

УДК 577.128

Моделювання деяких біохімічних механізмів розвитку марганцевого гіпермікроелементозу

О.В. Гончаренко, О.О. Коновалова

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна

Розроблено модель оцінки інтегральної реакції організму на екзогенний марганець при рівні впливу, близькому до порогового, що являла собою повторний вплив субтоксичних доз марганцю на організмі, клітинному та мембранному рівнях в організмі білих щурів лінії Вістар. Загальним наслідком дії марганцю є його накопичення в органах за рахунок антагоністичних відношень з усіма двовалентними металами. Марганцевий мікроелементоз спричиняє перерозподіл *Ca*, *Mg*, *Mn*, *Cu*, *Zn*, *Ni*, *Pb* в органах і тканинах, який супроводжується порушенням функціональної активності клітинних мембран: підвищенням сорбційної ємності глікокаліксу до альціанового синього, зростанням спонтанного гемолізу, активацією ПОЛ, порушенням макроергічних властивостей мітохондрій, підвищенням кількості сіалових кислот. Експериментально доведено ефективність корекції порушень елементного обміну в організмі білих щурів, індукованих дією $MnCl_2$ у дозі LD_{50} , за допомогою поліелементного фітокомплексу «Валеотон» і препарату-антагоніста марганцю – «Цинк-пектину», на які отримано патенти.

Ключові слова: марганець; цинк; пектин; мікроелементози; мінеральний обмін

Modeling of some biochemical mechanisms of development of manganese hypermicroelementosis

O.V. Goncharenko, O.O. Konovalova

V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The aim of this work was to study the mechanisms of action of sub-toxic dose (LD_{50}) of the manganese chloride on cell metabolism in rats' organs and tissues under model conditions. A model of assessment of integral response of an organism to exogenous manganese at exposure levels close to the threshold that was realized as the repeated impact of sub-toxic doses. White Wistar rats aged 3 months were injected intramuscularly with $MnCl_2$ with the metal concentration of 50 mg/kg for 8 days. Effect of exogenous manganese load on the content of macro- and microelements, such as Ca, Mg, Mn, Cu, Zn, and Pb, was studied in liver, heart, spleen, kidneys, muscles and bones of experimental animals the use of C-115-M1 atomic absorption spectrophotometer. Study of enzymes activity and lipid peroxidation products in serum and liver homogenates of experimental animals was conducted on a spectrophotometer Spekord UV/VIS. Hemolysis of red blood cells was determined by the Yacher method. Sorption capacity of the erythrocytes glycoalkyx to alcian blue was determined by the Art-sishevsky method. A study of the influence of Mn-load on the functional activity of energy metabolism was performed on a model system of rat liver mitochondria by the polarography. Intake of $MnCl_2$ in a dose of LD_{50} generates weight loss of the rats by 44%, hemoglobin level decrease by 25%, and reduction of the transaminases activity by 40%. That indicates serious disorders in ions homeostasis and metabolic processes. $MnCl_2$ load leads to a significant increase in the content of manganese in all tissues tested: the largest amount was found in the spleen (600% increase), liver (300%) and muscles (240%) as compared with the initial state. Apparently, these organs are depots of manganese. It was established that the introduction of $MnCl_2$ in a dose of LD_{50} causes a redistribution of elements in the body, resulting in a significant reduction in the concentration of magnesium ions in heart, bones, muscles, liver and spleen. It was accompanied by increasing calcium content in liver, heart, muscle, kidneys and bones as well as by disorders of Ca/Mg ratios. $MnCl_2$ causes significant redistribution of the microelements in the rats' organs. It is characterized by a decrease of copper, zinc and nickel contents in almost all studied tissues. The most antagonistic effect of manganese manifested in relation to nickel and copper in heart and spleen. A reduction of zinc content was most pronounced in spleen, while its contents in bones and kidneys almost don't change. The study of the impact of manganese on biochemical parameters of membranes proved for the first time the malfunction of erythrocytes' membranes. It results in increasing sorption capacity of the red blood cells glycoalkyx to alcian blue. Using the erythrocyte model we established that manganese cations cause a significant increase in

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, майдан Свободи 4, 61022, Харків, Україна

V.N. Karazin Kharkiv National University, majdan Svobody, 4, 61022, Kharkiv, Ukraine

