

ОГЛЯДИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616:54/148
DOI 10.11603/2415-8798.2016.3.6956

©М. П. Федчишин, М. М. Корда

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

ТОКСИЧНІ ЕФЕКТИ МАРГАНЦЮ

ТОКСИЧНІ ЕФЕКТИ МАРГАНЦЮ – Манганець – есенційний мікроелемент, необхідний для кровотворення, а також нормального функціонування головного мозку, гормональної та репродуктивної системи, генетичного апарату та антиоксидантної системи клітини. В цій статті проаналізовано дані наукових публікацій та інтернет-ресурсів, що стосуються актуальних питань молекулярної біології, медицини, фізіології та токсикології марганцю. Окреслено проблематику впливу високих доз мангану на людський організм. Описано негативні ефекти, які виникають в організмі людини при його надлишку.

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАРГАНЦА – Манганець – есенціальний мікроелемент, необхідний для кровообрання, а також нормального функціонування головного мозку, гормональної та репродуктивної системи, генетичного апарату та антиоксидантної системи клітини. В цій статті проаналізовані дані наукових публікацій та інтернет-ресурсів, що стосуються актуальних питань молекулярної біології, медицини, фізіології та токсикології марганцю. Окреслено проблематику впливу високих доз марганцю на людський організм. Описано негативні ефекти, які виникають в організмі людини при його надлишку.

TOXIC EFFECTS OF MANGANESE – Manganese is a vital trace element, that is necessary for blood formation and correct functioning of the brain, hormonal and reproductive system, genetic apparatus and antioxidant system of cells. This article analyzes the data of scientific publications and online resources relating to current issues of molecular biology, medicine, physiology and toxicology of manganese. The problem of high doses of manganese exposure to the human body was highlighted. The negative effects that occur in the body in the excess of manganese was described.

Ключові слова: манганець; токсичність; манганізм; нейродегенеративні порушення; ідіопатична хвороба Паркінсона.

Ключевые слова: манганець; токсичность; манганизм; нейродегенеративные нарушения; идиопатическая болезнь Паркинсона.

Key words: manganese; toxicity; manganism; neurodegenerative disorders; idiopathic Parkinson's disease.

Біологічна роль марганцю

Манганець – це мікроелемент, безумовно необхідний для нормального функціонування людського організму. В організмі дорослої людини міститься в середньому 12 мг марганцю. Добова потреба складає 0,2–0,3 мг/кг маси тіла для дитячого організму та 0,1 мг/кг для дорослого в день. Манганець необхідний для нормального засвоєння вітаміну В₁ (тіаміну) та функціонування вітаміну К. Манганець також бере участь в обміні аскоробінової кислоти [2]. Доведена його біологічна роль в енергетичному обміні, процесах формування та росту кісток, кровотворення та згортання крові. Роль марганцю в макромолекулярному обміні важко переоцінити – він бере участь в імунній відповіді, підтриманні гомеостазу глюкози, аденозинтрифосфату [21]. В біологічних системах манган зазвичай присутній у вигляді катіону Mn²⁺ або його комплексних сполук з амінокислотами, білками та нуклеїновими кислотами [1].

Манган всмоктується у кров в основному в тонкій кишці, тоді з кровотоком потрапляє до печінки та інших органів. Виділення марганцю відбувається в складі сечі, жовчі, молока (у самок) та еякуляту (самців) [3].

Основними місцями локалізації марганцю є кістки (43 %) [6], печінка, нирки, гіпофіз та підшлункова залоза [13]. Манганець життєво важливий для функціонування головного мозку; для нього характерний гетерогенний розподіл [5]. Найвища концентрація марганцю в білій кулі, хвостатому ядрі та шкаралупі; менша кількість марганцю у ділянках кори [4, 26]. Багатими на манганець є клітини із великою кількістю мітохондрій та меланіну.

Найважливіші функції марганцю в людському організмі – регуляція секреції гормонів, зокрема підсилення продукції інсуліну, забезпечення функціонування нервової системи, участь в метаболізмі жирів та вуглеводів. Манганець регулює репродуктивну діяльність, сприятливо впливає на сполучну, кісткову та м'язову тканини, необхідний для формування шкірного пігменту, а також сприяє регенеративним процесам, підсилюючи дію кровотворних ферментів [1].

