

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ЭЛЕМЕНТНЫЙ ПРОФИЛЬ ОРГАНИЗМА НА ФОНЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МАРГАНЦА

Т.В. Казакова

Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН,
Российская Федерация, 460000, г. Оренбург, ул. 9 января, д. 29

РЕЗЮМЕ. Цель исследования – изучение элементного состава сыворотки крови и коры головного мозга животных, подвергшихся в период пренатального развития воздействию марганца.

Материалы и методы. Небеременные крысы Wistar до гестации (28 дней) и в период гестации (20–26 дней) получали основной рацион с добавлением соли марганца в дозе 1433 мг/кг. У полученного потомства в возрасте 18 недель осуществляли забор крови и головного мозга для определения содержания химических элементов методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

Результаты. По результатам исследования установлено увеличение концентрации марганца и бора на фоне снижения калия, магния, железа и цинка в сыворотке крови, в коре головного мозга отмечено накопление тяжелых металлов марганца и свинца на фоне снижения концентраций железа, селена, кобальта и бора.

Выводы. Выявленные изменения в элементном профиле организма могут стать важным звеном в патогенезе некоторых заболеваний нервной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: марганец, макроэлементы, микроэлементы, минеральный обмен, масс-спектрометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Марганец (Mn) является жизненно необходимым микроэлементом, участвующим в поддержании целого ряда физиологических процессов в организме человека и животных (Zoroddu et al., 2019). Данный металл принимает участие в защите клеток от окислительного стресса, синтезе нейротромедиаторов, регуляции углеводного, белкового и липидного обмена, роста костной и соединительной тканей, обеспечении полноценной репродуктивной функции (Horning et al., 2015; Dees et al., 2017; Li et al., 2018; Studer et al., 2022). Однако в связи с активным использованием марганца в различных отраслях промышленности и, как следствие, загрязнения атмосферного воздуха, воды и почвы, повышается риск избыточного воздействия данного металла на организм человека (Neal and Guilarte, 2013; Narisanchandra et al., 2019; Nabi and Tabassum, 2022).

Несмотря на то, что марганец относится к группе эссенциальных микроэлементов, такое повышенное поступление может крайне негативно сказаться на состоянии здоровья населения, особенно при воздействии в критические

периоды развития организма (Iyare 2019; Kupsco et al., 2020). Ряд авторов отмечает, что пренатальное воздействие высоких доз марганца приводит к ухудшению показателей физического развития детей (возрастает число новорожденных с пониженной массой тела), увеличению частоты встречаемости морфофункциональных отклонений, хронических заболеваний со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой, костно-мышечной, эндокринной и пищеварительной систем (Rahman et al., 2016; Нотова и др., 2021). Молекулярные механизмы, лежащие в основе подобных нарушений, до конца не изучены. Существует предположение, что именно отклонения в балансе химических элементов могут служить основой возникновения функциональных изменений в различных физиологических системах. Ведь, как известно, макро- и микроэлементы являются активными участниками сложных и многообразных биохимических процессов (Осипова, 2005). Следует отметить, что на данный момент недостаточно данных о возможных последствиях пренатального воздействия марганца на элементный гомеостаз организма.

* Адрес для переписки:
Казакова Татьяна Витальевна
E-mail: vaisvais13@mail.ru

Исследования последних лет показали, что воздействие высоких доз Mn при ингаляционном или пероральном поступлении способно приводить к изменениям концентрации переходных металлов (Fe, Cu и Zn) в крови и тканях человека и животных (Ge et al., 2018; Ge et al., 2020). В одном из клинических исследований, проведенном китайскими учеными, показано, что у сотрудников металлургического завода, подвергавшихся хроническому ингаляционному воздействию марганца, наблюдалось нарушение метаболизма железа (Fan et al., 2016). В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах, установлено, что длительное пероральное воздействие марганца способствует изменению концентрации Mn, Cu, Zn и Fe в различных структурах головного мозга животных (Mullin et al., 2015).

Цель исследования – оценка возможных последствий пренатального воздействия марганца на элементный профиль организма на более поздних этапах постнатального развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили в экспериментально-биологической клинике (виварий) ФНЦ БСТ РАН с применением стандартных методик, указанных в приложении к Заключению о состоянии измерений (заключение № 2032 о состоянии измерений в лаборатории от 19.03.2019), а также общепринятых научных методов. Эксперимент выполняли на модели крыс Wistar в соответствии с протоколами Женевской конвенции и принципами надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009), а также согласно рекомендациям «The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press Washington, D.C. 1996)». Дизайн эксперимента одобрен локальным этическим комитетом ФНЦ БСТ РАН (№ 4 от 05.02.2019).

Весь период эксперимента животных содержали на основном рационе (ОР) в виде корма «Дельта Фидс» («БиоПро», г. Новосибирск), со свободным доступом к воде и пище, при температуре 22 ± 1 °C в пластиковых клетках с подстилкой из древесных опилок в условиях искусственного освещения (12-часовой световой день) и приточно-вытяжной вентиляции.

