

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

# ВЛИЯНИЕ МАРГАНЦА НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД

**А.А. Королева**

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова  
(Сеченовский Университет)

Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

АНО «Центр биотической медицины»,

Российская Федерация, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 46

Российский университет дружбы народов,

Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

**РЕЗЮМЕ.** Марганец является одним из жизненно необходимых микроэлементов, который участвует в регуляции нейрохимических процессов в центральной нервной системе. Изучение и понимание биологии марганца, в частности на уровне клеточной регуляции, а также его роли в неврологических заболеваниях вызывает растущий интерес. Марганец – важный микроэлемент, необходимый для деятельности белков, таких как аргиназы и глутаминсинтазы. Однако при значительном избытке марганца в элементном статусе человека этот элемент токсично воздействует на его организм. Вместе с тем как дефицит, так и избыток марганца вызывает негативные симптомы у человека. Существуют марганец-зависимые и марганец-чувствительные пути, связанные с все чаще появляющимися доказательствами его роли в болезни Паркинсона и болезни Хантингтона. Цель работы – краткий обзор влияния марганца на нервную систему.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** марганец, нервная система, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что воздействие марганца способно вызвать нейротоксичность и неврологический синдром, похожий на болезнь Паркинсона (Cersosimo, Koller, 2005; Horning et al. 2015). Марганец, являясь эссенциальным микроэлементом, оказывает влияние на многие процессы в организме. Следствие его избыточного уровня – нейротоксическое действие. В последнее время все чаще можно встретить сообщения о токсичном воздействии марганца на организм человека при его значительном избытке, о негативном влиянии марганца на организм человека в дефиците, а также к каким последствиям это потом приводит (Скальный и др., 2003).

Цель исследования – краткий обзор влияния марганца на нервную систему

## ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТКА И ДЕФИЦИТА МАРГАНЦА НА ОРГАНИЗМ

Как же понять, что клинически более значимо, дефицит или избыток, какие последствия несет человеку дисбаланс данного элемента?

Клинический синдром, анализ волос и сыворотки крови на микроэлементы, реакция на леводопу, визуальные исследования с МРТ и ПЭТ, а также патологические особенности – все это помогает различать эти два состояния и позволяет установить правильный диагноз. Это особенно актуально для дифференциации пациентов с паркинсонизмом, обусловленным интоксикацией марганца, от пациентов с идиопатическим генезом заболевания, у которых марганец может превысить или опуститься ниже пороговых значений уже после дебюта болезни (Olanow, 2004).

Понимание влияния марганца на развитие нервной системы осложняется из-за его незаметности для роста и развития организма. Педиатрические эпидемиологические исследования выявили связь между марганцем и когнитивными способностями ребенка. В одном из исследований брали на анализ молочные зубы у 195 участников. Результаты анализировали нейропсихологи, используя шкалу интеллекта Векслера, чтобы получить сводные баллы IQ и субтестов. Результаты показали, что время воздействия имеет ре-

\* Адрес для переписки:

**Королева Анастасия Александровна**

E-mail: koroleva@drskalny.ru

шающее значение при оценке связи между марганцем и когнитивными функциями. Более высокий пренатальный марганец полезен для постнатального познания, однако ситуация изменилась в противоположную сторону для более старшей возрастной исследуемой группы. Когнитивные домены, наиболее чувствительные к марганцу, включали зрительно-пространственные способности, рабочую память, внимание и решение проблем (Bauer et al., 2021).

Марганец играет важную роль в качестве кофактора во многих ферментативных реакциях у человека, но в избыточных количествах может привести к необратимому повреждению нервной системы. Он может также стать причиной сложных симптомов нервной системы, особенно при воздействии на окружающую среду (Lee, 2000). Связь между воздействием марганца на окружающую среду и паркинсонизмом до сих пор исследуется. Так, данные исследования (Racette et al., 2021) показывают, что воздействие марганца на окружающую среду при уровнях, значительно ниже установленных порогов воздействия, может быть связано с клиническим паркинсонизмом. В последнее время все больше данных свидетельствует о дефиците биодоступного марганца при болезни Гентингтона, наследственном нейродегенеративном заболевании, характеризующемся двигательными и когнитивными нарушениями. Изучалась возможность хронического воздействия марганца.

