

УДК 614.878.086+ 613/43:577.118
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3744400>

**МАРГАНЕЦ - ТОКСИКАНТ И/ИЛИ ЭСSENЦИАЛЬНЫЙ ЭЛЕМЕНТ?
(обзор и данные собственных исследований)**

Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В., Пыхтеева Е.Д. *

Украинский НИИ медицины транспорта
*Одесский областной клинический центр

МАРГАНЕЦ - ТОКСИКАНТ ТА/АБО ЕСЕНЦІАЛЬНИЙ ЕЛЕМЕНТ?

(Огляд і дані власних досліджень)

Пихтеева О.Г., Большой Д.В., Пихтеева О.Д. *

Український НДІ медицини транспорту
* Одеський обласний клінічний центр

IS MANGANESE - TOXICANT AND / OR ESSENTIAL ELEMENT?

(review and data of own research)

Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V., Pykhtieieva E.D. *

Ukrainian Research Institute of Transport Medicine
* Odessa Regional Clinical Center

Резюме/Summary

The analysis of modern data on the biochemical role of manganese, its sources of entry, and cellular transport mechanisms is carried out. We studied the manganese content in human biological media (blood (94 samples), urine (53 samples), hair (293 samples)), food, and environmental objects using the atomic emission method. It has been shown that manganese is a cofactor of decarboxylase, hydrolase and kinase, superoxide dismutase, as well as enzymes involved in the synthesis and metabolism of neurotransmitters. The normal (balanced) content of Mn in the human body is important. Excess manganese may have a neurotoxic effect. The intake of manganese with exhaust gases is insignificant, and does not lead to an increase in its content in biosubstrates. The main source for unprofessional contact is dust. The manganese content in the biosubstrates of the inhabitants of Ukraine is heterogeneous. In 10-19%, a reduced content is observed, in 5-7% - exceeded. Cases of sudden excess are associated with a violation of industrial safety rules (welders and other workers who perform their duties in the immediate vicinity of them). A decrease in manganese is observed in children and teenagers during active growth, the elderly, in burn patients and patients with gastrointestinal diseases.

Key words: *manganese, cellular transport, blood, urine, hair.*

Проведено аналіз сучасних даних щодо біохімічної ролі марганцю, джерел його надходження і механізмах клітинного транспорту. Вивчали вміст марганцю в біосередовищах людей (кров (94 зразка), сеча (53 зразка), волосся (293 зразка)), продуктів харчування, об'єктів навколишнього середовища атомно-емісійним методом. Показано, що марганець є кофактором декарбоксілази, гідролази і кіна-

зи, супероксиддисмутази, а також ферментів, що беруть участь в синтезі і метаболізмі нейромедіаторів. Нормальний (збалансований) вміст Mn в організмі людини має важливе значення. Надлишковий вміст марганцю може надавати нейротоксичну дію. Надходження марганцю з вихлопними газами незначно, і не призводить до зростання вмісту його в биосубстратах. Основним джерелом для непрофесійного контакту є пил. Вміст марганцю в биосубстратах жителів України різномірний. У 10-19% спостерігається зниження вмісту, у 5-7% - перевищення. Випадки різкого перевищення пов'язані з порушенням правил безпеки на виробництві (зварювальники та ін. працівники, які виконують свої обов'язки в безпосередній близькості від них). Зниження марганцю найчастіше спостерігається у дітей і підлітків під час активного росту, літніх людей, у опікових хворих і пацієнтів з захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: марганець, клітинний транспорт, кров, сеча, волосся.

Проведен анализ современных данных о биохимической роли марганца, источниках его поступления и механизмах клеточного транспорта. Изучали содержание марганца в биосредах людей (кровь (94 образца), моча (53 образца), волосы (293 образца)), продуктов питания, объектов окружающей среды атомно-эмиссионным методом. Показано, что марганец является кофактором декарбоксилазы, гидролазы и киназы, супероксиддисмутазы, а также ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме нейромедиаторов. Нормальное (сбалансированное) содержание Mn в организме человека имеет важное значение. Избыточное содержание марганца может оказывать нейротоксическое действие. Поступление марганца с выхлопными газами незначительно, и не приводит к росту содержания его в биосубстратах. Основным источником для непрофессионального контакта является пыль. Содержание марганца в биосубстратах жителей Украины разнородно. У 10-19 % наблюдается сниженное содержание, у 5-7% - превышенное. Случаи резкого превышения связаны с нарушением правил безопасности на производстве (сварщики и др. работники, выполняющие свои обязанности в непосредственной близости от них). Снижение марганца наблюдается у детей и подростков во время активного роста, пожилых людей, у ожоговых больных и пациентов с заболеваниями ЖКТ.

Ключевые слова: марганец, клеточный транспорт, кровь, моча, волосы.

Введение

В последние десятилетия в связи с запретом использования в качестве антидетонатора для топлива тетраэтилсвинца, крупнейшие производители бензина стали использовать для этих целей соединения марганца (циклопентадиенилтрикарбонилмарганец (ЦТМ) $C_5H_5Mn(CO)_3$ и метилциклопентадиенилтрикарбонилмарганец (МЦТМ) $CH_3C_5H_4Mn(CO)_3$) в качестве присадок к автомобильному топливу. Таким образом, в воздух густонаселенных городов автомобильный транспорт поставляет

значительное количество соединений марганца, который обычно не контролируется и не рассматривается как природный поллютант. По инерции экологические службы делают упор на контроль свинца в воздухе, в то время как при отсутствии производства, использующего свинец (а они есть лишь в нескольких крупных промышленных центрах Украины), гораздо более актуальным становится контроль выбросов соединений марганца.