© О.В. Гончаренко, О.О. Коновалова, 2013

sorption capacity of the red blood cells ($53.4 \pm 1.8\%$) and their osmotic fragility, as evidenced by an increase of spontaneous hemolysis to 42%. The other evidence is the change of surface properties (glycocalyx), which indicated by an increase in the sialic acid content by 60% as compared with the control. The obtained data of the model study of the dynamics of the sorption capacity of erythrocytes glycocalyx to al-cian blue, osmotic resistance of erythrocytes, activation of lipid peroxidation and increased level of sialic acid may be a signal that the primary mechanism of manganese intoxication is a damage of cell (plasma) membranes. The data obtained on a mitochondrial model suggests that $MnCl_2$, acting as an antagonist of magnesium, has the ability to disturb respiration and oxidative phosphorylation that inhibits the energy metabolism of a cell. Mitochondrial oxidation of malate+glutamate was affected by $MnCl_2$ in narrow range concentrations 3–4.5 mM that cause disengagement (3 mM) and complete inhibition (4.5 mM). The effectiveness of manganese intoxicated rats treatment with the poly-elemental phyto-complex "Valeoton" and zinc-pectin (drug-antagonist of manganese) was experimentally proved. Thus, the overall effect of manganese is its accumulation in organs and antagonistic relations to all divalent metals. Experimental results with manganese chloride loading point not only to changes in the concentrations of elements and their redistribution, but also to serious disturbances in regulation of ions homeostasis.

Keywords: manganese; zinc; pectin; microelementosis; mineral metabolism

Вступ

Марганець належить до корисних, життєво необхідних (есенціальних) мікроелементів, активно впливає на процеси обміну білків, жирів, вуглеводів в організмі людини (Avtsyn, 1991; Aghajanian et al., 1998). Як і всі елементи, *Mn* має характерний для нього діапазон безпечної експозиції, який забезпечує оптимальні тканинні концентрації. З іншого боку, у нього є свій токсичний діапазон. В основі біохімічних механізмів елементного обміну в організмі людини лежать властивості синергізму, антагонізму, конкуренції та заміщення, які здійснюються при зміні концентрації елементів навколишнього середовища (Aghajanian et al., 1998; Botle et al., 2004; Skalniy, 2004).

Актуальність даної роботи пов'язана з тим, що попередні нашими дослідженнями показано існування у ряді областей України підвищеного вмісту цього елемента у воді та ґрунті. Паралельне обстеження дітей, які проживають у цих регіонах, виявило достовірне перевищення ГДК марганцю в їх слині (Goncharenko et al., 2003). Питання про те, як впливає підвищення концентрації *Mn* в організмі людини на стан здоров'я, залишається відкритим. У той же час аналогічні залежності між вмістом *Mn* в навколишньому середовищі та в організмі людей, які проживають у цих регіонах, були виявлені московськими вченими. Відзначено взаємозв'язок між підвищенням концентрації *Mn* у сироватці крові матері та новонародженої дитини (Aghajanian et al., 1998; Skalniy, 2004). У регіонах із підвищеним вмістом *Mn* в навколишньому середовищі спостерігається частіше народження розумово відсталих дітей (Aghajanian et al., 1998; Karowicz-Bilinka et al., 2004). Зазначені дослідження дозволяють висунути припущення, що підвищення вмісту *Mn* у навколишньому середовищі вище ГДК небезпечно для здоров'я людини так само, як і надмірне його отримання з їжею, вітамінами та БАД.

На жаль, у науковій літературі дослідження механізмів токсичної дії підвищених концентрацій *Mn* на організм людини висвітлені недостатньо. Для з'ясування впливу субтоксичних концентрацій марганцю на організм людини проведено модельні дослідження дії субтоксичної дози хлориду марганцю на перерозподіл макро- та мікроелементів в органах і тканинах білих щурів.

Мета роботи полягала в модельному виявленні механізмів дії субтоксичної дози LD_{50} хлориду марганцю на елементний обмін в органах і тканинах білих щурів. Для досягнення цієї мети поставлено такі завдання: з'ясувати вплив хлориду марганцю у дозі LD_{50} на розпо-

діл макро- та мікроелементів в органах і тканинах білих щурів; на еритроцитарній моделі охарактеризувати вплив навантаження $MnCl_2$ у дозі LD_{50} на функціональні особливості клітинних мембран; на мітохондріальній моделі описати вплив навантаження $MnCl_2$ на енергетичний обмін клітин печінки; виявити можливість корекції порушень макро- та мікроелементного обміну в організмі білих щурів, індукованих дією $MnCl_2$ у дозі LD_{50} .

Матеріал і методи досліджень

Досліджували вміст макро- та мікроелементів до та після 8-денного навантаження хлоридом марганцю у дозі LD_{50} у печінці, серці, м'язах, селезінці, нирках, кістках методом атомно-абсорбційної спектроскопії (СП-115-М1 з використанням лампи типу ЛПК). Попередню пробопідготовку зразків органів експериментальних тварин до аналізу проводили за А.А. Єрмаченко та В.М. Єрмаченко. У пробах визначали кількість *Mn*, *Cu*, *Zn*, *Ni*, *Pb*, *Ca* та *Mg* (Tkachuk, 2002).