Для получения потомства первого поколения отобрали 20 самок-крыс массой 200 ± 10 г в возрасте 12 недель. Из отобранных животных

методом пар-аналогов были сформированы две группы: контрольная ($n=10$) и опытная ($n=10$). Небеременные крысы опытной группы получали основной рацион (ОР) с добавлением пятиводного сульфата марганца $MnSO_4 \times 5H_2O$ в дозе 1433 мг/кг до гестации в течение 28 дней. Далее в клетки подсаживали интактных самцов в соотношении 1:3 с целью получения потомства. Обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке свидетельствовало о первом дне беременности. В период гестации (20–26 дней) добавление марганца в ОР животных опытной группы продолжалось. Животные контрольной группы весь период эксперимента находились на ОР.

В дальнейшем из полученного потомства в эксперименте использовали только самцов ($n=10$ для каждой группы), которых в возрасте 18 недель подвергали обследованию, включающему элементный анализ сыворотки крови и коры головного мозга. Аналитические исследования проводили в лаборатории АНО «Центр биотической медицины» (Москва) с использованием масс-спектрометра NexION 300D (Perkin Elmer NexION 300D ICP Mass Spectrometer, США) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС).

Полученные данные обрабатывали при помощи методов вариационной статистики с использованием статистического пакета «StatSoft STATISTICA 10». Хранение результатов исследования и первичную обработку материала осуществляли в оригинальной базе данных «Microsoft Excel 2010».

Проверку соответствия полученных данных нормальному закону распределения выполняли при помощи критерия согласия Колмогорова. Гипотеза о принадлежности данных нормальному 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 25–75-го центилей (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 оценивали 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 и более 0,9 – очень сильная (Зайцев, 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка элементного состава сыворотки крови животных, подвергшихся пренатальному воздействию марганца, выявила ряд достоверных отличий от контрольных значений (табл. 1). Установлено, что у животных опытной группы (потомство) концентрация макроэлементов калия и магния статистически значимо ниже, чем в контроле на 24% ($p \leq 0,05$) и 15% ($p \leq 0,05$) соответственно, при сравнении значений 75-го центиля опыта и 25-го центиля контроля.

Среди эссенциальных элементов уровень марганца отмечен достоверно выше в опытной

группе животных на 11% ($p \leq 0,01$) при сравнении значений медиан. На фоне этого, уровни железа и цинка были статистически значимо ниже – значение Q_{75} опыта меньше Q_{25} контроля на 29% ($p \leq 0,01$) и 9% ($p \leq 0,01$) соответственно.

Среди условно жизненно необходимых элементов установлено, что уровень бора в сыворотке крови животных опытной группы выше – значение Q_{25} опыта больше Q_{75} контроля на 102,5% ($p \leq 0,01$).

Для наглядности полученные результаты представлены в виде гистограммы сравнения значений медиан (рис. 1).

Таблица 1. Содержание макро- и микроэлементов в сыворотке крови лабораторных животных, данные представлены в виде Me (Q25–Q75), мкг/мл

Элемент	Контрольная группа (потомство)	Опытная группа (потомство)
K	579,4 (560,9–618,9)	403,9 (323,0–424,0) *
Mg	29,4 (28,7–29,5)	24,0 (23,1–24,5) *
Mn	0,008 (0,007–0,0087)	0,0089 (0,0067–0,0108) **
Fe	6,41 (5,84–7,8)	3,9 (3,7–4,16) **
Zn	1,67 (1,52–1,75)	1,35 (1,33–1,38) **
B	0,073 (0,07–0,077)	0,162 (0,156–0,164) **

Примечание: * – достоверная разница между опытной группой (потомство) и контрольной группой (потомство) $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$.

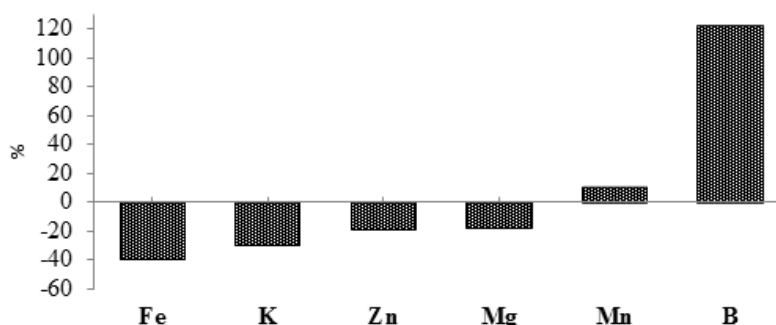


Рис. 1. Относительные значения содержания химических элементов в сыворотке крови животных опытной группы (потомство) по сравнению с контрольной группой, % (здесь и далее ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе)

Таблица 2. Содержание макро- и микроэлементов в коре головного мозга лабораторных животных, данные представлены в виде Me (Q25–Q75), мкг/г

Элемент	Контрольная группа (потомство)	Опытная группа (потомство)
Mg	136,1 (126,2–145,9)	119,3 (118,4–121,0) **
Mn	0,448 (0,423–0,468)	0,686 (0,576–0,699) **
Fe	36,2 (28,2–46,4)	16,8 (15,2–20,5) **
Co	0,0054 (0,0049–0,0059)	0,0038 (0,0029–0,004) *
Se	0,186 (0,155–0,193)	0,144 (0,139–0,154) *
B	0,162 (0,16–0,165)	0,142 (0,14–0,149) *
Pb	0,0055 (0,005–0,006)	0,0086 (0,0082–0,0098) *

Примечание: см. табл. 1.