С общетеоретических позиций особенно интересно рассмотреть

транспорт и обмен марганца, поскольку этот микроэлемент жизненно необходим в малых количествах и высокотоксичен при избыточном поступлении (и поглощении). Именно для этого элемента так важен баланс с эссенциальными элементами — железом, цинком, кальцием и даже медью, поскольку Mn транспортируется, в основном, с помощью транспортеров других эссенциальных металлов (железо, цинк, медь (в меньшей степени)). Особенностью регуляции поглощения и транспорта марганца является включение разных механизмов в зависимости от концентрации этого элемента во внеклеточном пространстве, потребности клеток в микроэlemente и степени обеспеченности клетки другими основными эссенциальными элементами.

Материалы и методы

Изучали содержание марганца в биосредах людей (кровь (94 образца), моча (53 образца), волосы (293 образца)), продуктов питания, объектов окружающей среды атомно-эмиссионным методом. Пробоподготовку и измерение содержания марганца проводили в соответствии с ГОСТ 30823-2002. Количественное измерение проводили на атомно-эмиссионном спектрометре ЭМАС-200 CCD (прибор был поверен в течение всего времени проведения исследований). В качестве разбавителя использовалась стандартная спектральная буферирующая смесь по ГОСТ 30823-2002. Количественное определение марганца в анализируемых объектах производилось на длине волны 280,108 нм. Сила тока в дуге 15 А, величина оптической щели прибора 0,2.

Содержание в природе и использование в промышленности

В земной коре содержание марганца достаточно высоко и составляет около 0,1 % по массе, причем в свободном виде он не встречается. В морской воде содержится около $1,0 \cdot 10^{-8}$ % мар-

ганца.

Марганец широко используется в металлургии, в процессе производства сталей и сплавов. Покрытия из марганца на металлических поверхностях обеспечивают их антикоррозионную защиту. Для нанесения тонких покрытий из марганца используют легко летучий и термически нестабильный биядерный декакарбонил $Mn_2(CO)_{10}$. Соединения марганца (карбонат, оксиды и другие) используют при производстве ферритных материалов, они служат катализаторами многих химических реакций, входят в состав микроудобрений.

Биологические функции и транспорт марганца

Марганец — микроэлемент, постоянно присутствующий в живых организмах. Этот переходной металл является эссенциальным и необходим для нормального роста и развития клеток, в то же время проявляет токсичность в высоких концентрациях. Содержание марганца в растениях составляет 10^{-4} - 10^{-2} %, в животных 10^{-3} - 10^{-5} %, некоторые растения (водяной орех, ряска, диатомовые водоросли) и животные (муравьи, устрицы, ряд ракообразных) способны концентрировать марганец. В организме среднего человека (масса тела 70 кг) содержится 12 мг марганца.

Марганец необходим животным и растениям для нормального роста и размножения. Обычно суточное поступление у взрослых составляет 2-9 мг/день, у детей до 10 лет — 0,3-2 мг/день. Из желудочно-кишечного тракта всасывается примерно 3-5 % Mn, поступающего преимущественно в виде Mn^{2+} (соли марганца) и Mn^{4+} (оксид MnO_2 и некоторые комплексные соединения). Недостаток и избыток марганца для человеческого организма вредны.

При отравлении соединениями марганца происходит поражение нервной системы, развивается так называемый марганцевый паркинсонизм.

ПДК в расчете на марганец для воздуха 0,03 мг/м³. Экспозиция марганцем происходит преимущественно пероральным путём в естественных условиях и ингаляционным — на производстве [1].

Марганец необходим для нормального протекания различных физиологических процессов, в том числе обмена аминокислот, липидов, белков и углеводов [2], и служит кофактором декрбоксилазы, гидролазы и киназы [3, 4]. Mn также играет существенную роль в функционировании иммунной системы, регуляции клеточной энергии, роста костной и соединительной ткани и свертывания крови [5]. В мозге Mn является важным кофактором для различных ферментов, в т.ч. супероксиддисмутазы [6], а также ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме нейромедиаторов [7]. Марганец был обнаружен в форме Mn²⁺, Mn³⁺ и Mn⁴⁺ в тканях животных и человека [8].

Функции марганца изучены недостаточно, несмотря на то, что он является важнейшим микроэлементом для человека и животных [9]. Это связано с низкой концентрацией марганца в живых тканях. Во многих тканях человека и животных концентрация марганца составляет менее 1 мкг/г сырой ткани [10].

На уровне организма марганец поглощается, в основном, в желудочно-кишечном тракте, но поглощение происходит также с помощью легких [11]. Учет именно этого пути поступления приобретает особую важность в больших городах с интенсивным движением автотранспорта.

Как правило, в биомолекулах марганец образует прочные комплексы с координационным числом 6 [12]. В результате в плазме и тканях он не существует в несвязанном виде [13]. При повышении уровня Mn выше определенного уровня (вероятно, в значительной мере индивидуального, определя-

емого генетическими и эпигенетическими особенностями белкового синтеза основных транспортеров металлов) он проявляет нейротоксическое действие. В литературе сложилось представление, что токсический эффект имеет место лишь при высоких уровнях Mn.

Последствия дефицита Mn в организме изучали по биохимическим и морфологическим изменениям у лабораторных животных. При этом нарушается синтез гиалуроновой кислоты, хондроитин-сульфата, гепарина и др. мукополисахаридов, необходимых для процессов роста, а также развития соединительной ткани, костей и хрящей [14]. Митохондриальная супероксиддисмутаза — известный марганецсодержащий фермент и существует повсеместно [15]. Глутаминсинтетаза — марганецсодержащие ферменты, обнаруженные только в глии в мозге [16].

Поскольку Mn²⁺ напоминает Mg²⁺ по некоторым физико-химическим свойствам, в ряде ферментов он может заменять магний в магний-зависимых ферментах.

