

ВЛИЯНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МАРГАНЦА НА МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН КРЫС ЛИНИИ WISTAR

Казакова Т.В.,
Маршинская О.В.,
Нотова С.В.

ФГБНУ «Федеральный научный центр
биологических систем и агротехнологий
Российской академии наук»
(460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Казакова Татьяна Витальевна,
e-mail: vaisvais13@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Наличие повышенных концентраций марганца в почвах, на водозаборах питьевого и хозяйственно-бытового назначения в ряде субъектов Российской Федерации свидетельствует о хроническом влиянии данного металла на все слои населения. Усугубляет данное положение нарушение принципов оптимального питания, что приводит к изменению усвоения микронутриентов организмом. В связи с этим особое значение приобретает изучение элементного статуса организма на фоне воздействия марганца.

Цель исследования. Изучить эффекты субхронического воздействия марганца на минеральный статус крыс линии Wistar.

Материалы и методы. Для проведения исследования было отобрано 20 половозрелых крыс, из которых были сформированы две группы – контрольная ($n = 10$) и опытная ($n = 10$). Животные контрольной группы получали общий рацион, животные опытной группы – рацион с дополнительным введением сульфата марганца в дозе 1433 мг/кг в течение 28 дней. По окончании подготовительного периода осуществлялся забор крови и головного мозга для определения содержания химических элементов методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и металл-лигандных форм марганца методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой.

Результаты. Установлено, что субхроническое пероральное воздействие марганца приводит к повышению содержания данного микроэлемента в сыворотке крови, снижению уровня кальция, калия, магния, железа и меди. В коре головного мозга повышается уровень марганца, свинца, ртути и стронция на фоне снижения железа и йода. Повышение валового содержания марганца в сыворотке крови приводит к перегрузке основных высокомолекулярных носителей и инициирует образование низкомолекулярных форм марганца.

Заключение. Субхроническое пероральное воздействие марганца приводит к кумуляции данного микроэлемента в организме животных и развитию дисбаланса ряда макро- и микроэлементов.

Ключевые слова: минеральный обмен, марганец, микроэлементы, анализ содержания химических форм элементов, токсичность

Статья поступила: 24.03.2023
Статья принята: 11.01.2024
Статья опубликована: 26.03.2024

Для цитирования: Казакова Т.В., Маршинская О.В., Нотова С.В. Влияние субхронического воздействия марганца на минеральный обмен крыс линии Wistar. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 214-221. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.21

EFFECT OF SUBCHRONIC EXPOSURE TO MANGANESE ON MINERAL METABOLISM IN WISTAR RATS

Kazakova T.V.,
Marshinskaia O.V.,
Notova S.V.

Federal Research Centre of Biological
Systems and Agrotechnologies
of the Russian Academy of Sciences
(9 Yanvarya str. 29, Orenburg 460000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana V. Kazakova,
e-mail: vaisvais13@mail.ru

ABSTRACT

Background. The presence of increased manganese concentrations in soils and water intakes areas for drinking and household purposes in a number of the Russian Federation subjects indicates the chronic influence of this metal on all segments of the population. This situation is aggravated by violation of the optimal nutrition principles, which leads to changes in the organism absorption of micronutrients. In this regard, the study of the elemental status of an organism against the background of manganese exposure is of particular importance.

The aim. To study the effects of subchronic exposure to manganese on the mineral status of Wistar rats.

Materials and methods. To conduct the study, 20 mature rats were selected, from which two groups were formed – control ($n = 10$) and experimental ($n = 10$). Animals in the control group received a general diet, animals in the experimental group received a diet with additional administration of manganese sulfate at a dose of 1433 mg/kg for 28 days. At the end of the preparatory period, blood and brain samples were taken to determine the content of chemical elements using inductively coupled plasma mass spectrometry and of metal-ligand manganese forms using high-performance liquid chromatography combined with inductively coupled plasma mass spectrometry.

Results. It has been established that subchronic oral exposure to manganese leads to an increase in the content of this microelement in the blood serum and to a decrease in the levels of calcium, potassium, magnesium, iron and copper. In the cerebral cortex, the level of manganese, lead, mercury and strontium increases against the background of a decrease in iron and iodine levels. An increase in the gross content of manganese in blood serum leads to an overload of the main high-molecular carriers and initiates the formation of low-molecular forms of manganese.

Conclusion. Subchronic oral exposure to manganese leads to the accumulation of this microelement in the body of animals and to the development of an imbalance of a number of macro- and microelements.

