

# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОМ СКАРМЛИВАНИИ АСПАРАГИНАТА МАРГАНЦА

**Е.В. Шейда**

к.б.н.,

ФГБНУ ВО «Оренбургский государственный университет» (г. Оренбург, Россия)

**О.В. Баранова**

к.б.н.,

ФГБНУ ВО «Оренбургский государственный университет» (г. Оренбург, Россия)

**О.В. Кван**

к.б.н.,

ФГБНУ ВО «Оренбургский государственный университет» (г. Оренбург, Россия)

E-mail: [kwan111@yandex.ru](mailto:kwan111@yandex.ru)

**Т.Р. Рахматуллин**

аспирант,

ФГБНУ ВО «Оренбургский государственный университет» (г. Оренбург, Россия)

**Н.Э. Бабаев**

студент,

Институт клинической медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

**Х.М. Шагидова**

студентка,

ФГБОУ ВО Дагестанский государственный университет (г. Махачкала, Россия)

Марганец является эссенциальным элементом, он действует как кофактор в активных центрах различных ферментов, поэтому необходим для нормального развития, поддержания функций нервной системы и иммунных клеток, регулирования уровня сахара в крови и витаминов.

**Цель исследования** – оценка влияния дополнительного введения аспарагината марганца на изменение динамики живой массы, развитие внутренних органов и обмен химических элементов в печени лабораторных животных.

**Материал и методы.** Исследования проведены в условиях экспериментально-биологической клиники ФГБОУ ВО ОГУ на модели крыс-самцов Wistar массой 110–120 г., 80 голов. Животные были разделены на 4 группы ( $n=20$ ), опытные группы получали аспарагинат марганца *per os* в дозировках 2,0; 1,0; 3,0 мг/кг.

**Результаты.** При дополнительном употреблении аспарагината марганца в различных дозировках отмечено снижение живой массы у животных опытных групп на 14-е сутки экспериментального исследования на 2,0–4,52% относительно контрольных значений. Более длительное введение данного элемента (28 дней), напротив, способствовало приросту живой массы относительно контроля на 1,44–5,52%. У крыс под влиянием аспарагината марганца во всех опытных группах, получавших марганец в дозировках 2,0; 1,0; 3,0 мг/кг, наблюдалось увеличение массы сердца и головного мозга на 10,45%, 4,76%, 11,76% и 3,75%, 8,33%, 3,14% соответственно.

**Выводы.** Обмен химических элементов в печени лабораторных животных показал, что аспарагинат марганца способствовал выведению большинства эссенциальных и условно эссенциальных элементов, а также макроэлементов и накоплению в печени тяжелых металлов.

**Ключевые слова:** аспарагинаты, марганец, крысы, элементный обмен, метаболизм.

**Для цитирования:** Шейда Е.В., Баранова О.В., Кван О.В., Рахматуллин Т.Р., Бабаев Н.Э., Шагидова Х.М. Особенности течения метаболических процессов в организме лабораторных животных при дополнительном скармливании аспарагината марганца. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(6):51–56. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-06-07>

Воздействие марганца (Mn) на организм увеличилось за последнее десятилетие. В результате разработаны методы определения уровня марганца

в костях как потенциального индикатора содержания марганца в организме. Существуют данные о токсичности марганца, в том числе его влиянии на

головной мозг, печень и сердечно-сосудистую систему. Установлено, что избыточное поступление этого металла способствует его накоплению в костях, печени, почках, поджелудочной железе, надпочечниках и гипофизе [1].

Некоторые исследования показали связь между гомеостазом марганца и железа. Современные стратегии лечения токсичности марганца сочетают хелатную терапию для уменьшения нагрузки марганца в организме и добавление железа для уменьшения связывания марганца с белками, которые взаимодействуют как с марганцем, так и с железом [2].

Известны множественные киназы и фосфатазы, Mn-зависимые (или Mn-предпочитающие) ферменты, однако их роль в этиологии нейродегенеративных заболеваний на фоне изменений уровня марганца изучены слабо. Поэтому добавление новой информации о влиянии препаратов марганца на течение метаболических процессов в живом организме позволят разработать эффективные методы лечения и коррекции данных нарушений [3].

