

Егорова Н.А.<sup>1</sup>, Кузь Н.В.<sup>1,2</sup>, Сеницына О.О.<sup>3</sup>

## МАТЕРИАЛЫ К ОБОСНОВАНИЮ ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМАТИВА МИКРОЦИСТИНА-LR В ВОДЕ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119121, Москва;

<sup>2</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», 129626, Москва;

<sup>3</sup>ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт железнодорожной гигиены» Роспотребнадзора, 125438, Москва

**Введение.** Рост антропогенного загрязнения водных объектов и зарегулирование речного стока привели к практически повсеместной интенсификации эвтрофикации водоёмов, что способствует массовому разцветанию («цветению») в летнее время цианобактерий – сине-зелёных водорослей. Главная опасность «цветения» – способность цианобактерий продуцировать токсины, неблагоприятно влияющие на здоровье человека, среди которых первое место по распространённости и токсичности занимает микроцистин-LR. К настоящему времени микроцистин-LR в питьевой воде регламентируют ВОЗ и 22 государства, но в РФ микроцистин-LR в воде не нормируется. Цель настоящей работы – обоснование ПДК микроцистина-LR в воде водных объектов и питьевой воде РФ.

**Материал и методы.** В работе проанализированы данные мировой практики оценки токсичности микроцистина-LR, включая действие микроцистина-LR в естественных условиях на животных и человека (острые и хронические эффекты); результаты изучения острого, подострого и хронического токсического действия, влияния на репродуктивную функцию, мутагенного, генотоксического и канцерогенного действия в экспериментах на лабораторных животных. Использованы методологии обоснования и гармонизации гигиенических нормативов веществ в воде.

**Результаты.** Анализ информации о токсическом действии микроцистина-LR, опыт ВОЗ и 22 стран по нормированию его допустимого содержания в воде, а также отечественный опыт обоснования и гармонизации гигиенических нормативов позволили рекомендовать ПДК микроцистина-LR в воде водных объектов и питьевой воде на уровне 0,001 мг/л с пометкой «к» (канцероген), I класс опасности, лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический.

**Заключение.** В условиях не снижающегося загрязнения водных объектов цианотоксинами сине-зелёных водорослей введение в действие ПДК микроцистина-LR будет иметь важное значение для профилактики его неблагоприятного влияния на здоровье населения.

Ключевые слова: микроцистин-LR; токсичность; биологические эффекты; ПДК в воде.

**Для цитирования:** Егорова Н.А., Кузь Н.В., Сеницына О.О. Материалы к обоснованию гигиенического норматива микроцистина-LR в воде водных объектов. Гигиена и санитария. 2018; 97(11): 1046-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1046-52>

**Для корреспонденции:** Егорова Наталья Александровна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. гигиены питьевого водоснабжения и биофизики воды, ФГБУ «ЦСП» Минздрава России. E-mail: [tussy@list.ru](mailto:tussy@list.ru)

Egorova N.A.<sup>1</sup>, Kuz N.V.<sup>1,2</sup>, Sinitsyna O.O.<sup>3</sup>

## MATERIALS FOR THE SUBSTANTIATION OF HYGIENIC STANDARD OF MICROCYSTIN-LR IN WATER OF WATER OBJECTS

<sup>1</sup>Centre for Strategic Planning, Russian Ministry of Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

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

<sup>3</sup>All-Russian Research Institute of Railway Hygiene of the Federal Service for Surveillance on Customer Rights Protection and Human Wellbeing, 125438, Moscow, Russian Federation

**Introduction.** The growth of the anthropogenic pollution of water bodies and the regulation of river flow has led to an almost universal intensification of eutrophication of water bodies, which contributes to the mass development (“blooming”) in the summer cyanobacteria – blue-green algae. The main danger of “blooming” is the ability of cyanobacteria to produce toxins to adversely affect human health, among which hepatotoxin microcystin-LR takes the first place in prevalence and toxicity. To date, microcystin-LR in drinking water is regulated by WHO and 22 States, but in Russia, microcystin-LR in water is not standardized. The purpose of this work is to substantiate the MAC of microcystin-LR in water of water bodies and drinking water of the Russian Federation.

**Material and methods.** The data of the world practice of the toxicity assessment of microcystin-LR, including the acute and chronic effects of microcystin-LR on animals and humans in natural conditions; the results of the study of acute, subacute and chronic toxic effects, effects on reproductive function, mutagenic, genotoxic and carcinogenic effects in experiments on laboratory animals were analyzed. The methodology of substantiation and harmonization of hygienic standards of substances in water was used.

**Results.** Analysis of the information about the toxic effect of microcystin-LR, the experience of WHO and 22 countries on the regulation of its permissible content in water, as well as domestic experience of justification and harmonization of hygienic standards makes it possible to recommend the MAC microcystin-LR in water of water bodies and drinking water at the level of 0.001 mg/l marked “k” (carcinogen), 1<sup>st</sup> hazard class, limiting harmfulness index – sanitary-toxicological.

**Discussion.** The results of the study showed that to justify the MAC of microcystin-LR in water, one index of harmfulness is sufficient – sanitary-toxicological, the study of the effect on organoleptic and general sanitary indices is not advisable because of the specific properties of the toxin.

**Conclusion.** In the conditions of non-decreasing pollution of water bodies with cyanotoxins of blue-green algae, the introduction of MAC microcystin-LR will be important for the prevention of its adverse effects on public health.

**Key words:** *microcystin-LR; toxicity; biological effects; MAC in water.*

**For citation:** Egorova N.A., Kuz N.V., Sinitsyna O.O. Materials for the substantiation of the hygienic standard of microcystin-LR in water of water objects. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(11): 1046-52. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-11-1046-52>

**For correspondence:** Nataliya A. Egorova, MD, Ph.D., DSci., a leading researcher of the laboratory of hygiene of drinking water supply and water biophysics of the Centre for Strategic Planning, Russian Ministry of Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: [tussy@list.ru](mailto:tussy@list.ru)

**Information about authors:** Egorova N.A., <http://orcid.org/0000-0001-6751-6149>;  
Kuz N.V. <http://orcid.org/0000-0002-7573-0185>; Sinitsyna O.O. <http://orcid.org/0000-0002-0241-0690>.

