

УДК 613.31:546.711

## НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ МАРГАНЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ

© 2015 г. Д. Л. Мазунина

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,  
Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь

В обзоре рассмотрены негативные эффекты повышенного содержания марганца, поступающего в организм с питьевой водой и представляющего потенциальную опасность для здоровья населения. Приведены данные отечественных и зарубежных исследователей о воздействии марганца на функциональное состояние центральной нервной системы, систему крови и процессы кроветворения, процесс нервно-мышечной проводимости, структуру костной ткани, всасывающую способность кишечника, выделительную систему (почки), жировой и углеводный обмен, состояние системы клеточного иммунитета и неспецифической резистентности. Показано, что при одновременном поступлении марганца и ряда других металлов (никеля, хрома, свинца) с питьевой водой возрастает опасность развития негативных эффектов со стороны критических органов и систем. Доказана связь хронического воздействия марганца, поступающего с питьевой водой, с ростом заболеваемости населения в явных и скрытых формах. Установление механизмов токсического действия марганца на критические органы и системы позволяет определять показатели, изменение которых в биологических средах организма дает возможность более точно и в ранние сроки определить предпатологические состояния, возникшие в результате вредного воздействия факторов среды обитания, в том числе марганца.

**Ключевые слова:** марганец, питьевая вода, негативные эффекты, хроническое воздействие, критические органы и системы

## MANGANESE NEGATIVE EFFECTS IN BODY CHRONIC INTAKE WITH DRINKING WATER

D. L. Mazunina

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health, Perm  
Perm State National Research University, Perm, Russia

The review deals with the negative effects of high contents of manganese taken in by a body with drinking water and being potentially dangerous to population health. The data of national and foreign researchers on manganese effects on functional state of the central nervous system, the blood system and blood formation, the process of neuromuscular conduction, the bone structure, the absorbing capacity of the intestine, the excretory system (kidneys), fat and carbohydrate metabolism, the cellular immunity system status and nonspecific resistance have been given. It has been shown that in simultaneous intake of manganese and a number of other metals (nickel, chromium, lead) with drinking water, the risk of adverse effects development in the critical organs and systems increased. A correlation of chronic effects of manganese taken in with drinking water and the increase in the population morbidity rates in obvious and latent forms has been proven. Determination of mechanisms of a toxic effect of manganese on the critical organs and systems allows to define indices, change of which in the body biological fluids gives a possibility to assess more accurately and early prepathological states resulting from harmful effects of environmental factors, including manganese.

**Key words:** manganese, drinking water, negative effects, chronic exposure, critical organs and systems

### Библиографическая ссылка:

Мазунина Д. Л. Негативные эффекты марганца при хроническом поступлении в организм с питьевой водой // Экология человека. 2015. № 3. С. 25–31.

Mazunina D. L. Manganese Negative Effects in Body Chronic Intake with Drinking Water. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 3. pp. 25-31.

В промышленно развитых регионах Российской Федерации (РФ) особую значимость приобретает качество питьевой воды источников централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения, оказывающее влияние на состояние здоровья населения, особенно детского как наиболее чувствительной субпопуляции. По данным Федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга, в РФ за последние три года (2010–2012) доля проб воды из водопроводной сети, не соответствующая гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, составляет до 17 %, по микробиологическим — 4,6 % от общего числа проанализированных проб [21].

К числу загрязняющих веществ воды водных объектов относится марганец. Данный металл входит в список основных показателей качества воды по требованиям санитарных норм РФ, Всемирной организации здравоохранения, Соединенных Штатов Америки, Европейского союза, включен в приоритетный список загрязняющих веществ воды водных объектов, рекомендуемых для систематического контроля (Решение Европарламента и Совета ЕС № 2455/2001/ЕС) [2]. Марганец стабильно присутствует в подземных водах и воде открытых водоемов в виде взвешенных и коллоидных частиц [8]. Основными источниками поступления марганца в воду открытых водоемов являются сбросы предприятий черной и цветной

металлургии, машиностроения и металлообработки, вклад которых в Валовой внутренний продукт России составляет порядка 20–30 % [22, 23]. Значительные количества марганца поступают в результате выщелачивания железомарганцевых руд и других минералов, содержащих марганец (пирролюзит, псиломелан, браунит, манганит, черная охра), в процессе разложения водных животных и растительных организмов, особенно сине-зеленых, диатомовых водорослей и высших водных растений [8, 28].

В настоящее время в научной литературе представлена разрозненная информация о возможных негативных эффектах, обусловленных хроническим воздействием марганца при поступлении в организм с питьевой водой. Систематизация имеющихся научных данных позволит получить наиболее полное представление о негативных эффектах марганца и механизмах их развития.