Біохімічні прояви порушень, індукованих навантаженням хлоридом марганцю, досліджували в крові та печінці (Tkachuk, 2002; Erikson and Aschner, 2003; Ikeda et al., 2000). Вміст гемоглобіну визначали гемоглобінці-амідним методом. У сироватці крові визначали вміст сіалових кислот за реакцією з резорцином, активність ферментів аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) – методом Райтмана – Френкеля за допомогою стандартних наборів реактивів АТ «Реагент» (Україна). Спонтанний гемоліз реєстрували на ФЕК-3 (543 нм) (Tkachuk, 2002). Інтенсивність ПОЛ у гомогенаті печінки щурів визначали за швидкістю накопичення малонового діальдегіду, вміст ТБК-активних продуктів вимірювали спектрофотометрично. Гемоліз еритроцитів визначали методом Ячера. Вміст білка – методом Лоурі в модифікації Міллера (Tkachuk, 2002). Сорбційну ємність глікокаліксу еритроцитів до альціанового синього визначали методом Арцишевської (Tkachuk, 2002). Дослідження впливу *Mn*-навантаження на функціональну активність енергетичного обміну проводили на модельній системі мітохондрій печінки щурів. Мітохондрії виділяли за допомогою диференційного центрифугування у середовищі 0,3 М сахарози, 2 мМ ЕДТА, 10 мМ *Tris-HCl*. Дихальні параметри мітохондрій оцінювали за допомогою закритого платинового електрода Кларка в термостатованій кюветі об'ємом 1 мл при +26 °С на полярографі (модель 20, Великобританія).

У таблицях наведено середні значення та середньоквадратичні відхилення. Вибірки порівнювали з контролем із застосуванням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Вплив навантаження $MnCl_2$ у концентрації ЛД₅₀ на мікроелементний обмін білих щурів

Іонний гомеостаз організму складається з близької взаємодії двох складових: мікроелементів і макроелементів. У даній праці розглядається вплив навантаження $MnCl_2$ у дозі ЛД₅₀ на вміст есенціальних (*Ni, Cu, Zn, Mn*), токсичного мікроелемента (*Pb*) та макроелементів (*Ca* та *Mg*) у різних органах і тканинах білих щурів. При дослідженні навантаження $MnCl_2$ у клітинах і органах щурів спостерігалось збільшення вмісту *Mn* від 120 до 620% (табл. 1). Цей процес супроводжувався значними змінами вмісту міді, цинку, нікелю практично в усіх тканинах і органах. Найменший вміст цинку спостерігався в кістках і нирках.

Спостерігалось достовірне зниження вмісту магнію в усіх органах і тканинах (див. табл. 1). Найменший його вміст відносно вихідного рівня виявлений у м'язах, серці та нирках (1,3, 5,2 та 4,5% відповідно). Концентрація кальцію під впливом марганцевої інтоксикації збільши-

лася в печінці, серці, м'язах, нирках і кістках і зменшилася у селезінці. Узагальнюючи отримані дані, можна зробити висновок, що навантаження хлоридом марганцю індукує антагоністичні відношення до мікроелементів *Zn, Cu, Ni* та макроелемента *Mg* в усіх досліджених тканинах. Щодо макроелемента *Ca*, виявляються як синергетичні відношення (у печінці, серці, нирках, кістках, м'язах), так і антагоністичні (у селезінці). Аналіз отриманих результатів свідчить, що відносно *Mg* марганець є антагоністом, витісняючи його з печінки, селезінки та м'язів. При подальшому надходженні іонів марганцю вміст *Mg* знижується в усіх досліджених тканинах, досягаючи 2–5% вмісту відносно вихідного рівня (див. табл. 1). Порушення вмісту внутрішньоклітинних мікроелементів та їх перерозподіл у зв'язку з явищами синергізму, антагонізму, конкуренції між іонами металів впливає на фізіологічно важливі процеси, може спричинити зрив адаптації та захворювання організму. У цілому, навантаження $MnCl_2$ у дозі ЛД₅₀ викликає перерозподіл мікрота макроелементів у всіх досліджених тканинах і органах щурів.