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

*Acknowledgment.* The study had no sponsorship.

Received: 28 February 2018

Accepted: 18 October 2018

## Введение

Рост антропогенного загрязнения водных объектов и практикованное в РФ с середины прошлого столетия зарегулирование речного стока с образованием водохранилищ и снижением скорости движения воды привели к практически повсеместной интенсификации процессов эвтрофикации водоёмов. В свою очередь, усиливающаяся эвтрофикация стала причиной весьма неблагоприятного явления – массового развития цианобактерий, известных также как сине-зелёные водоросли из-за содержания фотосинтетических пигментов [1–3]. Цианобактерии колонизировали едва ли не все наземные и водные экосистемы, являясь постоянными обитателями пресных и морских вод. Пресноводные цианобактерии могут накапливаться в поверхностных водах, вызывая «цветение», и концентрироваться на поверхности водоёмов в виде сине-зелёной «пены» [3, 4]. Массовое развитие и «цветение» цианобактерий приобрело глобальный характер, что создаёт проблемы при хозяйственно-питьевом и рекреационном использовании водных объектов [2, 3, 5–7]. Цианобактериальное цветение обычно наблюдается в летний период времени (чаще во второй половине лета) или в начале осени в эвтрофированных или гиперэвтрофированных водных объектах, содержащих достаточные количества биогенных элементов, таких как азот и фосфор, при температуре воды от 15 до 30 °C и *pH* 6–9 [3, 4, 6, 8]. Массовое развитие цианобактерий нарушает органолептические свойства воды, придаёт ей зелёную, жёлто-коричневую, красную и даже чёрную окраску, а также неприятный запах и привкус [2, 6]. Но главная опасность «цветения» воды, вызывающая во многих странах растущую обеспокоенность на протяжении последних лет, – это способность цианобактерий продуцировать токсины, неблагоприятно влияющие на здоровье человека [4, 7, 9].

В настоящее время известно около 50 видов токсигенных цианобактерий [8], токсины которых классифицируются в соответствии с точками приложения токсического действия как гепатотоксины, нейротоксины, кожно-раздражающие, цитотоксины и эндотоксины [2, 3]. В глобальном масштабе в поверхностных водоёмах чаще всего наблюдаются гепатотоксичные «цветения» воды [4, 9]. Среди цианобактериальных гепатотоксинов первое место по распространённости занимают микроцистины. Они идентифицированы у цианобактерий, принадлежащих к родам *Microcystis*, *Anabaena*, *Anabaenopsis*, *Aphanizomenon*, *Aphanocapsa*, *Hapalosiphon*, *Nostoc*, *Planktothrix (Oscillatoria)*, *Pseudanabaena*, *Gloetrichia*, *Synechococcus*, *Synechocystis* [4, 10]. Из более чем 240 идентифицированных к настоящему времени микроци-

стинов наиболее часто встречается и наиболее токсичен микроцистин-*LR* [3, 5, 7, 18].

Микроцистин-*LR* содержится внутри активно растущих цианобактериальных клеток. Высвобождение свободного токсина в окружающую воду происходит, главным образом, пассивно при старении, гибели и лизисе цианобактерий, хотя в небольшой степени возможно и активное выделение токсина молодыми растущими цианобактериальными клетками. Однако даже в лабораторных условиях содержание свободного внеклеточного микроцистина обычно не превышает 10–20% (максимум 30%) его суммарной концентрации в воде. В естественных условиях «цветущая» популяция цианобактерий продуцирует крайне мало экстрацеллюлярного токсина. Вследствие этого при отсутствии массового разрушения бактериальных клеток концентрации внеклеточных цианотоксинов во всех случаях оказываются на несколько порядков ниже, чем внутриклеточных. Преимущественное нахождение внутри клеток и практически обязательный их лизис для значительного поступления в воду является отличительной особенностью микроцистина-*LR* как цианобактериального гепатотоксина [3, 4, 6–8, 12].

Интенсификация процессов «цветения» водоёмов наблюдается практически повсеместно, в том числе и в России. В качестве примеров можно привести водохранилища: Цимлянское, Горьковское, Куйбышевское, Чебоксарское, Шершневское [2, 6, 13], озера: Котокельское (Бурятия), Ладожское, Красное (Ленинградская обл.) [8, 9, 14].

Проблема предупреждения неблагоприятного воздействия микроцистина-*LR* на население достаточно остро стоит во всём мире, и многие страны уже имеют нормативы его содержания в питьевой воде. Но в нашей стране безопасный для здоровья человека уровень микроцистина-*LR* в воде до сих пор не установлен, хотя многочисленные исследования отечественных авторов свидетельствуют о высокой актуальности этого вопроса.

К настоящему времени предельно допустимые концентрации (ПДК) микроцистина-*LR* в питьевой воде имеют ВОЗ и 22 государства [7, 11, 15] (см. таблицу). Эти нормативные величины прошли 20-летнюю апробацию и могут быть использованы при обосновании ПДК микроцистина-*LR* в воде в соответствии с методологией гармонизации гигиенических нормативов для приведения качества воды в соответствие с международными требованиями и рекомендациями [16, 17].

В связи с изложенным цель настоящей работы состояла в обосновании ПДК микроцистина-*LR* в воде водных объектов и питьевой воде с использованием методологии гармонизации гигиенических нормативов веществ в воде.

**Нормативные уровни микроцистина-LR в питьевой воде в разных странах**

Страна	Нормативный уровень, мкг/л	Источник данных
Аргентина, Бразилия, Китай, Чешская Республика, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Италия, Япония, Корея, Нидерланды, Норвегия, Новая Зеландия, Польша, Южная Африка, Испания, Сингапур, Турция, Уругвай	1,0	[3, 4, 11, 12]
Австралия	1,3	[38]
Канада	1,5	[39]

**Материал и методы**

Материалом исследования послужили современные научные данные о биологическом действии микроцистина-LR на человека и экспериментальных животных, накопленные в международной практике оценки его токсичности и определения уровней безвредного содержания в воде. Анализ данных и обоснование ПДК микроцистина-LR в воде проводили на основе методологии гармонизации гигиенических нормативов веществ в воде, разработанной ранее и апробированной при пересмотре или установлении вновь около 70 нормативных величин [16, 17], утверждённых Главным государственным санитарным врачом РФ и включенных в документы водно-санитарного законодательства РФ<sup>1,2</sup>. Гармонизация предусматривает использование тщательно проверенных на достоверность зарубежных данных по оценке токсичности и биологического действия веществ с преимущественным вниманием к материалам ВОЗ как приоритетным в области обоснования нормативных величин для обеспечения благоприятных условий водопользования населения. Применительно к микроцистину-LR гармонизация создаёт возможность без проведения длительных, трудоёмких и дорогостоящих исследований с надёжностью обосновать гигиенический норматив в воде.

