

О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.И. Тапильская, Е.В. Уварова

Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода



Москва
2020

А в т о р ы :

О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин^{1,3}, Н.И. Тапильская^{2,4}, Е.В. Уварова^{5,6}

О р г а н и з а ц и я - р а з р а б о т ч и к :

¹ Федеральное исследовательское учреждение «Информатика и управление» РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, Российская Федерация;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ Центр хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация;

⁴ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова, Москва, Российская Федерация;

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.И. Тапильская, Е.В. Уварова Методические разработки. Москва: Издательство, 2020. 28 с.

В методических разработках рассмотрена проблема нутрициальной недостаточности марганца и ее влияние на репродуктивное здоровье женщины и развитие плода.

Вопросы рассматриваемые при подготовке методических разработок:

1. Последствия нутрициальной недостаточности и дефицита марганца
2. Воздействие марганца на регуляцию менструального цикла
3. Внутриутробное развитие плода
4. Антиоксидантный эффект марганца
5. Эффекты марганца как одного из основных синергистов железа
6. Интоксикация неорганическими формами марганца
7. Вопросы использования форм марганца в виде органических солей

Методические разработки предназначены для специалистов в области акушерства и гинекологии, клинической фармакологии, диетологии и нутрициологии, а также для врачей смежных специальностей и других специалистов в области здравоохранения.

© Федеральное исследовательское учреждение «Информатика и управление» РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, Российская Федерация, 2020

© Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 2020

© Центр хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация, 2020

© НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 2020

© Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова, Москва, Российская Федерация, 2020

© Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация, 2020

© ООО ИНВАР, 2020

Абстракт

Представлены результаты систематического анализа молекулярно-физиологических ролей марганца в поддержании физиологического менструального цикла, здоровья беременной и плода. Компьютерный анализ текстов 47 652 публикаций позволил сформулировать соответствующую карту молекулярной физиологии, включающую 27 молекулярных механизмов и 35 патологий, коморбидных нарушениям гомеостаза марганца. Приведены результаты фундаментальных и клинических исследований, указывающие на важность ионов марганца для поддержания менструального цикла, структуры соединительной ткани у беременной и плода, системы антиоксидантной защиты и биологических эффектов железа. Рассмотрены последствия интоксикации неорганическими формами марганца, нутрициальной недостаточности марганца и перспективы использования безопасных «органических» субстанций марганца.

Ключевые слова: марганец, интеллектуальный анализ данных, системная биология, пироглутамат (пидолат) марганца, Дикироген.

Введение

Марганец (Mn) является эссенциальным микроэлементом, необходимым для нормального роста и развития организма. Важность марганца как эссенциального микроэлемента была продемонстрирована в экспериментальных работах еще в 1930-х годах: дефицит марганца был достоверно ассоциирован с нарушениями репродуктивной функции и резким замедлением роста [1]. В протеоме человека насчитывается по меньшей мере 320 марганец-зависимых белков, необходимых для поддержания широкого спектра метаболических функций. Слишком низкая обеспеченность марганцем (вследствие нутриентной недостаточности), также как и слишком высокие уровни марганца (вследствие воздействия вредных профессиональных факторов или неблагоприятной экологической обстановки) в крови у матери и в пуповине, нарушают нормальные уровни активности этих белков. В результате формируются патологии репродуктивного здоровья, гипотрофия и пороки развития плода [2].

Адекватный уровень потребления марганца из диеты и витаминно-минеральных комплексов (ВМК) составляет 2 мг/сут, а верхний допустимый предел потребления — 11 мг/сут [3]. При неадекватном потреблении марганца и/или нарушении гомеостаза марганца формируется недостаточность этого элемента (диагноз E61.3 по МКБ-10). Хроническая недостаточность марганца проявляется как дисплазия соединительной ткани, повышенная хрупкость костей, нарушения образования хрящевой ткани, аномалии развития скелета, задержка роста волос и ногтей. Кроме того, недостаточность марганца

коморбидна аллергическим заболеваниям кожи, инсулинрезистентности, жировому гепатозу, а также бесплодию, врожденным порокам развития и задержке развития плода. Важно отметить, что типичная картина пациента, испытывающего дефицит марганца начиная с периода внутриутробного развития, включает комплекс отклонений строения соединительной ткани (арахнодактилия, сколиотическая осанка, готическое нёбо, дискинезия желчевыводящих путей и др.).

Современные российские исследования показывают широкую распространенность нутрициальной недостаточности марганца. Например, в работе [4] был проведен комплексный анализ когорты женщин репродуктивного возраста (n=623), показавший, что исследованными микронутриентами (витамины А, В1, В2, РР, В5, В6, фолаты, В12; микроэлементы Fe, Zn, Cu, Se, Mn, I, Cr, Mo) было обеспечено всего от 30 до 50% обследованных. В случае марганца, среднее потребление из диеты было ничтожным (менее 0,3 мг/сут), а потребление марганца из ВМК составило всего 0,76±0,77 мг/сут. У пациенток с невынашиванием потребление марганца из ВМК было еще ниже (0,62±0,59 мг/сут, P=0,06) [4].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа научной литературы по молекулярно-клеточным ролям марганца, имеющим отношение к проблематике акушерства и гинекологии. По запросу «manganese» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 47 652 ссылки. Анализ этого массива литературы проводился посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [5, 6] и метрического [7, 8] подходов к задачам распознавания/классификации.