Манганець виступає кофактором для низки ферментів: аргінази, фосфатази, холінестерази, піруваткарбоксілази, Mn²⁺-залежної супероксиддисмутази. Манган володіє ліпотропними властивостями, стимулюючи синтез жирних кислот та холестерину [24].

Манган – мікроелемент, що бере активну участь у тканинному диханні та окисно-відновних процесах, зокрема регулює баланс Fe²⁺ ↔ Fe³⁺. Оскільки манганець впливає на активність ферментів антиоксидантної системи, порушення вмісту марганцю може викликати оксидативний стрес [2]. Манганець необхідний для енергетичного обміну, входячи до складу комплексних йонів [MnATФ]²⁻ [1]. Ще однією важливою функцією мангану (зокрема у вигляді Mn²⁺) є стабілізація структури нуклеїнових кислот [5].

Токсичність марганцю

Давно відомо, що високі дози марганцю мають нейротоксичний ефект. Джон Купер (1937 рік) був першим, хто опублікував у науковій літературі відомості про дозозалежний негативний вплив марганцю. Серед симптомів згадувалася м'язова слабкість, тремор кінцівок, парестезія, зниження пам'яті, посилене слиновиділення, шепуча мова та згорбленість в робітників, які працювали на дробильних установках марганцевих руд у Франції. Цю хворобу Купер назвав “симптомом марганцевої дробарки” (symptoms “manganese crusher's disease”), перейменовану згодом в манганізм. Таким чином було встановлено, що хронічне вдихання високих доз марганцю індукує нейродегенеративне паркінсоноподібне порушення, що характеризується аномаліями центральної нервової системи та нервово-психологічними порушеннями [14].

Манганець в основному накопичується в клітинах та міжклітинних елементах. Саме тому в крові концентрація марганцю не завжди точно відображає концентрацію в тканині-мішені, особливо в головному мозку. Така розбіжність між концентраціями марганцю означає, що кров

є поганим біомаркером токсичності марганцю за різних умов [12]. Для групових порівнянь дослідження вмісту марганцю в крові має деяку цінність, однак висока мінливість середніх значень робить його нечутливим для розрізнення особин популяції.

Введення марганцю змінює гомеостаз йонів Fe. Відношення Mn/Fe (так званий показник MIR) у плазмі або еритроцитах відображає не тільки усталені концентрації йонів у піддослідних, а й біологічну реакцію (змінений гомеостаз йонів Fe) у відповідь на вплив високих доз марганцю [19, 27].

Найбільш чутливим органом до дії високих доз марганцю є головний мозок. Встановлено, що за дії високих доз марганцю в організмі людини виникає цілий спектр нейроповедінкових та нейрофізіологічних ефектів, у тому числі субклінічні та клінічні симптоми, пов'язані з токсичністю марганцю [32]. Крім того, низка дослідників повідомляє про несприятливі гематологічні, ендокринні та репродуктивні (у чоловіків) ефекти високих доз марганцю [14, 27, 28].

На сьогодні достеменно відомо, що отруєння марганцем індукує неврологічний синдром, схожий до ідіопатичної хвороби Паркінсона. Однак є відомості, що при високих концентраціях марганцю пошкоджуються інші ділянки мозку, ніж при паркінсонізмі [34] і механізм виникнення цих двох нейродегенеративних порушень суттєво відрізняється.

Схожість між клінічними проявами хвороби Паркінсона та манганізму полягає в узагальненій брадикінезії та ригідності м'язів, а відмінності включають тремор меншої частоти та амплітуди, частішу симетричну дистонію, характерну "півнячу ходу" при манганізмі [17]. Подібність між двома розладами можна частково пояснити тим фактом, що базальні ганглії, які ушкоджені при паркінсонізмі, здатні акумулювати при отруєнні більше марганцю, ніж інші ділянки головного мозку [21]. Власне хвороба Паркінсона перш за все пов'язана з втратою дофамінергічних нейронів у чорній субстанції, що індукує надмірну активацію хвостатого ядра і шкаралупи та, ймовірно, викликає безперервне надходження сигналів збудження до кортико-спинальної рухової системи [25]. Разом з тим, отруєння марганцем зазвичай асоційоване зі структурними порушеннями, а також порушеннями передачі імпульсів у білій кулі, смугастому тілі та чорній субстанції [31].