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я** – оценка влияния дополнительного введения аспарагината марганца на изменение динамики живой массы, развитие внутренних органов и обмен химических элементов в печени лабораторных животных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Объект исследования.** Органическая форма марганца (одна таблетка 300 мг содержит аспарагината марганца 4,5 мг, ООО «В-МИН», Московская область, Россия).

**Биомодели.** Крысы-самцы Wistar массой 110–120 г, 80 голов. Животные содержались в условиях экспериментально-биологической клиники ФГБОУ ВО Оренбургского государственного университета на стандартной диете для лабораторных животных (ГОСТ Р 50258-92). В состав зерновой смеси входили: овес – 50%, пшеница – 20%, просо – 10%, подсолнечник – 20%. Уровень обменной энергии в 1 кг комбикорма составлял не менее 3100 ккал, 13 МДж, массовая доля сырого протеина – 19%, сырой клетчатки – 4%, сырого жира – 5%, сырой золы – 7%. Исследования проводили согласно правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96).

Обслуживание животных и экспериментальные исследования были выполнены в соответствии с инструкциями и рекомендациями Russian

Regulations, 1987 (Order No. 755 on 12.08.1977 the USSR Ministry of Health) and «The Guide for Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press Washington, D.C. 1996). При выполнении исследований были предприняты усилия, чтобы свести к минимуму страдания животных и уменьшения количества образцов.

**Схема эксперимента.** Все животные были разделены на 4 группы по 20 голов в каждой ( $n=20$ ): контрольная и 3 опытные (I, II, III). Крысы содержались в индивидуальных клетках для лабораторных животных СРМ-1, размеры клетки: 290×180×152 мм (Ш×Г×В) (по 1 особи в клетке). Поение вволю. В соответствии с рекомендациями производителя и суточной потребности организма в марганце были сформированы группы (I, II, III) получавшие марганец в дозировках, соответствующих 100% потребности, на 50% ниже и на 50% выше суточной потребности в данном элементе, при этом дозы марганца составили 2,0; 1,0 и 3,0 мг/кг живой массы животного соответственно. Животные контрольной и опытной групп содержались на стандартном сбалансированном рационе. Препарат вводили *per os*, замешивая в корм перед подачей животным методом ступенчатого смешивания. Перед включением в рацион препарат марганца измельчали в ступке и диспергировали в дистиллированной воде с помощью ультразвукового диспергатора УЗДН-2 («НПП Академприбор», Россия) (35 кГц, 300 Вт, 10 мкА, 20 мин). Препарат вводили ежедневно в течении 28 дней, утром с порцией корма 10 г для контроля полной поедаемости препарата марганца. Оставшийся объем от суточной дозы корма (30 г) задавали в вечернее время при контроле отсутствия дозы корма с препаратом.

**Наблюдение и вскрытие.** Контроль за ростом особей осуществляли ежедневно путём индивидуального взвешивания, утром, до кормления ( $\pm 2$  г). На основании взвешиваний была изучена динамика роста подопытных животных, а также абсолютная масса внутренних органов. Декапитацию крыс проводили под нембуталовым наркозом (5 особей в каждом варианте опыта и в контроле) на 28-е сутки эксперимента. Затем животных препарировали, проводили анатомическую разделку (внутренние органы) с последующим взвешиванием по каждой особи.

**Элементный статус.** Анализ обмена химических элементов в печени определен по 25 химическим элементам. Исследование элементного со-

става биосубстратов произведены в лаборатории АНО «Центр биотической медицины», г. Москва (аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.22ПЯ05, от 24 декабря 2010) атомно-эмиссионным и масс-спектральным методами.