Keywords: mineral metabolism, manganese, microelements, analysis of the content of chemical forms of elements, toxicity

Received: 24.03.2023
Accepted: 11.01.2024
Published: 26.03.2024

For citation: Kazakova T.V., Marshinskaia O.V., Notova S.V. Effect of subchronic exposure to manganese on mineral metabolism in Wistar rats. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 214-221. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.21

ВВЕДЕНИЕ

Доказано, что жизнедеятельность человека и животных тесным образом связана с химическим составом среды обитания и содержанием в ней различных макро- и микроэлементов, которые принимают участие в формировании ряда адаптивных механизмов организма, включая функционирование жизненно важных систем, таких как нервная, дыхательная, сердечно-сосудистая, иммунная, пищеварительная, эндокринная [1].

Одним из эссенциальных химических элементов, связанных с геохимическими параметрами территории, является марганец. С одной стороны, данный металл представляет собой жизненно необходимый микроэлемент, контролирующий целый ряд физиологических процессов в организме человека и животных [2]. Известно, что марганец принимает участие в регуляции углеводного, белкового и липидного обменов, защите клеток от окислительного стресса, синтезе нейромедиаторов, обеспечении полноценной репродуктивной функции [3–5]. Наряду с этим при повышенном экзогенном поступлении марганца способен оказывать негативный эффект на функциональное состояние организма [6, 7]. Впервые это было зарегистрировано среди шахтёров, сварщиков, плавильщиков и других рабочих, которые подвергались ингаляционному воздействию марганца в связи с использованием данного металла в производственных циклах [8, 9]. Однако следует отметить, что риск для здоровья не ограничивается только профессиональным воздействием. Наличие повышенных концентраций марганца в почвах и воде в ряде субъектов Российской Федерации свидетельствует о его хроническом влиянии на всё население в целом [10]. Особенно это касается той части населения, которая проживает вблизи промышленных районов и дорог [11]. Усугубляет данное положение и нарушение принципов оптимального питания, что приводит к изменению усвоения химических микронутриентов организмом [12]. Таким образом, именно пища и питьевая вода являются основным промежуточным звеном в поступлении марганца в организм человека и животных из окружающей среды, в значительной степени определяющим состояние минерального обмена [13]. В связи с вышеизложенным возрастает важность изучения метаболизма макро- и микроэлементов на фоне хронического воздействия марганца.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние минерального обмена крыс линии Wistar на фоне субхронического воздействия марганца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа была выполнена в полном соответствии с этическими стандартами, прописанными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., пересмотр 2013 г.). Дизайн эксперимента был одобрен локальным этическим комите-

том ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук» (г. Оренбург). Исследование проведено на 20 половозрелых самках крыс линии Wistar. Возраст животных на момент начала эксперимента составлял 3 месяца. Все животные получали основной рацион (ОР) в виде рассыпного комбикорма и содержались в пластиковых клетках с подстилкой из древесных опилок в условиях искусственного освещения (12-часовой световой день) и приточно-вытяжной вентиляции. Длительность эксперимента составила 4 недели (28 дней).

Животные были разделены на две группы. Крысы из контрольной группы ($n = 10$) получали общий рацион, животные опытной группы ($n = 10$) – ОР с добавлением пятиводного сульфата марганца ($\text{MnSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) в дозе 1433 мг/кг. Данная соль произведена компанией АО «Вектон» (г. Санкт-Петербург) с сертифицированной чистотой не менее 98 %, представляет собой кристаллический порошок от белого до бледно-розового цвета (ТУ 6-09-01-218-84). Подбор дозы $\text{MnSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ был проведён на основе данных информационных систем GESTIS Substance Database и Европейского агентства по химическим веществам (ECHA, European Chemicals Agency).

По истечении 28 дней животные выводились из эксперимента для забора биоматериалов (кровь, кора головного мозга) с целью оценки действия марганца на минеральный обмен.

Кровь отбиралась из сердечной артерии в вакуумные пробирки VACUETTE с активатором свёртывания крови и гелем (Greiner Bio-One International AG, Австрия) объёмом 6 мл. Для получения сыворотки проводилось центрифугирование пробирок в течение 10 минут при 1000 г с использованием центрифуги ELMi CM-6M (Латвия). Отделённую сыворотку хранили при температуре -70°C в пробирках типа эппендорфа. Сразу же после быстрого извлечения головного мозга проводили срез ткани с поверхности полушария толщиной около 1–1,5 мм. Образцы взвешивали и хранили при температуре -20°C до проведения анализа.

Анализ содержания макро- и микроэлементов в образцах сыворотки крови и коры головного мозга проводился с использованием масс-спектрометра NexION 300D (PerkinElmer Inc., США) методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). Определение содержания отдельных химических форм марганца в сыворотке крови осуществлялось с помощью масс-спектрометра NexION 300D (PerkinElmer Inc., США) в сочетании с жидкостным хроматографом PerkinElmer Series 200 (PerkinElmer Inc., США) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой (ВЭЖХ-ИСП-МС). Данный этап исследования проводился в аттестованной лаборатории ООО «Микронутриенты» (г. Москва; регистрационный номер лицензии Л041-01137-77/00370156).