Таблиця 1

Вміст мікро- та макроелементів (мкг/г) в органах і тканинах щурів після введення $MnCl_2$

Хімічний елемент	Органи	Контроль	$MnCl_2$
Цинк	нирки	7,4 ± 0,09	6,5 ± 0,52
	кістки	15,5 ± 0,32	13,5 ± 0,33
	селезінка	23,9 ± 1,10	2,0 ± 0,00
	м'язи	12,0 ± 0,25	1,5 ± 0,11**
	печінка	22,5 ± 1,56	2,1 ± 0,04
	серце	13,6 ± 0,23	3,4 ± 0,24*
Мідь	нирки	3,7 ± 0,02	1,33 ± 0,046*
	кістки	7,0 ± 0,13	1,03 ± 0,030**
	селезінка	12,1 ± 0,34	5,04 ± 0,008*
	м'язи	4,0 ± 0,09	0,42 ± 0,008**
	печінка	1,2 ± 0,15	0,071 ± 0,060
	серце	7,1 ± 0,03	0,76 ± 0,290*
Нікель	нирки	14,9 ± 0,64	0,75 ± 0,015*
	кістки	19,4 ± 1,43	1,12 ± 0,060
	селезінка	73,5 ± 3,29	1,01 ± 0,023*
	м'язи	12,1 ± 0,48	0,97 ± 0,007*
	печінка	10,2 ± 0,13	1,26 ± 0,081**
	серце	35,0 ± 0,64	0,45 ± 0,013**
Марганець	нирки	5,1 ± 0,39	6,3 ± 0,27*
	кістки	2,8 ± 0,00	5,6 ± 0,10*
	селезінка	0,9 ± 0,09	5,6 ± 0,10*
	м'язи	1,7 ± 0,09	4,1 ± 0,07*
	печінка	1,1 ± 0,01	3,0 ± 0,01**
	серце	3,2 ± 0,03	3,8 ± 0,05*
Кальцій	нирки	3,8 ± 0,2	8,4 ± 0,90**
	кістки	4,7 ± 0,5	249,9 ± 25,8
	селезінка	16,1 ± 6,0	8,0 ± 0,49
	м'язи	3,8 ± 0,4	8,7 ± 0,65**
	печінка	1,4 ± 1,4	7,5 ± 0,85**
	серце	5,5 ± 0,1	7,3 ± 0,66*
Магній	нирки	204 ± 91	9,2 ± 5,0*
	кістки	950 ± 380	41,7 ± 5,0*
	селезінка	1100 ± 360	38,5 ± 37,3*
	м'язи	380 ± 170	4,8 ± 3,0*
	печінка	94 ± 20	13,9 ± 11,8*
	серце	330 ± 64	17,3 ± 9,7**

Примітки: * – значимість розходжень із контролем $P < 0,05$, ** – $P < 0,001$.

Токсичний вплив марганцю на властивості мембранних систем

Вплив марганцевої інтоксикації на мембранні структури клітин оцінювали у модельному дослідженні на еритроцитах щурів, у яких визначали сорбційну ємність глікокаліксу еритроцитів до альціанового синього порівняно з контролем. Інкубація еритроцитів із катіонами

марганцю в концентрації 10^{-7} М $MnCl_2$ викликає достовірне збільшення сорбційної ємності еритроцитів. Цей процес супроводжується збільшенням спонтанного гемолізу, який індукується активацією окислювальних процесів, збільшенням концентрації ТБК активних продуктів, ПОЛ, а також кількості сіалових кислот (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив субтоксичних доз $MnCl_2$ на показники крові щурів

Групи	Сорбційна ємність глікокаліксу еритроцитів, %	Спонтанний гемоліз еритроцитів, %	Вміст сіалових кислот у сироватці крові щурів, ммоль/л	ТБК активні продукти, ммоль МДА/мг білка	Індуковане ПОЛ, ммоль МДА / мг білка
Контроль	47,6 ± 1,9	9,3 ± 2,3	0,117 ± 0,010	0,25 ± 0,04	0,32 ± 0,04
$MnCl_2$	56,7 ± 2,2*	20,0 ± 2,1*	0,193 ± 0,015*	0,51 ± 0,03*	0,59 ± 0,06*

Примітки: * – відмінності між показниками контролю та групи з навантаженням $MnCl_2$, статистично достовірні за $P < 0,05$.

Можна стверджувати, що пошкодження клітинних мембран – результат їх окислювальної деградації, індукованої взаємодією катіонів марганцю з глікокаліксом (гліколіпідами, глікопротеїдами тощо). Це викликає зміни мембранного потенціалу, транспортних можливостей, проникності, порушення рецепторного апарату клітини, а в цілому – порушення її функціональних властивостей. Одержані результати свідчать, що у механізмі токсичної дії катіонів марганцю пошкодження клітинних мембран, а саме їх поверхневих властивостей, відіграє першочергову роль.