В двух независимых исследованиях парадигма хронического воздействия марганца реализована на мышинной модели HD YAC128. Поведение животных оценивалось в течение нескольких моментов времени. В исследовании мышам подкожно вводили тетрагидрат  $MnCl_2$ . Обнаружен защитный эффект против снижения двигательной координации у мышей. Такой же эффект не наблюдался в этих условиях при более высокой статистической мощности. Тонкие изменения, наблюдаемые в конкретных показателях результатов, после длительного воздействия низких уровней марганца на мышей дикого типа очерчивают нейроповеденческие и нейропатологические эффекты на пороге хронической токсичности марганца (Wilcox et al., 2021).

Ученые из Европы разработали и провели описательный обзор оценки связи между металлами в окружающей среде (марганец, ртуть, железо) и болезнью Паркинсона. Проверено несколько десятков баз данных и собрано более

двух тысяч методических материалов (Gonzalez-Alvarez et al., 2021). Доказано, что марганец является важным микроэлементом, необходимым для физиологических процессов, которые поддерживают развитие, рост и функцию нейронов, но, накапливаясь в базальной области ганглиев мозга, может вызвать синдром Паркинсона (Kwakye et al., 2015). Дисрегуляция марганца, наблюдаемая в широком спектре неврологических расстройств, отражает его важность в развитии мозга и ключевых нейрофизиологических процессах. Исторически сложилось так, что наблюдение за приобретенным «марганцевым» у шахтеров и людей, злоупотребляющих наркотиками, предоставило ранние доказательства токсичности для головного мозга человека, связанным с воздействием марганца. Выявление наследственных марганцевых транспортных патологий, которые вызывают нейродегенеративные синдромы, еще больше подтверждает нейротоксический потенциал этого элемента. Кроме того, марганцевый дисомеостаз также участвует в болезни Паркинсона (McKnight, Nask, 2020) и других нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона (Budinger et al., 2021).

Марганец выступает в качестве кофактора для различных ферментов. Дисомеостаз может мешать критическим ферментативным действиям, тем самым изменяя нейрофизиологический статус и приводя к неврологическим заболеваниям (Chen et al., 2019). В моделях животных хроническое воздействие марганца приводит к потере жизнеспособности клеток, нейродегенерации и функциональному дефициту. Показано, что полиамины, такие как сперматин, спасают животных от возрастной нейродегенерации аутофагически зависимым образом; тем не менее неясно, могут ли полиамины предотвратить токсичность, вызванную марганцем. Марганец вызывает значительное снижение жизнеспособности клеток SK-MEL-28 и ускоренную нейродегенерацию штамма UA44. Спермин защищает как клетки SK-MEL-28, так и штамм UA44 от токсичности, вызванной марганцем. Спермин также снижает возрастную нейродегенерацию, наблюдаемую в штамме UA44, по сравнению с контрольным штаммом без экспрессии  $\alpha$ -син и приводит к улучшению поведения избегания в функциональном анализе. Лечение бренилом, ингибитором катаболизма полиаминов, который приводит к повышению уровня внутриклеточно-

го полиамина, также показало аналогичную клеточную защиту от токсичности марганца. Вместе с тем как блокатор трансляции циклогексимид, так и блокатор автофагии хлорохин вызывали снижение цитопротекторного эффекта спермина (Vijayan et al., 2019).

Информация об изменениях в холинергической системе центральной нервной системы после воздействия марганца значительно менее обширна, чем информация, связанная с другими нейромедиаторными системами. Однако экспериментальные и клинические данные подтверждают представление о том, что холинергическая активность играет ключевую роль в патофизиологии нейротоксичности, вызванной марганцем. Марганец действует как химический стрессор в холинергических нейронах регионспецифичным образом, вызывая разрушение клеточных гомеостатических механизмов. Эти наблюдения подчеркивают важность изучения роли холинергических систем ЦНС в нейротоксичности, опосредованной марганцем (Finkelstein et al., 2007).

В исследовании с применением тестов Go-No-Go, Digit Span и Matrix Reasoning к исследуемой группе в возрасте старше 40 лет изучали связи между воздействием уровня марганца в окружающей среде и результатами когнитивных тестов. Данные анализировали, используя линейную регрессию. Результаты показали, что проживание в сообществе вблизи источника с высоким уровнем выбросов марганца влияет на когнитивную дисфункцию, включая аспекты когнитивного контроля, оцениваемые с помощью теста (Racette et al., 2022).