При оценке химического состава коры головного мозга животных опытной группы (потомство) выявлены отличия от контрольной группы (табл. 2).

В коре головного мозга животных, подвергшихся пренатальному воздействию марганца, отмечалось статистически достоверно более низкое содержание магния – значение 75-го центиля опыта было меньше 25-го центиля контроля на 4% ($p \leq 0,01$). Помимо этого, наблюдалось снижение содержания ряда эссенциальных и условно жизненно необходимых элементов – Fe, Co, Se и B, уровни которых были ниже контрольных значений на 27% ($p \leq 0,01$), 18% ($p \leq 0,05$) и 7% ($p \leq 0,05$) соответственно при сравнении Q_{75} опыта и Q_{25} контроля. На фоне этого зафиксировано накопление в головном мозге тяжелых металлов, концентрации марганца и свинца были статистически значимо выше у животных опытной группы – Q_{25} опыта больше Q_{75} контроля на 23% ($p \leq 0,01$) и 27% ($p \leq 0,05$) соответственно. Полученные результаты представлены в виде гистограммы сравнения значений медиан (рис. 2).

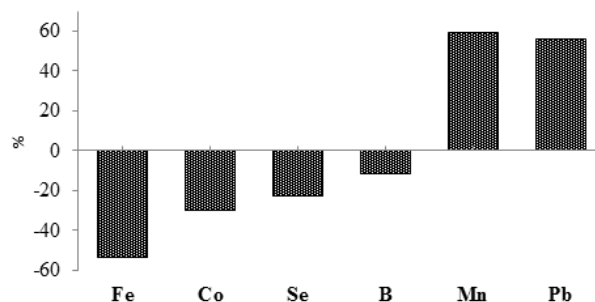


Рис. 2. Относительные значения содержания химических элементов в коре головного мозга животных опытной группы (потомство) по сравнению с контрольной группой, %

Особый интерес представляет собой определение взаимосвязей содержания химических элементов в различных биосубстратах. Учитывая важность содержания макро- и микроэлементов в тканях головного мозга, был выполнен корреляционный анализ содержания химических элементов в сыворотке крови и коре головного мозга. В результате проведенного анализа можно судить по показателям крови о состоянии минерального обмена в мозге (рис. 3).

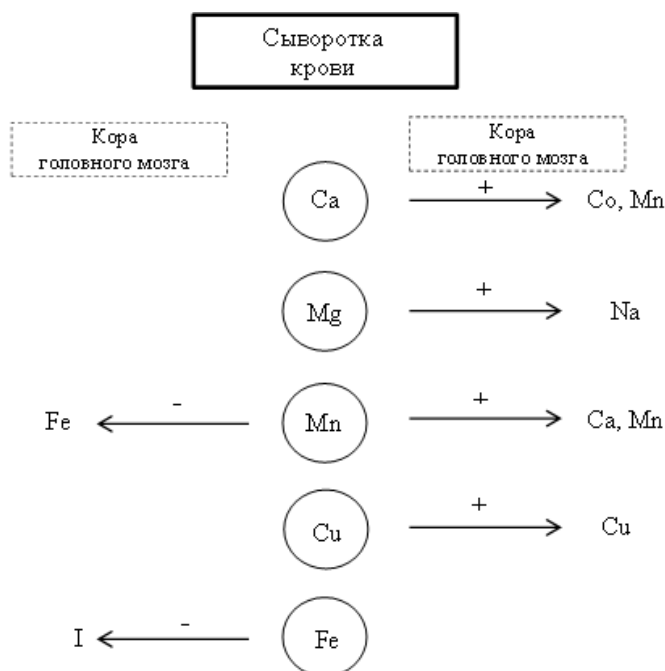


Рис. 3. Корреляционная связь между элементами в сыворотке крови и коре головного мозга животных опытной группы (потомство) (при $r > 0,7$; $p \leq 0,01$) символ «-» – отрицательная корреляционная связь; символ «+» – положительная корреляционная связь

При анализе корреляционной матрицы между содержанием элементов в сыворотке крови и коре головного мозга животных опытной группы (потомство) выявлен ряд сильных достоверных взаимосвязей (при $r > 0,7$; $p \leq 0,01$). Сывороточный

кальций достоверно и положительно ассоциировался с количеством кобальта и марганца в коре головного мозга; магний в сыворотке крови статистически значимо положительно коррелировал с натрием в мозге; сывороточный марганец имел

достоверную положительную взаимосвязь с кальцием и марганцем, отрицательную – с железом мозга; уровень меди в сыворотке крови статистически значимо коррелировал с медью коры головного мозга; отрицательная корреляционная связь выявлена между сывороточным железом и содержанием йода в мозге.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что пренатальное воздействие марганца способно приводить к изменениям в минеральном обмене животных, которые выявляются на более поздних этапах онтогенеза. Так, у потомства опытной группы, подвергнувшегося в период пренатального развития воздействию марганца, в возрасте 18 недель отмечались достоверно более высокие концентрации марганца и бора на фоне более низких значений калия, магния, железа и цинка в сыворотке крови. В коре головного мозга животных также наблюдались отклонения от контрольных значений, которые сопровождалось накоплением тяжелых металлов – марганца и свинца на фоне снижения концентраций железа, селена, кобальта и бора. Похожие изменения в распределении макро- и микроэлементов выявлены в экспериментальном исследовании, проведенном американскими учеными. Исследователи показали, что воздействие марганца во время беременности и периода лактации приводило к повышению концентрации марганца на фоне снижения железа в крови и мозге потомства, что также сопровождалось поведенческими нарушениями (Molina et al., 2011). В работах S.J. Garcia с соавт. установлено, что у новорожденных крысят, матери которых в период лактации получали рацион с высоким содержанием марганца, отмечалось снижение гемоглобина и железа на фоне увеличения уровня трансферрина в крови, а в структурах головного мозга фиксировалось снижение содержания железа и увеличение уровней марганца, хрома и цинка (Garcia et al., 2006; Garcia et al., 2007).

