

ОБЗОРЫ

Научный обзор
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-230>



Роль цианотоксинов в патологии человека и животных (обзор)

Поляк Ю.М.^{1✉}, Поляк М.С.²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности РАН — обособленное структурное подразделение Санкт-Петербургского федерального исследовательского центра РАН, Санкт-Петербург, Россия;

²Научно-исследовательский центр фармакотерапии, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цианобактерии (ЦБ) являются древнейшей и широко распространённой формой жизни на Земле. Некоторые представители этих микроорганизмов образуют токсины, опасные для человека и животных. В работе приводятся данные о распространении токсинообразующих ЦБ, патогенезе действия токсинов на клетки и ткани человека, сельскохозяйственных, домашних и диких животных. Уделено серьёзное внимание нейротоксическому действию цианотоксинов (ЦТ), наиболее часто являющихся причиной гибели животных. ЦТ способны вызывать тяжёлые поражения центральной и периферической нервной системы, печени, почек, репродуктивной системы и пищеварительного тракта. Приводятся данные о гепатотоксическом, нефротоксическом, кардиотоксическом, иммунотоксическом действии ЦТ. Рассматривается их роль в возникновении тяжёлых дегенеративных процессов в мозге человека. Оценивается возможность влияния ЦТ на канцерогенез, особенно в печени, толстом кишечнике и прямой кишке. Отмечена ограниченность существующих данных о болезнетворности ЦБ и той помощи, которая необходима при вызванных ими поражениях. Обсуждается необходимость дальнейших исследований клинических проявлений патологических процессов, вызванных ЦТ, разработки методов диагностики и специфической терапии отравлений.

Ключевые слова: цианобактерии, микроцистины, цилиндроспермопсины, анатоксины, сакситоксины, нейротоксичность цианотоксинов, гепатотоксичность цианотоксинов

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания при поддержке Минобрнауки России по теме FFZF-2022-0011.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Поляк Ю.М., Поляк М.С. Роль цианотоксинов в патологии человека и животных (обзор). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(2):231–243.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-230>

Review article
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-230>

The role of cyanotoxins in human and animal pathology (a review)

Yulia M. Polyak^{1✉}, Mark S. Polyak²

¹Scientific Research Centre for Ecological Safety of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia;

²Scientific Research Centre of Pharmacotherapy, St. Petersburg, Russia

Abstract

Cyanobacteria are the oldest and most widespread form of life on Earth. Many of them produce toxins that are dangerous to humans and animals. The review presents data on the distribution of toxin-producing cyanobacteria, the pathogenesis of the action of toxins on human and animal cells and tissues. A significant consideration is given to the neurotoxic effect of cyanotoxins, which is most common cause of animal death. Cyanotoxins can

cause severe damage to the central and peripheral nervous systems, as well as the liver, kidneys, reproductive system and digestive tract. Data on hepatotoxic, nephrotoxic, cardiotoxic, immunotoxic effects of cyanotoxins are presented. Their role in the human brain degenerative diseases is considered. The possible influence of cyanotoxins on carcinogenesis, especially in the liver, large intestine and rectum, is evaluated. The limitations of the existing data on the pathogenicity of cyanobacteria and medical care necessary for cyanotoxin-induced diseases are noted. The necessity for further studies of clinical manifestations of pathological processes caused by cyanotoxins, the development of diagnostic methods and specific therapy of poisoning is discussed.

Keywords: cyanobacteria, microcystins, cylindrospermopsins, anatoxins, saxitoxins, cyanotoxin neurotoxicity, cyanotoxin hepatotoxicity

Funding source. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (research topic No FFZF-2022-0011).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Polyak Yu.M., Polyak M.S. The role of cyanotoxins in human and animal pathology (a review). *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(2): 231–243. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-230>

Введение

Цианобактерии (ЦБ) относятся к древнейшим обитателям Земли. Не вызывает сомнения, что они существовали на нашей планете в протерозое, причём в самом начале этого периода. Однако существуют весомые доказательства того, что они обитали ранее, в архее, т.е. в самом древнем периоде существования нашей планеты [1, 2]. Свидетельством являются строматолиты — окаменелости сообществ ЦБ, природных матов (более известные медицинским микробиологам как биоплёнки, хотя специфичные по структуре, характерной именно для этих микроорганизмов). Таким образом, можно считать, что ЦБ существуют около 3,0–3,5 млрд лет. Условия, в которых в тот период они жили и размножались, были более чем жёсткими: резкие температурные перепады, отсутствие влаги, бескислородная среда, землетрясения и т.п. Это свидетельствует о высокой жизнестойкости ЦБ, их способности адаптироваться к неблагоприятным условиям существования. Это же подтверждается и в наши дни, поскольку ЦБ обнаруживают не только в водной среде (это их излюбленная среда обитания), но и в пустыне, на скалах, в арктических регионах [2–4]. Уместно вспомнить, что ЦБ существовали на Земле, когда в её атмосфере не было кислорода. Утверждают, что ЦБ сыграли значительную (если не решающую) роль в образовании нынешней атмосферы, прежде всего за счёт насыщения её кислородом. Прогнозируется, что потепление приведёт к дальнейшему распространению ЦБ [5].

В литературе прошлых лет ЦБ именуют сине-зелеными водорослями. Действительно, изначально их относили к эукариотам, микроводорослям. Впервые на основании изучения морфологии клеток на их принадлежность к прокариотам указал Ф. Кон в середине XIX в. В дальнейшем рядом исследований было подтверждено, что сине-зеленые водоросли являются микроорганизмами. Следует заметить, что ценный вклад в установление природы ЦБ внесли отечественные учёные [6]. До сегод-

няшнего дня, однако, не только в популярной, но и в научной литературе часто фигурирует термин «сине-зеленые водоросли», что является, строго говоря, ошибочным.

В настоящей работе не представляется возможным обсуждать сложные проблемы таксономии этой обширной группы микроорганизмов и их метаболизма. К тому же они решены далеко не в полной мере. Упомянем только, что ЦБ являются фототрофами, свет для них — основной источник энергии. Поэтому они не могут существовать в организмах человека и животных. Отсюда важное условие для понимания их болезнетворности — опасность для человека и животных представляют не сами ЦБ, а те токсичные продукты, которые они выделяют во внешнюю среду [7]. Именно токсины являются причиной острых и хронических патологий у человека и животных. Эти отравления зачастую становятся смертельно опасными, о чём свидетельствуют многочисленные сообщения о падеже домашних, сельскохозяйственных и диких животных [8]. В данном обзоре рассмотрены основные типы цианотоксинов (ЦТ), их распространение, пути поступления в организмы человека и животных, характер токсического действия.

Основная часть

Классификация цианотоксинов

Далеко не все ЦБ являются продуцентами токсинов. К числу образующих токсичные продукты принадлежат представители родов *Microcystis*, *Nodularia*, *Dolichospermum* (более известный под ныне устаревшим, но часто используемым названием *Anabaena*), *Nostoc*, *Cylindrospermopsis*, *Lyngbya* и ряд других [7]. В литературе прошлых лет среди наиболее частых представителей ЦБ, образующих токсины, фигурирует род *Anabaena*. Сегодня токсинообразующие представители этого рода отнесены к роду *Dolichospermum*. Среди ЦБ распространены продуценты не одного, а нескольких токсичных веществ. К ним принадлежат уже упомянутые

представители родов *Dolichospermum* (*Anabaena*), *Cylindrospermopsis*, *Lyngbya*, и несколько других.

ЦТ имеют различную химическую структуру. Наиболее часто они являются полипептидами и алкалоидами. Кроме того, некоторые штаммы оказывают токсическое воздействие за счёт липополисахаридов (ЛПС). Среди наиболее распространённых и изученных токсинов находятся циклические полипептиды — микроцистины и нодуларины, алкалоиды — цилиндроспермопсины, анатоксины, сакситоксины [7–10].

Широкое распространение получила классификация ЦТ по их действию на определённые ткани в организме человека и животных [11]. Различают гепатотоксичные соединения (микроцистины, нодуларины), нейротоксичные (анатоксин-а, анатоксин-а(s), сакситоксины), клеточные яды (ЦТ поливалентного действия — цилиндроспермопсины, ЛПС). Однако такое деление весьма условно, поскольку фактически прямо или опосредованно на несколько мишеней действует большинство токсинов. К таковым прежде всего могут быть отнесены микроцистины, нодуларины, ЛПС. Отсюда частое упоминание одних и тех же кардиотоксичных, нефротоксичных, дерматотоксичных, иммунотоксичных продуктов, образуемых ЦБ.

В последние годы внимание исследователей привлекает действие ЦТ на репродуктивную систему. Им обладают токсины, которые относят к разным группам по избирательности действия. Например, микроцистин-LR негативно влияет на структуру и функцию яичников, предстательной железы, плаценты и других органов животных, что приводит к снижению их фертильности [12].