**Статистическая обработка результатов.**

Численные данные обрабатывали с помощью программы SPSS «Statistics 20» («IBM», США), рассчитывали средние (M), среднеквадратические отклонения ( $\pm\sigma$ ), ошибки стандартного отклонения ( $\pm SE$ ). Для сравнения вариантов использовали непараметрический метод анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При исследовании влияния аспарагината марганца наблюдалось изменение живой массы. Так на 1-й и 7-й день исследования масса тел животных практически не изменялась по сравнению с контрольной группой, но при этом максимальное отклонение в сторону уменьшения массы было зафиксировано в группе I на 7-е сутки на 2,47%. На 14-е сутки зарегистрировано уменьшение массы тела крыс; наибольшее отклонение от контроля отмечено при концентрации металла 1,0 мг/кг – на 4,52%, при 3,0 мг/кг – на 2,92%, наименьшее сокращение массы наблюдалось при 2,0 мг/кг – на 2,39%. На 28-е сутки исследований наблюдается противоположный эффект – прирост массы животных, во всех опытных группах. Причем откло-

нение увеличивалось в ряду – группа II (1,44%), группа III (3,29%) и максимум был достигнут в группе I, который составил 5,52%), однако данные по изменению живой массы тела крыс носили недостоверный характер.

При сравнении с относительной биотической дозой (группа I) на 7-е сутки в опытных группах наблюдалось увеличение массы на 1,55%. На 14-е сутки отмечался противоположный эффект: для группы II уменьшение массы на 2,18%, для группы III – менее значительное. На 28-е сутки эксперимента также отмечалось снижение массы, максимальное при концентрации марганца 1,0 мг/кг, по сравнению с группой I на 4,14%, при концентрации 3,0 мг/кг – на 2,30 %.

В табл. 1 представлены результаты влияния марганца на массу внутренних органов у крыс. Из таблицы видно, что у крыс под его влиянием во всех трех в опытных группах наблюдалось увеличение массы сердца на 10,45% ( $p \leq 0,05$ ) в группе I и на 11,8% в группе III ( $p \leq 0,05$ ) относительно контроля.

При концентрациях марганца 1,0 мг/кг (группа II) наблюдается увеличение массы печени относительно контроля на 10,7% ( $p \leq 0,05$ ). Включение марганца в концентрации 2,0 мг/кг (группа I) показало достоверное увеличение массы поджелудочной железы на 10,2% ( $p \leq 0,05$ ), в других концентрациях этого элемента наблюдался обратный эффект – уменьшение массы органов относительно контрольного значения.

**Таблица 1. Влияние различных доз аспарагината марганца на массу внутренних органов крыс, г**

Группа	Доза, мг/кг	Наименование органа					
		Печень	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	Селезенка	Головной мозг
Контроль	–	5,70±0,51	0,59±0,06	0,53±0,08	1,14±0,16	0,57±0,06	1,53±0,06
I	2,0	4,91±0,79	0,66±0,04*	0,59±0,03	1,20±0,07	0,42±0,03*	1,59±0,03
II	1,0	6,38±0,38*	0,62±0,03	0,53±0,02	1,10±0,03	0,53±0,03	1,68±0,02
III	3,0	5,83±0,27	0,67±0,03*	0,51±0,05	1,19±0,05	0,43±0,02*	1,59±0,03

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем.

Анализ обмена химических элементов показал разнонаправленное влияние различных дозировок марганца на отложение макроэлементов и эссенциальных элементов в печени крыс (табл. 2). Так, дополнительно введение аспарагината марганца

в дозировке 2 мг/кг массы тела животного относительно контрольной группы достоверно повышало в печени уровень I на 25% ( $p \leq 0,05$ ), Li – на 11,1% ( $p \leq 0,05$ ), Si – на 21,5% ( $p \leq 0,05$ ). Зафиксировано увеличение концентрации в печени Ca, Cu, Se, Zn, однако

данные носили недостоверный характер. В печени крыс данной группы отмечено снижение К, Mg, P, Na, As, Co и Cr на 12,5% ( $p \leq 0,05$ ), 6,9%, 5,2%, 6,7%,

42,9% ( $p \leq 0,05$ ), 11,1% ( $p \leq 0,05$ ) и 25% соответственно относительно контроля. Уровни Ni и V относительно контроля носили стабильные значения.