Першим кроком у розумінні нейротоксичної ролі марганцю є визначення умов впливу, які призводять до підвищення концентрації металу в межах центральної нервової системи [31]. Однак більшість тваринних моделей недостатньо точні для оцінки неврологічних ефектів, які спостерігаються в людському організмі, що ускладнює дослідження механізмів "доза-ефект" [8]. Було здійснено низку систематичних спроб вивчити вплив марганцю на поведінку з використанням тваринних моделей, і більшість досліджень була зосереджена на оцінці власне нейротоксичних ефектів [30]. Клінічні неврологічні ефекти, що спостерігаються при отруєнні марганцем, досліджуються на приматах [33]. Однак часто в таких дослідженнях для чітко вираженого ефекту використовують надвисокі дози марганцю, що ускладнює екстраполяцію результатів на людину [31].

Досліджено декілька механізмів реалізації токсичної дії марганцю на клітинному рівні. Найвагомішими серед них є порушення мітохондрійного дихання, виникнення оксидативного стресу, порушення роботи дофамінергічного, глутаматергічного та ГАМК-ергічного синапсів [12].

Відомо, що Mn²⁺ використовує уніпортер кальцію для надходження в мітохондрії. У мітохондріях велика частина марганцю зв'язана з внутрішньою мітохондрійною мембраною або матричними білками [23]. Це дозволяє марганцю безпосередньо взаємодіяти з білками, що

беруть участь в окисному фосфорилуванні. У досліджах *in vitro* було показано здатність марганцю пригнічувати синтез АТФ [24], зокрема шляхом пригнічення функції F1АТФ-ази [23], а при вищих концентраціях – пригнічуючи функціонування мітохондрійного комплексу I. Тривалентний марганець сильніше інгібує мітохондрійний комплекс I та ефективніше окиснює внутрішньоклітинні субстрати типу дофаміну [26]. Однак власне двовалентний марганець краще засвоюється і більше накопичується в тканинах [24]. Також описана можлива роль марганцю у пригніченні АТФ-залежних кальцієвих хвиль в астроцитах [29].

Генерація активних форм кисню тісно пов'язана із мітохондрійною діяльністю. Існує низка доказів, що підтверджує роль активних форм кисню в розвитку магнійіндукованої нейротоксичності [8, 12, 21]. Наприклад, у щурів, які протягом 7 днів через шлунковий зонд отримували марганець, у смугастому тілі зафіксовано збільшення концентрації аскорбінової кислоти та відновленого глутатіону, а це, як відомо, є маркером підвищеної продукції активних форм кисню. Внутрішньоклітинні наслідки Mn-індукованого оксидативного стресу стають зрозумілішими при дослідженні механізмів нейротоксичності. Дослідження показали, що в дофамінергічних клітинах марганець сприяє апоптозу за допомогою каспаз-3-залежної активації протеїнази С-дельта; таким чином, марганець опосередкована нейротоксичність в основному реалізується через активацію окиснювального стресу та апоптозу [37].

Низка провідних наукових груп намагалася дослідити механізми порушень моторної функції, схожих до ідіопатичної хвороби Паркінсона. Однак оскільки в осіб із манганізмом часто присутні рухові симптоми, такі, як кінетичний тремор та дистонія, які зазвичай не пов'язані з паркінсонізмом, а також немає реакції на леводопу, вважається, що марганецьіндукована нейротоксичність включає патологічні механізми, відмінні від тих, що реалізуються при хворобі Паркінсона [18]. Наявні дані аутопсії людини показують, що при манганізмі не спостерігається деградація смугастого тіла та чорної субстанції, однак під впливом марганцю спостерігається дисфункція дофамінових нейронів [36].

Існує думка, що надлишок марганцю здатний порушувати регуляцію збудження глутаматергічного синапсу. Було зареєстровано підвищення рівня глутамату в мозку гризунів за введення марганцю [35]. Однак при введенні різних доз марганцю (а також використання різних способів введення) можна спостерігати як підвищення рівня глутамату в одних ділянках (лобова кора), так і зниження в інших (біла куля) [38].

Загалом, слід відмітити, що особливо чутливими до дії високих доз марганцю є гліальні клітини.

ВИСНОВКИ 1. Марганець є життєво важливим мікроелементом, який виконує багато функцій на макромолекулярному рівні, а також безумовно необхідний для підтримання гомеостазу.