В экспериментальных исследованиях на грызунах и обезьянах накоплен большой объем информации относительно абсорбции, биодоступности и распределения в тканях значительного числа соединений Mn с разной растворимостью и степенью окисления. Уровень Mn в органах, тканях и клетках экспериментальных животных относительно постоянен, т.к. его гомеостаз обеспечивается тонкими регуляторными механизмами, а также соотношением абсорбции и экскреции. Разработанные модели токсикокинетики отражают характер накопления его в мозге и могут служить основой гигиенического нормирования и оценки риска интоксикаций [17]. Тем не менее, многие аспекты физиологии и патологии марганца остаются недостаточно изученными и активно разрабатываются в разных

странах.

Сложность дифференцированной оценки марганцевых интоксикаций связана с поливалентностью его физиологических функций и клинической значимости наблюдаемых неврологических, нейропсихологических и нейроповеденческих изменений, поэтому надежных биомаркеров нейротоксических эффектов для низких и умеренных уровней воздействия Mn до сего времени не установлено. Поскольку в эксперименте показано, что уровень марганца в крови и мозге слабо коррелирует между собой (при разовой дозе 10 мг/кг 8 введений), возникла необходимость поиска другого периферического маркера. В качестве такого маркера предложен пролактин в крови, повышение уровня которого указывает на изменения в целостности дофаминергической системы [18]. Тем не менее, мы считаем, что уровень марганца в крови (так же, как и подавляющего большинства тяжелых металлов) очень лабильный показатель, который быстро снижается после острого воздействия. И скорость этого снижения определяется множеством сложозависимых параметров. Таким образом, без учета кинетики процессов межорганного переноса марганца некорректно судить о возможности использования содержания марганца в крови как маркера экспозиции. Этот вопрос требует дальнейшего исследования.

Основным органом-мишенью марганца является мозг, именно он максимально реагирует на избыток или недостаток поступления марганца.

Нейротоксичность Mn впервые наблюдалась как экстрапирамидальный синдром у шахтеров, подвергшихся воздействию высоких концентраций марганцевой руды [19]. Воздействие чрезмерного количества Mn вызывает целый ряд психических и двигательных нарушений [20]. В середине прошлого

века было установлено, что признаки поражения высокими дозами марганца включают постуральную нестабильность, колебания настроения и психиатрические изменения (например, депрессия, возбуждение, галлюцинации) [21], паркинсонизм, такие симптомы, как брадикинезия, ригидность, тремор, нарушения походки, постуральная нестабильность и дистония и/или атаксия [22], когнитивный дефицит, ухудшение памяти, снижение способности к обучению, снижение психической гибкости, снижение познавательной активности [23].

Интоксикация марганцем приводит к развитию заболевания, симптоматика которого подобна болезни Паркинсона (типичными являются экстрапирамидальные поражения с явлениями тремора, ригидности и гипокинезии) [24, 25]. Этот металл аномально сосредоточен в головном мозге, особенно в базальных ганглиях, у пациентов с неврологическими расстройствами, похожими на болезнь Паркинсона [26, 27].

Mn необходим в более высоких концентрациях для детей в связи с важной ролью в процессах развития мозга. Около 80 % Mn в плазме крови связано с b1-глобулином и альбумином и только небольшая фракция Mn связана с трансферрином (Tf). Таким образом, Mn^{3+} использует транспортную систему железа. Процесс связывания с трансферрином является время-зависимым. В этом комплексе Mn представлен исключительно трехвалентной формой. При нормальном содержании железа в плазме (0,9-2,8 мг/л), железосвязывающей способности (2,5-4 мг/л) и нормальной концентрации Tf (3 мг/мл) с двумя связывающими ионы металлов сайтами на молекулу ($M = 77000$), из которых только 30 % занято Fe^{3+} , Tf связывают 50 мкмоль/л Mn^{3+} . Рецепторы Tf присутствуют на поверхности церебральных капилляров, где и происхо-

дит его эндоцитоз. Детальные исследования зависимого от рецепторов эндоцитоза комплекса Tf-Mn были проведены на культуре клеток нейробластомы Suarez N, Eriksson H. [28]. Следует полагать, что для Mn^{2+} должны существовать дополнительные механизмы транспорта, поскольку плазма крови, несмотря на наличие в довольно больших концентрациях Fe^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} все же активно связывает Mn^{2+} . Процесс распределения Mn в тканях изучался с помощью меченого $^{54}MnCl_2$ на мутантных мышях с гипотрансферринемией [29]. У этих мышей с мутацией гена Tf уровень экспрессии Tf был менее 1 % от нормального уровня мышей дикого типа. ^{54}Mn накапливался в необычно высоких концентрациях в печени, тогда как его уровень в ЦНС не изменялся. Эти данные свидетельствуют не только о поражении других органов этим токсикантом, но и указывают на наличие не связанных с трансферрином механизмов транспорта марганца, особенно для поступления в мозг. Следует подчеркнуть, что в отличие от многих других ионов металлов Mn^{2+} не проявляет высокой аффинности ни к одному из известных эндогенных лигандов. В частности, у него нет тенденции к комплексообразованию с сульфгидрильными и аминными группами. Не удивительно поэтому, что его константы устойчивости для комплексов с эндогенными лигандами, такими как глицин, цистеин, рибофлавин, гуанозин являются близкими (lgK = 3, 4, 3, 3 соответственно). Близки и другие термодинамические параметры этих комплексов.

Комплекс Mn^{2+} с белком диссоциирует на липидной мембране, создавая достаточно устойчивое во времени содержание «свободного» марганца в плазме.

Распределение Tf рецепторов в ЦНС не полностью соответствует накоплению марганца, тем не менее, тала-

мические ядра, палладиум и черная субстанция содержат наивысшие концентрации Mn. В то же время даже в областях мозга с низким содержанием Tf-рецепторов уровень марганца и железа может быть значительным. Вероятно, эти области могут накапливать марганец путём аксонального транспорта. Например в области *nucleus accumbens* и *caudate-putamen* (где находится много рецепторов Tf) проходят эфферентные волокна к тем областям (см. выше), которые богаты марганцем.