Следует отметить, что представленные исследования по изучению воздействия марганца проводились, как правило, на ранних этапах развития животных, возраст которых в момент проведения анализов составлял 21 день после рождения. Однако в проведенном нами исследовании преследовалась цель проверки гипотезы о возможных последствиях пренатального воздействия марганца на минеральных обмен уже

взрослых животных. Полученные данные свидетельствуют о том, что подобное воздействие марганца имеет отдаленные последствия и способствует нарушению уровней целого ряда переходных металлов в позднем постнатальном периоде.

Данные изменения в элементном профиле организма могут стать важным звеном в патогенезе некоторых заболеваний нервной системы. Известно, что металлы играют ключевую роль в правильном функционировании нервной системы, выступая в качестве основных кофакторов, катализаторов, вторичных посредников и модуляторов активности генов, ферментов и рецепторов (Скальный и др., 2018).

Проведенный анализ показал, что дисбаланс в одном металле в дальнейшем может повлиять на адсорбцию, транспорт и экскрецию других металлов. С химической точки зрения, марганец и железо расположены рядом друг с другом в периодической таблице Менделеева, что позволяет марганцу конкурировать с железом за связывание с транспортными белками (Liu et al., 2021). В связи с этим неудивительно, что увеличение концентрации марганца в крови и мозге лабораторных животных связано со снижением уровня железа в данных биосубстратах. В свою очередь, подобное изменение гомеостаза железа и марганца может повлиять на выполняемую их биологическую функцию и стать причиной развития различных нарушений. Высокие уровни марганца в головном мозге оказывают нейротоксическое воздействие, приводя, например, к повреждению дофаминергических нейронов и, как следствие, способствуют развитию когнитивных и моторных нарушений (Peres et al., 2016). Железо играет немаловажную роль в поддержании метаболических и энергетических потребностей нервной ткани, процессов нейрогенеза, миелинизации аксонов, синтеза нейромедиаторов (Ward and Crichton, 2019). Следовательно, центральная нервная система особо чувствительна к нарушениям метаболизма железа, преимущественно в периоды быстрого роста. Ряд авторов отмечает, что снижение уровня железа зачастую связано с задержкой в развитии детей, замедлении формирования моторных функций, нарушении координации, задержке речевого и психического развития (Kim and Wessling-Resnick, 2014).

Наравне с железом, селен играет также многогранную роль в поддержании нормального функционирования нервной системы, предотвра-

щая, в том числе развитие возрастных нейродегенеративных расстройств (Dominiak et al., 2016). Помимо того, что селен выступает в качестве важного компонента антиоксидантной системы в головном мозге, селен может действовать в ответ на окислительный стресс посредством регуляции Ca^{2+} -каналов и митохондриального биогенеза (Cardoso et al., 2015; Solovyev et al., 2021). Поэтому учеными не раз сообщалось, что более низкие уровни селена связаны с повреждением клеток головного мозга, снижением синаптической пластичности и, как следствие, развитием когнитивных нарушений (Steinbrenner and Sies, 2013; Achilli et al., 2018; Babür et al., 2019; Cui et al., 2020).

Поддержание оптимального уровня магния и калия также важно для правильного функционирования нервной системы. Это связано с тем, что ферменты, содержащие ионы магния, обеспечивают энергетические и пластические процессы в нервной и глиальной тканях (Осипова, 2005). Благодаря физико-химическим свойствам, калий обеспечивает прохождение электрохимических нервных импульсов (McDonough and Youn, 2017). Следует отметить роль магния в поддержании уровня внутриклеточного калия, совместный дефицит которых может привести к недостаточному насыщению калием (Котова и Рябоконе, 2012). Ученые отмечают, что снижение уровня данных элементов связано также с развитием многих неврологических расстройств, включая спазм сосудов головного мозга, мигрень и даже болезнь

Альцгеймера (Daniel and Mauskop, 2016; Veronese et al., 2016; Xue et al., 2019). Таким образом, макро- и микроэлементы являются важными компонентами нервной ткани, играющих ключевую роль в сложных биохимических процессах и обеспечивающих химическую основу деятельности центральной нервной системы. Проведенные ранее исследования по оценке пренатального воздействия марганца выявили у экспериментальных животных изменения в двигательной активности, повышение тревожности в совокупности с ослаблением когнитивных способностей, что, возможно, связано с нарушением элементного профиля животных (Казакова и др., 2020а; Казакова и др., 2020b; Kazakova et al., 2022).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показывают, что повышенное воздействие марганца во время беременности оказывает влияние на метаболизм минералов у потомства на более поздних этапах онтогенеза. В сыворотке крови это приводит к увеличению концентраций марганца и бора на фоне снижения калия, магния, железа и цинка, а в коре головного мозга к накоплению тяжелых металлов – марганца и свинца на фоне снижения концентраций железа, селена, кобальта и бора.