**Результаты****Анализ данных мировой практики оценки токсичности микроцистина-LR**

Микроцистин-LR в силу своей глобальной распространённости и высокой токсичности остаётся самым изученным из микроцистинов.

Микроцистин-LR представляет собой циклический пептид, состоящий из семи аминокислот и включающий L-лейцин и L-аргигин (L и R в названии токсина), D-аланин, D-эритро-β-метиласпарагиновую кислоту, 3-амино-9-метокси-2,6,8-триметил-10-фенилдека-4,6-диеновую кислоту (Adda), D-глутаминовую кислоту, N-метилдегидроаланин [4, 5, 7].

Микроцистин-LR стабилен в водной среде, устойчив к химическому гидролизу или окислению при нейтральных значениях pH. Он не разрушается при кипячении и даже при автоклавировании (до двух часов при температуре до 300 °C), в затенённых местах водоёмов сохраняется годами. При водоподготовке может окисляться озоном, хло-

ром и другими сильными окислителями, а также разрушаться под действием интенсивного УФ-И. Относительно устойчив к действию двуокиси хлора [3, 5, 6, 12, 13].

Основной путь поступления микроцистина-LR в организм человека – употребление питьевой воды, содержащей токсин или цианобактерии. 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 приема душа; употребление пищевых продуктов (мяса рыбы, моллюсков, животных, птиц, полученных на основе пищевых цепей, включающих токсикогенные цианобактерии, или зерновых культур, выращенных в условиях орошения водой из «цветущего» водоёма). Возможно отравление и при использовании пищевых добавок на основе водорослей, загрязнённых цианотоксином [5–8, 12].

**Действие микроцистина-LR на животных и человека в естественных условиях**

«Сине-зелёное цветение» водоёмов представляет реальную опасность для животных и человека. Зафиксированы многочисленные случаи острых отравлений, часто смертельных, среди домашних, сельскохозяйственных и диких животных (крупного рогатого скота, лошадей, овец, свиней, собак, кроликов, водоплавающих птиц, скунсов, норок и даже носорогов), связанные с употреблением питьевой воды, загрязнённой токсичными цианобактериями. Напротив, о негативных эффектах цианобактериальных токсинов, включая микроцистин-LR, у людей как при острых, так и при хронических воздействиях известно сравнительно немного [4, 7, 18]. Поскольку преимущественное большинство случаев отравлений людей изучалось ретроспективно, концентрации присутствовавших в воде цианотоксинов большей частью оставались неизвестными. Уровни поступления микроцистинов в организм оценивались с той или иной степенью приближения, из-за чего окончательные выводы о дозовых зависимостях эффектов микроцистинов на основании натурных наблюдений сделать не удалось. Тем не менее, накопленные эпидемиологические данные весьма ценны, так как чётко указывают на прямую связь между цианотоксинами и неблагоприятными изменениями здоровья людей [4, 18].

**Острые эффекты у человека при кратковременном воздействии**

Наиболее часто в научной литературе упоминается эпизод с парэнтеральным (внутривенным) воздействием цианотоксина, имевший место в Бразилии в 1996 г. при использовании в процессе гемодиализа недостаточно очищенной воды из «цветущего» водоёма. Вода содержала микроцистин-LR. После гемодиализа у 117 из 130 пациентов появились симптомы острого отравления, у 100 пациентов развилась острая печёночная недостаточность, для 76 из них закончившаяся смертельным исходом. По средней концентрации микроцистина в печени умерших пациентов и количеству использованной при гемодиализе воды определена примерная концентрация микроцистина в воде – 19,5 мкг/л [18–20].

Другой случай тяжёлого отравления в Бразилии (1988 г.) связан с употреблением питьевой воды, загрязнённой токсинами, продуцируемыми цианобактериями *Microcystis* и *Anabaena*. Сообщалось о 2 000 заболевших гастроэнтеритом, 88 из которых, в основном дети, умерли в течение 42 дней наблюдения [4, 18].

Ещё одно наблюдение (2007 г.) за развитием острой интоксикации гепатотоксичными микроцистинами относится к рекреационному использованию водной среды. В Аргентине молодой мужчина во время занятий во-

<sup>1</sup> Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: Гигиенические нормативы. ГН 2.1.5.1315–03.

<sup>2</sup> Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: Гигиенические нормативы. ГН 2.1.5.2280–07.



дным спортом случайно упал в пресноводный водоём с интенсивно «цветущими» цианобактериями *Microcystis wesenbergii* и *Microcystis aeruginosa* и оставался в воде, содержащей 48,6 мг/л микроцистина-*LR*, в течение двух часов. Воздействие токсина происходило несколькими путями, включая непосредственный контакт, заглатывание воды и ингаляционное поступление. Через 4 часа появились симптомы острой интоксикации – тошнота, боль в животе, – а через 3 дня развилась атипичная пневмония, через 7 дней – гепатотоксикоз со значительным повышением уровней печёночных ферментов – аспартат- и аланинаминотрансфераз и гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови [7, 21].

#### **Хронические эффекты у человека**

При длительном поступлении малых доз микроцистинов с питьевой водой могут развиваться заболевания печени, циррозы печени, повышаться частота первичного рака печени. В работах отечественных авторов подчёркивается, что эффекты воздействия цианобактерий на человека при их заглатывании во время питья воды, купания или погружения в воду похожи на хронические заболевания, а лечение развивающихся патологий оказывается крайне затруднительным [2, 8].