**Таблица 2. Концентрация макроэлементов, эссенциальных и условноэссенциальных элементов в печени крыс при дополнительном скормливании аспарагината марганца в различных дозировках, мкг/г**

Элемент	Группа			
	Контроль	I	II	III
Ca	36,3±3,72	38,6±4,1	39,2±2,8	43,1±3,6
K	3101,4±269,3	2714,3±298,6*	2849,3±302,1	3056,2±258,8
Mg	301,2±21,3	280,4±29,6	281,2±20,6	294,2±21,2
Na	621,1±58,3	579,3±49,8	546,2±50,2	571,3±53,4
P	3102,4±286,3	2940,3±312,3	2840,4±202,6	3012,2±332,8
As	0,07±0,01	0,04±0,006*	0,05±0,005*	0,05±0,004*
Co	0,009±0,0011	0,008±0,002*	0,006±0,002*	0,008±0,002*
Cr	0,04±0,007	0,03±0,01*	0,02±0,01**	0,03±0,01*
Cu	3,27±0,31	3,8±0,28	3,4±0,21	4,0±0,31*
Fe	123,3±14,3	145,3±12,3	144,6±10,2	145,4±11,4
I	0,03±0,004	0,04±0,005*	0,04±0,006*	0,05±0,006*
Li	0,008±0,0017	0,009±0,0018*	0,008±0,002	0,009±0,002*
Mn	2,1±0,19	1,92±0,21	1,9±0,19	2,0±0,26
Ni	0,02±0,003	0,02±0,003	0,02±0,002	0,02±0,004
Se	0,40±0,039	0,44±0,05	0,39±0,03	0,45±0,06
Si	11,7±1,17	14,9±1,3*	12,1±1,5	15,4±2,0*
V	0,002±0,0004	0,002±0,0004	0,002±0,0003	0,002±0,0002
Zn	26,7±2,31	27,5±2,42	25,4±3,12	28,7±4,15

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$  при сравнении с контрольной группой.

Марганец и железо имеют общий путь поглощения и транспорта [4, 5]. Железодефицитные диеты приводят к увеличению концентрации марганца [6], и наоборот, большое количество железа ингибирует абсорбцию марганца [7]. Это наблюдение было подтверждено исследованием, которое показало, что при увеличении содержания железа,

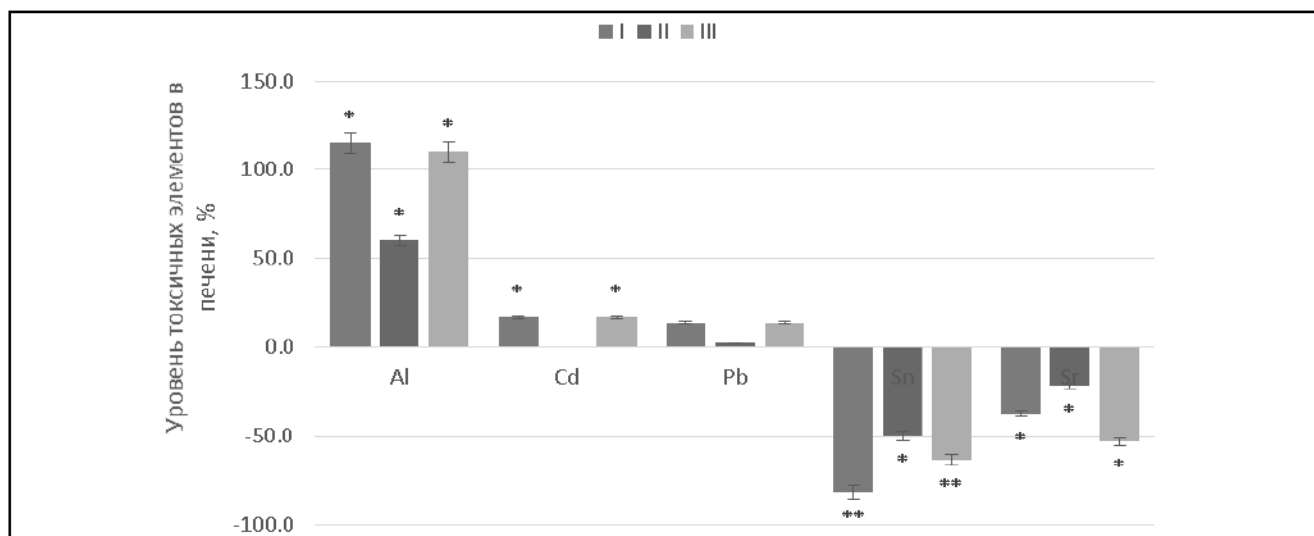
всасывание марганца уменьшалось [8]. Введение железа 60 мг/день в течение 4 месяцев способствовало снижению уровня марганца в крови и общему снижению в организме [9]. Кроме того, введение железа в организм влияет на биодоступность марганца, дефицит железа увеличивает всасывание марганца в кишечнике и повышает запа-

сы железа, измеряемые уровнем ферритина, что ведет к уменьшению марганца [10]. В нашем исследовании установлено, что в печени опытных крыс концентрация железа была выше, чем в контроле на 15,1%, при этом уровень марганца в печени у крыс опытных групп имел тенденцию к снижению относительно контроля на 7,6%.