Финансирование

Исследования выполнены в соответствии с планом НИР на 2019–2022 гг. ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН (№ 0526-2022-0011).

ЛИТЕРАТУРА

- Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика. Учебно-практическое пособие. М.: Фолиант, 2006; 432 с.
- Казакова Т.В., Маршинская О.В., Мирошникова К.П. Влияние марганца на когнитивные функции организма. Материалы Всеросс. конф. с междунар. участием, посвящ. 95-летию Института физиологии им. И.П. Павлова. 2020; 143–144.
- Казакова Т.В., Маршинская О.В., Нотова С.В. Пренатальное воздействие марганца на психофизиологические показатели потомства (пилотное исследование). Материалы III Всеросс. науч.-практич. конф. «Физиология человека». 2020; 90–95.
- Котова О.В., Рябоконе И.В. Патогенетическая роль дефицита калия и магния в развитии неврологических заболеваний. РМЖ. 2012; 29:1489.
- Осипова Е.В. Роль химических элементов в деятельности нервной системы (обзор). Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2005; 1(39): 79–85.
- Скальный А.В., Скальная М.Г., Киричук А.А., Тиньков А.А. Медицинская элементология: Учеб. пособие. М.: Российский ун-т дружбы народов, 2018; 222 с.
- Achilli C., Ciana A., Minetti G. Brain, immune system and selenium: a starting point for a new diagnostic marker for Alzheimer's disease? *Perspect Public Health*. 2018; 138(4): 223–226. <https://doi.org/10.1177/1757913918778707>.
- Babür E., Tan B., Yousef M., Cinbaş S., Süer C., Dursun N. Deficiency but Not Supplementation of Selenium Impairs the Hippocampal Long-Term Potentiation and Hippocampus-Dependent Learning. *Biol. Trace Elem. Res*. 2019; 192(2): 252–262. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01666-x>.
- Cardoso B.R., Roberts B.R., Bush A.I., Hare D.J. Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases. *Metallomics*. 2015; 7(8): 1213–1228. <https://doi.org/10.1039/c5mt00075k>.

- Crowley J.D., Traynor D.A., Weatherburn D.C. Enzymes and proteins containing manganese: an overview. *Met. Ions Biol. Syst.* 2000; 37: 209–278. PMID: 10693136.
- Cui J., Liu H., Xu S. Selenium-deficient diet induces necroptosis in the pig brain by activating TNFR1 via mir-29a-3p. *Metalomics.* 2020; 12(8): 1290–1301. <https://doi.org/10.1039/d0mt00032a>.
- Daniel O., Mauskop A. Nutraceuticals in Acute and Prophylactic Treatment of Migraine. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2016; 18(4): 14. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0398-1>.
- Dees W.L., Hiney J.K., Srivastava V.K. Influences of manganese on pubertal development. *J. Endocrinol.* 2017; 235(1): 33–42. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0237>.
- Dominiak A., Wilkaniec A., Wroczyński P., Adamczyk A. Selenium in the Therapy of Neurological Diseases. Where is it Going? *Curr Neuropharmacol.* 2016; 14(3): 282–299. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151223100011>.
- Fan Q., Zhou Y., Yu C., Chen J., Shi X., Zhang Y., Zheng W. Cross-sectional study of expression of divalent metal transporter-1, transferrin, and hepcidin in blood of smelters who are occupationally exposed to manganese. *PeerJ.* 2016; 4: 2413. <https://doi.org/10.7717/peerj.2413>.
- Garcia S.J., Gellein K., Syversen T., Aschner M. A manganese-enhanced diet alters brain metals and transporters in the developing rat. *Toxicol. Sci.* 2006; 92(2): 516–525. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl017>.
- Garcia S.J., Gellein K., Syversen T., Aschner M. Iron deficient and manganese supplemented diets alter metals and transporters in the developing rat brain. *Toxicol. Sci.* 2007; 95(1): 205–214. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl139>.
- Ge X., Liu Z., Hou Q., Huang L., Zhou Y., Li D., Huang S., Luo X., Lv Y., Li L., Cheng H., Chen X., Zan G., Tan Y., Liu C., Zou Y., Yang X. Plasma metals and serum bilirubin levels in workers from manganese-exposed workers healthy cohort (MEWHC). *Environ. Pollut.* 2020; 258: 113683. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113683>.
- Ge X., Wang F., Zhong Y., Lv Y., Jiang C., Zhou Y., Li D., Xia B., Su C., Cheng H., Ma Y., Xiong F., Shen Y., Zou Y., Yang X. Manganese in blood cells as an exposure biomarker in manganese-exposed workers healthy cohort. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018; 45: 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.09.016>.
- Harischandra D.S., Ghaisas S., Zenitsky G., Jin H., Kanthasamy A., Anantharam V., Kanthasamy A.G. Manganese-Induced Neurotoxicity: New Insights into the Triad of Protein Misfolding, Mitochondrial Impairment, and Neuroinflammation. *Front Neurosci.* 2019; 13: 654. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00654>.
- Horning K.J., Caito S.W., Tipps K.G., Bowman A.B., Aschner M. Manganese Is Essential for Neuronal Health. *Annu. Rev. Nutr.* 2015; 35: 71–108. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034419>.
- Iyare P.U. The effects of manganese exposure from drinking water on school-age children: A systematic review. *Neurotoxicology.* 2019; 73: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.02.013>.
- Kazakova T.V., Marshinskaia O.V., Notova S.V. Assessment of the prenatal impact of manganese on behavioral responses and level of acetylcholinesterase in laboratory animals. *AIP Conference Proceedings.* 2022; 2467(1): 070010. <https://doi.org/10.1063/5.0095826>.
- Kim J., Wessling-Resnick M. Iron and mechanisms of emotional behavior. *J. Nutritional. Biochem.* 2014; 25: 1101–1107. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.07.003>.
- Kupsco A., Estrada-Gutierrez G., Cantoral A., Schnaas L., Pantic I., Amarasiriwardena C., Svensson K., Bellinger D.C., Téllez-Rojo M.M., Baccarelli A.A., Wright R.O. Modification of the effects of prenatal manganese exposure on child neurodevelopment by maternal anemia and iron deficiency. *Pediatr Res.* 2020; 88(2): 325–333. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0754-4>.
- Li L., Yang X. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 7580707. <https://doi.org/10.1155/2018/7580707>.
- Liu Q., Barker S., Knutson M.D. Iron and manganese transport in mammalian systems. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2021; 1868(1): 118890. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118890>.
- Martins A.C., Krum B.N., Queirós L., Tinkov A.A., Skalny A.V., Bowman A.B., Aschner M. Manganese in the Diet: Bioaccessibility, Adequate Intake, and Neurotoxicological Effects. *J. Agric. Food Chem.* 2020; 68(46): 12893–12903. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00641>.
- McDonough A.A., Youn J.H. Potassium Homeostasis: The Knowns, the Unknowns, and the Health Benefits. *Physiology (Bethesda).* 2017; 32(2): 100–111. <https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2016>.
- Molina R.M., Phattananudee S., Kim J., Thompson K., Wessling-Resnick M., Maher T.J., Brain J.D. Ingestion of Mn and Pb by rats during and after pregnancy alters iron metabolism and behavior in offspring. *Neurotoxicology.* 2011; 32(4): 413–422. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.03.010>.
- Mullin E.J., Wegst-Uhrich S.R., Ding D., Manohar S., Krishnan Muthaiah V.P., Salvi R., Aga D.S., Roth J.A. Effect of manganese treatment on the accumulation of biologically relevant metals in rat cochlea and brain by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Biometals.* 2015; 28(6):1009–1016. <https://doi.org/10.1007/s10534-015-9885-1>.
- Nabi M., Tabassum N. Role of Environmental Toxicants on Neurodegenerative Disorders. *Front. Toxicol.* 2022; 4: 837579. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.837579>.