Марганец является эссенциальным микроэлементом, необходимым для осуществления многих функций в организме, таких как регуляция различных видов метаболизма, в том числе костной и соединительной тканей, свертывание крови, является кофактором для таких ферментов, как трансферазы, гидролазы, лиазы, супероксиддисмутазы, аргиназы, глутаминсинтазы, участвует в синтезе и обмене нейромедиаторов [8].

По данным ряда авторов референтный уровень содержания марганца в крови составляет 0,0095–0,0115 мг/дм<sup>3</sup> [8, 38, 49], 0,0016–0,0750 мг/дм<sup>3</sup> [25, 26], в моче 0,0005–0,0098 мг/дм<sup>3</sup> [25, 26], 0,0001–0,0200 мг/дм<sup>3</sup> [8, 38, 49], в волосах 0,5–12,2 мг/кг [8, 49].

В соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, поступающих в окружающую среду 2.1.10.1920-04, референтная доза марганца при хроническом пероральном поступлении с питьевой водой составляет 0,14 мг/кг [26].

При повышенном экзогенном поступлении в организм марганец оказывает токсическое действие, что выражается в развитии негативных эффектов [1, 6–8, 10].

По своему воздействию на организм марганец при поступлении с питьевой водой относится к умеренно опасным веществам (3 класс опасности) [27].

Наряду с общерезорбтивным действием марганец характеризуется развитием специфических эффектов повреждающего действия со стороны ЦНС, системы крови, желудочно-кишечного тракта (желудок и кишечник), почек, костной системы, иммунной системы, окислительно-антиоксидантных и обменных процессов (токсикологические профайлы Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний США – ATSDR, 2008), что может вызвать рост заболеваемости населения в явных и скрытых формах [18, 26, 38, 42, 49].

По мнению ряда исследователей [5, 34], первичным механизмом проявления негативных эффектов воздействия данного металла на организм при хро-

ническом поступлении с питьевой водой является повреждение клеточных мембран. Марганец, обладая высокой комплексообразующей способностью, связывает сульфгидрильные группы глутатиона и белков плазмы крови и тканей и тем самым запускает процесс активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран [23]. Усиление процессов ПОЛ, инициированных образованием активных свободнорадикальных форм (гидроксильный радикал, супероксидный анион, пероксид водорода и др.) и, как результат, нарушение антиоксидантной защиты организма могут привести к развитию состояния оксидативного стресса, являющегося одним из пусковых механизмов в нарушении функционального состояния органов и систем мишеней [15, 36].

Первичным продуктом ПОЛ, образующимся на уровне клеточной мембраны, являются гидроперекиси липидов, которые при накоплении в избыточном количестве оказывают, в свою очередь, также повреждающее действие на мембрану клетки, что приводит к нарушению функций мембран и внутриклеточного метаболизма [4, 5]. К конечным продуктам ПОЛ относится малоновый диальдегид, дестабилизирующий клеточные мембраны. Измерение и оценка уровня данного показателя является методом раннего выявления метаболического дисбаланса в системе «окислительные процессы – антиоксидантная защита» [48]. Показателем окислительных процессов на уровне клеточного ядра является 8-гидрокси-2-деоксигуанозин. Повышенное содержание данного белка в биосредах (моча) может свидетельствовать о развитии окислительного стресса на молекулярном уровне при хроническом поступлении марганца в организм [29].

Избыточное поступление марганца снижает активность антиоксидантной системы, действие которой направлено на поддержание гомеостаза [41]. При этом ослабляется ферментативное звено антиоксидантной защиты организма, представленное супероксиддисмутазой, глутатионпероксидазой, обеспечивающими антиоксидантную защиту на клеточно-субклеточном уровне [10]. В конечном итоге данный процесс способствует снижению уровня интегрального показателя активности антиоксидантных процессов – общего антиоксидантного статуса, что свидетельствует о развитии реакций декомпенсации в результате истощения антиокислительных резервов [16, 17].