Дополнительное включение аспарагината марганца в дозировке 1 мг/кг отмечено снижение уровня некоторых эссенциальных элементов относительно контроля, так As достоверно снизился на 28,6% ( $p < 0,05$ ), Co на 33,3% ( $p < 0,05$ ), Cr на 50% ( $p < 0,01$ ). В данной опытной группе отмечено увеличение концентрации в печени I на 25% ( $p < 0,05$ ), Si на 3,3%, Ca на 7,4%, Cu на 3,8% и Fe на 14,9%, при сравнении с контрольными показателями.

Такая же тенденция отмечалась и при использовании марганца в дозировке 3 мг/кг. В опытной группе III относительно контроля на фоне достоверного увеличения в печени Cu на 18,3% ( $p < 0,05$ ), Fe – на 15,2% ( $p < 0,05$ ), I – на 40% ( $p < 0,05$ ), Si – на 24%, отмечено снижение As на 28,6% ( $p < 0,05$ ), Co – на 11,1% и Cr – на 25% ( $p < 0,05$ ).

На 28-е сутки эксперимента зафиксировано накопление уровня некоторых тяжелых металлов в печени. Достоверно относительно контроля увеличился уровень алюминия в печени крыс всех опытных групп на 37,5–53,5% ( $p < 0,05$ ), кадмия на 14,3% ( $p < 0,05$ ), свинца на 2,2–12,0%. Уровни олова и стронция относительно контроля снижались на 63,6–90,9% ( $p < 0,05$ ) и на 21,9–53,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок).



**Рисунок.** Концентрация токсичных элементов в печени крыс при дополнительном скармливании аспарагината марганца в различных дозировках относительно контрольных значений, %: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$  при сравнении с контрольной группой

## Выводы

При дополнительном употреблении аспарагината марганца в различных дозировках отмечено снижение живой массы у животных опытных групп на 14-е сутки экспериментального исследования на 2,0–4,52% относительно контрольных значений. Более длительное введение данного элемента, напротив, способствовало приросту живой массы относительно контроля на 1,44–5,52%. У крыс под влиянием аспарагината марганца во всех опытных группах, получавших марганец в дозировках 2,0; 1,0; 3,0 мг/кг, наблюдалось увеличение массы сердца и головного мозга.

Обмен химических элементов в печени лабораторных животных показал, что аспарагинат мар-

ганца способствовал выведению большинства эссенциальных и условно эссенциальных элементов, а также макроэлементов и накоплению в печени тяжелых металлов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nadaska G., Lesny J., Michalik I. Environmental aspect of manganese chemistry. 2012; 1–16. [http://heja.szif.hu/ENV/ENV\\_100702-A/env100702a.pdf](http://heja.szif.hu/ENV/ENV_100702-A/env100702a.pdf)
2. Cowan D.M., Zheng W., Zou Y., Shi X., Chen J., Rosenthal F.S., et al. Manganese exposure among smelting workers: relationship between blood manganese-iron ratio and early onset neurobehavioral alterations. *NeuroToxicology*. 2009; 30: 1214–1222.
3. Dydak U., Jiang Y.M., Long L.L., Zhu H., Chen J., Li W.M., et al. In vivo measurement of brain GABA concentrations by magnetic resonance spectroscopy in smelters occupationally exposed to manganese. *Environ Health Perspect*. 2011; 2: 219–224. [PubMed: 20876035].