Neal A.P., Guilarte T.R. Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicol. Res. (Camb)*. 2013; 2(2): 99–114. <https://doi.org/10.1039/C2TX20064C>.

Peres T.V., Schettinger M.R., Chen P., Carvalho F., Avila D.S., Bowman A.B., Aschner M. Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2016; 17(1): 57. <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0099-0>.

Rahman A., Kumarathasan P., Gomes J. Infant and mother related outcomes from exposure to metals with endocrine disrupting properties during pregnancy. *Sci. Total. Environ.* 2016; 569–570: 1022–1031. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.134>.

Solovyev N., Drobyshev E., Blume B., Michalke B. Selenium at the Neural Barriers: A Review. *Front Neurosci.* 2021; 15: 630016. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.630016>.

Steinbrenner H., Sies H. Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain: implications for disorders in the central nervous system. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013; 536(2):152–157. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.02.021>.

Studer J.M., Schweer W.P., Gabler N.K., Ross J.W. Functions of manganese in reproduction. *Anim Reprod Sci.* 2022; 238: 106924. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.106924>.

Veronese N., Zurlo A., Solmi M., Luchini C., Trevisan C., Bano G., Manzano E., Sergi G., Rylander R. Magnesium Status in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2016; 31(3): 208–213. <https://doi.org/10.1177/1533317515602674>.

Ward R.J., Crichton R.R. Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic. *Metal. Ions Life Sci.* 2019; 19: 87–122. <https://doi.org/10.1515/9783110527872-010>.

Xue W., You J., Su Y., Wang Q. The Effect of Magnesium Deficiency on Neurological Disorders: A Narrative Review Article. *Iran J. Public. Health.* 2019; 48(3):379–387.

Zoroddu M.A., Aaseth J., Crisponi G., Medici S., Peana M., Nurchi V.M. The essential metals for humans: a brief overview. *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2019; 195: 120–129. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.013>.

ELEMENTAL PROFILE OF THE BODY AGAINST THE BACKGROUND OF PRENATAL EXPOSURE TO MANGANESE

T.V. Kazakova

Federal Research Centre of Biological Systems and Agro-technologies of the RAS,
January 9 str., Orenburg, 460000, Russian Federation

ABSTRACT. In this study, the elemental composition of blood serum and cerebral cortex of animals exposed to manganese during prenatal development was studied.

Materials and methods. For this purpose, non-pregnant Wistar rats have received a basic diet with the addition of manganese salt at a dose of 1433 mg / kg / day during pre-pregnancy (28 days) and gestation (20-23 days) periods. The blood and brain sampling for determining the content of chemical elements by inductively coupled plasma mass spectrometry was held on the offspring aged 18 weeks.