Особое внимание уже в течение нескольких десятилетий привлекает к себе доказательство канцерогенности микроцистинов при длительном поступлении в организм.

Одно из первых исследований в этом направлении проведено в Центральном Китае в 1980–1990-е гг., где фиксировалась исключительно высокая смертность от первичного рака печени у людей, употреблявших для питья неочищенную воду из прудов и каналов, содержащую микроцистины (в том числе, микроцистин-*LR* в концентрациях 0,058–0,460 мкг/л). Хотя полного подтверждения канцерогенного действия микроцистинов в этом исследовании получить не удалось, был сделан вывод о том, что микроцистины могут быть коканцерогенами, действующими как синергисты с другими факторами риска развития опухолей печени, в данной работе – с инфицированием вирусом гепатита *B* и загрязнением афлатоксином продуктов питания [3, 18, 22].

В дальнейшем в Китае были выявлены положительные корреляционные связи между микроцистином в питьевой воде и смертностью мужчин от рака желудка, а также между концентрациями микроцистина в питьевой воде и частотой встречаемости колоректального рака [18, 23].

В Сербии на основании эпидемиологических исследований сделано предположение о возможной роли микроцистинов питьевой воды в развитии 10 видов рака, в том числе рака мозга, яичников, желудка, кожи, печени [18].

В 2017 г. на основании результатов исследований в Юго-Восточном Китае 2013–2016 гг. опубликованы новые данные, определившие микроцистин-*LR* как независимый фактор риска развития первичного рака печени, односторонне взаимодействующий с вирусом гепатита *B* и алкоголем [24].

Ряд работ посвящён хроническим эффектам микроцистинов, не связанным с канцерогенезом. Так, в Китае была выявлена положительная корреляционная связь между загрязнением питьевой воды и пищевых продуктов микроцистинами (*-LR*, *-RR*, *-YR*) и увеличением содержания АЛТ, АСТ и ЛДГ в сыворотке крови, что свидетельствовало о развитии гепатотоксического эффекта при хроническом поступлении цианотоксинов в организм [25]. Сходные выводы были сделаны при изучении повреждающего действия на печень длительного, в течение пяти лет, употребления детьми 7–15 лет питьевой воды и пищи

с разным содержанием микроцистина-*LR*: уровни АСТ и АЛТ в сыворотке крови детей, подвергавшихся воздействию максимальных доз микроцистина-*LR*, оказались значительно выше, чем у детей с минимальными дозами или без воздействия микроцистина-*LR* [26]. В недавних исследованиях показано, что микроцистин-*LR* повреждает не только печень, но может быть значимым фактором риска нарушения функции почек [27].

#### **Механизм токсического действия**

Микроцистин-*LR* – высокоактивный ингибитор эукариотических белковых серин/треониновых фосфатаз типа 1 и 2А. Критическим органом острого токсического действия микроцистина-*LR* является печень. Ингибирование фосфатаз ведёт к дисбалансу фосфорилирования и дефосфорилирования, а также к гиперфосфорилированию многих клеточных белков с развитием окислительного стресса, нарушениями регуляции процессов метаболизма, апоптоза, репарации ДНК и выраженными изменениями цитоскелета клеток [28, 29]. В итоге клетки печени могут разрушаться, что в тяжёлых случаях вызывает смерть из-за печёночной недостаточности. Ингибирование фосфатаз при длительном воздействии малых доз микроцистина-*LR* индуцирует пролиферацию клеток, гипертрофию печени и способствует развитию первичных опухолей печени [7, 12, 14, 30].

#### **Токсикологические исследования микроцистина-*LR***

Поскольку общим недостатком почти всех данных о токсичности микроцистина-*LR* для человека является их преимущественно качественный характер при неопределённости количественных характеристик (действующих доз и концентраций), были проведены многочисленные исследования токсического действия токсина в экспериментах на животных, в которых изучались: острая токсичность; подострая (субхроническая) токсичность; хроническая токсичность; влияние на репродуктивную функцию животных; мутагенное и генотоксическое действие; канцерогенное действие.

**Острая токсичность.** Микроцистин-*LR* – высокотоксичное вещество, по уровню острой токсичности сопоставим с тетродотоксином, ядами кобры и гремучей змеи [8].

Выраженность острой токсичности зависит от способа введения микроцистина-*LR* в организм лабораторных животных. ЛД<sub>50</sub> для мышей при внутрибрюшинном введении находились на уровне 25–150 мкг/кг, при энтеральном введении с помощью зонда – 5000–10900 мкг/кг, аналогичные ЛД<sub>50</sub> для крыс составляли 72–122 мкг/кг и > 5000 мкг/кг. Острое парэнтеральное воздействие микроцистина-*LR* приводило к тяжёлому повреждению печени с разрушением клеточного цитоскелета, потерей синусоидальной структуры, кровоизлияниями внутрь печени, гемодинамическому шоку, сердечной недостаточности и смерти [5, 7].

**Подострая (субхроническая) токсичность.** Всего несколько исследований с повторным энтеральным введением микроцистина-*LR* рассматриваются как заслуживающие внимания, с точки зрения возможности их использования для установления недействующих доз токсина на лабораторных животных.

В исследованиях J.K. Fawell и соавт. [31] микроцистин-*LR* вводили энтерально с помощью зонда группе из 15 самцов и 15 самок мышей в течение 13 недель в дозах 40, 200 и 1000 мкг/кг. Никаких изменений состояния животных, получавших минимальную дозу вещества, отмечено не было. При дозе 200 мкг/кг в сутки у небольшой части мышей (самцов и самок) наблюдалась слабо выраженная печёночная патология. Максимальная доза микроцистина-*LR*,

1000 мкг/кг, вызвала изменения в печени, которые включали хроническое воспаление, очаговую дегенерацию гепатоцитов, отложение гемосидерина. У мышшей-самцов, получавших две максимальные дозы токсина, было выявлено значительное повышение содержания сывороточных трансаминаз при значительном снижении уровня гамма-глутамил трансферазы, отмечено также небольшое, но достоверное снижение содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови. У крыс самок изменения со стороны трансаминаз наблюдали только при действии максимальной дозы микроцистина-*LR*. Кроме того, токсин в максимальной дозе вызывал увеличение потребления пищи при одновременном снижении массы тела самцов и самок крыс по сравнению с контрольными животными. Доза микроцистина-*LR* 40 мкг/кг была определена как недействующая (NOAEL) в условиях 13-недельного эксперимента [4, 31].