Воздействие марганца связано с нейротоксическим поражением головного мозга, проявляющимся в первую очередь паркинсонизмом. Уровень содержания марганца в воздухе в окружающей среде, значительно более низкий, чем текущие пороговые значения профессионального воздействия, может быть связан с клиническим паркинсонизмом (Racette et al., 2021)

На сегодняшний день есть доказательства, охарактеризовывающие взаимосвязь между воздействием марганца в жилых помещениях и депрессией и тревожностью. С помощью опросника депрессии Бека и состояния тревоги (STAI), а также по результатам сравнения уровней марганца у 697 участников исследования выявлено, что проживание вблизи источников выбросов марган-

ца может быть связано с выраженной депрессивной симптоматикой и, возможно, текущим, но не пожизненным беспокойством (Racette et al., 2021).

Несмотря на то, что приобретенная нейротоксичность марганца широко сообщается с момента ее первого описания в 1837 г. и в народе упоминается как «марганство», наследованные расстройства гомеостаза марганца получили первую генетическую сигнатуру относительно недавно. Эти расстройства, преимущественно описанные у детей и подростков, включают в себя мутации в трех генах марганцевого транспортера, то есть SLC30A10 и SLC39A14, которые приводят к перегрузке марганцем, и SLC39A8, что приводит к дефициту марганца. Оба расстройства генетически зависимого избытка марганца в элементном статусе обычно проявляют дистонию и паркинсонизм с относительно сохраненным познанием и дифференцируются по возникновению полициемии и вовлечением печени в состояние, связанное с SLC30A10. Мутации в SLC39A8 приводят к врожденному расстройству гликозилирования, которое представляет собой задержку роста и развития, интеллектуальные нарушения тремор, болевые ощущения и судороги из-за дефицита марганца. Хелатирование с добавкой железа – это предпочтительный вариант лечения при наследственном повышении марганца (Кароог et al., 2021).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что марганец является одним из важнейших микроэлементов, нельзя забывать о его негативном проявлении в связи с дефицитом, а также о токсичности из-за избытка. Необходимо дальнейшее изучение марганца для понимания его биологии, в частности исследование его регуляции на клеточном уровне, роли в неврологических заболеваниях. Как дефицит, так и избыток марганца вызывает негативные симптомы у человека.

Следует отметить, что именно исследования, направленные на определение основной причины дисбаланса марганца, взаимосвязи определенных систем организма и определение конкретных элементов, а также создание молекулярного механизма токсичности и персонализированный подход могут помочь адаптировать всеобъемлющее и удовлетворительное лечение в будущем.