Results. According to the results of the study, an increase in the concentration of Mn and B was found against the background of a decrease in K, Mg, Fe and Zn in the blood serum, in the cerebral cortex – the accumulation of heavy metals Mn and Pb against the background of a decrease in the concentrations of Fe, Se, Co and B.

Conclusion. These changes in the elemental profile of the body can become an important link in the pathogenesis of certain diseases of the nervous system.

KEYWORDS: manganese, macronutrients, trace elements, mineral metabolism, mass spectrometry.

REFERENCES

Zajcev V.M. *Prikladnaja medicinskaja statistika. Uchebno-prakticheskoe posobie.* M.: Foliant, 2006; 432 s. (in Russ.).

Kazakova T.V., Marshinskaya O.V., Miroshnikova K.P. The effect of manganese on the cognitive functions of the body. Materials of the All-Russian conference with international participation dedicated to the 95th anniversary of the I.P. Pavlov Institute of Physiology. 2020; 143–144 (in Russ.).

Kazakova T.V., Marshinskaya O.V., Notova S.V. Prenatal effect of manganese on psychophysiological parameters of offspring (pilot study). *Materialy III Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Fiziologiya cheloveka».* 2020; 90–95 (in Russ.).

Kotova O.V., Ryabokon I.V. Pathogenetic role of potassium and magnesium deficiency in the development of neurological diseases. *RMZH.* 2012; 29: 1489 (in Russ.).

- Osipova E.V. The role of chemical element in function of central nervous system (review)]. *Byulleten' vostochno-sibirskogo nauchnogo centra sibirskogo otdeleniya rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2005; 1(39): 79–85 (in Russ.).
- Skalny A.V., Skalnaya M.G., Kirichuk A.A., Tinkov A.A. *Medicinskaja jelementologija: Ucheb. posobie*. M.: Rossijskij un-t družby narodov, 2018; 222 s. (in Russ.).
- Achilli C., Ciana A., Minetti G. Brain, immune system and selenium: a starting point for a new diagnostic marker for Alzheimer's disease? *Perspect Public Health*. 2018; 138(4): 223–226. <https://doi.org/10.1177/1757913918778707>.
- Babür E., Tan B., Yousef M., Cinbaş S., Süer C., Dursun N. Deficiency but Not Supplementation of Selenium Impairs the Hippocampal Long-Term Potentiation and Hippocampus-Dependent Learning. *Biol. Trace Elem. Res*. 2019; 192(2): 252–262. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01666-x>.
- Cardoso B.R., Roberts B.R., Bush A.I., Hare D.J. Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases. *Metallomics*. 2015; 7(8): 1213–1228. <https://doi.org/10.1039/c5mt00075k>.
- Crowley J.D., Traynor D.A., Weatherburn D.C. Enzymes and proteins containing manganese: an overview. *Met. Ions Biol. Syst*. 2000; 37: 209–278. PMID: 10693136.
- Cui J., Liu H., Xu S. Selenium-deficient diet induces necroptosis in the pig brain by activating TNFR1 via mir-29a-3p. *Metallomics*. 2020; 12(8): 1290–1301. <https://doi.org/10.1039/d0mt00032a>.
- Daniel O., Mauskop A. Nutraceuticals in Acute and Prophylactic Treatment of Migraine. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2016; 18(4): 14. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0398-1>.
- Dees W.L., Hiney J.K., Srivastava V.K. Influences of manganese on pubertal development. *J. Endocrinol*. 2017; 235(1): 33–42. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0237>.
- Dominiak A., Wilkaniec A., Wroczyński P., Adamczyk A. Selenium in the Therapy of Neurological Diseases. Where is it Going? *Curr Neuropharmacol*. 2016; 14(3): 282–299. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151223100011>.
- Fan Q., Zhou Y., Yu C., Chen J., Shi X., Zhang Y., Zheng W. Cross-sectional study of expression of divalent metal transporter-1, transferrin, and hepcidin in blood of smelters who are occupationally exposed to manganese. *PeerJ*. 2016; 4: 2413. <https://doi.org/10.7717/peerj.2413>.
- Garcia S.J., Gellein K., Syversen T., Aschner M. A manganese-enhanced diet alters brain metals and transporters in the developing rat. *Toxicol. Sci*. 2006; 92(2): 516–525. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl017>.
- Garcia S.J., Gellein K., Syversen T., Aschner M. Iron deficient and manganese supplemented diets alter metals and transporters in the developing rat brain. *Toxicol. Sci*. 2007; 95(1): 205–214. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl139>.
- Ge X., Liu Z., Hou Q., Huang L., Zhou Y., Li D., Huang S., Luo X., Lv Y., Li L., Cheng H., Chen X., Zan G., Tan Y., Liu C., Zou Y., Yang X. Plasma metals and serum bilirubin levels in workers from manganese-exposed workers healthy cohort (MEWHC). *Environ. Pollut*. 2020; 258: 113683. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113683>.
- Ge X., Wang F., Zhong Y., Lv Y., Jiang C., Zhou Y., Li D., Xia B., Su C., Cheng H., Ma Y., Xiong F., Shen Y., Zou Y., Yang X. Manganese in blood cells as an exposure biomarker in manganese-exposed workers healthy cohort. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2018; 45: 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.09.016>.
- Harischandra D.S., Ghaisas S., Zenitsky G., Jin H., Kanthasamy A., Anantharam V., Kanthasamy A.G. Manganese-Induced Neurotoxicity: New Insights into the Triad of Protein Misfolding, Mitochondrial Impairment, and Neuroinflammation. *Front Neurosci*. 2019; 13: 654. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00654>.
- Horning K.J., Caito S.W., Tipps K.G., Bowman A.B., Aschner M. Manganese Is Essential for Neuronal Health. *Annu. Rev. Nutr*. 2015; 35: 71–108. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034419>.
- Iyare P.U. The effects of manganese exposure from drinking water on school-age children: A systematic review. *Neurotoxicology*. 2019; 73: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.02.013>.
- Kazakova T.V., Marshinskaia O.V., Notova S.V. Assessment of the prenatal impact of manganese on behavioral responses and level of acetylcholinesterase in laboratory animals. *AIP Conference Proceedings*. 2022; 2467(1): 070010. <https://doi.org/10.1063/5.0095826>.
- Kim J., Wessling-Resnick M. Iron and mechanisms of emotional behavior. *J. Nutritional. Biochem*. 2014; 25: 1101–1107. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.07.003>.
- Kupsco A., Estrada-Gutierrez G., Cantoral A., Schnaas L., Pantic I., Amarasiriwardena C., Svensson K., Bellinger D.C., Téllez-Rojo M.M., Baccarelli A.A., Wright R.O. Modification of the effects of prenatal manganese exposure on child neurodevelopment by maternal anemia and iron deficiency. *Pediatr Res*. 2020; 88(2): 325–333. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0754-4>.
- Li L., Yang X. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 7580707. <https://doi.org/10.1155/2018/7580707>.
- Liu Q., Barker S., Knutson M.D. Iron and manganese transport in mammalian systems. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res*. 2021; 1868(1): 118890. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118890>.
- Martins A.C., Krum B.N., Queirós L., Tinkov A.A., Skalny A.V., Bowman A.B., Aschner M. Manganese in the Diet: Bioaccessibility, Adequate Intake, and Neurotoxicological Effects. *J. Agric. Food Chem*. 2020; 68(46): 12893–12903. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00641>.