Механизмы токсического действия

Структурное своеобразие токсинов, образуемых ЦБ, и, как следствие, избирательность действия на различные ткани в организме человека и животных связаны с многовариантностью патогенеза вызываемых ими расстройств. Действие токсинов имеет и общие черты, и специфику. Патофизиология вызываемых многими ЦБ процессов изучена недостаточно. Наибольшее внимание уделено действию микроцистинов [13, 14]. Обусловленные ими изменения в той или иной мере транслированы на патогенез процессов, вызываемых некоторыми токсинами (нодуларинами, цилиндроспермопсины).

Оксидативный стресс признан достаточно установленной причиной патологических изменений, к которым в определённых концентрациях приводят микроцистины и, с большей долей вероятности, другие цианотоксины. Считается, что оксидативный стресс развивается в силу образования под действием токсинов активных форм кислорода (активных радикалов), а также нарушения глута-

тионового гомеостаза [11, 15]. Полагают, что активные формы кислорода (супероксидный анион, синглетный кислород, перекись водорода, гидроксильный анион) образуются в силу вызываемых ЦТ деструктивных процессов в тканях с изменением рН и редокс-потенциала среды, подавления ими активности супероксиддисмутазы и каталазы. В свою очередь, активные радикалы разрушают структуру клеток, действуя в том числе на митохондрии, клеточный скелет, нуклеиновые кислоты. Утверждается, что изменения мембран митохондрий могут возникнуть в силу прямого действия микроцистинов.

Большое внимание в патогенезе повреждений, вызываемых микроцистинами, уделено их ингибирующему действию на клеточные фосфатазы (фосфатазу-1 и фосфатазу-2А). Обычно их упоминают как белковые фосфатазы PP1 и PP2A [11, 16]. Подавляющее действие токсинов изучено и *in vitro*, и в экспериментах на животных. Фосфатазы играют важную регулируемую роль в жизни клетки, включая её пролиферацию, деление, экспрессию соответствующих генов. PP2A, кроме того, подавляет процесс злокачественного перерождения клетки. Подавление микроцистинами активности фосфатазы ведёт к накоплению фосфорилированных продуктов, нарушению жизнеспособности клетки и её гибели [11].

Патогенез нейротоксического действия ЦТ многовариантен. Микроцистины способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и вызывать нарушения функции мозга вследствие индукции оксидативного стресса и ингибирования активности клеточных фосфатаз. Однако более изучено и освещено в научной литературе нарушение нейротоксинами (сакситоксины, анатоксин-а, калкитоксин) межнейрональной и нервно-мышечной проводимости в силу ингибирования активности ацетилхолинэстеразы, нарушения функции ионных каналов — как инактивации каналов (сакситоксин), так и активации (анатоксин-а). Полагают, что особым механизмом действия на мозг обладает продуцируемый ЦБ бета-N-метиламино-L-аланин (БМАА), вызывающий дегенерацию нервной ткани, что приводит к тяжёлой патологии — боковому амиотрофическому склерозу, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции [17].

Особое место в патогенезе заболеваний, вызываемых ЦТ, занимает их сочетанное действие. Эти микроорганизмы, как правило, существуют в ассоциации. Токсичные продукты разных видов ЦБ обладают способностью к суммарному и даже потенцированному действию [18]. Это же касается сочетания ЦТ с токсинами иного происхождения [19].

Поражения цианотоксинами животных и человека

Отравления ЦТ животных, обычно со смертельным исходом, зафиксированы в Европе, Север-

ной и Южной Америке, Азии, на Австралийском континенте. Поражения, как правило, были связаны с употреблением воды для питья [20–22]. Гибель отмечали среди представителей дикой фауны (слоны, антилопы, фламинго и др.), сельскохозяйственных и домашних животных (крупный и мелкий рогатый скот, лошади, собаки и др.). Многие из этих инцидентов зафиксированы в научной литературе и медийных изданиях. Предположительно, первым таким сообщением была публикация в Польше в XIX в. [23], хотя утверждать, что причиной гибели животных были именно ЦБ, по понятной причине не приходится. Однако описание падежа скота соответствует современным представлениям об отравлении ЦТ.

Эпидемиология поражений человека представляется более сложной [24]. С ЦТ связывают острые и хронические заболевания, причем последние вызывают дискуссии с прямо противоположными утверждениями. Количество известных летальных исходов вследствие острого отравления человека ЦТ невелико. Чаще встречаются патологии желудочно-кишечного тракта, кожи, дыхательных путей, не приводящие к гибели людей. Такие отравления зафиксированы практически на всех материках, за исключением Антарктиды. Наибольшее количество наблюдений принадлежат тем странам, в которых существует микробиологический контроль и где удаётся подтвердить этиологию заболевания микробиологическими и токсикологическими исследованиями. Это многие европейские страны, Соединенные Штаты Америки, Канада, Китай, Бразилия и некоторые другие.

Причины острых отравлений человека разнообразны. Они включают употребление для питья воды и употребление в пищу продуктов, содержащих ЦТ [25, 26]. ЦТ попадают в организм человека не только с питьевой водой. Человек контактирует с ЦТ при занятии водными видами спорта, во время отдыха на берегу водоёмов, купании в воде, содержащей ЦТ. При этом наблюдаются различные поражения кожи, дыхательных путей и слизистых оболочек глаз [27, 28]. Редко источником отравлений могут быть мясные продукты, полученные от животных, употреблявших заражённую пищу. Акцент, однако, делается на употреблении для питья воды и контакт с водой при занятиях спортом и отдыхе [29, 30]. Особое место в описании острых отравлений занимают уникальные наблюдения за последствиями внутривенного введения большим раствором, содержащим ЦТ, которые подробнее будут рассмотрены далее.

Трудно судить об эпидемиологии хронических поражений человека, тем более что роль ЦТ в происхождении онкологических заболеваний, тяжёлых патологий мозга (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др.) одними исследователями признаётся, другими оспаривается.

Нейротоксичность цианотоксинов

С образованием ЦБ нейротоксинов связывают возникновение частой и достаточно тяжёлой, в том числе смертельной, патологии человека и особенно животных. Многочисленные сообщения о массовой гибели сельскохозяйственного скота, домашних питомцев, обитателей дикой природы обычно рассматриваются как результаты употребления ими для питья воды, которая содержала ЦБ, продуцирующие нейропаралитические яды [16, 31, 32]. Без преувеличения, это доминирующая информация о ЦТ.

Поражения, вызванные нейротоксинами ЦБ, достаточно условно разделяют на две группы. Одни из них протекают остро и обычно являются результатом нарушений синаптической трансмиссии в межнейрональных и нервно-мышечных синапсах. Как правило, речь идет о блокаде синапсов, приводящей к мышечному параличу с нарушением дыхания [16]. Вторая группа патологий определяется проникновением ЦТ через гематоэнцефалический барьер в мозг, депонированием в его тканях и развитием дегенеративных процессов в органе. Такие процессы развиваются постепенно и способны привести к тяжёлым нервно-психическим заболеваниям [33]. Если острые поражения нервной системы первой группы, их этиопатогенез и симптомы не вызывают сомнений и многократно продемонстрированы *in vitro*, в эксперименте и в клинических условиях (меньше в медицинской, больше в ветеринарной практике), то хронически протекающие заболевания мозга пока остаются предметом дискуссии.

Нейротропным действием обладают многие токсины, образуемые ЦБ. Для некоторых из них нервная система является основной мишенью повреждающего действия, в том числе для сакситоксинов, анатоксина-а, гомоанатоксина-а, анатоксина-а(s), антилатоксина, БМАА и некоторых других. Еще одна группа токсичных веществ (микроцистины, нодуларины, цилиндроспермопсины) поливалентны по токсическому действию. Их мишенями являются многие ткани, в том числе мозг и периферическая нервная система. Однако в существующих классификациях их чаще относят к иным группам (гепатотоксинам, цитотоксинам и др.) [31, 34].

К числу ЦТ, единодушно причисленных к нейротоксинам, принадлежат сакситоксины. Продуцентами сакситоксинов являются многие представители ЦБ, в том числе из родов *Dolichospermum* (*Anabaena*), *Cylindrospermopsis*, *Lyngbya* и др. Чем больше биомасса микроорганизма-продуцента в среде обитания, чем интенсивнее идёт лизис клеток, тем выше концентрация сакситоксинов, тем опаснее продукт, содержащий ЦБ. Чаще всего высокую концентрацию токсинов обнаруживают в воде, но они найдены и в продуктах питания, и в воздухе, содержащем капли влаги. Сакситоксины хорошо всасываются из кишечника, проникают в самые

различные ткани и, что особо важно, в нервную систему, включая мозг [35].

Отравления сакситоксинами людей носят спорадический характер. Тем не менее ограниченные данные говорят о возможности острых отравлений [29]. Приведённые в научной литературе описания симптомов отравления рассматриваются как результаты поражения периферической и центральной нервной системы. Течение заболевания может быть тяжёлым, если количество сакситоксина окажется велико.

В эксперименте, в бытовых условиях и в дикой природе гибель животных обусловлена нарушением дыхательной функции, вплоть до апноэ. Подавление функции энергозависимых натриевых каналов аксонов нейронов периферических нервных клеток приводит к нарушению нервно-мышечной проводимости с последующим параличом дыхательной мускулатуры и остановкой дыхания [32, 36].