Обработку полученных данных проводили при помощи методов вариационной статистики с использованием статистического пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Гипотеза о принадлежности данных нормально-

му распределению отклонена во всех случаях с вероятностью 95 %, что обосновало применение непараметрических процедур обработки статистических совокупностей (U-критерий Манна – Уитни). Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей (Q_{25} – Q_{75}). Взаимосвязи между параметрами оценивали при помощи метода ранговых корреляций Спирмена. Для определения тесноты связи между изучаемыми признаками проводили вычисление коэффициента корреляции (r). Коэффициенты корреляции оценивались следующим образом: менее 0,3 – слабая связь; от 0,3 до 0,5 – умеренная; от 0,5 до 0,7 – значительная; от 0,7 до 0,9 – сильная; более 0,9 – очень сильная [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты исследования показали, что субхроническое пероральное воздействие марганца не привело к изменениям внешних признаков животных и степени их активности. Однако сравнительный анализ содержания макро- и микроэлементов в сыворотке крови выявил, что в опытной группе к концу эксперимента уровень марганца статистически значимо превышал контрольные значения на 70 %; также фиксировалась тенденция к увеличению содержания йода и селена. На фоне этого было установлено, что сывороточный уровень калия был статистически значимо ниже,

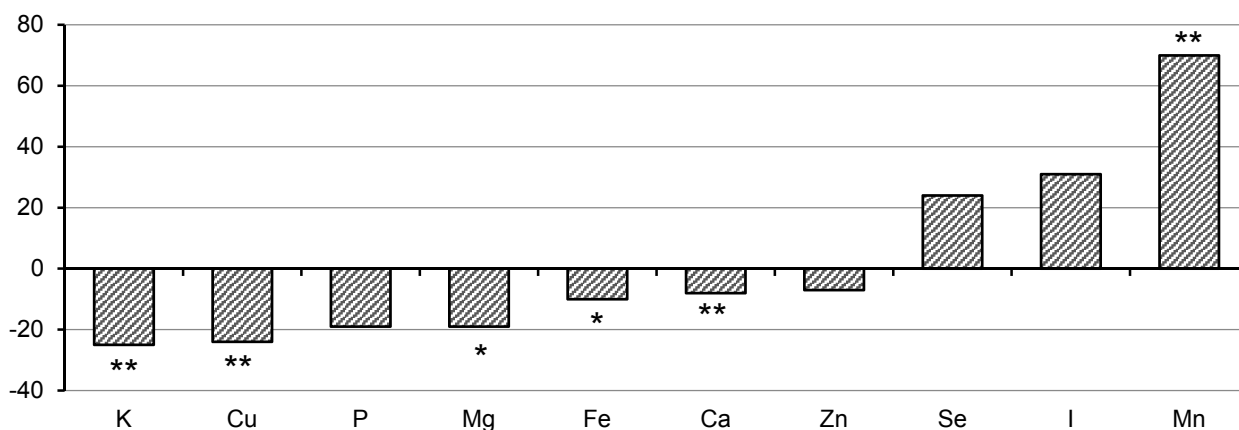


РИС. 1.

Относительные значения содержания химических элементов в сыворотке крови животных опытной группы (%): ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; * – статистически значимая разница между опытной группой и контролем при $p \leq 0,05$; ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем при $p \leq 0,01$

FIG. 1.

Relative values of the content of chemical elements in the blood serum of animals of the experimental group (%): X axis (0) – level of elements in the control group; * – statistically significant difference between the experimental and the control groups at $p \leq 0.05$; ** – statistically significant difference between the experimental and the control groups at $p \leq 0.01$