Кинетика транспорта марганца в ЦНС изучена крайне недостаточно. Имеющиеся работы касаются в основном моделей на грызунах. Причем крысы являются далеко не лучшими моделями для изучения нейротоксичности марганца. Тем не менее, известные транспортные системы для марганца у грызунов и приматов не имеют принципиальных различий. В нормальных физиологических условиях Mn поступает в ЦНС преимущественно через эндотелий капилляров, тогда как при высоких концентрациях в плазме — через хориоидные сплетения. Mn накапливается в ольфакторной луковице, а также в коре, гипоталамусе, стриатуме и гиппокампе при трансназальном введении. При ингаляции Mn может всасываться по ольфакторным путям, однако точность определения механизмов абсорбции и важность отдельных путей поступления в мозг остается неопределенной.

Влияние длительного воздействия малых доз продуктов горения метилциклопентандиенила марганца, который применяется в США и Канаде в качестве антидетонатора вместо тетраэтилсвинца в топливе, привело к росту Mn в воздухе городов до 0,02 мкг/м³, а 10-летнее исследование в Монреале показало содержание на уровне 2,5 мкг/м³. Двигатели выбрасывают смесь фосфата и сульфата марганца, а также его тетраоксида Mn_3O_4 . Интратрахеальное,

внутрижелудочное и интраперитонеальное введение $MnCl_2$ и MnO_2 показало, что распределение иона металла происходит преимущественно в стриатуме, коре и мозжечке. Однако концентрации Mn были низкими. Более растворимый $MnCl_2$ накапливался быстрее в ЦНС и более значительно при ингаляции, чем при пероральном введении. Существенных различий между накоплением разных форм Mn не наблюдалось. При введении препаратов Mn мышам в течение 14 дней, 13 недель и 2 лет не наблюдали проявлений нейротоксичности даже при довольно высоких дозах Mn [30, 31].

Других данных по токсикокинетике фосфата, сульфата, тетраоксида марганца в ЦНС не найдено. С позиций вероятного длительного воздействия низких уровней марганца из продуктов горения и данных о его транспорте через гематоэнцефалический барьер можно сделать вывод о вовлечении в этот процесс разных механизмов:

- потенциально возможна диффузия или энергонезависимый пассивный процесс, регулируемый с участием переносчиков и наличием градиента за счёт электрохимического потенциала [32]
- активный энергозависимый транспорт [30]
- Tf-зависимый транспорт [30, 33]

Проведенные исследования показывают, что разные соли Mn транспортируются в разной степени и создают концентрации в разных отделах мозга. Тем не менее, конкретных данных по кинетике транспорта через ГЭБ нет.

Хотя далеко не все переходные металлы, эссенциальные для человека и животных, обладают известными функциями нейронной активности, марганец, как известно, необходим для развития и функционирования головного мозга [34]. Концентраций марганца в человеческом мозге выше, у взрослых

(около 0,25 мкг/г сырого веса), чем у детей в возрасте до одного года [35]. Дефицит марганца в рационе может повлиять на гомеостаз марганца в мозге, о чем свидетельствует появление судорог у крыс, лишенных марганца [36]. Вполне вероятно, что перемещения марганца связаны с нейронной активностью в мозге [37] и [38].

В обзоре [39] обобщены данные о транспорте и действии марганца в головном мозге, особенно в синапсах.

Двухвалентный Mn вероятно транспортируется в мозг через эндотелиальные клетки капилляров и клеток эпителия сосудистой оболочки через неопределенный транспортер (Т) (вероятно, DMT-1). Механизм секреции марганца этими клетками неизвестен. Трехвалентный марганец, который может связываться с трансферрином, вероятно, перемещается через гематоэнцефалический барьер мозга путём рецептор-опосредованного эндоцитоза через рецепторы трансферрина.

Возможно, металлотионеин также задействован в транспорте марганца. Японские ученые получили линию устойчивых к кадмию клеток от нокаутных по МТ мышей и показали, что уровень накопления марганца в них был также существенно снижен [40]. Единственным известным транспортером у млекопитающих, который одинаково включается в процесс клеточного накопления обоих металлов, является DMT-1 однако высоко афинная транспортная система Mn/Cd не идентична DMT-1, поскольку выявлены существенные различия в оптимальном pH и сродстве к субстратам. Это позволяет предположить наличие транспортеров Mn у млекопитающих, отличных от DMT-1. Для подтверждения этой гипотезы авторы исследовали подавление накопления Mn и Cd в клетках другими дивалентными металлами. При добавлении Co, Ni, Fe (II), Cu (II) никаких изменений не на-

блюдалось. Частичное ингибирование происходило при добавлении цинка [41]. Более того, если у DMT-1 оптимум pH 5,5, то максимальное накопление Mn и Cd в клетках отмечено при pH 7,4. Это также подтверждает наличие в фибробластах мыши другой транспортной системы Mn/Cd. Такой же эффект обнаружен у клеток HeLa, PC12, КАКО-2. Однако накопление Cd этими клетками ингибировалось вдвое, а Mn — в 5 раз, что свидетельствует о существовании системы транспорта Cd, независимой от Mn. Оптимальный высокоаффинный транспортер Mn и Cd при оптимуме pH 7,4 может не быть эффективным в дуоденуме. Гипотеза авторов была проверена на клетках немлекопитающих, что позволило углубить представления о работе систем транспорта Mn и их взаимосвязи с кадмием. Так у дрожжей обнаружена экспрессия гена SMF1, который причастен к мутациям митохондриально-синтезируемой пептидазы. Активность последней обеспечивает высокоактивный транспорт Mn в дрожжевые клетки. Разрушение гена SMF1 существенно снижает поступление Mn в клетки, а гиперэкспрессия — усиливает. Оказалось, что ген SMF1 является гомологом белков семейства Nramp у млекопитающих, в частности SMF1 является дополнительным ко-фактором экспрессии Nramp2 у млекопитающих (DMT-1), но не Nramp1 [42].