Для подальшого вивчення впливу токсичних доз марганцю на стан мембранних систем клітин проведено модельне дослідження впливу катіонів марганцю на функціональну активність ізольованих мітохондрій печінки щурів.

Відомо, що основним місцем утворення енергії в клітині є мітохондрії, в яких здійснюється процес окислювального фосфорилування з утворенням макроергічних фосфатних зв'язків (Ohkawa et al., 1979). Активність цих процесів залежить від роботи ферментів дихальних ланцюгів мітохондрій, в яких іони магнію є активними центрами. Як показано у першому розділі, експериментальне навантаження щурів хлоридом марганцю у дозі LD_{50} зумовлює значне зниження вмісту магнію (див. табл. 1). За нестачі магнію марганець може виконувати цю функцію активації ферментів дихального ланцюга мітохондрій, але комплекс Mn -АДФ має іншу кількість лігандів і якість реакцій фосфорилування (Santamaria, 2008; Miyound et al., 2011).

Для визначення стійкості дихання мітохондрій до $MnCl_2$ проведено титрування та встановлено концентрацію Mn , що інгібує цей процес. Із метою виявлення впливу хлориду марганцю на вільне окислення субстратів мітохондріями, вимірювання проводили за присутності 2,4-ДНФ, тобто в умовах максимальної кінетичної здатності редокс-переносників. Внесення 0,53 мМ $MnCl_2$ після 2,4-ДНФ викликало зміни швидкості поглинання O_2 . Підвищення концентрації $MnCl_2$ до 4 мМ спричинювало різке пригнічення дихання.

Концентрація 1,5 мМ $MnCl_2$ не інгібує фосфорилування АДФ (рис. 1). Максимальний роз'єднувальний ефект досягається при додаванні 3 мМ $MnCl_2$. Концентрація 4,5 мМ $MnCl_2$ супроводжувалась різким зниженням швидкості дихання та повним його інгібуванням після 2–3 хв. Отримані дані свідчать, що хлорид марган-

цю має здатність роз'єднувати дихання й окислювальне фосфорилування. Титрування $MnCl_2$, окислення мітохондріями малату та глутамату показало, що концентрації, які викликають роз'єднання та повне інгібування дихання, знаходяться у вузькому діапазоні – 3,0–4,5 мМ.

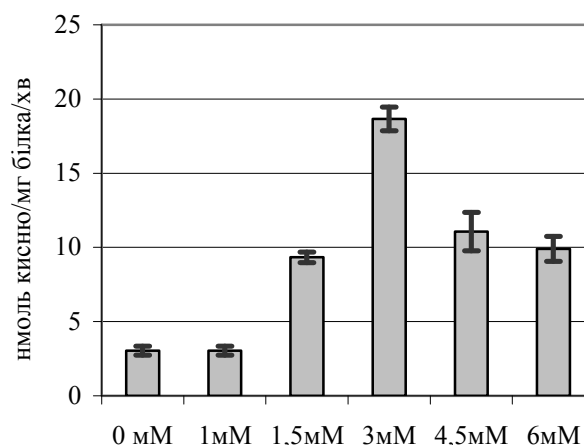


Рис. 1. Вплив різних концентрацій $MnCl_2$ на швидкість дихання ізольованих мітохондрій при окисленні малату та глутамату ($M \pm m$)

Одержані експериментальні результати дозволяють стверджувати, що заміна у ферментах дихальних ланцюгів мітохондрій іонів магнію на іони марганцю знижує ефективність макроенергетичного обміну клітини, що негативно впливає на обмін речовин у цілому. Аналізуючи результати поетапного дослідження впливу $MnCl_2$ на роботу мітохондрій, можна дійти висновку, що поступове підвищення концентрації іонів марганцю в клітині зумовлює порушення активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій, зниження ефективності механізмів сполучення процесів окислення та фосфорилування і, відповідно, механізмів накопичення енергії у клітині.

Обговорення

Завдяки механізмам природних і захисних бар'єрів (пониження абсорбції, посилення екстракції) організм підтримує сталість внутрішнього середовища. Іонний гомеостаз є постійно контрольованою складовою

(Skalniy, 2004; Aschner et al., 2005). При цьому важливо враховувати, що концентрація речовин у плазмі крові змінюється тільки при дуже вираженому дефіциті, оскільки цей параметр важливий для виживання та підтримання електролітного балансу.

Надходження хімічних елементів із зовнішнього середовища до внутрішнього за трофічними ланцюгами є системотвірним фактором життєдіяльності та гомеостазу організму. Гостре збільшення концентрації елемента у внутрішньому середовищі організму супроводжується патофізіологічними змінами (Cersosimo and WHO, 2004; Naratake et al., 2005; Koller, 2006; Aschner et al., 2007).