- McDonough A.A., Youn J.H. Potassium Homeostasis: The Knowns, the Unknowns, and the Health Benefits. *Physiology* (Bethesda). 2017; 32(2): 100–111. <https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2016>.
- Molina R.M., Phattananarudee S., Kim J., Thompson K., Wessling-Resnick M., Maher T.J., Brain J.D. Ingestion of Mn and Pb by rats during and after pregnancy alters iron metabolism and behavior in offspring. *Neurotoxicology*. 2011; 32(4): 413–422. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.03.010>.
- Mullin E.J., Wegst-Uhrich S.R., Ding D., Manohar S., Krishnan Muthaiah V.P., Salvi R., Aga D.S., Roth J.A. Effect of manganese treatment on the accumulation on biologically relevant metals in rat cochlea and brain by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Biometals*. 2015; 28(6):1009–1016. <https://doi.org/10.1007/s10534-015-9885-1>.
- Nabi M., Tabassum N. Role of Environmental Toxicants on Neurodegenerative Disorders. *Front. Toxicol.* 2022; 4: 837579. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.837579>.
- Neal A.P., Guilarte T.R. Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicol. Res. (Camb)*. 2013; 2(2): 99–114. <https://doi.org/10.1039/C2TX20064C>.
- Peres T.V., Schettinger M.R., Chen P., Carvalho F., Avila D.S., Bowman A.B., Aschner M. Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2016; 17(1): 57. <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0099-0>.
- Rahman A., Kumarathasan P., Gomes J. Infant and mother related outcomes from exposure to metals with endocrine disrupting properties during pregnancy. *Sci. Total. Environ.* 2016; 569–570: 1022–1031. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.134>.
- Solovyev N., Drobyshev E., Blume B., Michalke B. Selenium at the Neural Barriers: A Review. *Front Neurosci.* 2021; 15: 630016. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.630016>.
- Steinbrenner H., Sies H. Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain: implications for disorders in the central nervous system. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013; 536(2):152–157. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.02.021>.
- Studer J.M., Schweer W.P., Gabler N.K., Ross J.W. Functions of manganese in reproduction. *Anim Reprod Sci.* 2022; 238: 106924. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.106924>.
- Veronese N., Zurlo A., Solmi M., Luchini C., Trevisan C., Bano G., Manzato E., Sergi G., Rylander R. Magnesium Status in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2016; 31(3): 208–213. <https://doi.org/10.1177/1533317515602674>.
- Ward R.J., Crichton R.R. Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic. *Metal. Ions Life Sci.* 2019; 19: 87–122. <https://doi.org/10.1515/9783110527872-010>.
- Xue W., You J., Su Y., Wang Q. The Effect of Magnesium Deficiency on Neurological Disorders: A Narrative Review Article. *Iran J. Public. Health.* 2019; 48(3):379–387.
- Zoroddu M.A., Aaseth J., Crisponi G., Medici S., Peana M., Nurchi V.M. The essential metals for humans: a brief overview. *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2019; 195: 120–129. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.013>.