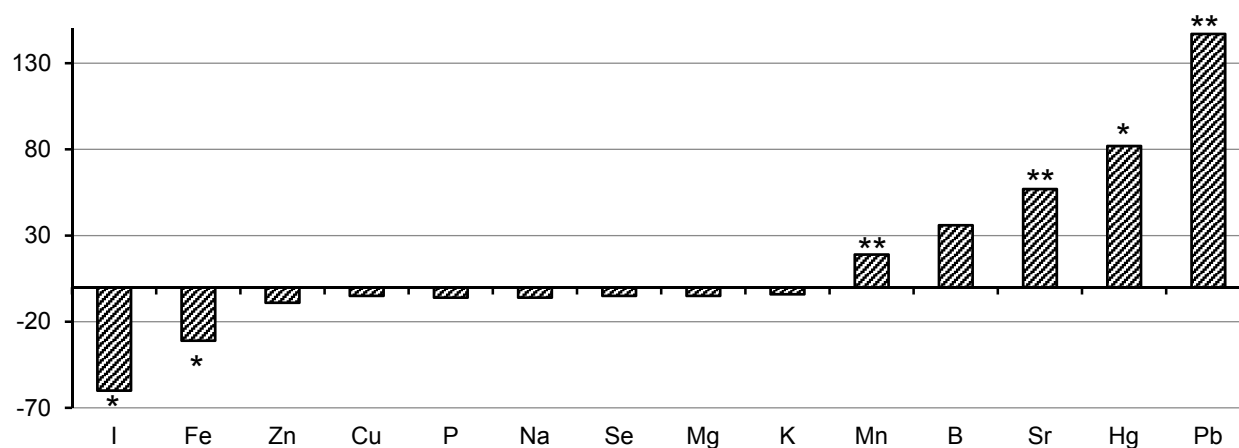


РИС. 2.

Относительные значения содержания химических элементов в коре головного мозга животных опытной группы (%): ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; * – статистически значимая разница между опытной группой и контролем при $p \leq 0,05$; ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем при $p \leq 0,01$

FIG. 2.

Relative values of the content of chemical elements in the cerebral cortex of animals of the experimental group (%): X axis (0) – level of elements in the control group; * – statistically significant difference between the experimental and the control groups at $p \leq 0.05$; ** – statistically significant difference between the experimental and the control groups at $p \leq 0.01$

чем в контроле, на 25 %, меди – на 24 %, магния – на 19 %, железа – на 10 %, кальция – на 8 %; отмечалась тенденция к снижению фосфора и цинка (рис. 1).

Повышенная чувствительность к токсичным факторам воздействия фило- и онтогенетически более молодых и высоко расположенных отделов головного мозга по сравнению с более древними и ниже расположенными является общей закономерностью для центральной нервной системы, в связи с чем нами также был проанализирован элементный состав коры головного мозга [15] (рис. 2).

Установлено, что в сером веществе животных опытной группы содержание ряда тяжёлых металлов было статистически значимо выше контрольных значений: уровень марганца превышал контроль на 19 %, стронция – на 57 %, ртути – на 82 %, свинца – на 147 %. Напротив, уровни железа и йода были статистически значимо меньше, чем в контроле, – на 31 % и 60 % соответственно.

С точки зрения диагностики особый интерес представляет выявление возможных взаимосвязей между химическими элементами сыворотки крови и коры головного мозга, так как последние не имеют эквивалентных измерений *in vivo*. Анализ корреляционной матрицы показал, что сывороточный уровень магния статистически значимо положительно ассоциировался с магнием коры головного мозга ($r \geq 0,3$), в то время как уровень меди сыворотки крови положительно коррелировал с медью мозга ($r \geq 0,3$).

Известно, что марганец является достаточно активным химическим элементом, в связи с чем в организме он стабилизируется в комплексе с различными биологическими лигандами. По этой причине нами был проведён анализ химических форм данного металла (speciation analysis). Установлено, что марганец сыворотки крови крыс линии Wistar в основном связан с соединениями

с высокой молекулярной массой – такими фракциями, как трансферрин/альбумин (Mn-Tf/Alb), в меньшем количестве – с фракцией α -2-макроглобулина (Mn-A2M); с низкомолекулярными соединениями (Mn-LMM), а также представлен свободной неорганической формой (Mn-free) (рис. 3).

Обнаружено, что основное количество марганца в опытной группе животных было представлено в виде фракции Mn-free (6,6 мкг/л), превышающее контрольные значения в 1,8 раза. Среди органических форм было зафиксировано, что концентрации Mn-LMM и Mn-Tf/Alb были статистически значимо больше контроля – в 4 и 1,9 раза соответственно. На фоне этого отмечалась тенденция к снижению содержания фракции Mn-A2M.

Для наглядности на рисунке 4 представлены результаты анализа процентного распределения Mn по фракциям на фоне его различного содержания в сыворотке крови животных.

Согласно корреляционному анализу, выявлено, что валовое содержание марганца в сыворотке крови статистически значимо положительно ассоциировалось с такими фракциями, как Mn-free ($r = 0,89$), Mn-Tf/Alb ($r = 0,81$) и Mn-LMM ($r = 0,63$); фиксировалась отрицательная корреляционная связь с Mn-A2 ($r = -0,6$) (рис. 5).

Из диаграммы рассеяния видно, что чем выше был уровень общего марганца в сыворотке крови у животных опытной группы, тем выше была концентрация фракций Mn-free, Mn-LMM и Mn-Tf/Alb и тем меньше становилась концентрация фракции Mn-A2. На рисунке также наглядно показано, что повышение общей концентрации марганца в сыворотке крови крыс (выше 12 мкг/л) приводит к перегрузке основных высокомолекулярных носителей и инициирует ещё большее образование низкомолекулярных форм Mn.