Інтоксикація може настати як унаслідок надлишкового надходження токсичного елемента, так і внаслідок порушення детоксикаційної функції печінки, нирок або шкіри. Тому як об'єкт дослідження марганцевої інтоксикації обрано вміст і перерозподіл іонів у нирках і печінці білих щурів. Оскільки марганець у підвищених концентраціях відповідно до даних (Aghajanian et al., 1998; Skalniy, 2004) знижує *T*-залежну гуморальну імунну відповідь, становить інтерес при *Mn* навантаженні дослідити перерозподіл елементів у селезінці. Вивчення перерозподілу макро- та мікроелементів у серці та м'язах дає відповідь про стан рухової та транспортно-метаболическої систем у реакціях цілісного організму на субтоксичне навантаження хлоридом марганцю, а вмісту в кістках – на стан депонування елементів для збереження іонного гомеостазу (ІОМ, 2001; Zota et al., 2009). Моделювання марганцевого гіперелементозу здійснювали за допомогою системного підходу, із залученням показників, що характеризують функціональний стан реактивності організму білих щурів на органному, клітинному, субклітинному, мембранному рівнях. Досліджували кумуляцію марганцю в нирках, печінці, серці, м'язах, кістках і селезінці.

Згідно з розробками О.В. Скального, макро- та мікроелементи, що беруть участь у регуляції обмінних процесів в організмі людини, поділяються на елементи з низькою, середньою та високою гомеостатичною ємністю (Skalniy, 2004; Whanger, 2004). До накопичення в організмі таких елементів як *Ca*, *Pb*, *As*, тобто елементів із високою гомеостатичною ємністю, слід ставитись як до вторинних станів. На думку О.В. Скального, ці зміни зумовлені дисбалансом елементів із меншою гомеостатичною ємністю (Skalniy, 2004). Базуючись на цьому положенні, можна передбачати, що провідну роль у виявлених порушеннях в експерименті відіграє марганець, а його синергетичні й антагоністичні взаємодії визначають спрямованість розподілів *Ca*, *Mg*, *Zn*, *Cu*, *Ni*, *Pb* у різних органах і тканинах залежно від внутрішньоклітинного його накопичення.

У дослідженні біохімічних механізмів дії надлишку марганцю, уявлялося важливим з'ясування дії даного мікроелемента на структуру та функціональні властивості клітинних мембран. Результати дослідження біохімічних механізмів ушкоджувальної дії субтоксичних концентрацій марганцю спостерігаються через пошкодження (порушення бар'єрно-транспортних властивостей) клітинних мембран. Згідно з отриманими у даній роботі даними, ушкоджувальну дію гіперелементозу марганцю можна навести у вигляді схеми (рис. 2).

Виходячи з отриманих даних, розробили два методи корекції *Mn*-інтоксикації. Першим методом є застосування сиропу «Валеотон», який включає антиоксидантний захист мембранних систем, наявність енергетичних субстратів окиснення та формування нового елементного складу, що блокує прояв антагоністичних властивостей *Mn*. Ефективність дії сиропу «Валеотон» виражалась у зниженні ПОЛ, збільшенні вмісту гемоглобіну, певному збільшенні вмісту *Mg* і *Cu* та ваги тварин порівняно з групами щурів із *Mn*-інтоксикацією (Goncharenko et al., 2003). Другим методом корекції є застосування препарату *Zn*-пектин, який сприяє виведенню надлишку марганцю з організму та нормалізації мінерального обміну. Також *Zn*-пектин здійснює сприятливий вплив на активність трансаміназ та вміст гемоглобіну (Goncharenko et al., 2003).

Висновки

За результатами дослідження вмісту макроелементів (*Ca*, *Mg*) та мікроелементів (*Mn*, *Zn*, *Pb*, *Cu*) виявлено, що при навантаженні хлоридом марганцю у дозі ЛД₅₀ відбулося достовірне підвищення концентрації *Mn* у м'язах, печінці, кістках, нирках, селезінці, серці, зниження вмісту *Mg* та підвищення вмісту *Ca* (у серці, нирках і кістках), а також зниження вмісту мікроелементів (*Cu*, *Zn* та *Ni*).

Виявлено органоспецифічні особливості перерозподілу макро- та мікроелементів, які дозволяють припустити, що селезінка, печінка та м'язи виступають як депо марганцю при марганцевій інтоксикації.