По мнению ряда авторов, основной негативный эффект при избыточном поступлении марганца с питьевой водой проявляется в поражении ЦНС, что позволяет отнести его к числу нейротропных металлоэлементов. Показано, что марганец легко проникает через гематоэнцефалический барьер, кумулирует в митохондриях и лизосомах [33, 35, 47]. Угнетая активность митохондриальных ферментов, данный металл вызывает нарушения в митохондриальной дыхательной цепи переноса электронов, инициирует усиление ПОЛ [31, 49]. В результате интенсивного образования активных форм кислорода происходит необратимая модификация нуклеиновых кислот и белков, нарушение целостности

мембран нейронов, высвобождение эксайтотоксических медиаторов (например, возбуждающей аминокислоты – глутамата) [3, 40]. В нервных клетках декарбокислирование глутамата (отщепление  $\alpha$ -карбоксильной группы) приводит к образованию  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), которая служит основным тормозным медиатором высших отделов мозга [14]. В результате избыточного поступления марганца в организм первично повреждаются астроциты (клетки нейроглии), развивается глиальная дисфункция, следствием чего является поражение нейронов и нарушение процесса декарбокислирования глутамата, что способствует эксайтотоксическому эффекту [39]. Именно астроциты контролируют концентрацию марганца в мозге. Поврежденные астроциты могут утрачивать способность захватывать и обезвреживать избыточные количества глутамата. В наибольшей степени страдают проекционные ГАМК-ергические нейроны. В результате повышается уровень глутамата в крови, а уровень ГАМК снижается [43].

Кроме того, доказано, что марганец значительно ускоряет окисление такого катехоламина, как дофамин, играющего роль естественного тормозного нейромедиатора, в 6-оксидофамин, который обладает нейротоксическим действием, заключающимся в необратимом разрушении катехоламинергических нервных окончаний (рецепторов) ЦНС и провоцировании дополнительного окислительного стресса [47, 50]. Уровень дофамина при этом снижается. Избирательность поражения базальных ганглиев объясняют высоким содержанием в них окислительных ферментов [38, 44].

В ЦНС наблюдается особая опасность развития окислительного стресса, что определяется интенсивностью окислительного метаболизма мозга, утилизирующего до 50 % всего кислорода, при значительно более низкой активности антиоксидантных систем в сравнении с другими органами. Развитие окислительного стресса стимулирует высвобождение и предотвращает обратный захват катехоламинов, а также угнетает активность моноаминоксидазы [29].

Исследованиями установлено, что марганец, являясь ингибитором кальциевых каналов в клетке, вмешивается в метаболизм ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$  (конкурент марганца), который принимает участие в большинстве внутриклеточных процессов (автоматизм клеток синусового узла, сокращение и расслабление миокарда, инкреция, деление и рост клеток, передача нервного импульса, нервно-мышечная возбудимость) [10]. При избыточном поступлении марганца в организм нарушается функция кальциевых каналов, ионизированный  $\text{Ca}^{2+}$  устремляется внутрь клетки, что является признаком ее гибели (апоптоза). Уровень ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$  в крови при этом увеличивается и может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на поддержание гомеостаза ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$  [4, 35].

Согласно данным многочисленных исследований, хроническое воздействие марганца может обусловить

уменьшение абсорбции и метаболизма железа (антагониста марганца) и, как следствие, развитие железодефицитного состояния [12, 46]. Признаком дефицита железа является повышение уровня трансферрина (основного переносчика железа) и связанных с ним общей и ненасыщенной железосвязывающей способности [11]. Следствием нарушения метаболизма железа является снижение уровня гемоглобина и усиление раздражения красного ростка костно-мозгового кроветворения, что может проявляться уменьшением размера эритроцитов (микроцитозом) [6].

При исследовании воздействия марганца на состояние структуры костной ткани отмечено, что в результате избыточного поступления марганца с питьевой водой нарушаются процессы биосинтеза и минерализации кости вследствие активирующего действия на щелочную фосфатазу и угнетения процессов резорбции в костной ткани [21]. Происходит избыточная оссификация метафизарных отделов, увеличение размеров костных трабекул [7]. Нарушение процессов костного ремоделирования характеризуется изменением уровня N-остеокальцина, костного изофермента щелочной фосфатазы [21]. Изменение костной плотности отражает содержание C-концевых телопептидов, тартратрезистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови [30, 32, 33].

По некоторым данным [9, 13], при избыточном поступлении марганца с питьевой водой повышается кислотопродуцирующая функция желудка, о чем свидетельствует повышение содержания уровня пепсиногена 1 (PG1) и пепсиногена 2 (PG2) и их соотношения. Уменьшение величины соотношения PG 1 и PG 2 отражает степень изменения слизистой желудка от гипотрофического до атрофического состояния [10]. Кроме этого, нарушается всасывающая способность эпителиоцитов кишечника в результате понижения активности щеточно-каемочного фермента –  $\beta$ -галактозидазы [6].

Обобщая данные о воздействии марганца на выделительную систему (почки), важно отметить, что марганец транспортируется в почки в виде побочного продукта метаболизма. Происходит изменение клеток проксимальных извитых канальцев, появляются капельные гиалиновые включения и вакуолизация цитоплазмы с последующей канальцевой дегенерацией (пикноз ядер и клеточный лизис), нарушение канальцевой реабсорбции воды и электролитов, нарушение канальцевой секреции [7]. Для оценки функции почек, в частности почечной недостаточности, целесообразным является исследование концентрации мочевины, креатинина,  $\beta_2$ -микроглобулина, скорости клубочковой фильтрации [25].