2. Надлишок марганцю має чітко виражену токсичність. За інтоксикації марганцем негативні зміни спостерігаються у нервовій, імунній, гормональній системах; є порушення метаболізму вуглеводів, жирів та гомеостазу. За дії високих доз марганцю спостерігається гепатотоксичність та розвивається оксидативний стрес.

3. Проблема токсичності марганцю у вигляді йонів та наночастинок є гострою та потребує більш детальнішого вивчення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бесплекоева Э. Д. Биологическая роль соединений марганца / Э. Д. Бесплекоева, О. В. Неелова // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 222.

2. Доманова А. А. Біологічна роль марганцю в організмі людини і тварин : курсова робота / А. А. Доманова // Чернігівський державний педагогічний університет імені Т. Г. Шевченка, кафедра ботаніки, зоології та охорони природи. – Чернігів, 2008.
3. Мазурина Д. Л. Негативные эффекты марганца при хроническом поступлении в организм с питьевой водой / Д. Л. Мазурина // Экология человека. – 2015. – № 3. – С. 25–31.
4. Мазурина Д. Л. Оценка баланса нейромедиаторов центральной нервной системы у детей с повышенным содержанием марганца в крови / Д. Л. Мазурина // Вестник Пермского университета. – 2014. – № 3. – С. 39–42.
5. Тменова А. О. Биологическая роль марганца и его соединений / А. О. Тменова, Л. М. Кубалова // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 7–2. – С. 92.
6. Влияние марганца на костный метаболизм у детей, проживающих в условиях воздействия химических факторов среды обитания / О. Ю. Устинова, Н. В. Зайцева, И. А. Пермьяков [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9 – С. 314–317.
7. Aschner J. Nutritional aspects of manganese homeostasis / J. Aschner, M. Aschner // *Mol. Aspects Med.* – 2005. – Vol. 26. – P. 353–362.
8. Aschner M. Manganese dosimetry: species differences and implications for neurotoxicity / M. Aschner, K. Erikson, D. Dorman // *Crit. Review Toxicol.* – 2005 – Vol. 35 – P. 1–32.
9. Auffan M. Chemical stability of metallic nanoparticles: A parameter controlling their potential cellular toxicity in vitro / M. Auffan, J. Rose, M. R. Wiesner, J.-Y. Bottero // *Environmental Pollution* – 2009 – Vol. 157 – P. 1127–1133.
10. Babadi V. Y. The Toxic Effect of Manganese on the Acetylcholinesterase Activity in Rat Brains / V. Y. Babadi, L. Sadeghi, K. Shirani [et al.] // *Journal of Toxicology.* – 2014. – Vol. 2014.
11. Beacha R. S. Zinc, Copper, and Manganese in immune function and experimental oncogenesis / R. S. Beacha, M. E. Gershwin, L. S. Hurley // *Nutrition and Cancer* – 2006 – Vol. 3, Issue 3 – P. 172–191.
12. Blecharz-Klin K. Effect of intranasal manganese administration on neurotransmission and spatial learning in rats / K. Blecharz-Klin, A. Piechal, I. Joniec-Maciejak [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology.* – 2012. – Vol. 265 – №.1 – P. 1–9.
13. Manganese cumulative exposure and symptoms: a follow-up study of alloy workers / M. Bouchard, D. Mergler, M. Baldwin, M. Panisset // *NeuroToxicology* – 2008 – Vol. 29(4) – P. 577–583.
14. Bowler R. M. Dose-effect relations between manganese exposure and neurological, neuropsychological and pulmonary function in confined space bridge welders / R. M. Bowler, H. A. Roels, S. Nakagawa [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2007 – Vol. 64 – P. 167–177.
15. Bowler R. M. Environmental exposure to manganese in air: Associations with tremor and motor function / R. M. Bowler, C. L. Bessler, V. V. Gocheva // *Sci. Total. Environ.* – 2015 – № 541. – P. 646–654.
16. Role of manganese in neurodegenerative diseases: invited review / A. B. Bowman, G. F. Kwakye, E. H. Hernández, M. Aschner // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* – 2011 – Vol. 25 – P. 191–203.
17. Calne D. B. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences / D. B. Calne, N. S. Chu, C. C. Huang [et al.] // *Neurology* – 1995 – Vol. 44 – P.1583–1586.