Навантаження хлоридом марганцю у дозі ЛД₅₀ викликає зниження на 44% ваги щурів, на 25% – рівня гемоглобіну, на 40% – активності трансаміназ. Це свідчить про серйозні порушення процесів регуляції іонного гомеостазу та активності метаболічних процесів.

На еритроцитарній моделі встановлено, що катіони марганцю спричинюють достовірне збільшення сорбційної ємності еритроцитів ($53,4 \pm 1,8\%$), їх осмотичної крихкості, про що свідчить збільшення рівня спонтанного гемолізу (до 42%), а також пошкодження поверхневих властивостей (глікокаліксу), про що свідчить збільшення вмісту сіалових кислот (на 60%) порівняно з контролем.

Дані, отримані на мітохондріальній моделі, свідчать, що хлорид марганцю має здатність роз'єднувати дихання та окислювальне фосфорилування, що свідчить про інгібування стану енергетичного обміну клітини. Титрування хлоридом марганцю, окислення мітохондріями малату та глутамату показало, що концентрації, які викликають роз'єднання та повне інгібування, перебувають у вузькому діапазоні (3,0 та 4,5 мМ $MnCl_2$ відповідно).

Експериментально доведено ефективність корекції порушень елементного обміну в організмі білих щурів, індукованих дією $MnCl_2$ у дозі ЛД₅₀, за допомогою поліелементного фітокомплексу «Валеотон» і препарату-антагоніста марганцю – цинк-пектину, на які одержано патенти.