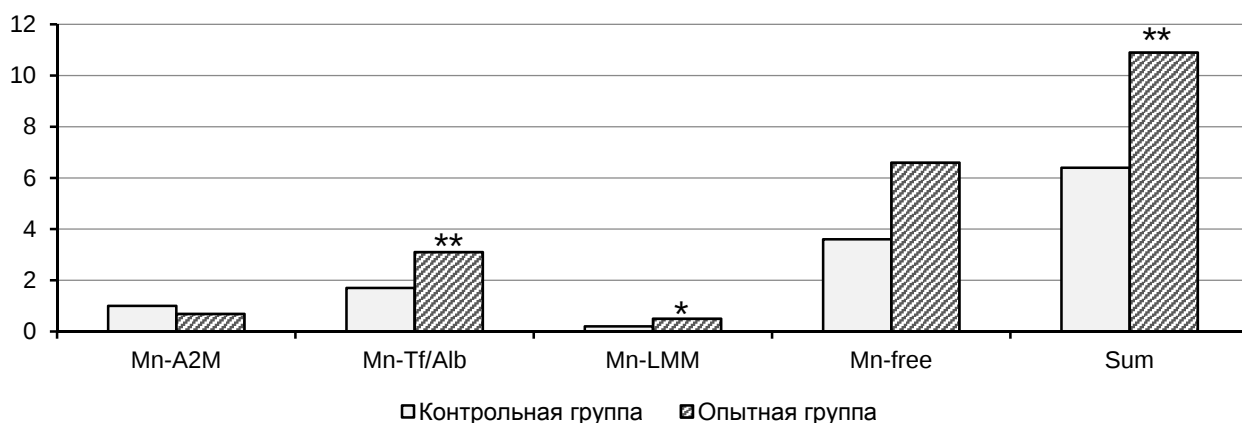


РИС. 3.

Содержание марганцевых фракций в сыворотке крови животных (мкг/л): данные представлены по значениям медиан; * – статистически значимая разница между опытной группой и контролем при $p \leq 0,05$; ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем при $p \leq 0,01$

FIG. 3.

The content of manganese fractions in the blood serum of animals (μg/l): data are presented based on median values; * – statistically significant difference between the experimental and the control groups at $p \leq 0.05$; ** – statistically significant difference between the experimental and the control groups at $p \leq 0.01$

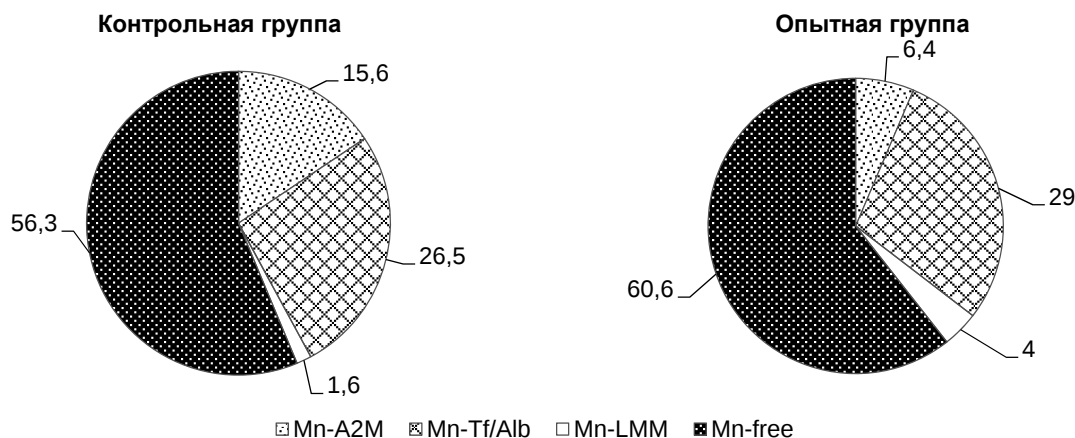


РИС. 4.

Процентное распределение марганца по фракциям (%):

* – статистически значимая разница между опытной группой и контролем при $p \leq 0,05$; ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем при $p \leq 0,01$

FIG. 4.