18. Cersosimo M. G. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism / M. G. Cersosimo, W. C. Koller // *Neurotoxicology* – 2006 – Vol. 27 – P. 340–346.
19. Crossgrove J. Manganese toxicity upon overexposure / J. Crossgrove, W. Zheng // *NMR in Biomedicine.* – 2005 – Vol. 17 – № 8. – P. 544–553.
20. Deskin R. The effect of chronic manganese administration on some neurochemical and physiological variables in neonatal rats / R. Deskin, S. Bursian, F. Edens // *Gen. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 12. – P. 279–280.
21. Dobson A.W. Manganese neurotoxicity / A. W. Dobson, K. M. Erikson, M. Aschner // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2004 – Vol. 1012. – P. 115–128.
22. Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate / K. M. Erikson, K. Thompson, J. Aschner, M. Aschner // *Pharmacology and Therapeutics* – 2007. – Vol. 113 – № 2 – P. 369–377.
23. Gavin C. E. Manganese and calcium transport in mitochondria: implications for manganese toxicity / C. E. Gavin, K. K. Gunter, T. E. Gunter // *Neurotoxicology.* – 1999. – Vol. 20 – P. 445–453.
24. Speciation of manganese in cells and mitochondria: a search for the proximal cause of manganese neurotoxicity / T. Gunter, C. Gavin, M. Aschner, K. Gunter // *NeuroToxicology.* – 2006. – Vol. 27(5) – P. 765–776.
25. Guyton A. Textbook of medical physiology / A. Guyton, J. Hall // Philadelphia: W. B. Saunders Company. – 1996. – P. 72.
26. Hamai D. Oxidative basis of manganese neurotoxicity / D. Hamai, S. Bondy // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1012. – P. 129–141.
27. Huang Y. L. In vitro effects of metal ions (Fe²⁺, Mn²⁺, Pb²⁺) on sperm motility and lipid peroxidation in human semen / Y. L. Huang, W. C. Tseng, T. H. Lin // *J. Toxicol. Environ. Health* – 2001 – Vol. 62 – P. 259–267.
28. Effect of manganese exposure on the neuroendocrine system in welders / E. A. Kim, H. K. Cheong, K. D. Joo [et al.] // *Neurotoxicology* – 2007 – Vol. 28 – P. 263–269.
29. Manganese-induced neurotoxicity: the role of astroglial-derived nitric oxide in striatal interneuron degeneration / X. Liu, K. A. Sullivan, J. E. Madl [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2006. – Vol. 91 – P. 521–531.
30. McMillan D. E. A brief history of the neurobehavioral toxicity of manganese: Some unanswered questions / D. E. McMillan // *Neurotoxicology.* – 1999. – Vol. 20 – P. 499–507.
31. Menezes-Filho J. A. Manganese exposure and the neuropsychological effect on children and adolescents [a review] / J. A. Menezes-Filho, M. Bouchard, P. N. Sarcinelli, J. C. Moreira // *US National Library of Medicine.* – 2009.
32. Mergler D. Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: Results from a community based study / D. Mergler, M. Baldwin, S. Belanger [et al.] // *Neurotoxicology.* – 1999. – Vol. 20. – P. 327–342.
33. Newland M. C. Animal models of manganese's neurotoxicity / M. C. Newland // *Neurotoxicology.* – 1999. – Vol. 20. – P. 415–432.
34. Olanow C. W. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease / C. W. Olanow // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1012. – P. 209–223.
35. Reaney S. H. Brain accumulation and toxicity of Mn(II) and Mn(III) exposures / S. H. Reaney, G. Bench, D. R. Smith // *Toxicol. Sci.* – 2006 – Vol. 93 – P. 114–124.
36. Protective effects of dietary fibre against manganese-induced neurobehavioral aberrations in rats / X. Q. Shi, W. Yan, K. Y. Wang // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* – 2012 – Vol. 63(3). – P. 263–270.
37. A novel enhancement assay for immunochromatographic test strips using gold nanoparticles / R. Tanaka, T. Yuhi, N. Nagatani [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2006. – Vol. 385(8). – P. 1414–1420.
38. Zwingmann C. Nmr spectroscopic analysis of regional brain energy metabolism in manganese neurotoxicity / C. Zwingmann, D. Leibfritz, A. S. Hazell // *Glia.* – 2007. – Vol. 55. – P. 1610–1617.

Отримано 14.07.16