Имеются данные о негативном воздействии повышенного содержания марганца в организме на липидный и углеводный обмены [12]. Об этом свидетельствует изменение показателей липидного спектра (общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды) [25], развитие гипогликемизирующего эффекта (повышается уровень глюкозы,  $\alpha$ -амилазы в крови) [12].

В последнее время в научных исследованиях значительное внимание уделяется изучению иммуно-токсического действия марганца [19]. В литературе описаны примеры влияния марганца на показатели клеточного иммунитета и неспецифической резистентности организма, что характеризуется изменением уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, эозинофильно-лимфоцитарного индекса.

В многочисленных работах подчеркивается, что при одновременном воздействии марганца и ряда других металлов с питьевой водой возрастает опасность негативного воздействия на критические органы и системы [28, 45]. При комбинированном поступлении марганца и свинца усиливается опасность развития негативных эффектов со стороны ЦНС, системы крови; при поступлении марганца и никеля — со стороны системы крови, желудка и кишечника; поступлении марганца и хрома — со стороны почек, желудка [26, 35].

Таким образом, в ходе анализа результатов опубликованных в научных изданиях исследований отечественных и зарубежных авторов установлена несомненная значимость проблемы выявления спектра негативных эффектов и детализации механизмов токсического действия марганца, поступающего с питьевой водой, на состояние здоровья населения. Установление данных негативных эффектов и их маркеров на ранней стадии позволит значительно повысить направленность и эффективность диагностических и профилактических мероприятий.

#### Список литературы

1. Басова О. М., Хамитова Р. Я. Риск здоровью детей малых городов от перорального поступления тяжелых металлов // Казанский медицинский журнал. 2008. Т. 89, № 2. С. 203–206.
2. Бурлибаев М. Ж., Неронова Т. И., Саидов И. И. и др. Перспективы гармонизации стандартов и норм качества вод в странах Центральной Азии и Водной рамочной директивы Европейского союза. Алматы : ОО «OST-XXI век», 2010. 240 с.
3. Васильева Е. М., Баканов М. И., Поддубная А. Е., Шор Т. А. Перекисное окисление липидов при неврологической патологии у детей // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 2. С. 8–12.
4. Владимиров Ю. А. Нарушение барьерных свойств внутренней и наружной мембран митохондрий, некроз и апоптоз // Биологические мембраны. 2002. Т. 19, № 5. С. 356–377.
5. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. 2000. Т. 6, № 12. С. 13–9.
6. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты. В 2 т. / под ред. Л. К. Исаева. Т. 1. М. : ПАИМС, 1997. 512 с.
7. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты. В 2 т. / под ред. Л. К. Исаева. Т. 2. М. : ПАИМС, 1997. 496 с.
8. Вредные вещества в окружающей среде. Элементы V–VIII групп периодической системы и их неорганические соединения : справ.-энц. изд. / под ред. В. А. Филова и др. СПб. : НПО «Профессионал», 2007. 452 с.

9. Голованова Е. С., Аминова А. И. Содержание некоторых металлов в биосубстратах у детей с заболеваниями желудка и гепатобилиарной системы // Российский педиатрический журнал. 2006. № 2. С. 29–33.

10. Гончаренко А. В., Гончаренко М. С. Механизмы повреждающего действия токсических концентраций марганца на клеточном и субклеточном уровнях // Биологический вестник МДПУ. 2012. № 2. С. 47–57.

11. Громова О. А., Торшин И. Ю., Хаджидис А. К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2010. № 1. С. 1–9.

12. Долгов В. В., Аметов А. С., Шетникович К. А., Демидова Т. Ю., Долгова А. В. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов, сахарный диабет. М. : Триада, 2002. 112 с.

13. Иванов А. В., Рылова Н. В. Роль факторов окружающей среды в формировании патологии пищеварительного тракта у детей // Казанский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 590–592.

14. Исмаилова Т. Ф., Федорова Н. В., Савченко Л. М. Лечение больных токсической энцефалопатией, вызванной употреблением содержащих марганец суррогатных психоактивных веществ // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005. Т. 105, № 12. С. 18–21.

15. Кольдибекова Ю. В. Гигиеническая оценка оксидантно-антиоксидантного статуса у детей в условиях многофакторного воздействия химических факторов : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2011. 24 с.