Анатоксин-а также единодушно причислен к числу нейротоксичных продуктов, образуемых ЦБ [32]. Его продуцентами являются представители родов *Dolichospermum* (*Anabaena*), *Cylindrospermopsis* и др. Поражающее действие токсина на человека и животных определяется его связыванием с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами нервных и мышечных клеток, что ведёт к нарушению эффективности синаптической трансмиссии как в межнейрональных, так и в нервно-мышечных синапсах.

Основной причиной отравления анатоксином-а является употребление воды, содержащей этот токсин. Кроме того, он может содержаться в рыбе, моллюсках, водных растениях, которые употребляют в пищу. Анатоксин-а быстро всасывается из кишечника, проникает в кровь и в ткани (печень, почки, мышцы и др.). Токсическое действие анатоксина-а преимущественно проявляется в прогрессирующей мышечной слабости, которая переходит в паралич, в том числе дыхательной мускулатуры. Примеров отравления человека анатоксином-а мало [35]. Приведён случай смертельного отравления мужчины, который имел дыхательный контакт с водой при «цветении» ЦБ. Смерть наступила от паралича дыхания. Более детально изучено действие анатоксина-а на животных, в том числе в эксперименте.

Еще один нейротоксин ЦБ, анатоксин-а(s), терминологически близок к анатоксину-а, хотя по многим параметрам это два разных химических соединения. Первый принадлежит к фосфорорганическим соединениям и структурно похож на ряд инсектицидов. Более того, он имеет определённое сходство с заринном (боевым отравляющим веществом). Однако, в отличие от других токсинов подобной структуры, анатоксин-а(s) получают биосинтетическим путем, а не посредством химического синтеза [35, 37]. Продуцентом анатоксина-а(s) являются ЦБ рода *Dolichospermum* (*Anabaena*).

Анатоксин-а(s) является необратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы [38]. В экспериментах на различных видах животных блокада ацетилхолинэстеразы приводила к гиперсаливации, слезотечению, дизурии, остановке дыхания. Эффект зависел от дозы токсина — как разовой, так и курсовой. Установлено, что величина ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении мышам составляет 20–50 мкг/кг [37]. Введение таких доз анатоксина-а(s) приводит к параличу дыхательных мышц, что вызывает гибель животных. Имеется ограниченное количество сообщений о гибели домашнего скота и диких животных, употреблявших для питья воду, содержащую анатоксин-а(s), смерть наступала от паралича дыхания. Используемый в медицинской практике при отравлении фосфорорганическими соединениями в качестве антидота атропин в эксперименте эффективен и при действии анатоксина-а(s).

В последние годы особое внимание привлекла нейротоксичность БМАА. Продуцентами токсина являются ЦБ родов *Nostoc*, *Dolichospermum* (*Anabaena*). Предполагают возможность образования БМАА и другими представителями этой группы микроорганизмов [32, 33]. Допускается, что БМАА могут образовывать некоторые водные растения и даже некоторые виды фитопланктона, обитающие в морской воде. Однако присутствие в них ЦТ может быть следствием вторичного его накопления, а первичным продуцентом являются ЦБ.

БМАА относится к небелковым аминокислотам. Мишенью для его действия является нервная система человека и животных. Полагают, что длительное повторное введение БМАА приводит к необратимым изменениям в центральной нервной системе, которые типичны для таких патологий человека, как болезни Альцгеймера, Паркинсона, боковой амиотрофической склероз. Подобное утверждение базируется на установлении механизма действия токсина, экспериментальных исследованиях и даже клинических наблюдениях [33, 39]. БМАА проникает в организм человека и животных с продуктами питания, в которых токсин накапливается (растения, морские животные). Токсин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и депонируется в структурах мозга.

Допускается по меньшей мере несколько основных механизмов нейродегенеративного действия БМАА. Наиболее часто упоминают повышение уровня свободной глутаминовой кислоты как следствие активации глутаматных рецепторов нервных клеток. БМАА является агонистом глутаматных рецепторов [17, 40]. Избыток глутаминовой кислоты ведёт к патологии, которая считается смертельной для нейронов. Ещё один механизм — замещение в молекуле образуемого в нейронах белка естественной для неё аминокислоты серина на токсичную структуру БМАА. Образовавшаяся

белковая молекула не способна к фолдингу, спонтанному сворачиванию полипептида в присущую данной молекуле спираль. БМАА ингибирует ферменты окислительного стресса, что ведёт к образованию активных форм кислорода, деструкции клеточных структур, в том числе клеточной стенки с последующей её гибелью. Наконец, токсин является активатором провоспалительных цитокинов. В совокупности всё упомянутое рассматривают как фактор гибели нервных клеток, их апоптоза.

В экспериментах, в том числе на приматах, а также при аутопсии сельскохозяйственных животных, которые в той или иной форме повторно получали БМАА, были обнаружены дегенеративные изменения в мозге, периферической нервной системе, мышечной ткани, сетчатке глаза [40, 41]. В качестве доказательства возможности поражения нервной ткани мозга в первую очередь обычно приводят факт широкого распространения среди жителей острова Гуам бокового амиотрофического склероза и паркинсонизма. Аборигены интенсивно и длительно используют для приготовления пищи муку из растения *Cycas circinalis* из семейства Саговниковых, в корнях которого существуют в большом количестве ЦБ, продуцирующие БМАА. Токсин накапливается в семенах, из которых готовят пищу. Однако подобное утверждение признается не всеми, и считается целесообразным дальнейшее накопление экспериментальных и клинических данных о действии БМАА на нервные ткани мозга [40].

Гепатопатология

Гепатотоксичность метаболитов, образуемых ЦБ, исторически привлекала к себе серьёзное внимание. Уже отмечено, что острые смертельные поражения человека носят спорадический характер. Однако имеется трагическое наблюдение массового отравления людей, которое произошло в Бразилии в XX в., когда вследствие нарушений в системе водоснабжения гемодиализного центра более чем 100 больным был введён внутривенно раствор, содержащий микроцистины [42]. Половина больных погибла. Драма известна в литературе (в том числе научной) как синдром Каруару (по месту случившегося события). После гемодиализа у больных отмечали головную боль, мышечную слабость, нарушение зрения, спутанность сознания и ряд других симптомов. У погибших больных на аутопсии отмечались в основном изменения в печени, в том числе при микроскопии. Клетки печёночной ткани были деформированы, некротические изменения охватывали значительные участки органа. В желчевыводящих путях был найден выраженный холестаза. В самих гепатоцитах отмечены вакуолизация цитоплазмы, деформация ядер, их незавершённое деление. Электронная микроскопия подтвердила

глубокие структурные изменения в гепатоцитах — митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме, ядрах.

Ряд исследований, выполненных в экспериментах на животных нескольких видов из разных местообитаний, погибших в результате употребления для питья воды, содержащей ЦТ, в целом дали аналогичные результаты, свидетельствующие о высокой чувствительности печени к повреждающему действию микроцистина, нодуларина, цилиндропермопсина [7, 43].

Приведённая гепатопатология касается острых поражений. Однако длительное повторное употребление в пищу небольших количеств ЦТ также ведёт к тяжёлым заболеваниям печени. Среди них упоминают цирроз и рак печени. Впрочем, достаточно убедительные статистически подтверждённые данные пока не приведены [44]. Патогенез поражения печени человека и животных при хроническом поступлении ЦТ в организм сходен с тем, что приведён выше. Это поражение гепатоцитов, вызванное нарушением фосфорилирования, деструкцией клеточных структур, включая аппарат наследственности [11, 45].

Патология сердечно-сосудистой системы

Не вызывает сомнений возможность повреждающего действия токсинов ЦБ на сердечно-сосудистую систему (ССС) и клетки крови. Тем не менее подчёркивается, что патология ССС, вызываемая ЦТ, пока изучена недостаточно [46]. Экспериментальные исследования, выполненные на различных видах животных, и данные, полученные *in vitro*, подтверждают возможность серьёзных изменений структуры и функции тканей сердца, сосудов и элементов крови при воздействии на них микроцистинов (микроцистина-LR в первую очередь) [11, 47, 48]. Различают два варианта поражений: те, которые являются следствием прямого действия токсинов на ткани, и те, что возникают как результат поражения иных органов (почек, печени, желудочно-кишечного тракта).

Как и в иных приведённых выше случаях, тяжесть патологии зависит от концентрации токсина, времени экспозиции, способа контакта клеток ССС и крови с повреждающим агентом. Мишенями токсического действия являются практически все основные структуры ССС (сердце, кровь и сосуды), выявлены серьёзные изменения в клетках эндотелия сосудов и кардиомиоцитах. Механизм повреждающего действия типичен для ЦТ — образование активных форм кислорода, окислительный стресс, деструктивные процессы в митохондриях клеток, клеточном скелете. В клетках миокарда выявлены существенные изменения ферментативного пула, ведущие к радикальным нарушениям метаболизма клеток. Завершением патологического процесса является гибель

клеток [11, 46]. Некротические изменения стенок артерий способствуют тромбообразованию.

Чувствительны к повреждающему действию ЦТ (микроцистинов) клетки крови. Деструктивные изменения отмечены в элементах красной и белой крови — эритроцитах, лимфоцитах, моноцитах.