## ЛИТЕРАТУРА

- Скальный А.В., Рудаков И.А., Нотова С.В. Биоэлементная медицина – вопросы терминологии. Вестник ОГУ. 2003; 7.
- Bauer J.A., White R.F., Coull B.A., Austin C., Oppini M., Zoni S., Fedrighi C., Cagna G., Placidi D., Guazzetti S., Yang Q., Bellinger D.C., Webster T.F., Wright R.O., Smith D., Horton M., Lucchini R.G., Arora M., Claus Henn B. Critical windows of susceptibility in the association between manganese and neurocognition in Italian adolescents living near ferro-manganese industry. *Neurotoxicology*. 2021; 87: 51–61; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.08.014>.
- Budinger D., Barral S., Soo A.K.S., Kurian M.A. The role of manganese dysregulation in neurological disease: emerging evidence. *The Lancet. Neurology*. 2021; 20(11): 956–968; [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00238-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00238-6).
- Cersosimo M.G., Koller W.C. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology*. 2006; 27(3): 340–346; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.10.006>.
- Chen P., Totten M., Zhang Z., Bucinca H., Erikson K., Santamaría A., Bowman A.B., Aschner M. Iron and manganese-related CNS toxicity: mechanisms, diagnosis and treatment. Expert review of neurotherapeutics. 2019; 19(3): 243–260; <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1581608>.
- Finkelstein Y., Milatovic D., Aschner M. Modulation of cholinergic systems by manganese. *Neurotoxicology*. 2007; 28(5): 1003–1014; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.08.006>.
- Gonzalez-Alvarez M.A., Hernandez-Bonilla D., Plascencia-Alvarez N.I., Riojas-Rodriguez H., Rosselli D. Environmental and occupational exposure to metals (manganese, mercury, iron) and Parkinson's disease in low and middle-income countries: a narrative review. *Reviews on environmental health*, 2021; 37(1): 1–11; <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0140>
- Horning K.J., Caito S.W., Tipps K.G., Bowman A.B., Aschner M. Manganese Is Essential for Neuronal Health. *Annual review of nutrition*. 2015; 35: 71–108; <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034419>.
- Kapoor D., Garg D., Sharma S. Goyal, V. Inherited Manganese Disorders and the Brain: What Neurologists Need to Know. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2021; 24(1): 15–21; [https://doi.org/10.4103/aian.AIAN\\_789\\_20](https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_789_20).
- Kwakyie G.F., Paoliello M.M., Mukhopadhyay S., Bowman A.B., Aschner M. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *International journal of environmental research and public health*, 2015; 12(7): 7519–7540; <https://doi.org/10.3390/ijerph120707519>.
- Lee J.W. Manganese intoxication. *Archives of neurology*. 2000; 57(4): 597–599; <https://doi.org/10.1001/archneur.57.4.597>.
- McKnight S., Hack N. Toxin-Induced Parkinsonism. *Neurologic clinics*. 2020; 38(4), 853–865; <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.08.003>.
- Olanow C.W. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1012: 209–223; <https://doi.org/10.1196/annals.1306.018>.
- Racette B. A., Nelson G., Dlamini W.W., Prathibha P., Turner J.R., Ushe M., Checkoway H., Sheppard L., Nielsen S.S. Severity of parkinsonism associated with environmental manganese exposure. *Environmental health: a global access science source*. 2021; 20(1): 27; <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00712-3>.
- Racette B.A., Nelson G., Dlamini W.W., Hershey T., Prathibha P., Turner J. R., Checkoway H., Sheppard L., Searles Nielsen S. Environmental manganese exposure and cognitive control in a South African population. *Neurotoxicology*. 2022; 89: 31–40; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.01.004>.
- Racette B.A., Nelson G., Dlamini W.W., Hershey T., Prathibha P., Turner J.R., Checkoway H., Sheppard L., Searles Nielsen S. Depression and anxiety in a manganese-exposed community. *Neurotoxicology*. 2021; 85, 222–233; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.05.017>.
- Racette B.A., Nelson G., Dlamini W.W., Prathibha P., Turner, J.R., Ushe M., Checkoway H., Sheppard L., Nielsen S.S. Severity of parkinsonism associated with environmental manganese exposure. *Environmental health: a global access science source*. 2021; 20(1): 27; <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00712-3>.
- Vijayan B., Raj V., Nandakumar S., Kishore A., Thekkuveetil A. Spermine protects alpha-synuclein expressing dopaminergic neurons from manganese-induced degeneration. *Cell biology and toxicology*. 2019; 35(2): 147–159; <https://doi.org/10.1007/s10565-018-09449-1>.
- Wilcox J.M., Pfalzer A.C., Tienda A.A., Debiche I.F., Cox E.C., Totten M.S., Erikson K.M., Harrison F.E., Bowman A.B. YAC128 mouse model of Huntington disease is protected against subtle chronic manganese (Mn)-induced behavioral and neuropathological changes. *Neurotoxicology*. 2021; 87: 94–105; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.09.002>.

## THE EFFECT OF MANGANESE ON THE NERVOUS SYSTEM: NEW RESEARCH

**A.A. Koroleva**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Trubetskaya str., d. 8, p. 2, Moscow, 119991, Russian Federation  
ANO "Center for Biotic Medicine",  
Zemlyanoy Val str., d. 46, Moscow, 105064, Russian Federation  
RUDN University,  
Miklukho-Maklaya str., d. 6, Moscow, 117198, Russian Federation

**ABSTRACT.** Manganese is one of the most important trace elements, but it is important to know that excessive levels of Mn can cause neurotoxic effects. To a greater extent, doctors and scientists are talking about how toxic Man-

ganese can affect the human body with its significant excess in the elemental status of a person and what consequences it can lead to. The study and understanding of the biology of manganese, in particular at the level of cellular regulation, and most importantly its role in neurological diseases, has growing interest. It is indisputable, that manganese is an important trace element, which is necessary for the activity of proteins (such as arginase and glutamine synthase). However, it is necessary to understand that both deficiency and excess of Manganese may bring negative symptoms to a person. Manganese is inherently toxic in excess. There are Manganese-dependent and Manganese-sensitive pathways associated with growing evidence of its role in Parkinson's disease and Huntington's disease.