Экспрессия гена SMF1 негативно регулируется геном BSD2, подавление которого приводит к повышенному накоплению Mn в клетках, зависимых от SMF1. Подобные соотношения обнаружены у растений и бактерий, где нарушение экспрессии IRT1 при дефиците Fe²⁺ связано с одновременным ростом поглощения кадмия, марганца, кобальта и цинка.

Таким образом, в транспорте марганца важную роль играет несколько систем транспортеров. Характеристики

3 видов транспорта Mn и их механизмы подобны таковым при накоплении железа эритроидными клетками. Полагают, что оба металла транспортируются с помощью одинаковых механизмов:

1. Использование мембранного транспортера DMT1 [43] для Mn²⁺.
2. Трансферрин и трансферриновые рецепторы Mn³⁺. Накопление связанного с Tf Mn имеет место только в ретикулоцитах и зависит от регулируемого рецептором эндоцитоза Mn-Tf.
3. Высокоаффинный транспорт Mn²⁺ присущ только ретикулоцитам, активен при низкой ионной силе среды, например в изотоническом р-ре сахарозы и имеет Km 0,4 мкМ. Подавляется метаболическими ингибиторами и некоторыми ионами металлов.
4. Низкоаффинный транспорт Mn²⁺ происходит как в эритроцитах так и ретикулоцитах с примерной величиной Km 20 и 50 мкМ для указанных типов клеток соответственно. Уровень транспорта Mn²⁺ максимален в изотоническом растворе KCl, RbCl или CsCl и ингибируется NaCl, амилоридом, валиномицином, диэтилсильбестролом, и др. ингибиторами транспорта ионов. Направление транспорта Mn²⁺ реверсивно, и отвечает за его выведение из клеток.
5. Низкоаффинный транспорт, вероятно, происходит путём описанного ранее Na⁺/Mg²⁺ антипорта и может функционировать в процессе регуляции внутриклеточной концентрации Mn путём его выведения из клетки [44].

Применительно к красным клеткам крови ранее были описаны 2 механизма поступления Mn в клетку: путём пассивной диффузии [45] и путём Na⁺/Mg²⁺ антипорта [46]. В этих исследованиях использовали ионы Mn²⁺ и зрелые эрит-

роциты. Однако известно, что практически весь находящийся в плазме Mn связан с трансферрином в комплексе Mn^{3+} -Tf [47]. Возникает вопрос: может ли Mn^{2+} поглощаться клетками в виде иона, в первую очередь незрелыми клетками эритроидного ряда, которые имеют рецепторы Tf. Кроме того, если ответ положительный, то является ли этот механизм идентичным с таковым для железа. Поскольку Mn и Fe имеют много одинаковых физико-химических свойств и одинаково участвуют как минимум в одном трансмембранном процессе транспорта (кишечная абсорбция) [48], возникает вопрос могут ли свободные от Tf формы металлов транспортироваться в эритроидные клетки с использованием однотипных процессов.

Собственные результаты анализа обмена марганца у жителей Украины

Приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости контроля содержания марганца в доступных для анализа биосредах людей (кровь, моча, волосы). Действительно, практикующие врачи разных специальностей (кардиологи и врачи общей практики, аллергологи, эндокринологи, детские психиатры) проявляют интерес к содержанию марганца у пациентов как с подозрением на интоксикацию, так и с клиническими признаками дефицита марганца.

Примерно половина обследованных – практически здоровые люди, желающие проверить обеспеченность марганцем, с целью здорового долголетия. По направлениям врачей за последние 3 года нами проанализированы 427 биосубстратов (кровь 94 образца, моча 53 образца, волосы 293 образца). Заметим еще раз, что полученные нами данные не могут рассматриваться как среднепопуляционные значения, а лишь позволяют оценить тенденцию обеспеченности данным микроэлементом.

Данные статистической обработки содержания марганца у обследованных жителей Украины приведены в табл. 1.

Анализ данных, приведенных в табл. 1, показывает, что среднее значение для всех биосред превышает медианное, что говорит несимметричности распределения. Особенно наглядно это видно из рис. 1-3.

Условная норма выведения марганца с мочой достаточно узка 0,006-0,008 мг/л. Расширяя ее (с учетом в различии суточного диуреза) от 0,005 до 0,010 мг/л, мы видим, что в нее укладывается 58% обследованных. У 23% содержание марганца в моче снижено, у 19 % - превышено. У 3 человек (6%) содержание марганца в моче указывает на возможное отравление.

Как видно из рис. 2, Похожее распределение наблюдается в крови. Диапазон условной нормы содержания марганца в крови

значительно шире - 0,007-0,030 мг/л. В этот диапазон укладывается 72% полученных результатов. У 4% наблюдается выраженный дефицит, у 8 % -

Данные статистической обработки содержания марганца у обследованных жителей Украины

| Объект | Кровь, мг/л | Моча, мг/л | Волосы, мкг/г |
|--------------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| Количество обследованных | 94 | 53 | 293 |
| Условная норма | 0,007-0,030 | 0,006-0,008 | 0,3-3,0 |
| Среднее | 0,0252 | 0,0095 | 1,546 |
| Медиана | 0,0220 | 0,007 | 0,777 |
| Мин. | 0,0020 | 0,001 | 0,011 |
| Макс. | 0,0820 | 0,044 | 31,8 |
| 25% | 0,0151 | 0,005 | 0,386 |
| 75% | 0,0321 | 0,008 | 1,635 |
| 10% | 0,01 | 0,00268 | 0,207 |
| 90% | 0,0451 | 0,0197 | 2,979 |
| 95% | 0,0569 | 0,04196 | 13,412 |
| 99% | 0,0694 | 0,04298 | 16,999 |