В экспериментах *in vitro* и на животных показано, что микроцистины даже в небольших количествах вызывают дисплазию эндотелия коронарных сосудов, ограничение кровотока с последующими изменениями в миокарде.

Как отмечено выше, действие ЦТ способно привести к серьёзной патологии печени, почек, лёгких, желудочно-кишечного тракта, вследствие чего возможны опосредованные морфологические и функциональные нарушения ССС. В клинических условиях этот вопрос практически не изучен, но известно возникновение вторичной миокардиопатии при заболеваниях иных органов и систем. Поэтому связь между действием ЦТ, поражением внутренних органов и, как следствие, сердца, сосудов и крови рассматривается как весьма вероятная [11].

Действие цианотоксинов на иммунитет

В ряде экспериментальных работ уверенно утверждается возможность негативного влияния ЦТ на иммунитет. По мнению авторов, иммунотоксическим действием обладают цилиндроспермопсины, микроцистины, а также ЛПС ЦБ [48]. Однако этот перечень не является окончательным, о чём свидетельствует не очень убедительное включение в него в последние годы анатоксина-а и БМАА [49, 50].

Представления о влиянии ЦТ на иммунитет пока в основном базируются на экспериментальных данных. Очень ограниченно эта проблема изучена у человека [48]. Наиболее очевидным является повреждение клеточного иммунитета. Ряд экспериментальных работ свидетельствует о нарушении ЦТ морфологии и функции лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов.

Действие ЦТ на иммунокомпетентные клетки может быть прямым, т.е. результатом непосредственного контакта, и опосредованным, в силу разрушения тканей, где эти клетки депонируются. Наиболее очевидная последовательность развития иммунотоксического действия — разрушение ЦТ стенки кишечника, в которой депонируются лимфоциты, плазматические клетки и кишечные макрофаги. Деструкция слизистой оболочки (кишечного эпителия, собственной пластинки) ведёт к выбросу и разрушению этих клеток, что, в свою очередь, приводит к подавлению клеточного иммунитета как в кишечнике, так и в организме в целом [48].

Внимание к иммунотоксическому действию микроцистинов отражает особый интерес к повреждающему действию именно этой группы ЦТ [51, 52]. Наиболее частым объектом изучения является ми-

кроцистин-LR, но среди иммунотоксичных ЦТ называют также микроцистин-LA [51]. Микроцистины подавляют пролиферацию лимфоцитов, угнетают активность натуральных киллеров, вносят дисбаланс в образование и действие цитокинов. Особое место занимает разрушение микроцистинами слизистой оболочки кишечника, что приводит к гибели иммунокомпетентных клеток, подавляет защитную реакцию кишечной стенки на микробную инвазию и действие микробных токсинов [48, 53]. Экспериментальные данные, полученные в основном *in vitro* и у водных обитателей *in vivo*, говорят об иммунотоксическом потенциале цилиндроспермопсина [48].

Осторожнее оценивается действие ЦТ на гуморальный иммунитет. Однако разрушение слизистой оболочки кишечника, подавление функции и разрушение плазматических клеток, прежде всего в *lamina propria*, способно ограничить или даже исключить образование антител. Нарушение кровотока, тромбоз сосудов ограничивает проникновение антител сыворотки крови (преимущественно IgG) в просвет кишечника и его стенку. Таким образом, подавление гуморального иммунитета как результат действия ЦТ представляется вполне возможным [48].

В недавних экспериментальных исследованиях установлено иммуносупрессивное действие анатоксина-а [50], который ранее рассматривали как нейротоксин. На примере *Carassius auratus* показано, что мишенью действия этого ЦТ являются лимфоциты рыб. Образующие активные формы кислорода разрушают митохондрии и ДНК клеток, подавляется активность клеточных ферментов, их антиоксидантная функция. Всё это приводит к гибели лимфоцитов и угнетению их роли в поддержании иммунного статуса животного. С учётом функции лимфоидных клеток снижается как гуморальный, так и клеточный иммунитет.

Еще один ЦТ, принадлежащий к группе нейротоксинов, который в эксперименте продемонстрировал иммунотоксическое действие, — БМАА. В определённых концентрациях он изменяет морфологию и метаболизм моноцитов, ограничивает их пролиферацию и тем самым снижает их фагоцитарную активность. Поскольку токсин попадает в организм человека повторно, длительно с продуктами питания, его вредоносное подавляющее действие на иммунитет представляется реальным [39].

Нефротоксичность цианотоксинов

Нефротоксичность ЦТ рассматривается как естественный результат их проникновения в орган, участвующий в выведении этих продуктов [54]. Утверждение базируется главным образом на исследованиях состояния почек у животных, которым в эксперименте вводили токсин, или они употребляли содержащую токсин воду [55, 56].

Объектом изучения поражающего действия в основном были микроцистины. В научной литературе имеются также данные о нефротоксичности цилиндроспермопсина [34].

Механизм нефротоксического действия микроцистинов аналогичен уже приведённому ранее — подавление активности протеинфосфатаз, разрушение цитоскелета, деструктивные процессы в митохондриях и ДНК. Обязательным компонентом процесса является образование активных радикалов кислорода. Несколько клинических наблюдений [54] подтверждают, что микроцистины проникают в ткань почек, преодолевают гломерулярный барьер и вызывают нарушение почечной функции (нарушение гемофильтрации, появление в моче форменных элементов). Впрочем, авторы сходятся на том, что ни экспериментальные, ни клинические данные не являются достаточными. Необходимы дальнейшие исследования, тем более если учесть, что риск патологии почек человека при отравлении микроцистинами авторы рассматривают как вполне реальный [54, 57].

Патологии желудочно-кишечного тракта

Поскольку острые отравления человека и животных наиболее часто возникают при употреблении в пищу воды и продуктов питания, содержащих ЦТ, естественно, что в этом случае объектом их повреждающего действия является кишечник. Обычно речь идет о слизистой оболочке и собственной мембране [48, 58]. Возможно и большее разрушительное действие, вплоть до тотального поражения стенки [48]. К числу энтеротоксичных относят микроцистины, цилиндроспермопсины, анабенолизины, лимнотриксин и некоторые другие. Во многих случаях утверждение об их поражающем действии базируется на экспериментальных данных. Но развитие патологии слизистой оболочки тонкого кишечника, вызванной микроцистинами, имеет клиническое подтверждение [48, 59].

Симптомокомплекс обычно проявляется в нарушении двух основных функций кишечника — всасывающей и секреторной — с соответствующими клиническими проявлениями. Поражения кишечника часто сопровождаются осложнениями: глосситом, стоматитом, эзофагитом. При затяжных процессах возникают вторичные изменения, связанные с дефицитом железа (анемия), авитаминозом, дисбиозом. Серьёзное внимание привлекает нарушение иммунитета в силу гибели иммунокомпетентных клеток, концентрирующихся в собственной мембране кишечника. Многообразие патологических изменений, связанных с поражением кишечника, и неизбежные процессы, которые возникают при острых отравлениях в иных органах брюшной полости (и не только), сделали рекомендации по терапии таких заболеваний достаточно неопределёнными [60].

Среди факторов, способствующих развитию патологии пищеварительного тракта, уверенно называют изменение микробного пейзажа кишечника как результат действия метаболитов, образуемых ЦБ [52, 59]. Миграция микроорганизмов происходит обычно из дистальных отделов кишечника в проксимальные его фрагменты и в желудок. При этом отдельные представители микробиоты погибают, для других, наоборот, создаются условия для интенсивного размножения. Предполагаются несколько причин, ведущих к изменению микробиоты: антимикробные свойства самих токсинов, образование ЦБ противомикробных соединений, подавление кишечного иммунитета, деструкция кишечной стенки с ограничением её барьерной функции [48, 58].

Образование ЦБ соединений, обладающих антимикробными свойствами, достаточно хорошо изучено [61]. Оно рассматривается не только как фактор, способный негативно воздействовать на микрофлору кишечника, но и как потенциальная возможность получения новых антимикробных лекарственных препаратов. Найдены десятки соединений, обладающих антимикробными свойствами, продуцентами которых являются ЦБ. К ним относятся представители токсинообразующих родов *Microcystis*, *Dolichospermum (Anabaena)*, *Lyngbya*, *Nostoc*, *Nodularia* [7]. Антимикробные соединения, образуемые ЦБ, относятся к различным химическим группам — пептидам, алкалоидам, нуклеозидам и др. Некоторые из них имеют структуру, близкую к структуре широко известных антимикробных препаратов (макролидов, кетолидов, бензойной кислоты, циклических пептидов и др.). Спектр их противомикробного действия многовариантен. Одни обладают противобактериальной и противогрибной активностью, другие — антипротозойным и противовирусным действием. Известны соединения, подавляющие иммунитет и угнетающие канцерогенез.

Канцерогенность цианотоксинов

К числу наиболее дискуссионных проблем, связанных с ЦБ, относится их канцерогенность. Одни авторы убеждены, что хроническая интоксикация ведет к злокачественному перерождению тканей человека [62, 63], другие такое предположение считают пока не доказанным [16, 64]. Противниками канцерогенеза, вызванного ЦТ, допускается, что они могут стимулировать злокачественный рост, если опухоль уже существует.