4. *Rahil-Khazen R., Bolann B.J., Myking A., Ulvik R.J.* Multi-element analysis of trace element levels in human autopsy tissues by using inductively coupled atomic emission spectrometry technique (ICP-AES). *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2002; 16(1): 15–25.
5. *Tuschl K., Mills P.B., Clayton P.T.* Manganese and the brain. *Int Rev Neurobiol.* 2013; 110: 277–312. doi: 10.1016/B978-0-12-410502-7.00013-2. PMID: 24209443.
6. *O'Neal S.L., Zheng W.* Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review. *Curr Environ Health Rep.* 2015 Sep; 2(3): 315–328. doi: 10.1007/s40572-015-0056-x. PMID: 26231508; PMCID: PMC4545267.
7. *Fitsanakis V.A., Zhang N., Garcia S., Aschner M.* Manganese (Mn) and iron (Fe): interdependency of transport and regulation. *Neurotox. Res.* 2010; 18: 124–131.
8. *Sandstrom B., Davidsson L., Cederblad A., Eriksson R., Lonnnerdal B.* Manganese absorption and metabolism in man. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.).* 1986; 59: 60–62.
9. *Finley J.W.* Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 37–43.
10. *Lutz T.A., Schroff A., Scharer E.* Effects of calcium and sugars on intestinal manganese absorption. *Biol. Trace Elem. Res.* 1993; 39: 221–227.
11. *Aschner M., Dorman D.C.* Manganese: pharmacokinetics and molecular mechanisms of brain uptake. *Toxicol. Rev.* 2006; 25: 147–154.

Поступила 11 апреля 2022 г.

## FEATURES OF THE COURSE OF METABOLIC PROCESSES IN THE BODY OF LABORATORY ANIMALS WITH ADDITIONAL FEEDING OF MANGANESE ASPARAGINATE

© Authors, 2022

### E.V. Sheida

Ph.D. (Biol.), FSBSI HE «Orenburg State University» (Orenburg, Russia)

### O.V. Baranova

Ph.D. (Biol.), FSBSI HE «Orenburg State University» (Orenburg, Russia)

### O.V. Kvan

Ph.D. (Biol.), FSBSI HE «Orenburg State University» (Orenburg, Russia)

E-mail: kwan111@yandex.ru

### T.R. Rahmatullin

Post-graduate Student, FSBSI HE «Orenburg State University» (Orenburg, Russia)

### N.E. Babaev

Student, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

### Kh.M. Shagidova

Student, FSBSI HE «Dagestan State University» (Mahachkala, Russia)

Manganese is an essential element, acting as a cofactor in the active centers of various enzymes, it is necessary for normal development, maintenance of the functions of the nervous system and immune cells, regulation of blood sugar and vitamins.

**The aim** of the study is to evaluate the effect of additional administration of Mn asparaginate on changes in the dynamics of live weight, the development of internal organs and the exchange of chemical elements in the liver of laboratory animals.

**Material and methods.** The studies were carried out in the conditions of the experimental biological clinic of the OSU on a model - male rats of the Wistar line weighing 110–120 g, 80 heads. The animals were divided into 4 groups ( $n=20$ ), the experimental groups received manganese asparaginate *per os* in dosages of 1 mg/kg, 2 mg/kg and 3 mg/kg.

**Results.** It was found that with the additional use of Mn asparaginate in various dosages, a decrease in live weight was observed in animals of the experimental groups on the 14th day of the experimental study by 2.0% - 4.52% relative to the control values. A longer administration of this element (28 days), on the contrary, contributed to an increase in live weight relative to the control by 1.44% - 5.52%. In rats under the influence of manganese asparaginate in all experimental groups receiving Mn at dosages of 2.0 mg/kg, 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, an increase in heart and brain mass was observed by 10.45%, 4.76%, 11.76% and 3.75%, 8.33%, 3.14%, respectively.

**Conclusion.** The exchange of chemical elements in the liver of laboratory animals showed that Mn asparaginate contributed to the elimination of most essential and conditionally essential elements, as well as macronutrients and, conversely, the accumulation of heavy metals in the liver.

**Key words:** *asparaginate, manganese, rats, elemental metabolism, metabolism.*

**For citation:** Sheida E.V., Baranova O.V., Kvan O.V., Rahmatullin T.R., Babaev N.E., Shagidova Kh.M. Features of the course of metabolic processes in the body of laboratory animals with additional feeding of manganese asparaginate. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2022;25(6):51–56. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-06-07>