Таблица 1

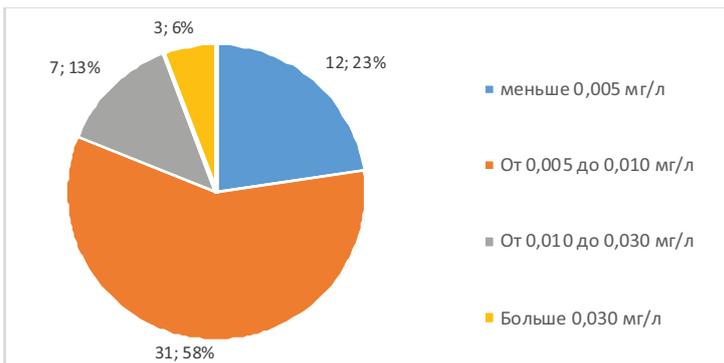


Рис. 1. Распределение содержания марганца в моче обследованных пациентов

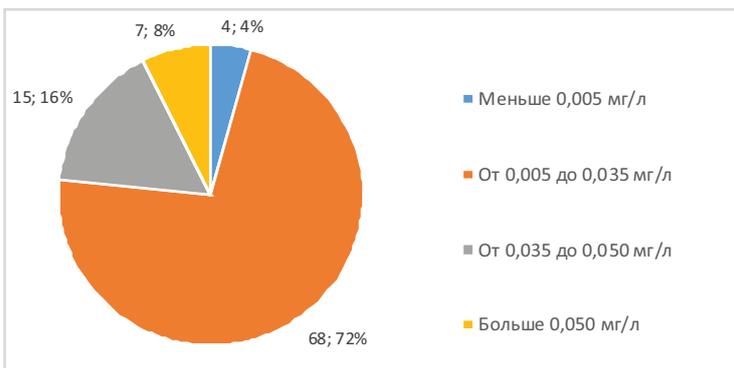


Рис. 2. Распределение содержания марганца в крови обследованных пациентов

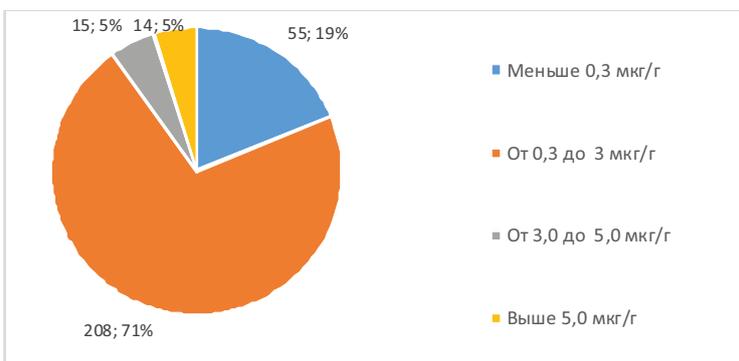


Рис. 3. Распределение содержания марганца в волосах обследованных пациентов

явно выраженное повышенное содержание, которое может быть следствием повышенной производственной экспозиции.

На содержание марганца в волосах обследовано максимальное количество пациентов. Диапазон условной нормы содержания марганца в волосах значительно шире – 0,3-3,0 мкг/г. Как видно из рис. 3, в этот диапазон укладывается 71% полученных результатов.

У 19 % наблюдается сниженное содержание, у 5 % - явно выраженное повышенное содержание, которое может быть следствием хронического воздействия в условиях производства.

Наши наблюдения показывают, что низкие содержания марганца в биосубстратах наблюдаются, в основном, у детей дошкольного и младшего школьного возраста, а также у людей старше 70 лет (впрочем, у нас недостаточно обследованных больных этой возрастной группы, и набор информации продолжается). Более высокое содержание (в основном в пределах нормы) наблюдается у жителей Днепропетровской области. Максимальное содержание – у лиц, связанных с обработкой металлов (резчики, сварщики). Сравнение по времени не показывает существенной разности в распределении концентраций в основных биосубстратах между 2000-2005 и 2015-2020 гг, что позволяет сделать

вывод о том, что выбросы марганца в атмосферу с выхлопными газами не внесли существенного вклада в экспозицию населения в целом. Основным источником поступления марганца с воздухом является, вероятно, пыль. Содержание марганца в грунтах в Одесской области составляет, по нашим данным, 400-1350 мг/кг. С пищей основное количество марганца поступает с крупами (по нашим данным в крупах содер-

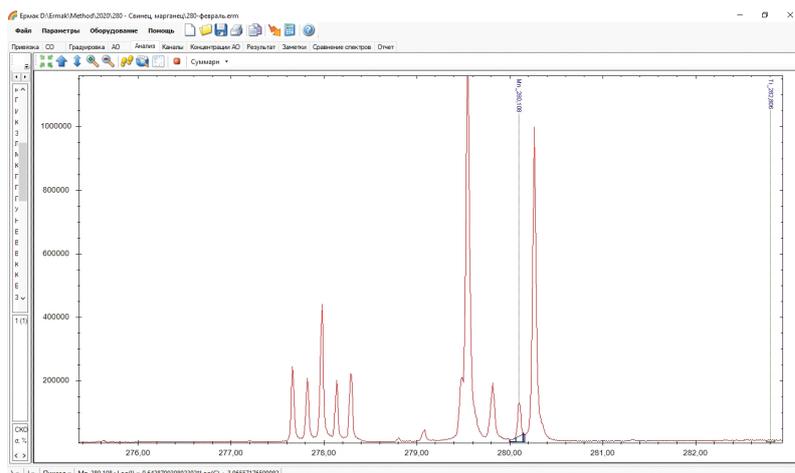


Рис. 5. Пример фрагмента атомно-эмиссионного спектра пшенично-спельтовой каши быстрого приготовления с выраженным пиком марганца

жится 5-25 мг/кг) и бобовыми (0,8-2,3 мг/кг). На рис. 4 для примера приведен фрагмент атомно-эмиссионного спектра пшенично-спельтовой каши быстрого приготовления. Содержание марганца в животной пище невелико.