Среди ЦТ, способных вызывать злокачественное перерождение, наиболее часто упоминают микроцистины, нодуларины, цилиндроспермопсины [62, 65]. Очевидно, однако, что названы наиболее исследованные токсины ЦБ. Канцерогенность остальных токсичных метаболитов пока изучена

мало. Более того, клинические наблюдения, позволяющие утверждать, что имеется взаимосвязь между ЦТ и возникновением рака, касаются только микроцистинов. Канцерогенность других токсинов основана на экспериментальных данных.

Убеждение в способности ЦТ вызывать рак базируется на установленной их генотоксичности [64], продемонстрированной в эксперименте экспрессии онкогена при повторном длительном введении животным микроцистинов. Особо подчеркивается способность микроцистинов подавлять активность протеинфосфатаз, что ведёт к образованию аномальных клеток [62, 64].

Говоря о злокачественных новообразованиях у человека, вызванных ЦТ, обычно называют рак толстого кишечника, прямой кишки и печени. Полагают, что длительное употребление воды и продуктов, содержащих микроколичества ЦТ (обычно имеются в виду микроцистины), ведёт к возникновению опухолей именно такой локализации [16, 64]. В 2010 г. микроцистин был внесён международным агентством по исследованию рака в число онкогенов [51].

Помимо микроцистинов, сторонники канцерогенности ЦТ причисляют к числу возбудителей онкогенеза ещё несколько метаболитов ЦБ, в первую очередь нодуларины и, с оговорками, цилиндроспермопсин [16, 62]. Убедительных результатов клинических наблюдений пока не приводится. Однако экспериментальные данные говорят о такой возможности. Помимо подавления активности протеинфосфатаз, индукции образования агрессивных кислородных радикалов, ЦТ способны подавлять активность клеточного супрессора опухолевого перерождения и в то же время активировать гены, способствующие злокачественному перерождению клеток. Опыты на животных, пока ограниченные, в целом допускают возможность индукции ЦТ онкогенеза. Впрочем, все исследователи сходятся на том, что этот вопрос изучен недостаточно и заслуживает большего внимания.

Заключение

Образуемые рядом ЦБ токсичные метаболиты представляют собой реальную угрозу здоровью и жизни человека и животных. ЦТ способны вызывать тяжёлые поражения центральной и периферической нервной системы, печени, почек, репродуктивной системы, пищеварительного тракта и др. Есть основания говорить об иммуносупрессивном действии этих токсинов. Ряд исследований заставляет предполагать возможность влияния метаболитов ЦБ на канцерогенез, особенно в печени, толстом кишечнике и прямой кишке. Ведётся дискуссия о роли ЦТ в возникновении тяжёлых дегенеративных процессов в мозге человека. Хорошо известны множественные случаи массовой гибели

домашних, сельскохозяйственных и диких животных, употреблявших продукты (обычно воду), содержащие ЦТ.

Люди и животные могут иметь различные контакты с токсичными метаболитами ЦБ. По вполне обоснованным причинам их число будет расти, в том числе и таких контактов, которые для человека не будут очевидными. В наше время нельзя исключить возможность преступного использования ЦТ.

Всё это говорит о необходимости изучения ЦБ, их роли в этиологии заболеваний человека и животных, патогенеза поражений ЦТ. Необходимо уделить серьёзное внимание клиническим проявлениям вызванных ими патологических процессов, разработке методов диагностики и специфической терапии отравлений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Панкратова Е.М. Становление функциональных особенностей цианобактерий на путях их сопряжённой эволюции с биосферой. *Теоретическая и прикладная экология*. 2010; (3): 4–11.
2. Vachard D. Cyanobacteria. In: *Encyclopedia of Geology*. Academic Press; 2021: 446–60. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11843-3>
3. Gaysina L.A., Saraf A., Singh P. Cyanobacteria in diverse habitats. In: Mishra A.K., Tiwari D.N., Rai A.N., eds. *Cyanobacteria: From Basic Science to Applications*. Academic Press; 2019: 1–28. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814667-5.00001-5>
4. Андреева Н.А., Мельников В.В., Снарская Д.Д. Роль цианобактерий в морских экосистемах. *Биология моря*. 2020; 46(3): 161–73. <https://doi.org/10.31857/S013434752003002X>
5. Капков В.И., Васильева С.Г., Лобакова Е.С. Сукцессии цианобактерий в водоемах бореальной зоны. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; (4): 100–7. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-4-100-107>
6. Шлегель Г.Г. *История микробиологии*. М.: Едиториал УРСС; 2002.
7. Поляк Ю.М., Сухаревич В.И. Токсичные цианобактерии: распространение, регуляция синтеза токсинов, способы их деструкции. *Вода: химия и экология*. 2017; (11-12): 125–39.
8. Mancini M., Rodriguez C., Bagnis G., Liendo A., Prosperi C., Bonansea M., et al. Cyanobacterial bloom and animal mass mortality in a reservoir from Central Argentina. *Braz. J. Biol.* 2010; 70(3 Suppl.): 841–5. <https://doi.org/10.1590/s1519-69842010000400015>
9. Chernoff N., Hill D., Lang J., Schmid J., Le T., Farthing A., et al. The comparative toxicity of 10 microcystin congeners administered orally to mice: clinical effects and organ toxicity. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(6): 403. <https://doi.org/10.3390/toxins12060403>
10. Chichova M., Tasinov O., Shkodrova M., Mishonova M., Sazdova I., Ilieva B., et al. New data on cylindrospermopsin toxicity. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(1): 41. <https://doi.org/10.3390/toxins13010041>
11. McLellan N.L., Manderville R.A. Toxic mechanisms of microcystins in mammals. *Toxicol. Res. (Camb)*. 2017; 6(4): 391–405. <https://doi.org/10.1039/c7tx00043j>
12. Zhang S., Du X., Liu H., Losiewicz M.D., Chen X., Ma Y., et al. The latest advances in the reproductive toxicity of microcystin-LR. *Environ. Res.* 2021; 192: 110254. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110254>

