, канд. биол. наук, зав. отд. ингаляционной токсикологии ФБУН «ФНЦГ имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: Visa.doc@mail.ru

About authors

Oxana O. Sinitsyna, DSc (Medicine), professor, corresponding member of the RAS, deputy director for Research, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0241-0690> E-mail: sinitsyna.oo@fncg.ru

Viktor V. Turbinsky, DSc (Medicine), associate professor, head of the Water hygiene department, 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, DSc (Medicine), professor, chief researcher, Water hygiene department, 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

Nadezhda V. Kuz, PhD (Medicine), head, Department of communal hygiene, Federal Scientific Center 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

Margarita A. Shiryaeva, junior researcher, Department of water hygiene, 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

Tatiana M. Ryashentseva, junior researcher, Department of water hygiene, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, 141014, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0899-3505> E-mail: ryashentseva.tm@fncg.ru

Gleb V. Masaltsev, PhD (Biology), head, 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@fncg.ru

Vitaly V. Safandeev, PhD (Biology), head, Department of inhalation toxicology, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0073-1677> E-mail: Visa.doc@mail.ru