Percentage distribution of manganese by fractions (%): * – statistically significant difference between the experimental and the control groups at $p \leq 0.05$; ** – statistically significant difference between the experimental and the control groups at $p \leq 0.01$

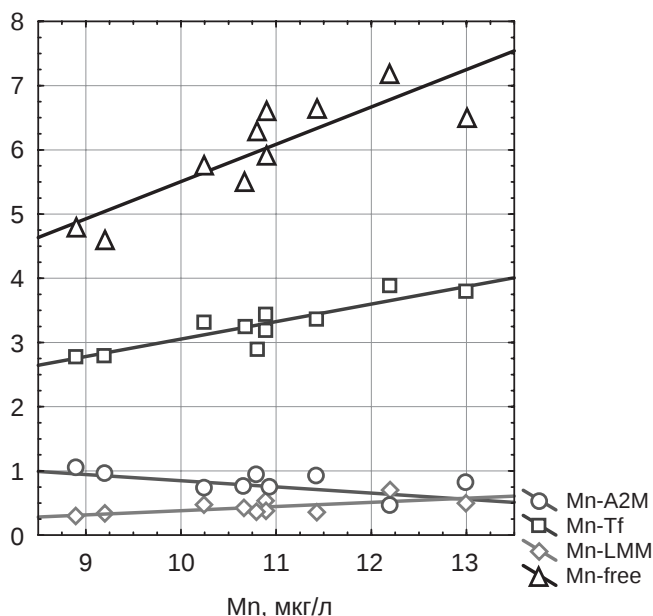


РИС. 5.

Корреляционная взаимосвязь между общей концентрацией марганца и его отдельными фракциями в сыворотке крови животных опытной группы ($n = 10$), µг/л

FIG. 5.

Correlation between the total concentration of manganese and its individual fractions in the blood serum of animals of the experimental group ($n = 10$), µg/l

ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие значительно возрос интерес к исследованиям по изучению обмена марганца в организме человека и животных, а также возможных негативных последствий его воздействия. Большое внимание к данной проблеме вызвано целым рядом объек-

тивных причин, среди которых главное место занимает ухудшение экологической обстановки [16].

Проведённое экспериментальное исследование показало, что субхроническое пероральное воздействие марганца способно приводить к нарушению баланса химических элементов в организме животных.

Выявленное в ходе анализа снижение уровней марганца, железа и меди в сыворотке крови обусловлено избыточным поступлением в организм лабораторных животных функционального антагониста этих металлов – марганца. Всасывание данных элементов в желудочно-кишечном тракте осуществляется общими транспортными системами, и, следовательно, пищевой статус марганца способен влиять на кинетику данных химических элементов [17, 18]. Выявленная тенденция к повышению содержания йода, возможно, обусловлена блокирующим действием ионов марганца на поглощение щитовидной железой йода [19]. Хорошо известно, что соединения селена оказывают антиоксидантное действие при отравлении солями многих тяжёлых металлов. Главный селенопротеин крови SeP имеет большое сродство к тяжёлым металлам, благодаря чему способен образовывать комплексы с металлами и транспортировать их [20, 21]. Так, в исследовании китайских учёных было установлено, что воздействие ртути влияет дозозависимым образом на концентрацию селена и распределение селенопротеинов в сыворотке крови [22]. Возможно, это и объясняет выявленную в нашей работе тенденцию к повышению уровня селена.

Полученные результаты наглядно продемонстрировали, что хроническое воздействие марганца изменяет гомеостаз железа в системном кровообращении, снижая его содержание в сыворотке крови, а также в головном мозге, что согласуется с исследованиями зарубежных учёных [23]. С химической точки зрения это обосновывается тем, что марганец и железо расположены рядом друг с другом в периодической таблице, позволяя конкурировать за связывание с транспортными белками [24]. Как правило, в железодефицитных областях головного

мозга происходит усиленное накопление марганца, приводящее к активации окислительного стресса [25]. Вполне вероятно, что марганец-индуцированный окислительный стресс вызывает повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, приводящее к увеличению притока тяжёлых металлов – свинца, ртути и стронция [26].

Развитие методов аналитической химии привело к пониманию того, что общая концентрация химических элементов не может предоставить полную информацию об их метаболизме, биодоступности и возможном токсическом воздействии на живые организмы. Только знание химической формы элемента может предоставить информацию о возможных химических и биохимических процессах и, таким образом, привести к большему пониманию токсичности или эссенциальности элемента [27, 28]. Полученные результаты анализа соединений химических элементов (speciation analysis) наглядно демонстрируют, что длительное воздействие субхронических доз марганца может привести к смещению его металл-лигандных форм в сторону низкомолекулярных соединений, а также неорганической фракции, что может быть связано с перегрузкой других транспортных молекул. Предполагается, что именно Mn-LMM способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и накапливаться в головном мозге, вызывая нейротоксический эффект [29]. Перфузионное исследование, проведённое американскими учёными, показало, что более высокий коэффициент притока из крови в мозг характерен для Mn-LMM (выше в 3 раза) по сравнению с комплексами Mn-free и Mn-Tf [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования позволяют заключить, что субхроническое пероральное воздействие марганца приводит к его кумуляции в организме животных и развитию дисбаланса ряда макро- и микроэлементов. Подобные отклонения могут потенцировать развитие функциональных нарушений систем организма. Установлено, что избыточное поступление марганца способствует статистически значимому повышению содержания данного тяжёлого металла в сыворотке крови на фоне статистически значимого снижения уровня кальция, калия, магния, железа и меди. Наряду с этим в коре головного мозга статистически значимо повышается уровень марганца, свинца, ртути и стронция; происходит снижение железа и йода.