13. He J., Li G., Chen J., Lin J., Zeng C., Chen J., et al. Prolonged exposure to low-dose microcystin induces nonalcoholic steatohepatitis in mice: a systems toxicology study. *Arch. Toxicol.* 2017; 91(1): 465–80. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1681-3>
14. Welten R.D., Meneely J.P., Elliott C.T. A comparative review of the effect of microcystin-LR on the proteome. *Exposure and Health.* 2020; 12(2): 111–29. <https://doi.org/10.1007/s12403-019-00303-1>
15. Chen L., Giesy J.P., Xie P. The dose makes the poison. *Sci. Total Environ.* 2018; 621: 649–53. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.218>
16. Buratti F.M., Manganelli M., Vichi S., Stefanelli M., Scardala S., Testai E., et al. Cyanotoxins: Producing organisms, occurrence, toxicity, mechanism of action and human health toxicological risk evaluation. *Arch. Toxicol.* 2017; 91(3): 1049–130. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1913-6>
17. Ra D., Sa B., Si B., Js M., Sj M., Da D., et al. Is exposure to BMAA a risk factor for neurodegenerative diseases? A response to a critical review of the BMAA hypothesis. *Neurotox. Res.* 2021; 39(1): 81–106. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00302-0>
18. Martin R.M., Stallrich J., Bereman M.S. Mixture designs to investigate adverse effects upon co-exposure to environmental cyanotoxins. *Toxicology.* 2019; 421: 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.04.013>
19. Metcalf J.S., Codd G.A. Co-occurrence of cyanobacteria and cyanotoxins with other environmental health hazards: impacts and implications. *Toxins.* 2020; 12(10): 629–36. <https://doi.org/10.3390/toxins12100629>
20. Massey I.Y., Yang F., Ding Z., Yang S., Guo J., Tezi C., et al. Exposure routes and health effects of microcystins on animals and humans: A mini-review. *Toxicon.* 2018; 151: 156–62. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.07.010>
21. Foss A.J., Aubel M.T., Gallagher B., Mettee N., Miller A., Fogelson S.B. Diagnosing microcystin intoxication of canines: Clinicopathological indications, pathological characteristics, and analytical detection in postmortem and antemortem samples. *Toxins.* 2019; 11(8): 456. <https://doi.org/10.3390/toxins11080456>
22. Svirčev Z., Lalić D., Bojadžija Savić G., Tokodi N., Drobac Backović D., Chen L., et al. Global geographical and historical overview of cyanotoxin distribution and cyanobacterial poisonings. *Arch. Toxicol.* 2019; 93(9): 2429–81. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02524-4>
23. Codd G.A., Pliński M., Surosz W., Hutson J., Fallowfield H.J. Publication in 1672 of animal deaths at the Tuchomskie Lake, northern Poland and a likely role of cyanobacterial blooms. *Toxicon.* 2015; 108: 285–6. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.10.005>
24. Белов А.Б., Панин А.Л. Теория сапронозных инфекций: история развития и пути совершенствования в системе медико-биологических наук. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2020; 97(1): 91–101. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-91-101>
25. Otten T.G., Paerl H.W. Health effects of toxic cyanobacteria in U.S. drinking and recreational waters: our current understanding and proposed direction. *Curr. Environ. Health Rep.* 2015; 2(1): 75–84. <https://doi.org/10.1007/s40572-014-0041-9>
26. Svirčev Z., Drobac D., Tokodi N., Mijović 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(2): 621–50. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1921-6>
27. Trevino-Garrison I., DeMent J., Ahmed F.S., Haines-Lieber P., Langer T., Ménager H., et al. Human illnesses and animal deaths associated with freshwater harmful algal blooms—Kansas. *Toxins.* 2015; 7(2): 353–66. <https://doi.org/10.3390/toxins7020353>
28. Vidal F., Sedan D., D'Agostino D., Cavalieri M.L., Mullen E., Parot Varela M.M., et al. Recreational exposure during algal bloom in Carrasco Beach, Uruguay: A liver failure case report. *Toxins.* 2017; 9(9): 267. <https://doi.org/10.3390/toxins9090267>
29. Vilariño N., Louzao M.C., Abal P., Cagide E., Carrera C., Vieytes M.R., et al. Human poisoning from marine toxins: Unknowns for optimal consumer protection. *Toxins.* 2018; 10(8): 324. <https://doi.org/10.3390/toxins10080324>
30. Plaas H.E., Paerl H.W. Toxic cyanobacteria: a growing threat to water and air quality. *Environ. Sci. Technol.* 2021; 55(1): 44–64. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c06653>
31. Hu Y., Chen J., Fan H., Xie P., He J. A review of neurotoxicity of microcystins. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2016; 23(8): 7211–9. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6073-y>
32. Metcalf J.S., Souza N.R. Cyanobacteria and their toxins. In: Ahuja S., ed. *Separation Science and Technology.* Academic Press; 2019; 11: 125–48. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815730-5.00006-5>
33. Попова А.А., Кокшарова О.А. Нейротоксичная небелковая аминокислота — βN-метиламин-L-аланин и ее роль в биологических системах (обзор). *Биохимия.* 2016; 81(8): 1021–33.
34. Hinojosa M.G., Gutiérrez-Praena D., Prieto A.I., Guzmán-Guillén R., Jos A., Cameán A.M. Neurotoxicity induced by microcystins and cylindrospermopsin: A review. *Sci. Total Environ.* 2019; 668: 547–65. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.426>
35. Testai E., Scardala S., Vichi S., Buratti F.M., Funari E. Risk to human health associated with the environmental occurrence of cyanobacterial neurotoxic alkaloids anatoxins and saxitoxins. *Crit. Rev. Toxicol.* 2016. 46(5): 385–419. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1137865>
36. Sini P., Dang T.B.C., Fais M., Galio M., Padedda B.M., Lugliè A., et al. Cyanobacteria, cyanotoxins, and neurodegenerative diseases: Dangerous Liaisons. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16): 8726. <https://doi.org/10.3390/ijms22168726>
37. Patocka J., Gupta R.C., Kuca K. Anatoxin-a(s): natural organophosphorus anticholinesterase agent. *Mil. Med. Sci. Lett.* 2011; 80: 129–39.
38. Florczyk M., Łakomiak A., Woëny M., Brzuzanet P. Neurotoxicity of cyanobacterial toxins. *Environ. Biotechnol.* 2014; 10(1): 26–43. <https://doi.org/10.14799/ebms246>
39. Silva D.F., Candeias E., Esteves A.R., Magalhães J.D., Ferreira I.L., Nunes-Costa D., et al. Microbial BMAA elicits mitochondrial dysfunction, innate immunity activation, and Alzheimer's disease features in cortical neurons. *J. Neuroinflammation.* 2020; 17(1): 332. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-02004-y>
40. Delcourt N., Claudepierre T., Maignien T., Arnich N., Mattei C. Cellular and molecular aspects of the β-N-Methylamino-l-alanine (BMAA) mode of action within the neurodegenerative pathway: Facts and controversy. *Toxins (Basel).* 2017; 10(1): 6. <https://doi.org/10.3390/toxins10010006>
41. Soto T., Buzzi E.D., Rotstein N.P., German O.L., Politi L.E. Damaging effects of BMAA on retina neurons and Müller glial cells. *Exp. Eye Res.* 2021; 202: 108342. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108342>
42. Azevedo S.M., Carmichael W.W., Jochimsen E.M., Rinehart K.L., Lau S., Shaw G.R., et al. Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru — Brazil. *Toxicol.* 2002; 181-182: 441–6. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00491-2](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00491-2)
43. Badar M., Batool F., Khan S.S., Khokhar I., Qamar M., Yasir Ch. Effects of microcystins toxins contaminated drinking water on hepatic problems in animals (cows and buffalos) and toxins removal chemical method. *Buffalo Bulletin.* 2017; 36(1): 43–56.
44. Li Y., Chen J.A., Zhao Q., Pu C., Qiu Z., Zhang R., et al. A cross-sectional investigation of chronic exposure to micro-

- cystin in relationship to childhood liver damage in the Three Gorges Reservoir Region, China. *Environ. Health Perspect.* 2011; 119(10): 1483–8. <https://doi.org/10.1289/ehp.100241>
45. Zhang Y., Zhu P., Wu X., Yuan T., Su Z., Chen S., et al. Microcystin-LR induces NLRP3 inflammasome activation via FOXO1 phosphorylation, resulting in interleukin-1 β secretion and pyroptosis in hepatocytes. *Toxicol. Sci.* 2021; 179(1): 53–69. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa159>
46. Cao L., Massey I.Y., Feng H., Yang F. A review of cardiovascular toxicity of microcystins. *Toxins.* 2019; 11(9): 507. <https://doi.org/10.3390/toxins11090507>
47. Milutinović A., Zorc-Pleskovic R., Petrovic D., Zorc M., Suput D. Microcystin-LR induces alterations in heart muscle. *Folia Biol. (Praha).* 2006; 52(4): 116–8.
48. Kubickova B., Babica P., Hilscherová K. Effects of cyanobacterial toxins on the human gastrointestinal tract and the mucosal innate immune system. *Environ. Sci. Europe.* 2019; 31(1): 1–27. <https://doi.org/10.1186/s12302-019-0212-2>
49. Sieroslawska A., Rymuszka A. Assessment of the cytotoxic impact of cyanotoxin beta-N-methylamino-L-alanine on a fish immune cell line. *Aquatic. Toxicol.* 2019; 212: 214–21. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.05.012>
50. Zhong Y., Shen L., Ye X., Zhou D., He Y., Li Y., et al. Neurotoxic anatoxin-a can also exert immunotoxicity by the induction of apoptosis on *Carassius auratus* lymphocytes in vitro when exposed to environmentally relevant concentrations. *Front. Physiol.* 2020; 11: 316. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00316>
51. Lone Y., Bhide M., Koiri R.K. Microcystin-LR induced immunotoxicity in mammals. *J. Toxicol.* 2016; 2016: 8048125. <https://doi.org/10.1155/2016/8048125>
52. Duan Y., Xiong D., Wang Y., Dong H., Huang J., Zhang J. Effects of *Microcystis aeruginosa* and microcystin-LR on intestinal histology, immune response, and microbial community in *Litopenaeus vannamei*. *Environ. Pollut.* 2020; 265(Pt. A): 114774. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114774>
53. Rymuszka A., Sieroslawska A., Bownik A., Skowronski T. Immunotoxic potential of cyanotoxins on the immune system of fish. *Central Eur. J. Immunol.* 2008; 33(3): 150–2.
54. Xu S., Yi X., Liu W., Zhang C., Massey I.Y., Yang F., et al. A review of nephrotoxicity of microcystins. *Toxins.* 2020; 12(11): 693. <https://doi.org/10.3390/toxins12110693>
55. Sitprija V., Sitprija S. Marine toxins and nephrotoxicity: Mechanism of injury. *Toxicon.* 2019; 161: 44–9. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.02.012>
56. Wang Z., Li G., Wu Q., Liu C., Shen J., Yan W. Microcystin-LR exposure induced nephrotoxicity by triggering apoptosis in female zebrafish. *Chemosphere.* 2019; 214: 598–605. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.09.103>
57. 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. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b01062>
58. Zhou Y., Xu X., Yu B., Yu G. Characterization of in vitro effects of microcystin-LR on intestinal epithelial cells. *Environ. Toxicol.* 2017; 32(5): 1539–47. <https://doi.org/10.1002/tox.22375>
59. Wu J.X., Huang H., Yang L., Zhang X.F., Zhang S.S., Liu H.H., et al. Gastrointestinal toxicity induced by microcystins. *World J. Clin. Cases.* 2018; 6(10): 344–54. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i10.344>
60. Harris N., Harvey K.V., Gordon S.C., Alderman P., Esposito D., Reif J.S., et al. Algal bloom-related illness: Improving health outcomes in primary care. *J. Nurse Practitioners.* 2020; 16(9): 679–82. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.06.019>
61. Thuan N.H., An T.T., Shrestha A., Canh N.X., Sohng J.K., Dhakal D. Recent advances in exploration and biotechnological production of bioactive compounds in three cyanobacterial genera: *Nostoc*, *Lyngbya*, and *Microcystis*. *Front. Chem.* 2019; 7: 604. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00604>
62. Vankova D., Pasheva M., Kiselova-Kaneva Y., Ivanov D., Ivanova D. Mechanisms of cyanotoxin toxicity—carcinogenicity, anticancer potential, and clinical toxicology. In: Pinar E., Tomohisa O., eds. *Medical Toxicology*. Rijeka, Croatia: IntechOpen; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88016>
63. Hernandez B.Y., Zhu X., Sotto P., Paulino Y. Oral exposure to environmental cyanobacteria toxins: Implications for cancer risk. *Environ. Int.* 2021; 148: 106381. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106381>
64. Zegura B., Straser A., Filipič M. Genotoxicity and potential carcinogenicity of cyanobacterial toxins — a review. *Mutat. Res.* 2011; 727(1-2): 16–41. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.01.002>
65. Ren Y., Yang M., Chen M., Zhu Q., Zhou L., Qin W., et al. Microcystin-LR promotes epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells through PI3-K/AKT and SMAD2. *Toxicol. Lett.* 2017; 265: 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.11.004>