16. Курашвили В. А., Майлэм Л. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса // Журнал натуральной медицины. 2001. № 1. С. 7–14.

17. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М. : Фирма «Слово», 2006. 556 с.

18. Онищенко Г. Г., Зайцева Н. В., Землянова М. А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов / под ред. Г. Г. Онищенко. Пермь : Книжный формат, 2011. 532 с.

19. Основные показатели иммунограммы детей и взрослых Пермской области / под ред. Б. А. Бахметьева, 2002. 35 с.

20. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году : Государственный доклад. М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. 176 с.

21. Остеокальцин у практически здоровых детей раннего и дошкольного возраста / Л. А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. 2005. № 1. С. 48–52.

22. Приказ Минпромторга России от 18 марта 2009 г. № 150. Стратегия развития металлургической промышленности России на период до 2020 года. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/95358/> (дата обращения: 05.02.2014).

23. Ракитский В. Н., Юдина Т. В. Антиоксидантный и микроэлементный статус организма: современные проблемы диагностики // Вестник РАМН. 2005. № 3. С. 33–36.

24. Распоряжение Правительства РФ от 13 ноября 2009 г. № 1715-р. Энергетическая стратегия России на период до 2030 года. URL: <http://www.minenergo.gov.ru/activity/energostategy/> (дата обращения: 05.02.2014).

25. Расшифровка клинических лабораторных анализов / К. Хиггинс ; пер. с англ. ; под ред. проф. В. Л. Эмануэля. М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. 376 с.
26. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ: Р 2.1.10.1920-04. М. : Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.
27. СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. URL: best-story.ru/gost/r38/312/ (дата обращения: 31.05.2013).
28. Теплая Г. А. Тяжелые металлы как фактор загрязнения окружающей среды // Астраханский вестник биологического образования. 2013. № 1 (23). С. 182–192.
29. Тугушева Ф. А., Зубина И. М. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек // Нефрология. 2009. Т. 13, № 3. С. 42–48.
30. Устинова О. Ю., Зайцева Н. В., Пермяков И. А., Вандышева А. Ю., Верихов Б. В. Влияние марганца на костный метаболизм у детей, проживающих в условиях воздействия химических факторов среды обитания // Фундаментальные исследования. 2011. № 9. С. 314–317.
31. Федорова Н. В., Савченко Л. М., Исмаилова Т. Ф. Лечение больных токсической энцефалопатией, вызванной употреблением содержащих марганец суррогатных психоактивных веществ // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005. № 12. С. 18–21.
32. Храмова С. Н. Маркеры костного ремоделирования у детей // Российский педиатрический журнал. 2006. № 4. С. 17–21.
33. Храмова С. Н., Щеплягина Л. А. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани. Сообщение 3, 4 // Российский педиатрический журнал. 2007. № 1. С. 28–31.
34. Хрипач Л. В., Ревазова Ю. А., Рахманин Ю. А. Роль свободнорадикального окисления в повреждении генома факторами окружающей среды // Вестник РАМН. 2004. № 3. С. 16–18.
35. Шаршенова А. А. Токсикологические исследования содержания тяжелых металлов в биосредах организма детей // Здоровье населения и среда обитания. 2004. № 3 (132). С. 9–11.
36. Юдина Т. В., Ракитский В. Н., Егорова М. В., Федорова Н. Е. Критериальные показатели антиоксидантного статуса в проблеме донозологической диагностики // Гигиена и санитария. 2000. № 5. С. 61–63.
37. Aschner M., Erikson K. M., Herrero Hernández E., Tjalkens R. B. Manganese and its role in Parkinson's disease: from transport to neuropathology // *Neuromolecular Med.* 2009. N 11 (4). P. 252–266.
38. Bagga S., Levy L. Overview of Research into the Health Effects of Manganese (2002-2007) Report, Institute of Environment and Health for the Manganese Health Research Program (MHRP), Institute of Environment and Health, Cranfield University. Available at [http://www.manganese\\_health.org/data/assets/pdf\\_file/0017/53171/Effects\\_of\\_Manganese.pdf](http://www.manganese_health.org/data/assets/pdf_file/0017/53171/Effects_of_Manganese.pdf) (Accessed January 13, 2013).
39. Chen C. J., Liao S. L. Oxidative stress involves in astrocytic alterations induced by manganese // *Exp. Neurol.* 2002. N 175. P. 216–225.
40. Danbolt N. C. Glutamate uptake // *Progress in Neurobiology.* 2001. N 65(1). P. 1–105.
41. Diplock A. T. Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. N 73. P. 36–40.
42. Dobson A., Erikson K., Aschner M. Manganese Neurotoxicity // *Annals of the New York Academy of Science.* 2004. N 1012. P. 115–128.
43. Erikson K. M., Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction // *Neurochem. Int.* 2003. N 43 (4-5). P. 475–480.
44. Fitsanakis V. A., Au C., Erikson K. M., Aschner M. The effects of manganese on glutamate, dopamine and gamma-aminobutyric acid regulation // *Neurochem. Int.* 2006. N 48 (6-7). P. 426–433.
45. Henn B. C., Schnaas L., Ettinger A. S., Schwartz J., Lamadrid-Figueroa H., Hernandez-Avila M. et al. Associations of early childhood manganese and lead coexposure with neurodevelopment // *Environ. Health. Perspect.* 2011. N 120. P. 126–131.
46. Kwik-Urbe C., Smith D. R. Temporal responses in the disruption of iron regulation by manganese // *J. Neurosci. Res.* 2006. N 83 (8). P. 1601–1610.
47. Levy B. S., Nassetta W. J. Neurologic effects of manganese in humans: A review // *International Journal of Occupational and Environmental Health.* 2003. N 9 (2). P. 153–163.
48. Toshio M., Shunya T. Intracellular sensors for oxygen and oxidative stress: Novel therapeutic targets // *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2010. Vol. 4, N 30. P. 105–116.
49. Toxicological Profile for Manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). U. S. Public Health Service, U. S. Department of Health and Human Services. Atlanta, GA, 2008. 539 p.
50. Yavorskaya V., Pelekhova O., Grebenyuk G., Chernyshova T. Manganese toxic encephalopathy with parkinsonism // *European Journal of Neurology.* 2006. N 13. P. 289–290.