Выявленные корреляционные связи между содержанием химических элементов в сыворотке крови и коре головного мозга свидетельствуют о том, что изменение сывороточных уровней магния и меди может служить прогностическим признаком нарушения их гомеостаза в головном мозге.

На фоне повышения валового содержания марганца в сыворотке крови происходит перераспределение данного металла по его металл-лигандным формам. При концентрации марганца в сыворотке крови крыс выше 12 мкг/л происходит смещение уровней марганцевых фракций в сторону низкомолекулярных соединений LMM, что может быть связано с перегрузкой других

транспортных молекул и может являться новым инструментом донозологической диагностики.

Финансирование

Исследования проводились в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук» (FNWZ-2022-0011).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. *Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология)*. М.: Медицина; 1991. [Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. *Human microelementoses (etiology, classification, organopathology)*. Moscow: Meditsina; 1991. (In Russ.).]
2. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. *Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных*. СПб.: Наука; 2018. [Oberlis D, Harland B, Skalny A. *Biological role of macro- and microelements in humans and animals*. Saint Petersburg: Nauka; 2018. (In Russ.).]
3. Erikson KM, Aschner M. Manganese: Its role in disease and health. *Met Ions Life Sci*. 2019; 19:books/9783110527872/9783110527872-016/9783110527872-016.xml. doi: 10.1515/9783110527872-016
4. Studer JM, Schweer WP, Gabler NK, Ross JW. Functions of manganese in reproduction. *Anim Reprod Sci*. 2022; 238: 106924. doi: 10.1016/j.anireprosci.2022.106924
5. Li L, Yang X. The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: Links and interactions. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 7580707. doi: 10.1155/2018/7580707
6. O'Neal SL, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure: A decade in review. *Curr Environ Health Rep*. 2015; 2(3): 315-328. doi: 10.1007/s40572-015-0056-x
7. Evans GR, Masullo LN. *Manganese toxicity*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
8. Lotz A, Pesch B, Casjens S, Lehnert M, Zschiesche W, Taeger D, et al. Association of exposure to manganese and fine motor skills in welders – Results from the WELDOX II study. *Neurotoxicology*. 2021; 82: 137-145. doi: 10.1016/j.neuro.2020.12.003
9. Mehrifar M, Bahrami E, Sidabadi Pirami H. The effects of occupational exposure to manganese fume on neurobehavioral and neurocognitive functions: An analytical cross-sectional study among welders. *EXCLI Journal*. 2020; 19: 372-386. doi: 10.17179/excli2019-2042
10. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. *Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году»*. М.; 2021. [Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. *State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020"*. Moscow; 2021. (In Russ.).]
11. Martin KV, Edmondson D, Cecil KM, Bezi C, Vance ML, McBride D, et al. Manganese exposure and neurologic out-

comes in adult populations. *Neurol Clin.* 2020; 38(4): 913-936. doi: 10.1016/j.ncl.2020.07.008

12. Радыш И.В., Скальный А.В., Нотова С.В., Маршинская О.В., Казакова Т.В. *Введение в элементологию*. Оренбург: ОГУ; 2017. [Radysh IV, Skalny AV, Notova SV, Marshinskaia OV, Kazakova TV. *Introduction to elementology*. Orenburg: OSU; 2017. (In Russ.).]

13. Тутельян В.А., Самсонов М.А. (ред.). *Справочник по диетологии*. М.: Медицина; 2002. [Tutelyan VA, Samsonov MA (eds.). *Handbook of dietetics*. Moscow: Meditsina; 2002. (In Russ.).]

14. Зайцев В.М. *Прикладная медицинская статистика: учебно-практическое пособие*. М.: Фолиант; 2006. [Zaitsev VM. *Applied medical statistics: workbook*. Moscow: Foliant; 2006. (In Russ.).]

15. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Значение нейроморфологических исследований в изучении постреанимационной патологии организма: развитие взглядов академика В.А. Неговского. *Общая реаниматология*. 2009; 5(1): 14-20. [Avrushchenko MSh, Moroz VV, Ostrova IV. Significance of neuromorphological studies in the investigation of postresuscitative pathology: Development of academician V.A. Negovsky's views. *General Reanimatology*. 2009; 5(1): 14. (In Russ.).] doi: 10.15360/1813-9779-2009-1-14

16. Черногаева Г.М., Журавлева Л.Р., Малеванов Ю.А., Пешков Ю.В., Котлякова М.Г., Красильникова Т.А. *Обзор состояния и загрязнения окружающей среды в Российской Федерации за 2021 год*. М.: Федеральная служба по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (Росгидромет); 2022. [Chernogaeva GM, Zhuravleva LR, Malevanov YuA, Peshkov YuV, Kotlyakova MG, Krasilnikova TA. *Review of the state and pollution of the environment in the Russian Federation for 2021*. Moscow: Federal Service for Hydrometeorology and Environmental Monitoring (Roshydromet); 2022. (In Russ.).]