Ещё в двух экспериментальных исследованиях, 28-дневном на крысах и 30-дневном на мышшах, минимальные испытанные дозы микроцистина-*LR* оказались на уровне пороговых (LOAEL) и составляли 50 мкг/кг. Недействующие дозы установлены не были [7].

**Хроническая токсичность.** В 6-месячном эксперименте на мышшах с поступлением микроцистина-*LR* с питьевой водой изучали действие токсина на лёгкие по гистологическим показателям (альвеолярный коллапс, апоптоз, нарушение межклеточных соединений). В 12-месячном опыте на мышшах оценивали связанные с влиянием микроцистина-*LR* изменения в лёгких гистологических (альвеолярный коллапс, толщина альвеолярных перегородок) и гистохимических показателей (активность супероксиддисмутазы, уровни малонового диальдегида, стабильность митохондриальной ДНК). Гепатотоксичность микроцистина-*LR* ни в 6-, ни в 12-месячном опыте не исследовалась. Недействующая концентрация микроцистина-*LR* и в одном, и в другом экспериментах была на уровне 1 мкг/л. [7, 32, 33]. Однако авторы в обоих случаях не привели данные о водопотреблении животных, что не даёт возможности точно определить недействующую дозу токсина, вследствие чего результаты рассматриваются как недостаточно надёжные и требующие дальнейшего подтверждения [7].

**Влияние на репродуктивную функцию животных.** Большая часть работ в этом направлении выполнена с внутрибрюшинным введением микроцистина-*LR*, из-за чего полученные в них данные неадекватны для определения безвредных уровней токсина в воде. Исследования же репродуктивной токсичности микроцистина-*LR* при поступлении через рот пока единичны и неоднозначны [7].

Так, в эксперименте с энтеральным введением микроцистина-*LR* с помощью зонда мышам-самкам в водных растворах в дозах 200, 600 и 2000 мкг/кг с 6 по 15 день беременности доза 600 мкг/кг не оказала воздействия на репродуктивную функцию (отмечено отсутствие эмбриотоксического, тератогенного эффектов или действия на материнский организм) [31].

В то же время, J. Wu и соавт. (2015) выявили нарушения репродуктивной функции у мышшей-самок при хроническом поступлении (3–6 месяцев) микроцистина-*LR* с питьевой водой в низких концентрациях: снижение гонадо-соматического индекса, атрезию фолликулов, снижение уровня эстрадиола и повышение уровня прогестерона в сыворотке крови, изменения эстрального цикла, наиболее выраженные для концентраций 10 и 40 мкг/л в 6-месячном и 40 мкг/л в 3-месячном опыте. Слабовыраженные различия некоторых показателей с контрольными

значениями (атрезия фолликулов, уровни эстрадиола и прогестерона, продолжительность эструса и диэструса) обнаружены авторами и у животных, в питьевой воде которых микроцистин-*LR* присутствовал в концентрации 1 мкг/л [34].

В опытах на мышшах-самцах изучено гонадотоксическое действие микроцистина-*LR* при хроническом поступлении с питьевой водой в концентрациях 1, 3,2 и 10 мкг/л. У животных, получавших воду с микроцистином-*LR* в концентрациях 3,2 и 10 мкг/л в течение трёх и шести месяцев, зафиксированы снижение количества и подвижности сперматозоидов, а 6-месячное воздействие токсина, кроме того, приводило к увеличению количества дегенеративных форм сперматозоидов и снижению содержания тестостерона в сыворотке крови. Все изменения показателей репродуктивной функции мышшей-самцов были наиболее отчетливыми при концентрации микроцистина-*LR* 10 мкг/л [35].

Общим недостатком работ J. Wu. и соавт. (2015) и Y. Chen и соавт. (2011) является отсутствие сведений о массе тела и величинах водопотребления мышшей, что делает невозможным расчёт действующих доз токсина. По-прежнему остаётся невыясненным до конца, действительно ли микроцистин-*LR* при поступлении с питьевой водой может негативно влиять на репродуктивную функцию экспериментальных животных, и если да, то в каких дозах. Проблема нуждается в дальнейшем изучении.

**Мутагенное и генотоксическое действие.** Микроцистин-*LR* не оказывал мутагенного действия в тесте Эймса с *Salmonella typhimurium* и в тесте с *Bacillus subtilis* [3, 7]. В отношении генотоксического эффекта в литературе имеются выводы (в большой мере предположительные и иногда противоречивые) и получены экспериментальные данные, которые указывают на возможные повреждения и нарушения репарации ДНК, кластогенный и анеугенный эффекты, связанные с воздействием микроцистина-*LR* [28, 36]. В настоящее время большая часть исследователей придерживается мнения, что выявляемые *in vivo*- и *in vitro*-изменения скорее свидетельствуют о вторичной генотоксичности микроцистина-*LR*, обусловленной окислительным стрессом, чем о его непосредственном взаимодействии с ДНК [7, 37].

**Канцерогенное действие.** В экспериментах на животных не выявлено прямого канцерогенного эффекта микроцистина-*LR*. Однако результаты ряда исследований свидетельствуют о действии микроцистина-*LR* как промотора развития раковых опухолей [7]. Это позволило Международному агентству по изучению рака (МАИР) в 2006 г. отнести микроцистин-*LR* к группе 2B – возможным канцерогенам для человека [12].

#### **Зарубежные подходы к нормированию микроцистина-*LR* в питьевой воде**

Микроцистин-*LR* – это единственный из микроцистинов, для которого токсикологические данные рассматриваются как достаточные для обоснования гигиенического норматива в воде [12].