Выводы

1. Нормальное (сбалансированное) содержание марганца в организме человека имеет важное значение для протекания биохимических процессов, поскольку он выступает кофактором декарбоксилазы, гидролазы и киназы, супероксиддисмутазы, а также ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме нейромедиаторов.
2. Избыточное содержание марганца может оказывать нейротоксическое действие.
3. Поступление марганца с выхлопными газами незначительно, и не приводит к росту содержания его в биосубстратах. Основным источником для непрофессионального контакта является пыль.
4. Содержание марганца в биосубстратах жителей Украины разнородно. У 10-19 % наблюдается сниженное содержание, у 5-7% - превышенное. Случаи резкого превышения связа-

ны с нарушением правил безопасности на производстве (сварщики и др. работники, выполняющие свои обязанности в непосредственной близости от них).

5. Снижение марганца наблюдается у детей и подростков во время активного роста, пожилых людей, у ожоговых больных и пациентов с заболеваниями ЖКТ.

References/Литература

1. Dose-effect relationships between manganese exposure and neurological, neuropsychological and pulmonary function in confined space bridge welders. / Bowler R.M., Roels H.A, Nakagawa S., [et al]. // *Occup Environ Med.* — 2007 — Vol. 64(3) — P. 167-177
2. Erikson KM, Syversen T, Aschner JL, Aschner M. Interactions between excessive manganese exposures and dietary iron-deficiency in neurodegeneration. *Environ Toxicol and Pharmacol.* — 2005 — 19 — P. 415-421.
3. C.L. Keen. Manganese. E. Frieden (Ed.), *Biochemical of the Essential Ultratrace Elements*, Plenum Press, New York (1984), pp. 89-132
4. F.C. Wedler Biological significance of manganese in mammalian systems., in: G.P. Ellis, D.K. Luscombe (Eds.), *Progress in Medicinal Chemistry*, Vol. 30 Elsevier, Amsterdam (1993), pp. 89-133
5. Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochem Int.* 2003;43:475-480.
6. Hurley LS, Keen CL. Manganese. In: Underwood E, Mertz W, editors. *Trace Elements in Human Health and Animal Nutrition*. Academic Press; New York: 1987. pp. 185-225.
7. Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Tran TT, Beard JL, Crinella FM, Lonnerdal B. Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow's milk formula, sow

- formula or soy formula with added manganese. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27:615–627.
8. Archibald FS, Tyree C. Manganese poisoning and the attack of trivalent manganese upon catecholamines. *Arch Biochem Biophys.* 1987;256:638–650.
 9. E.J. Underwood *Manganese Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, Academic Press, Orlando, FL (1971), pp. 177–207
 10. K. Sumino, K. Hayakawa, T. Shibata, S. Kitamura. Heavy metals in normal Japanese tissues. *Arch. Environ. Health*, 30 (1975), pp. 487–494.
 11. M. Aschner, J.L. Aschner Manganese neurotoxicity: cellular effects and blood–brain barrier transport *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 15 (1991), pp. 333–340
 12. Keen CL. Overview of manganese toxicity. In: Velazquez S, EPA Liaison, editor. *Proceedings of the Workshop on the Bioavailability and Oral Toxicity of Manganese*. US EPA, Environmental Criteria and Assessment Office; 1995. pp. 3–11.
 13. Cotzias GC, Horiuchi K, Fuenzalida S, Mena I. Chronic manganese poisoning: Clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture. *Neurology.* 1968;18:376–382.
 14. Keen C. Nutritional and toxicological aspects of manganese intakes: An overview. In: Mertz W, Abernathy CO, Olin SS, editors. *Risk assessment of essential elements*. Washington DC: ILSI Press; 1994. p. 221–35.
 15. R.A Weisiger, I. Fridovich. Mitochondrial superoxide dismutase. Site of synthesis and intramitochondrial localization. *J. Biol. Chem.*, 248 (1973), pp. 4793–4796
 16. M.D. Norenberg. The distribution of glutamine synthetase in the central nervous system. *J. Histochem. Cytochem.*, 27 (1979), pp. 469–475
 17. A. B. Santamaria, Manganese exposure, essentiality & toxicity. *Indian J Med Res* 128, October 2008, pp 484–500].
 18. Prolactin is a peripheral marker of manganese neurotoxicity./ Marreilha Dos Santos AP, Lopes Santos M, Batoriu MC, Aschner M. // *Brain Res.* 2011 Mar 25;1382:282–90.
 19. Mena I, Court J, Fuenzalida S, Papavasiliou PS, Cotzias GC. Modification of chronic manganese poisoning. Treatment with L-dopa or 5-OH tryptophane. *N Engl J Med.*1970;282:5–10.
 20. Stredrick DL, Stokes AH, Worst TH, Freeman WM, Johnson EA, Lash LH, Aschner M, Vrana KE. Manganese-induced cytotoxicity in dopamine-producing cells. *Neurotoxicology.*2004;25:543–553. .
 21. Mena I, Horiuchi K, Lopez G. Factors enhancing entrance of manganese into brain: iron deficiency and age. *J Nuc Med* 15:516 (1974).
 22. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease // *Neurology.* — 2005. — Т. 64. — №. 12. — С. 2021–2028.
 23. Aschner M, Gannon M. Manganese (Mn) transport across the blood-brain barrier: saturable and transferrin-dependent transport mechanisms. *Brain Res Bull* 33:345–349 (1994).
 24. Josephs K. A et al. Neurologic manifestations in welders with pallidal MRI T1 hyperintensity // *Neurology.* — 2005. — Т. 64. — №. 12. — С. 2033–2039.
 25. Dobson A W. Manganese neurotoxicity. // A W. Dobson, K. M. Erikson, Aschner M. *Ann N Y Acad Sci.* — 2004. — 1012:115–28
 26. M. Aschner Manganese neurotoxicity and oxidative damage J.R. Connor (Ed.), *Metal and Oxidative Damage in Neurological Disorders*, Plenum Press, New York (1997), pp. 77–93
 27. J. Ono, K. Harada, K. Sakurai, H. Tajiri, Y. Takagi, T. Nagai, T. Harada, A Nihei, A Okada Manganese deposition in the brain during long-term total parenteral nutrition *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 19 (1995), pp. 310–312
 28. Suarez N, Eriksson H. Receptor-mediated endocytosis of a manganese complex of transferrin into neuroblastoma (SHSY5Y) cells in culture. *J Neurochem* 61:127–131 (1993).
 29. Dickinson TK, Devenyi AG, Connor, JR. Distribution of injected iron 59 and manganese 54 in hypotransferrinemic. *J lab Clin Med* 128:270–278 (1996).
 30. Roels H, Meiers G, Delos M, Ortega I., Lauwerys R, Buchet JP, Lison D. Influence of the route of administration and the chemical form (MnCl₂, MnO₂) on the absorption and cerebral distribution of