REFERENCES

1. Pankratova E.M. Establishment of functional peculiarities of cyanobacteria all the way of their evolution with biosphere. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya.* 2010; (3): 4–11. (in Russian)
2. Vachard D. Cyanobacteria. In: *Encyclopedia of Geology*. Academic Press; 2021: 446–60. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11843-3>
3. Gaysina L.A., Saraf A., Singh P. Cyanobacteria in diverse habitats. In: Mishra A.K., Tiwari D.N., Rai A.N., eds. *Cyanobacteria: From Basic Science to Applications*. Academic Press; 2019: 1–28. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814667-5.00001-5>
4. Andreeva N.A., Mel'nikov V.V., Snarskaya D.D. The role of cyanobacteria in marine ecosystems. *Biologiya morya.* 2020; 46(3): 161–73. <https://doi.org/10.31857/S013434752003002X> (in Russian)
5. Kapkov V.I., Vasil'eva S.G., Lobakova E.S. Succession of cyanobacteria in boreal waters. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2018; (4): 100–7. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-4-100-107> (in Russian)
6. Shlegel G.G. *History of Microbiology [Istoriya mikrobiologii]*. Moscow: Editorial URSS; 2002. (in Russian)
7. Polyak Yu.M., Sukharevich V.I. Toxic cyanobacteria: their occurrence, regulation of toxin production and control. *Voda: khimiya i ekologiya.* 2017; (11-12): 125–39. (in Russian)
8. Mancini M., Rodriguez C., Bagnis G., Liendo A., Prospero C., Bonansea M., et al. Cyanobacterial bloom and animal mass mortality in a reservoir from Central Argentina. *Braz. J. Biol.* 2010; 70(3 Suppl.): 841–5. <https://doi.org/10.1590/s1519-69842010000400015>
9. Chernoff N., Hill D., Lang J., Schmid J., Le T., Farthing A., et al. The comparative toxicity of 10 microcystin congeners administered orally to mice: clinical effects and organ toxicity. *Toxins (Basel).* 2020; 12(6): 403. <https://doi.org/10.3390/toxins12060403>
10. Chichova M., Tasinov O., Shkodrova M., Mishonova M., Sazdova I., Ilijeva B., et al. New data on cylindrospermopsin toxicity. *Toxins (Basel).* 2021; 13(1): 41. <https://doi.org/10.3390/toxins13010041>
11. McLellan N.L., Manderville R.A. Toxic mechanisms of microcystins in mammals. *Toxicol. Res. (Camb).* 2017; 6(4): 391–405. <https://doi.org/10.1039/c7tx00043j>
12. Zhang S., Du X., Liu H., Losiewicz M.D., Chen X., Ma Y., et al. The latest advances in the reproductive toxicity of microcystin-LR. *Environ. Res.* 2021; 192: 110254. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110254>
13. He J., Li G., Chen J., Lin J., Zeng C., Chen J., et al. Prolonged exposure to low-dose microcystin induces nonalcoholic steatohepa-

- titis in mice: a systems toxicology study. *Arch. Toxicol.* 2017; 91(1): 465–80. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1681-3>
14. Welten R.D., Meneely J.P., Elliott C.T. A comparative review of the effect of microcystin-LR on the proteome. *Exposure and Health.* 2020; 12(2): 111–29. <https://doi.org/10.1007/s12403-019-00303-1>
 15. Chen L., Giesy J.P., Xie P. The dose makes the poison. *Sci. Total Environ.* 2018; 621: 649–53. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.218>
 16. Buratti F.M., Manganelli M., Vichi S., Stefanelli M., Scardala S., Testai E., et al. Cyanotoxins: Producing organisms, occurrence, toxicity, mechanism of action and human health toxicological risk evaluation. *Arch. Toxicol.* 2017; 91(3): 1049–130. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1913-6>
 17. Ra D., Sa B., Sl B., Js M., Sj M., Da D., et al. Is exposure to BMAA a risk factor for neurodegenerative diseases? A response to a critical review of the BMAA hypothesis. *Neurotox. Res.* 2021; 39(1): 81–106. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00302-0>
 18. Martin R.M., Stallrich J., Bereman M.S. Mixture designs to investigate adverse effects upon co-exposure to environmental cyanotoxins. *Toxicology.* 2019; 421: 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.04.013>
 19. Metcalf J.S., Codd G.A. Co-occurrence of cyanobacteria and cyanotoxins with other environmental health hazards: impacts and implications. *Toxins.* 2020; 12(10): 629–36. <https://doi.org/10.3390/toxins12100629>
 20. Massey I.Y., Yang F., Ding Z., Yang S., Guo J., Tezi C., et al. Exposure routes and health effects of microcystins on animals and humans: A mini-review. *Toxicon.* 2018; 151: 156–62. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.07.010>
 21. Foss A.J., Aubel M.T., Gallagher B., Mettee N., Miller A., Fogelson S.B. Diagnosing microcystin intoxication of canines: Clinicopathological indications, pathological characteristics, and analytical detection in postmortem and antemortem samples. *Toxins.* 2019; 11(8): 456. <https://doi.org/10.3390/toxins11080456>
 22. Svirčev Z., Lalić D., Bojadžija Savić G., Tokodi N., Drobac Backović D., Chen L., et al. Global geographical and historical overview of cyanotoxin distribution and cyanobacterial poisonings. *Arch. Toxicol.* 2019; 93(9): 2429–81. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02524-4>
 23. Codd G.A., Pliński M., Surosz W., Hutson J., Fallowfield H.J. Publication in 1672 of animal deaths at the Tuchomskie Lake, northern Poland and a likely role of cyanobacterial blooms. *Toxicon.* 2015; 108: 285–6. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.10.005>
 24. Belov A.B., Panin A.L. Theory of sapronous infections: the history of development and ways of improvement in the system of medical and biological sciences. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2020; (1): 91–101. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-91-101> (in Russian)
 25. Otten T.G., Paerl H.W. Health effects of toxic cyanobacteria in U.S. drinking and recreational waters: our current understanding and proposed direction. *Curr. Environ. Health Rep.* 2015; 2(1): 75–84. <https://doi.org/10.1007/s40572-014-0041-9>
 26. Svirčev Z., Drobac D., Tokodi N., Mijović 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(2): 621–50. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1921-6>
 27. Trevino-Garrison I., DeMent J., Ahmed F.S., Haines-Lieber P., Langer T., Ménager H., et al. Human illnesses and animal deaths associated with freshwater harmful algal blooms—Kansas. *Toxins.* 2015; 7(2): 353–66. <https://doi.org/10.3390/toxins7020353>
 28. Vidal F., Sedan D., D'Agostino D., Cavalieri M.L., Mullen E., Parot Varela M.M., et al. Recreational exposure during algal bloom in Carrasco Beach, Uruguay: A liver failure case report. *Toxins.* 2017; 9(9): 267. <https://doi.org/10.3390/toxins9090267>
 29. Vilariño N., Louzao M.C., Abal P., Cagide E., Carrera C., Vieytes M.R., et al. Human poisoning from marine toxins: Unknowns for optimal consumer protection. *Toxins.* 2018; 10(8): 324. <https://doi.org/10.3390/toxins10080324>
 30. Plaas H.E., Paerl H.W. Toxic cyanobacteria: a growing threat to water and air quality. *Environ. Sci. Technol.* 2021; 55(1): 44–64. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c06653>
 31. Hu Y., Chen J., Fan H., Xie P., He J. A review of neurotoxicity of microcystins. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2016; 23(8): 7211–9. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6073-y>
 32. Metcalf J.S., Souza N.R. Cyanobacteria and their toxins. In: Ahuja S., ed. *Separation Science and Technology.* Academic Press; 2019; 11: 125–48. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815730-5.00006-5>
 33. Popova A.A., Koksharova O.A. Neurotoxic non-proteinogenic amino acid β -n-methylamino-l-alanine and its role in biological systems. *Biokhimiya.* 2016; 81(8): 1021–33. (in Russian)
 34. Hinojosa M.G., Gutiérrez-Praena D., Prieto A.I., Guzmán-Guillén R., Jos A., Cameán A.M. Neurotoxicity induced by microcystins and cylindrospermopsin: A review. *Sci. Total Environ.* 2019; 668: 547–65. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.426>
 35. Testai E., Scardala S., Vichi S., Buratti F.M., Funari E. Risk to human health associated with the environmental occurrence of cyanobacterial neurotoxic alkaloids anatoxins and saxitoxins. *Crit. Rev. Toxicol.* 2016. 46(5): 385–419. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1137865>
 36. Sini P., Dang T.B.C., Fais M., Galioto M., Padedda B.M., Lugliè A., et al. Cyanobacteria, cyanotoxins, and neurodegenerative diseases: Dangerous Liaisons. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16): 8726. <https://doi.org/10.3390/ijms22168726>
 37. Patocka J., Gupta R.C., Kuca K. Anatoxin-a(s): natural organophosphorus anticholinesterase agent. *Mil. Med. Sci. Lett.* 2011; 80: 129–39.
 38. Florczyk M., Łakomiak A., Wońny M., Brzuzanet P. Neurotoxicity of cyanobacterial toxins. *Environ. Biotechnol.* 2014; 10(1): 26–43. <https://doi.org/10.14799/ebms246>
 39. Silva D.F., Candeias E., Esteves A.R., Magalhães J.D., Ferreira I.L., Nunes-Costa D., et al. Microbial BMAA elicits mitochondrial dysfunction, innate immunity activation, and Alzheimer's disease features in cortical neurons. *J. Neuroinflammation.* 2020; 17(1): 332. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-02004-y>
 40. Delcourt N., Claudepierre T., Maignien T., Arnich N., Mattei C. Cellular and molecular aspects of the β -N-Methylamino-l-alanine (BMAA) mode of action within the neurodegenerative pathway: Facts and controversy. *Toxins (Basel).* 2017; 10(1): 6. <https://doi.org/10.3390/toxins10010006>
 41. Soto T., Buzzi E.D., Rotstein N.P., German O.L., Politi L.E. Damaging effects of BMAA on retina neurons and Müller glial cells. *Exp. Eye Res.* 2021; 202: 108342. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108342>
 42. Azevedo S.M., Carmichael W.W., Jochimsen E.M., Rinehart K.L., Lau S., Shaw G.R., et al. Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru — Brazil. *Toxicol.* 2002; 181-182: 441–6. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00491-2](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00491-2)
 43. Badar M., Batool F., Khan S.S., Khokhar I., Qamar M., Yasir Ch. Effects of microcystins toxins contaminated drinking water on hepatic problems in animals (cows and buffalos) and toxins removal chemical method. *Buffalo Bulletin.* 2017; 36(1): 43–56.
 44. Li Y., Chen J.A., Zhao Q., Pu C., Qiu Z., Zhang R., et al. A cross-sectional investigation of chronic exposure to microcystin in relationship to childhood liver damage in the Three