Накопленная к настоящему времени информация о влиянии микроцистина-*LR* на организм лабораторных животных свидетельствует, что, несмотря на публикацию в последнее десятилетие результатов ряда новых экспериментов по оценке его токсического действия, наиболее надёжным по-прежнему остаётся исследование J.K. Fawell и соавт. [31]. Именно исходя из дозы 40 мкг/кг, установленной J.K. Fawell и соавт. [31], в субхроническом опыте с энтеральным введением микроцистина-*LR* мышам и с учётом коэффициента запаса, равного 1000

(100 для внутри- и межвидовых различий, 10 из-за ограниченности данных по хронической токсичности и канцерогенному действию), ВОЗ рассчитана недействующая доза микроцистина-*LR* – 0,04 мкг/кг и рекомендован норматив предельно допустимого содержания токсина в питьевой воде (суммарно внутриклеточного и растворённого в воде) на уровне 1 мкг/л (округленно), включённый в Руководство по контролю качества питьевой воды [3, 4, 7, 12].

Подход к регламентированию содержания микроцистина-*LR* в воде, принятый в ВОЗ, остаётся наиболее востребованным в международном масштабе, большая часть стран, установившая в настоящее время национальные нормативы микроцистина-*LR* в воде, ориентируется на рекомендации ВОЗ (см. таблицу). В Австралии и в Канаде требования к качеству воды по содержанию микроцистина-*LR* несколько менее строгие – 1,5 и 1,3 мкг/л соответственно [38, 39].

В США нет общегосударственного норматива микроцистина-*LR*, но в штатах Огайо, Орегон и Флорида действуют собственные региональные нормативные величины токсина 1 мкг/л [7, 11, 15]. Наиболее низкий нормативный уровень микроцистина-*LR* установлен в штате Миннесота – 0,1 мкг/л [40].

#### **Обоснование ПДК микроцистина-*LR* в воде водных объектов**

Анализ данных мировой практики оценки токсичности и регламентирования содержания микроцистина-*LR* в воде позволил прийти к следующему выводу: установленная в 3-месячном опыте доза 40 мкг/кг, «не оказывающая вредного эффекта» (NOAEL – по observed adverse effect level), что в отечественной терминологии соответствует понятию «пороговая доза» [41], с наибольшей степенью определённости и с применением соответствующих «коэффициентов запаса» может быть использована для определения максимальной недействующей дозы и последующего расчёта нормативного уровня микроцистина-*LR* в воде. Этот уровень, 0,001 мг/л, рекомендованный ВОЗ, принят в настоящем исследовании как максимальная недействующая концентрация микроцистина-*LR* по санитарно-токсикологическому показателю вредности при обосновании ПДК микроцистина-*LR* в воде водных объектов в соответствии с методологией гармонизации гигиенических нормативов веществ в воде [16, 17] и рекомендациями О.О. Сеницыной и соавт. [41].

#### **Обсуждение**

Оценивая материалы по регулированию и контролю содержания микроцистина-*LR* в воде, необходимо подчеркнуть, что все зарубежные нормативные величины микроцистина-*LR* основываются на изучении его токсических свойств в экспериментальных условиях. Однако отечественная практика обоснования гигиенических нормативов веществ в воде базируется не только на установлении недействующих концентраций токсического действия на организм лабораторных животных, но и включает определение пороговых концентраций по влиянию веществ на органолептические (эстетические) свойства воды и общий санитарный режим водоёмов<sup>3</sup>. Норматив устанавливается по лимитирующему показателю вредности (санитарно-токсикологическому, органолептическому или общесанитарному), имеющему наименьшую недействующую или пороговую концентрацию.

<sup>3</sup> Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: Методические указания. МУ 2.1.5.720-98.

Тем не менее, при обосновании ПДК микроцистина-*LR* в воде определения пороговых концентраций по влиянию на органолептические свойства воды и общий санитарный режим водоёмов не проводили по нескольким причинам.

Во-первых, в литературе отсутствуют данные о каких-либо изменениях эстетических свойств воды, обусловленных микроцистином-*LR*. Все ретроспективные данные о биологическом действии микроцистина-*LR* однозначно свидетельствуют о том, что опасность воздействия на человека является следствием исключительно его токсических свойств. Во-вторых, привлечение добровольцев для определения влияния на запах и привкус воды столь токсичного и потенциально канцерогенного соединения как микроцистин-*LR*, отнесённого по классификации МАИР к канцерогенам группы 2В, могло бы оказать негативное влияние на их здоровье. В-третьих, на цветность, мутность и пенообразование в концентрации 0,001 мг/л ни одно из ранее исследованных с целью нормирования около 2000 веществ<sup>4</sup> влияния не оказывало, за исключением красителей, к числу которых микроцистин-*LR* не относится. Соответственно, пороговая концентрация микроцистина-*LR* по влиянию на органолептические свойства воды не может быть ниже 0,001 мг/л – норматива, рекомендованного ВОЗ. В-четвертых, ни одно из веществ, нормированных в настоящее время в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования по общесанитарному показателю вредности, не имеет столь низких пороговых концентраций, как 0,001 мг/л<sup>2</sup>. Поэтому не было необходимости проводить исследования по изучению влияния микроцистина-*LR* на процессы самоочищения водных объектов.

Таким образом, для обоснования ПДК микроцистина-*LR* в воде может быть использован только один показатель вредности – санитарно-токсикологический, соответствующая недействующая концентрация для которого, согласно современному общемировому уровню знаний, находится на уровне 0,001 мг/л (1 мкг/л). Поскольку микроцистин-*LR* является потенциальным канцерогеном, он должен быть отнесён к веществам 1 класса опасности.

#### **Заключение**

Данные мировой литературы о токсическом действии микроцистина-*LR* на организм человека и лабораторных животных при поступлении с питьевой водой, опыт ВОЗ и 22 стран по нормированию его допустимого содержания в воде, а также отечественный опыт обоснования и гармонизации гигиенических нормативов позволяют рекомендовать предельно допустимую концентрацию (ПДК) микроцистина-*LR* в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования и питьевой воде на уровне 0,001 мг/л с пометкой «к» (канцероген), 1 класс опасности, лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический.

В условиях не снижающегося загрязнения водных объектов цианотоксинами сине-зелёных водорослей утверждение и введение в действие ПДК микроцистина-*LR* как нового количественного критерия качества воды будет иметь важное значение для профилактики неблагоприятного влияния микроцистина-*LR* на здоровье населения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<sup>4</sup> Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: Гигиенические нормативы. ГН 2.1.5.1315-03.