## References

1. Basova O. M., Khamitova R. Ya. Health risks for children of small towns from ingestion of heavy metals. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2008, 89 (2), pp. 203-206. [in Russian]
2. Burlibaev M. Zh., Neronova T. I., Saidov I. I. i dr. *Perspektivy garmonizatsii standartov i norm kachestva vod v stranakh Tsentral'noi Azii i Vodnoi ramochnoi direktivy Evropeiskogo soyuza* [Prospects of harmonizing standards and quality of water in Central Asia and the Water Framework Directive of the European Union]. Almaty, 2010, 240 p. [in Russian]
3. Vasil'eva E. M., Bakanov M. I., Poddubnaya A. E., Shor T. A. Lipid peroxidation with neurological disorders in children. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2005, 2, pp. 8-12. [in Russian]
4. Vladimirov Yu. A. Report barrier properties inner and outer membranes of mitochondria, apoptosis and necrosis. *Biologicheskie membrany* [Biological membranes]. 2002, 19 (5), pp. 356-377. [in Russian]
5. Vladimirov Yu. A. Free Radicals in Biological Systems. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal* [Soros Educational Journal]. 2000, 6 (12), pp. 13–19. [in Russian]
6. *Vozdeistvie na organizm cheloveka opasnykh i vrednykh ekologicheskikh faktorov. Metrologicheskie aspekty* [Impact on humans of dangerous and harmful environmental factors. Metrological aspects], ed. L. K. Isaev, vol. 1. Moscow, 1997, 512 p.
7. *Vozdeistvie na organizm cheloveka opasnykh i vrednykh ekologicheskikh faktorov. Metrologicheskie*

*aspekty* [Impact on humans of dangerous and harmful environmental factors. Metrological aspects], ed. L. K. Isaev, vol. 2, Moscow, 1997, 496 p.

8. *Vrednye veshchestva v okruzhayushchei srede. Elementy V-VIII grupp periodicheskoi sistemy i ikh neorganicheskie soedineniya* [Harmful substances in the environment. Elements of V-VIII groups of the periodic system and their inorganic compounds], eds. V. A. Filov et al. Saint Petersburg, Professional Publ., 2007, 452 p.

9. Golovanova E. S., Aminova A. I. The content of some metals in biosubstrates in children with diseases of the stomach and hepatobiliary system. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* [Russian Journal of Pediatrics]. 2006, 2, pp. 29-33. [in Russian]

10. Goncharenko A. V., Goncharenko M. S. Mechanisms of Damaging Effect of Manganese in Toxic Concentrations on Cellular and Subcellular Levels. *Biologicheskii vestnik MDPU* [Biological Messenger MDPU]. 2012, 2, pp. 47-57. [in Russian]

11. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Khadzhidis A. K. Analysis of the molecular mechanisms of action of iron (II), copper, manganese, iron deficiency anemia in pathogenesis. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoekonomika* [Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics]. 2010, 1, pp. 1-9. [in Russian]

12. Dolgov V. V., Ametov A. S., Shchetnikov K. A., Demidova T. Yu., Dolgova A. V. *Laboratornaya diagnostika narushenii obmena uglevodov, sakharnyi diabet* [Laboratory diagnosis of disorders of carbohydrate metabolism, diabetes]. Moscow, Triada Publ., 2002, 112 p.