17. Mercadante CJ, Herrera C, Pettiglio MA, Foster ML, Johnson LC, Dorman DC, et al. The effect of high dose oral manganese exposure on copper, iron and zinc levels in rats. *Biometals*. 2016; 29(3): 417-422. doi: 10.1007/s10534-016-9924-6

18. Liu Q, Barker S, Knutson MD. Iron and manganese transport in mammalian systems. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021; 1868(1): 118890. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118890

19. Buthieu AM, Autissier N. The effect of Mn²⁺ on thyroid iodine metabolism in rats. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1977; 171(5): 1024-1028.

20. Русецкая Н.Ю., Бородулин В.Б. Биологическая активность селеноорганических соединений при интоксикации солями тяжелых металлов. *Биомедицинская химия*. 2015; 61(4): 449-461. [Rusetskaya NY, Borodulin VB. Biological activity of selenorganic com-

pounds at heavy metal salts intoxication. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015; 61(4): 449-461. (In Russ.).] doi: 10.18097/PBMC20156104449

21. Zwolak I. The role of selenium in arsenic and cadmium toxicity: An updated review of scientific literature. *Biol Trace Elem Res.* 2020; 193(1): 44-63. doi: 10.1007/s12011-019-01691-w

22. Tinggi U, Perkins AV. Selenium status: Its interactions with dietary mercury exposure and implications in human health. *Nutrients*. 2022; 14(24): 5308. doi: 10.3390/nu14245308

23. Wang X, Li GJ, Zheng W. Efflux of iron from the cerebrospinal fluid to the blood at the blood-CSF barrier: Effect of manganese exposure. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008; 233(12): 1561-1571. doi: 10.3181/0803-RM-104

24. Liu Q, Barker S, Knutson MD. Iron and manganese transport in mammalian systems. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021; 1868(1): 118890. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118890

25. Peres TV, Schettinger MR, Chen P, Carvalho F, Avila DS, Bowman AB, et al. Manganese-induced neurotoxicity: A review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016; 17(1): 57. doi: 10.1186/s40360-016-0099-0

26. Sharma A, Feng L, Muresanu DF, Sahib S, Tian ZR, Lafuente JV, et al. Manganese nanoparticles induce blood-brain barrier disruption, cerebral blood flow reduction, edema formation and brain pathology associated with cognitive and motor dysfunctions. *Prog Brain Res.* 2021; 265: 385-406. doi: 10.1016/bs.pbr.2021.06.015

27. Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В. Изучение химических форм меди и марганца в живом организме (обзор). *Животноводство и кормопроизводство*. 2020; 103(1): 47-64. [Notova SV, Kazakova TV, Marshinskaia OV. Study of chemical forms of copper and manganese in a living body (review). *Herald of Beef Cattle Breeding*. 2020; 103(1): 47-64. (In Russ.).] doi: 10.33284/2658-3135-103-1-47

28. Notova SV, Lebedev SV, Marshinskaia OV, Kazakova TV, Ajsuvakova OP. Speciation analysis of manganese against the background of its different content in the blood serum of dairy cows. *Biometals*. 2023; 36(1): 35-48. doi: 10.1007/s10534-022-00456-8

29. Michalke B. Review about the manganese speciation project related to neurodegeneration: An analytical chemistry approach to increase the knowledge about manganese related parkinsonian symptoms. *J Trace Elem Med Biol.* 2016; 37: 50-61. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.03.002

30. Yokel RA, Crossgrove JS. Manganese toxicokinetics at the blood-brain barrier. *Res Rep Health Eff Inst.* 2004; 1(119): 59-73.

Сведения об авторах

Казакова Татьяна Витальевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», e-mail: vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Маршинская Ольга Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», e-mail: m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Нотова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, и. о. заведующего лаборатории молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», e-mail: snotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

Information about the authors

Tatiana V. Kazakova – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Genetic Research and Metallomics in Animal Husbandry, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, e-mail: vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Olga V. Marshinskaia – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Genetic Research and Metallomics in Animal Husbandry, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, e-mail: m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Svetlana V. Notova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Acting Head of the Laboratory of Molecular Genetic Research and Metallomics in Animal Husbandry, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, e-mail: snotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-4522>