## Литература

(пп. 3, 4, 7, 10–12, 15, 18–40 см. References)

1. Бакаев А.В., Бакаева Е.Н., Игнатова Н.А. «Цветение» сине-зеленых микроводорослей (Cyanophyta) – разновидность чрезвычайных ситуаций в водохранилищах. *Инженерный Вестник Дона*. 2012; (4-2): 144.
2. Бакаева Е.Н., Игнатова Н.А. Качество приплотинной части Цимлянского водохранилища в условиях цветения сине-зеленых микроводорослей. *Глобальная ядерная безопасность*. 2013; (1): 23-8.
5. Волошко Л.Н., Пиневиц А.В. Разнообразие токсинов цианобактерий. *Астраханский вестник экологического образования*. 2014; (1): 68-80.
6. Румянцев В.А., Крюков Л.Н., Поздняков Ш.Р., Жуковский А.В. Цианобактериальное «цветение» воды – источник проблем природопользования и стимул инноваций в России. *Общество. Среда. Развитие. (Terra Humana)*. 2011; (2): 222-8.
8. Румянцев В.А., Крюков Л.Н. Особенности природы цианобактерий. *Общество. Среда. Развитие. (Terra Humana)*. 2012; (1): 232-8.
9. Волошко Л.Н., Копецкий И., Хроузек П. Токсичные цианобактериальные «цветения» в Красном озере (Ленинградская обл., Россия). *Астраханский вестник экологического образования*. 2014; (2): 24-36.
13. Румянцев В.А., Крюков Л.Н. Особенности природы цианобактерий. *Общество. Среда. Развитие. (Terra Humana)*. 2012; (2): 221-7.
14. Волошко Л.Н. Токсины и другие биологически активные вещества, синтезируемые цианобактериями в водоемах Ленинградской области. *Астраханский вестник экологического образования*. 2016; (1): 28-35.
16. Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Быков И.И. Методология гармонизации гигиенических нормативов веществ в воде и ее реализация при совершенствовании водно-санитарного законодательства. *Вестник РАМН*. 2006; (4): 32-6.
17. Рахманин Ю.А., Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Михайлова Р.И. Гармонизация гигиенических нормативов содержания химических веществ в воде. *Методы оценки соответствия*. 2013; (4): 14-8.
41. Синицына О.О., Красовский Г.Н., Жолдакова З.И. Критерии порогового действия химических веществ, загрязняющих различные объекты окружающей среды. *Вестник РАМН*. 2003; (3): 17-23.

## References

1. Bakaev A.V., Bakaeva E.N., Ignatova N.A. "Blooming" blue-green algae (cyanobacteria) – a variety of emergency situations in reservoirs. *Engineering Journal of Don*. 2012; (4-2): 144 (in Russian).
2. Bakaeva E.N., Ignatova N.A. Water quality of the Tsimlyansk reservoir dam in conditions of blue-green algae blossoming. *Global Nuclear Safety*. 2013; (1): 23-8. (in Russian).
3. Cyanobacterial toxins: microcystin-LR in drinking water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality. WHO; 2003.
4. Chorus I., Bartram J., eds. *Toxic Cyanobacteria in Water: A guide to their public health consequences, monitoring and management*. WHO; 1999.
5. Voloshko L.N., Pinevich A.V. Diversity of cyanobacterial toxins. *Astrakhan Bulletin for Environmental Education*. 2014; (1): 68-80. (in Russian).
6. Rumjancev V.A., Krjukov L.N., Pozdnyakov Sh.R., Zhukovskij A.V. Cyanobacterial water «bloom» – the source of the environmental management problems and the stimulus of innovation in Russia. *Terra Humana*. 2011; (2): 222-8. (in Russian).
7. Buratti F.M., Manganelli M., Vichi S., Stefanelli M., Scardala S., Testai E., Funari E. Cyanotoxins: producing organisms, occurrence, toxicity, mechanism of action and human health toxicological risk evaluation. *Arch Toxicol*. 2017; 91(3): 1049–1130.
8. Rumjancev V.A., Krjukov L.N. Particular Issues Associated with Blue-Green Algae. *Terra Humana*. 2012; (1): 232-8. (in Russian).
9. Voloshko L.N., Kopecky J., Hrouzek P. Toxic water blooms produced by cyanobacteria in the Krasnoe lake (Leningrad region, Russia). *Astrakhan Bulletin for Environmental Education*. 2014; (2): 24-6. (in Russian).
10. Bernard C., Ballot A., Thomazeau S., Maloufi S., Furey A., Mankiewicz-Boczek J., Pawlik-Skowronska B., Capelli C., Salmasso N. Cyanobacteria associated with the production of cyanotoxins. In: Meriluoto J., Spoof L., Codd GA (eds) *Handbook of cyanobacterial monitoring and cyanotoxin analysis*. Wiley, Chichester; 2017:501–525. DOI: 10.1002/9781119068761
11. Current approaches to Cyanotoxin risk assessment, risk management and regulations in different countries. Compiled and edited by Dr. I. Chorus Federal Environment Agency, Germany. UMWELTBUNDESAMT. 63/2012. Available at: <http://www.uba.de/uba-info-medien-e/4390.html>
12. Guidelines for drinking-water quality - 4th ed. WHO, 2011. 541 p.
13. Rumjancev V.A., Krjukov L.N. Particular Issues Associated with Blue-Green Algae. *Terra Humana*. 2012; (2): 221-7. (in Russian).
14. Voloshko L.N. Cyanobacterial toxins and others bioactive compounds in water bodies of the Leningrad region. *Astrakhan Bulletin for Environmental Education*. 2016; (1): 28-35. (in Russian).
15. *Drinking Water Health Advisory for the Cyanobacterial Microcystin Toxins*. EPA Document Number: 820R15100 Date: June 15, 2015.
16. Krasovskij G.N., Egorova T.A., Bykov I.I. Methodology of harmoniza-