13. Ivanov A. V., Rylova N. V. The role of environmental factors in the formation of pathologies of the digestive tract in children. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2009, 4, pp. 590-592. [in Russian]

14. Ismailova T. F., Fedorova N. V., Savchenko L. M. Treatment of patients with toxic encephalopathy caused by the use of manganese-containing surrogate substance. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2005, 105 (12), pp. 18-21. [in Russian]

15. Kol'dibekova Yu. V. *Gigienicheskaya otsenka oksidantno-antioksidantnogo statusa u detei v usloviyakh mnogosredovogo vozdeistviya khimicheskikh faktorov. Avtoref. kand. diss.* [Hygienic evaluation of oxidant-antioxidant status in children under the multimedia effects of chemical factors. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2011, 24 p.

16. Kurashvili V. A., Mailem L. New features to prevent oxidative stress. *Zhurnal natural'noi meditsiny* [Journal of Natural Medicine]. 2001, 1, pp. 7-14. [in Russian]

17. Men'shchikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., Bondar' I. A., Krugovykh N. F., Trufakin V. A. Okislitel'nyi stress. *Prooksidanty i antioksidanty* [Pro-oxidants and antioxidants]. Moscow, Slovo Publ., 2006, 556 p.

18. Onishchenko G. G., Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A. *Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshnesredovoi ekspozitsii khimicheskikh faktorov* [Hygienic indication of health effects at exposure of exogenous chemical factors], ed. G. G. Onishchenko, Perm, Knizhnyi format Publ., 2011, 532 p.

19. *Osnovnye pokazateli immunogrammy detei i vzroslykh Permskoi oblasti* [The main indicators of immunograms children and adults Perm region], ed. B. A. Bakhmet'ev, 2002, 35 p.

20. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2012 godu. Gosudarstvennyi doklad* [On the status sanitary

and epidemiological safety of the population in the Russian Federation in 2012: The State Report]. Moscow, Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka, 2013, 176 p.

21. Osteocalcin in healthy infants and preschool age. L. A. Shcheplyagina. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* [Russian Journal of Pediatrics]. 2005, 1, pp. 48-52. [in Russian]

22. *Prikaz Minpromtorga Rossii ot 18 marta 2009 g. № 150. Strategiya razvitiya metallurgicheskoi promyshlennosti Rossii na period do 2020 goda* [Order of Industry and Trade of Russia on March 18, 2009 № 150. Metallurgical Industry Development Strategy of Russia until 2020]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/95358/> (accessed 5 February 2014) [in Russian]

23. Rakitskii V. N., Yudina T. V. Antioxidant and trace element status of the body: the modern problems of diagnosis. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2005, 3, pp. 33-36. [in Russian]

24. *Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 13 noyabrya 2009 g. № 1715-r. Energeticheskaya strategiya Rossii na period do 2030 goda* [RF Government Order of November 13, 2009 № 1715-r. Russia's Energy Strategy until 2030]. URL: <http://www.minenergo.gov.ru/activity/energostrategy/> (accessed 5 February 2014) [in Russian]

25. *Rasshifrovka klinicheskikh laboratornykh analizov* [Explanation of clinical laboratory tests], K. Khiggins, per. s angl., ed. prof. V. L. Emanuel. Moscow, BINOM Publ. Laboratoriya znaniy, 2008, 376 p.

26. *Rukovodstvo po otsenke riska zdorov'yu naseleniya pri vozdeistvii khimicheskikh veshchestv: R 2.1.10.1920-04* [Guidance on the assessment of health risk under the influence of chemicals: P 2.1.10.1920-04]. Moscow, Federal Centre for Sanitary Inspection Ministry of Health of Russia, 2004, 143 p.

27. *SanPiN 2.1.4.1074-01. Pit'evaya voda. Gigienicheskie trebovaniya k kachestvu vody tsentralizovannykh sistem pit'evogo vodosnabzheniya. Kontrol' kachestva* [SanPin 2.1.4.1074-01. Drinking water Hygienic requirements for water quality of centralized drinking water supply. Quality control]. URL: [best-story.ru/gost/r38/312/](http://best-story.ru/gost/r38/312/) (accessed 31 May 2013).