- manganese in rats. Arch Toxicol 71:223-230 (1997).
31. Patel AB, Pandya AA Effects of chronic manganese toxicity on tissue levels and urinary excretion of nicotinamide nucleotides in rats. Human Exp Toxicol 13:307-309 (1994).
32. Rabin O, Hegedus L, Bourre JM, Smith QR. Rapid brain uptake of manganese (II) across the blood-brain barrier. J Neurochem — 61:509-517 (1993).
33. Aschner M, Gannon M. Manganese (Mn) transport across the blood-brain barrier: saturable and transferrin-dependent transport mechanisms. Brain Res Bull 33:345-349 (1994).
34. J.R. Prohaska Function of trace elements in brain metabolism. Physiol. Rev., 67 (1987), pp. 858–901
35. W.R. Markesbery, W.D. Ehmann, M. Alauddin, T.I.M. Hossain. Brain trace element concentrations in aging. Neurobiol. Aging, 5 (1984), pp. 19–28
36. L.S. Hurley, D.E. Woolley, F. Rosenthal, P.S. Timiras. Influence of manganese on susceptibility of rats to convulsions. Am. J. Physiol., 204 (1963), pp. 493–496
37. G.F. Carl, J.W. Critchfield, J.L. Thompson, G.L. Holmes, B.B. Gallagher, C.L. Keen. Genetically epilepsy-prone rats are characterized by altered tissue trace element concentrations. Epilepsia, 31 (1990), pp. 247–252
38. F.C. Wedler. Biological significance of manganese in mammalian systems.,in: G.P. Ellis, D.K. Luscombe (Eds.), Progress in Medicinal Chemistry, Vol. 30Elsevier, Amsterdam (1993), pp. 89–133
39. Manganese action in brain function. Atsushi Takeda Brain Research Reviews. Volume 41, Issue 1, January 2003, Pages 79–87
40. Cellular Cadmium Uptake Mediated by the Transport System for Manganese / Seiichiro Himeno, Takahiro Yanagiya, Shuichi Enomoto, Yukihiro Kondo And Nobumasa Imura //The Tohoku Journal of Experimental Medicine Vol. 196 (2002), No. 1 43-50
41. Yanagiya T., Imura N., Enomoto S., Kondo Y. & Himeno S. (2000) Suppression of a high-affinity transport system for manganese in cadmium-resistant metallothionein-null cells. J. Pharm. Exp. Therap., 292, 1080-1086.
42. Pinner, E., Gruenheid, S., Raymond, M. & Gros, P. (1997) Functional complementation of the yeast divalent cation transporter family SMF by NRAMP2, a member of the mammalian natural resistance-associated macrophage protein family. J. Biol. Chem., 272, 28933-28938.
43. Gunshin, H., Mackenzie, B., Berger, U.V., Gunshin, Y., Romero, M.F., Boron, W.F., Nussberger, S., Gollan, J.L. & Hediger, M.A (1997) Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature, 388, 482-488.
44. Mechanisms of manganese transport in rabbit erythroid cells. A C Chua, L M Stonell, D L Savigni, and E H Morgan, J Physiol. 1996 May 15; 493(Pt 1): 99–112.
45. Weed, R. I. & Rothstein, A (1960). The uptake of divalent manganese ion by mature normal human red blood cells. Journal of Physiology 44, 301-314.
46. Gunther, T. (1993). Mechanisms and regulation of Mg²⁺ efflux and Mg²⁺ influx. Mineral and Electrolyte Metabolism 19, 259-265.
47. Davidsson, L., Lonnerdal, B., Sandstrom, B., Kunz, C. & Keen, C. L. (1989). Identification of transferrin as the major plasma carrier protein for manganese introduced orally or intravenously or after in vitro addition in the rat. Journal of Nutrition 119, 1461-1464..
48. Rossander-Hulten, L., Brunne, M., Sandstrom, B., Lonnerdal, B. & Hallberg, L. (1991). Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. American Journal of Clinical Nutrition 54, 152-156.

*Впервые поступила в редакцию 05.01.2020 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*