ОБЗОРЫ

- Gorges Reservoir Region, China. *Environ. Health Perspect.* 2011; 119(10): 1483–8. <https://doi.org/10.1289/ehp.100241>
45. Zhang Y., Zhu P., Wu X., Yuan T., Su Z., Chen S., et al. Microcystin-LR induces NLRP3 inflammasome activation via FOXO1 phosphorylation, resulting in interleukin-1 β secretion and pyroptosis in hepatocytes. *Toxicol. Sci.* 2021; 179(1): 53–69. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa159>
46. Cao L., Massey I.Y., Feng H., Yang F. A review of cardiovascular toxicity of microcystins. *Toxins.* 2019; 11(9): 507. <https://doi.org/10.3390/toxins11090507>
47. Milutinović A., Zorc-Pleskovic R., Petrovic D., Zorc M., Suptut D. Microcystin-LR induces alterations in heart muscle. *Folia Biol. (Praha)*. 2006; 52(4): 116–8.
48. Kubickova B., Babica P., Hilscherová K. Effects of cyanobacterial toxins on the human gastrointestinal tract and the mucosal innate immune system. *Environ. Sci. Europe.* 2019; 31(1): 1–27. <https://doi.org/10.1186/s12302-019-0212-2>
49. Sieroslawska A., Rymuszka A. Assessment of the cytotoxic impact of cyanotoxin beta-N-methylamino-L-alanine on a fish immune cell line. *Aquatic. Toxicol.* 2019; 212: 214–21. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.05.012>
50. Zhong Y., Shen L., Ye X., Zhou D., He Y., Li Y., et al. Neurotoxic anatoxin-a can also exert immunotoxicity by the induction of apoptosis on *Carassius auratus* lymphocytes in vitro when exposed to environmentally relevant concentrations. *Front. Physiol.* 2020; 11: 316. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00316>
51. Lone Y., Bhide M., Koiri R.K. Microcystin-LR induced immunotoxicity in mammals. *J. Toxicol.* 2016; 2016: 8048125. <https://doi.org/10.1155/2016/8048125>
52. Duan Y., Xiong D., Wang Y., Dong H., Huang J., Zhang J. Effects of *Microcystis aeruginosa* and microcystin-LR on intestinal histology, immune response, and microbial community in *Litopenaeus vannamei*. *Environ. Pollut.* 2020; 265(Pt. A): 114774. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114774>
53. Rymuszka A., Sieroslawska A., Bownik A., Skowronski T. Immunotoxic potential of cyanotoxins on the immune system of fish. *Central Eur. J. Immunol.* 2008; 33(3): 150–2.
54. Xu S., Yi X., Liu W., Zhang C., Massey I.Y., Yang F., et al. A review of nephrotoxicity of microcystins. *Toxins.* 2020; 12(11): 693. <https://doi.org/10.3390/toxins12110693>
55. Sitprija V., Sitprija S. Marine toxins and nephrotoxicity: Mechanism of injury. *Toxicon.* 2019; 161: 44–9. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.02.012>
56. Wang Z., Li G., Wu Q., Liu C., Shen J., Yan W. Microcystin-LR exposure induced nephrotoxicity by triggering apoptosis in female zebrafish. *Chemosphere.* 2019; 214: 598–605. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.09.103>
57. 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. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b01062>
58. Zhou Y., Xu X., Yu B., Yu G. Characterization of in vitro effects of microcystin-LR on intestinal epithelial cells. *Environ. Toxicol.* 2017; 32(5): 1539–47. <https://doi.org/10.1002/tox.22375>
59. Wu J.X., Huang H., Yang L., Zhang X.F., Zhang S.S., Liu H.H., et al. Gastrointestinal toxicity induced by microcystins. *World J. Clin. Cases.* 2018; 6(10): 344–54. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i10.344>
60. Harris N., Harvey K.V., Gordon S.C., Alderman P., Esposito D., Reif J.S., et al. Algal bloom-related illness: Improving health outcomes in primary care. *J. Nurse Practitioners.* 2020; 16(9): 679–82. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.06.019>
61. Thuan N.H., An T.T., Shrestha A., Canh N.X., Sohng J.K., Dhakal D. Recent advances in exploration and biotechnological production of bioactive compounds in three cyanobacterial genera: *Nostoc*, *Lyngbya*, and *Microcystis*. *Front. Chem.* 2019; 7: 604. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00604>
62. Vankova D., Pasheva M., Kiselova-Kaneva Y., Ivanov D., Ivanova D. Mechanisms of cyanotoxin toxicity—carcinogenicity, anticancer potential, and clinical toxicology. In: Pinar E., Tomohisa O., eds. *Medical Toxicology*. Rijeka, Croatia: IntechOpen; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88016>
63. Hernandez B.Y., Zhu X., Sotto P., Paulino Y. Oral exposure to environmental cyanobacteria toxins: Implications for cancer risk. *Environ. Int.* 2021; 148: 106381. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106381>
64. Zegura B., Straser A., Filipič M. Genotoxicity and potential carcinogenicity of cyanobacterial toxins — a review. *Mutat. Res.* 2011; 727(1-2): 16–41. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.01.002>
65. Ren Y., Yang M., Chen M., Zhu Q., Zhou L., Qin W., et al. Microcystin-LR promotes epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells through PI3-K/AKT and SMAD2. *Toxicol. Lett.* 2017; 265: 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.11.004>

Информация об авторах

Поляк Юлия Марковна[✉] — к.т.н., с.н.с. Санкт-Петербургского научно-исследовательского центра экологической безопасности РАН — обособленного структурного подразделения Санкт-Петербургского федерального исследовательского центра РАН, Санкт-Петербург, Россия, yuliapolyak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9490-2392>

Поляк Марк Соломонович — д.м.н., профессор, научный директор Научно-исследовательского центра фармакотерапии, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2490-1503>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 13.01.2022;
принята к публикации 14.03.2022;
опубликована 29.04.2022

Information about the authors

Yulia M. Polyak[✉] — Cand. Sci. (Tech.), senior researcher, Scientific Research Centre for Ecological Safety of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, yuliapolyak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9490-2392>

Mark S. Polyak — D. Sci. (Med.), Professor, Research director, Scientific Research Centre of Pharmacotherapy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2490-1503>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 13.01.2022;
accepted for publication 14.03.2022;
published 29.04.2022