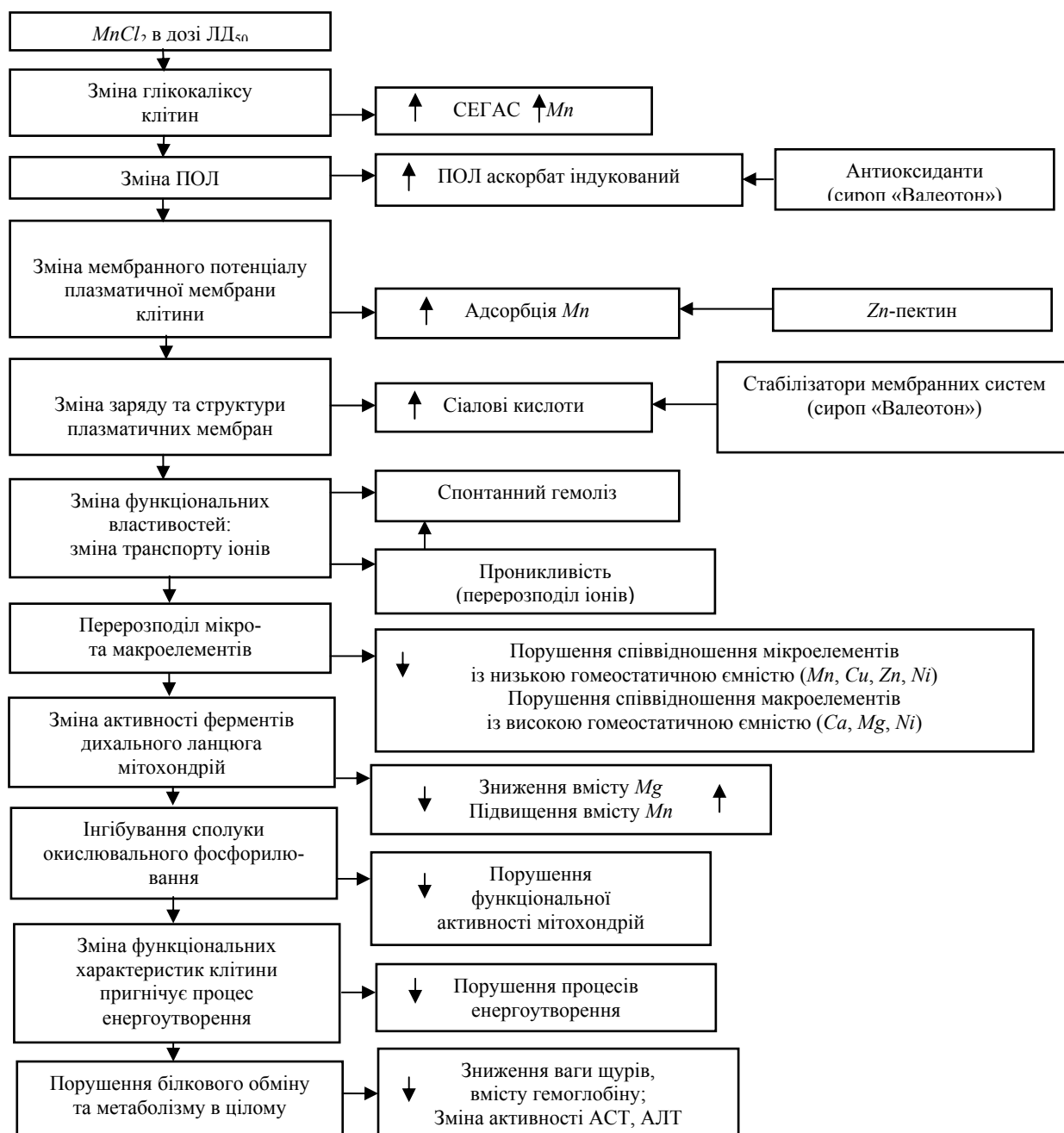


Рис. 2. Послідовність механізмів дії марганцевого гіперелементозу

Бібліографічні посилання

- Aghajanian, N.A., Marachev, A.G., Bobkov, G. A., 1998. Humans environmental physiology [Jekologicheskaja fiziologija cheloveka]. Moscow, Star. (in Russian).
- Aschner, M., Erikson, K.M., Dorman, D.C., 2005. Manganese dosimetry: Species differences and implications for neurotoxicity. *Crit. Rev. Toxicol.* 35, 1–32.
- Aschner, M., Guilarte, T.R., Schneider, J.S., Zheng, W., 2007. Manganese: Recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 221, 131–147.
- Avtsyn, A.P., 1991. Humans micronutrients (diagnosis and treatment) [Mikroelementy cheloveka (diagnostika i lechenie)]. Moscow, Medicine (in Russian).
- Botle, S., Normandin, L., Kennedy, G., Zayrd, J., 2004. Human exposure to respirable manganese in outdoor and indoor air in urban and rural areas. *J. Toxicol. Environ. Health* 67, 459–467.
- Cersosimo, M.G., Koller, W.C., 2006. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology* 27(3), 340–346.
- Erikson, K.M., Aschner, M., 2003. Manganese neurotoxicity and glutamate – GABA interaction. *Neurochem. Int.* 43, 475–480.
- Goncharenko, M.S., Konovalova, E.O., Kobzar, N.V., Goncharenko, A.V., 2003. State of mineral metabolism in children from different ecological regions and the ways of its correction [Sostojanie mineral'nogo obmena u detej iz razlichnyh jekologicheskikh rajonov i puti ego korrrekcii]. Collection of scientific works of the XI Intern. Science and tech. Conf. – Berdyansk 2, p. 328–335 (in Russian).
- Haratake, M., Fujimoto, K., Ono, M., Nakayama, M., 2005. Selenium binding to human hemoglobin via selenotrisulfide. *Biochim. Biophys. Acta* 1723, 215–220.
- Ikeda, S., Yamaguchi, Y., Sera, Y., Ohshiro, H., Uchino, S., Yamashita, Y., 2000. Manganese deposition in the globus

- pallidus in patients with biliary atresia. *Transplantation* 69, 2339–2343.
- IOM, 2001. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: Vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington DC, National Academy Press.
- Karowicz-Bilinka, A., Marszalek, M., Kowalska-Koprek, U., Suzin, J., Sieroszewski, P., 2004. Plasma carbonyl group concentration in pregnant women with IUGR treated by L-arginine and acetylsalicylic acid. *Ginekol.* 75(1), 15–20.
- Miyound, Y., Schroeter, J.D., Nong, A., Taylor, M.D., 2011. Physiologically based pharmacokinetic modeling of fetal and neonatal manganese exposure in humans: Describing manganese homeostasis during development. *Life sciences and medicine. Toxicological Sciences* 122, 297–316.
- Ohkawa, H., Ohani, N., Jadi, K., 1979. Assay for peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 95(2), 351–358.
- Santamaria, A.B., 2008. Manganese exposure, essentiality and toxicity. *Indian J. Med. Res.* 128, 484–500.
- Skalniy, A., 2004. Chemical Elements in the Humans Physiology and Ecology [Himicheskie jelementy v fiziologii i jekologii cheloveka]. Izd. house "Onyx 21" (in Russian).
- Tkachuk, A., 2002. Clinical Biochemistry [Klinicheskaja Biohimija]. Moscow, Geotar-Med (in Russian).
- Whanger, P.D., 2004. Selenium and its relationship to cancer: An update. *Br. J. Nutr.* 91, 11–28.
- WHO, 2004. Manganese and its compounds: Environmental aspect. Geneva, World Health Organization.
- Zota, A.R., Ettinger, A.S., Bouchard, M., 2009. Maternal blood manganese levels and infant birth weight. *Epidemiology* 20(3), 367–373.

Надійшла до редколегії 09.04.2013