- tion of hygienic standards of substances in water and its implementation in the improvement of water and sanitary legislation. *Vestnik RAMN*. 2006; (4): 32-6. (in Russian)
17. Rahmanin Ju.A., Krasovskij G.N., Egorova N.A., Mihajlova R.I. Harmonization of hygienic standards for chemical substances in water. *Methods of conformity assessment [Metody ocenki sootvetstvija]*. 2013; (4): 14-8. (in Russian).
18. Svirčev Z., Drobac D., Tokodi N., Mijovic' B., Codd G.A., Meriluoto J. Toxicology of microcystins with reference to cases of human intoxications and epidemiological investigations of exposures to cyanobacteria and cyanotoxins. *Arch Toxicol*. 2017; 91: 621–650.
19. Jochimsen EM, Carmichael WW, An J, Cardo DM, Cookson ST, Holmes CEM, DeC Antunes MB et al. Liver failure and death after exposure to Microcystin at a hemodialysis center in Brazil. *N Engl J Med*. 1998; 338: 873–8.
20. Carmichael W.W., Azevedo S.M., An J.S., Molica R.J.R., Jochimsen E. M., Lau S., Rinehart K.L., Shaw G.R., and Eaglesham G.K. Human Fatalities from Cyanobacteria: Chemical and Biological Evidence for Cyanotoxins. *Environmental Health Perspectives*. 2001; 109 (7): 663-8.
21. Giannuzzi L., Sedan D, Echenique R, Andrinolo D. An acute case of intoxication with cyanobacteria and cyanotoxins in recreational water in Salto Grande Dam, Argentina. *Mar Drugs*. 2011; 9(11): 2164-75. doi: 10.3390/md9112164.
22. Yu S.Z. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995; 10(6):674–682. doi:10.1111/j.1440-1746.1995.tb01370.x
23. Zhou L., Yu H., Chen K. Relationship between microcystin in drinking water and colorectal cancer. *Biomed Environ Sci*. 2002; 15(2): 166-71.
24. Zheng C., Zeng H., Lin H., Wang J., Feng X., Qiu Z., et al. Serum microcystin levels positively linked with risk of hepatocellular carcinoma: A case-control study in southwest China. *Hepatology*. 2017; 66 (5): 1519-1528. doi: 10.1002/hep.29310.
25. Chen J, Xie P, Li L, Xu J. First identification of the hepatotoxic microcystins in the serum of a chronically exposed human population together with indication of hepatocellular damage. *Toxicol Sci*. 2009;108(1): 81-9. doi: 10.1093/toxsci/kfp009.
26. Li Y., Chen J.A., Zhao Q., Pu C., Qiu Z., Zhang R., Shu W. A cross-sectional investigation of chronic exposure to microcystin in relationship to childhood liver damage in the Three Gorges Reservoir Region, China. *Environ Health Perspect*. 2011 Oct; 119 (10): 1483-8. doi: 10.1289/ehp.100241
27. Lin H., Liu W., Zeng H., Pu C., Zhang R., Qiu Z., et al. Determination of environmental exposure to microcystin and aflatoxin as a risk for renal function based on 5493 rural people in southwest China. *Environ Sci Technol*. 2016; 50 (10): 5346-56. doi: 10.1021/acs.est.6b01062.
28. Zegura B. An Overview of the Mechanisms of Microcystin-LR Genotoxicity and Potential Carcinogenicity. *Mini Rev Med Chem*. 2016; 16 (13): 1042-62.
29. Valério E, Vasconcelos V, Campos A. New Insights on the Mode of Action of Microcystins in Animal Cells - A Review. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16 (13): 1032-41.
30. Kleppe R., Herfindal L., Døskeland SO. Cell Death Inducing Microbial Protein Phosphatase Inhibitors—Mechanisms of Action. *Mar Drugs*. 2015 Oct 22;13(10):6505-20. doi: 10.3390/md13106505.
31. Fawell JK, Mitchell RE, Everett DJ, Hill RE. The toxicity of cyanobacterial toxins in the mouse: I. Microcystin-LR. *Hum Exp Toxicol*. 1999; 18:162–167.
32. Li X., Xu L., Zhou W., Zhao Q., Wang Y. Chronic exposure to microcystin-LR affected mitochondrial DNA maintenance and caused pathological changes of lung tissue in mice. *Environ Pollut*. 2016 Mar; 210:48–56. doi: 10.1016/j.envpol.2015.12.001.
33. Wang C, Gu S, Yin X, Yuan M, Xiang Z, Li Z, Cao H et al. The toxic effects of microcystin-LR on mouse lungs and alveolar type II epithelial cells. *Toxicol*. 2016 Jun 1; 115:81–88. doi: 10.1016/j.toxicol.2016.03.007.
34. Wu J, Yuan M., Song Y., Sun F., Han X. MC-LR exposure leads to subfertility of female mice and induces oxidative stress in granulosa cells. *Toxins (Basel)*. 2015; 7(12):5212–5223. doi:10.3390/toxins7124872
35. Chen Y., Xu J., Li Y., Han X. Decline of sperm quality and testicular function in male mice during chronic low-dose exposure to microcystin-LR. *Reproductive Toxicology*. 2011; 31(4):551–7.
36. Dias E., Louro H., Pinto M., Santos T., Antunes S., Pereira P., Silva M.J. Genotoxicity of microcystin-LR in vitro and in vivo experimental models. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:949521. doi: 10.1155/2014/949521.
37. Zegura B, Gajski G, Straser A, Garaj-Vrhovac V, Filipić M. Microcystin-LR induced DNA damage in human peripheral blood lymphocytes. *Mutat Res*. 2011 Dec 24;726(2):116-22. doi: 10.1016/j.mrgentox.2011.10.002.
38. *Australian Drinking Water Guidelines 6* NHMRC, NRMCMC, 2011.
39. *Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Supporting Documentation Cyanobacterial Toxins Microcystin-LR*. Health Canada; 2002.
40. *Health Based Guidance for Water Toxicological Summary for: Microcystin-LR*. MDH Minnesota Department of Health; 2015 Available at: <http://www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/microcystin.pdf>
41. Sinitsyna O.O., Krasovskij G.N., Zholdakova Z.I. Criteria for threshold action of chemicals polluting various environmental objects. *Vestnik RAMN*. 2003; (3):17-23. (in Russian).

Поступила 28.02.2018

Принята к печати 18.10.2018