**KEYWORDS:** Manganese, Mn, nervous system, Parkinson's disease, Huntington's disease.

## REFERENCES

- Skalny A.V., Rudakov I.A., Notova S.V. Biojelementnaja medicina – voprosy terminologii. Vestnik OGU. 2003; 7.
- Bauer J.A., White R.F., Coull B.A., Austin C., Oppini M., Zoni S., Fedrighi C., Cagna G., Placidi D., Guazzetti S., Yang Q., Bellinger D.C., Webster T.F., Wright R.O., Smith D., Horton M., Lucchini R.G., Arora M., Claus Henn B. Critical windows of susceptibility in the association between manganese and neurocognition in Italian adolescents living near ferro-manganese industry. *Neurotoxicology*. 2021; 87: 51–61; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.08.014>.
- Budinger D., Barral S., Soo A.K.S., Kurian M.A. The role of manganese dysregulation in neurological disease: emerging evidence. *The Lancet. Neurology*. 2021; 20(11): 956–968; [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00238-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00238-6).
- Cersosimo M.G., Koller W.C. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology*. 2006; 27(3): 340–346; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.10.006>.
- Chen P., Totten M., Zhang Z., Bucinca H., Erikson K., Santamaria A., Bowman A.B., Aschner M. Iron and manganese-related CNS toxicity: mechanisms, diagnosis and treatment. Expert review of neurotherapeutics. 2019; 19(3): 243–260; <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1581608>.
- Finkelstein Y., Milatovic D., Aschner M. Modulation of cholinergic systems by manganese. *Neurotoxicology*. 2007; 28(5): 1003–1014; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.08.006>.
- Gonzalez-Alvarez M.A., Hernandez-Bonilla D., Plascencia-Alvarez N.I., Riojas-Rodriguez H., Rosselli D. Environmental and occupational exposure to metals (manganese, mercury, iron) and Parkinson's disease in low and middle-income countries: a narrative review. *Reviews on environmental health*. 2021; 37(1): 1–11; <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0140>
- Horning K.J., Caito S.W., Tipps K.G., Bowman A.B., Aschner M. Manganese Is Essential for Neuronal Health. Annual review of nutrition. 2015; 35: 71–108; <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034419>.
- Kapoor D., Garg D., Sharma S. Goyal, V. Inherited Manganese Disorders and the Brain: What Neurologists Need to Know. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2021; 24(1): 15–21; [https://doi.org/10.4103/aian.AIAN\\_789\\_20](https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_789_20).
- Kwakye G.F., Paoiello M.M., Mukhopadhyay S., Bowman A.B., Aschner M. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *International journal of environmental research and public health*, 2015; 12(7): 7519–7540; <https://doi.org/10.3390/ijerph120707519>.
- Lee J.W. Manganese intoxication. *Archives of neurology*. 2000; 57(4): 597–599; <https://doi.org/10.1001/archneur.57.4.597>.
- McKnight S., Hack N. Toxin-Induced Parkinsonism. *Neurologic clinics*. 2020; 38(4), 853–865; <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.08.003>.
- Olanow C.W. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1012: 209–223; <https://doi.org/10.1196/annals.1306.018>.
- Racette B. A., Nelson G., Dlamini W.W., Prathibha P., Turner J.R., Ushe M., Checkoway H., Sheppard L., Nielsen S.S. Severity of parkinsonism associated with environmental manganese exposure. *Environmental health: a global access science source*. 2021; 20(1): 27; <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00712-3>.
- Racette B.A., Nelson G., Dlamini W.W., Hershey T., Prathibha P., Turner J. R., Checkoway H., Sheppard L., Searles Nielsen S. Environmental manganese exposure and cognitive control in a South African population. *Neurotoxicology*. 2022; 89: 31–40; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.01.004>.
- Racette B.A., Nelson G., Dlamini W.W., Hershey T., Prathibha P., Turner J.R., Checkoway H., Sheppard L., Searles Nielsen S. Depression and anxiety in a manganese-exposed community. *Neurotoxicology*. 2021; 85, 222–233; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.05.017>.
- Racette B.A., Nelson G., Dlamini W.W., Prathibha P., Turner, J.R., Ushe M., Checkoway H., Sheppard L., Nielsen S.S. Severity of parkinsonism associated with environmental manganese exposure. *Environmental health: a global access science source*. 2021; 20(1): 27; <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00712-3>.
- Vijayan B., Raj V., Nandakumar S., Kishore A., Thekkuvetttil, A. Spermine protects alpha-synuclein expressing dopaminergic neurons from manganese-induced degeneration. *Cell biology and toxicology*. 2019; 35(2): 147–159; <https://doi.org/10.1007/s10565-018-09449-1>.
- Wilcox J.M., Pfalzer A.C., Tienda A.A., Debbiche I.F., Cox E.C., Totten M.S., Erikson K.M., Harrison F.E., Bowman A.B. YAC128 mouse model of Huntington disease is protected against subtle chronic manganese (Mn)-induced behavioral and neuropathological changes. *Neurotoxicology*. 2021; 87: 94–105; <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.09.002>.