28. Teplaya G. A. Heavy metals, as a factor of environmental pollution. *Astrakhanskii vestnik biologicheskogo obrazovaniya* [Astrakhan Vestnik Biological Education]. 2013, 1 (23), pp. 182-192. [in Russian]

29. Tugusheva F. A., Zubina I. M. Oxidative stress and its participation in non-immune mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Nefrologiya* [Nephrology]. 2009, 13 (3), pp. 42-48. [in Russian]

30. Ustinova O. Yu., Zaitseva N. V., Permyakov I. A., Vandysheva A. Yu., Verikhov B. V. Effect of manganese on bone metabolism in children living in conditions of chemical environmental factors. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research]. 2011, 9, pp. 314-317. [in Russian]

31. Fedorova N. V., Savchenko L. M., Ismailova T. F. Treatment of patients with toxic encephalopathy caused by the use of manganese-containing surrogate substance. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2005, 12, pp. 18-21. [in Russian]

32. Khramtsova S. N. Markers of bone remodeling in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* [Russian Journal of Pediatrics]. 2006, 4, pp. 17-21. [in Russian]

33. Khramtsova S. N., Shcheplyagina L. A. Biochemical markers of bone metabolism. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* [Russian Journal of Pediatrics]. 2007, 1, pp. 28-31. [in Russian]

34. Khripach L. V., Revazova Yu. A., Rakhmanin Yu. A. The role of free radical damage in the genome of environmental factors. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2004, 3, pp. 16-18. [in Russian]
35. Sharshenova A. A. Toxicological studies of heavy metals in biological media in children. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2004, 3 (132), pp. 9-11. [in Russian]
36. Yudina T. V., Rakitskii V. N., Egorova M. V., Fedorova N. E. Criterial indicators of antioxidant status in the problem of preclinical diagnosis. *Gigiena i sanitariia*. 2000, 5, pp. 61-63. [in Russian]
37. Aschner M., Erikson K. M., Herrero Hernández E., Tjalkens R. B. Manganese and its role in Parkinson's disease: from transport to neuropathology. *Neuromolecular Med*. 2009, 11 (4), pp. 252-266.
38. Bagga S., Levy L. Overview of Research into the Health Effects of Manganese (2002-2007) Report, Institute of Environment and Health for the Manganese Health Research Program (MHRP), Institute of Environment and Health, Cranfield University. Available at [http://www.manganese\\_health.org/data/assets/pdf\\_file/0017/53171/Effects\\_of\\_Manganese.pdf](http://www.manganese_health.org/data/assets/pdf_file/0017/53171/Effects_of_Manganese.pdf) (accessed January 13, 2013).
39. Chen C. J., Liao S. L. Oxidative stress involves in astrocytic alterations induced by manganese. *Exp. Neurol*. 2002, 175, pp. 216-225.
40. Danbolt N. C. Glutamate uptake. *Progress in Neurobiology*. 2001, 65 (1), pp. 1-105.
41. Diplock A. T. Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000, 73, pp. 36-40.
42. Dobson A., Erikson K., Aschner M. Manganese Neurotoxicity. *Annals of the New York Academy of Science*. 2004, 1012, pp. 115-128.
43. Erikson K. M., Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochem. Int*. 2003, 43 (4-5), pp. 475-480.
44. Fitsanakis V. A., Au C., Erikson K. M., Aschner M. The effects of manganese on glutamate, dopamine and gamma-aminobutyric acid regulation. *Neurochem. Int*. 2006, 48 (6-7), pp. 426-433.
45. Henn B. C., Schnaas L., Ettinger A. S., Schwartz J., Lamadrid-Figueroa H., Hernandez-Avila M. et al. Associations of early childhood manganese and lead coexposure with neurodevelopment. *Environ. Health. Perspect*. 2011, 120, pp. 126-131.
46. Kwik-Urbe C., Smith D. R. Temporal responses in the disruption of iron regulation by manganese. *J. Neurosci. Res*. 2006, 83 (8), pp. 1601-1610.
47. Levy B. S., Nassetta W. J. Neurologic effects of manganese in humans: A review. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2003, 9 (2), pp. 153-163.
48. Toshio M., Shunya T. Intracellular sensors for oxygen and oxidative stress: Novel therapeutic targets. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2010, 4 (30), pp. 105-116.
49. Toxicological Profile for Manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). U. S. Public Health Service, U. S. Department of Health and Human Services. Atlanta, GA, 2008, 539 p.
50. Yavorskaya V., Pelekhova O., Grebenyuk G., Chernyshova T. Manganese toxic encephalopathy with parkinsonism. *European Journal of Neurology*. 2006, 13, pp. 289-290.

#### Контактная информация:

Мазунина Дарья Леонидовна – аспирант кафедры Экологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, лаборант-исследователь лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»  
 Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82  
 E-mail: mix.darja2011@yandex.ru