Результаты систематического компьютеризированного анализа литературы

В ходе систематического анализа литературы были выделены 835 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по биологическим ролям марганца по поддержанию здоровья тканей мочевыделительной системы от публикаций в контрольной выборке. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 47 000 случайно выбранных статей с полными текстами абстрактов из 21 979 825 найденных по запросу «(human OR animal OR cell OR tissue OR medicine OR biology) NOT manganese».

Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц «SNAP» [9] позволила рубрицировать тексты исследований по соответствующим молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology) [10]. Экспертный анализ полученного списка рубрик GO позволил выделить 119 наиболее информативных

рубрик, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по биологии марганца, чем в контроле (в 3–140 раз чаще, P<0,05 для каждого из 119 терминов). В результате была получена своего рода «карта» молекулярной патофизиологии теновагинита, включающая 27 молекулярных механизмов, 35 коморбидных патологий и более 50 симптомов, ассоциированных с нарушениями гомеостаза марганца (рис. 1).

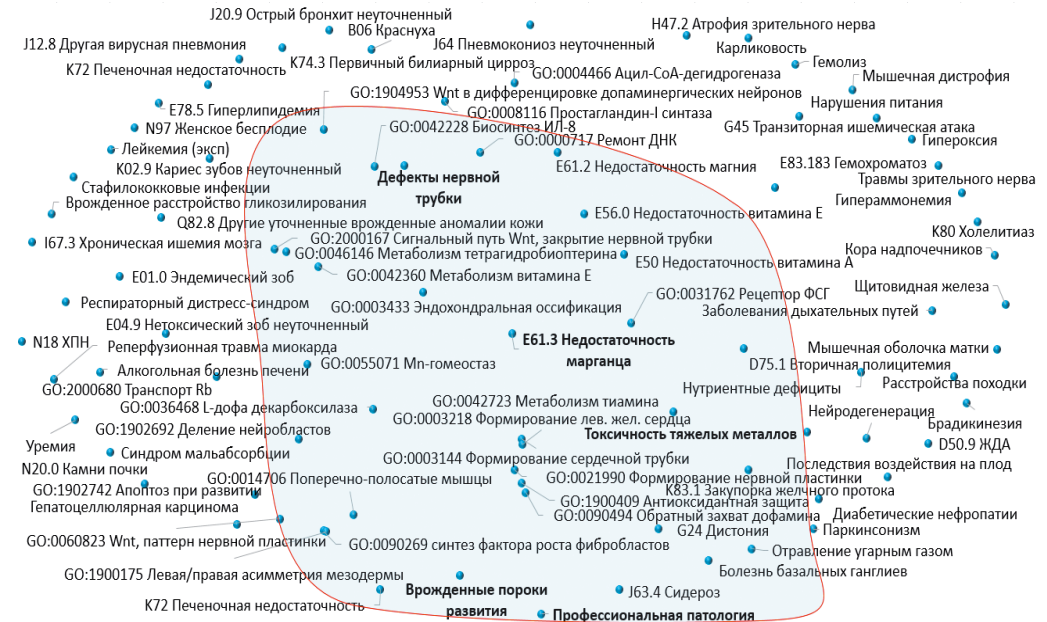


Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» патофизиологии недостаточности марганца (в соответствии с международной номенклатурой Gene Ontology). Приведены диагнозы по МКБ-10 и отдельные симптомы и биологические процессы. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместности терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление пары соответствующих терминов в текстах публикаций)

Анализ метрической диаграммы на рис. 1 указал на существование центрального кластера, ассоциированного одновременно с нарушениями гомеостаза марганца (диагноз E61.3. Недостаточность марганца и, в то же время, профессиональные патологии, возникающие вследствие отравления неорганическими формами марганца), с коморбидными недостаточности марганца патологиями и соответствующими молекулярными механизмами. Как марганцевый токсикоз, так и выраженный дефицит марганца отрицательно влия-

ют на протекание беременности, приводя к дефектам нервной трубки (ДНТ), бесплодию, невынашиванию и др. Недостаточность марганца зачастую сочетается с другими нутриентными дефицитами (E61.2. Недостаточность магния, E56.0. Недостаточность витамина E, E50. Недостаточность витамина A, D50.9. Железодефицитная анемия).

Молекулярными механизмами осуществления биологических эффектов марганца являются воздействие марганца на метаболизм соединительной ткани (в т.ч. через синтез фактора роста фибробластов), сигнальный каскад Wnt, антиоксидантную защиту. Через эти и другие механизмы адекватная обеспеченность марганцем способствует поддержке деления нейробластов (функциональная категория GO:1902692), формированию левой/правой асимметрии мезодермы (GO:1900175), нервной пластинки (GO:0021990), сердечной трубки (GO:0003144), эндохондральной оссификации (GO:0003433), дифференцировки допаминергических нейронов (GO:1904953) и др.

Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам МКБ-10 и по отдельным симптомам показал, что с нарушениями гомеостаза марганца достоверно ассоциированы различные диагнозы по МКБ-10 (рис. 2): *патологии беременности и плода* (N97. Женское бесплодие, O03. Самопроизвольный выкидыш, Q05. Spina bifida, M89.2. Другие нарушения роста и развития костей), *нарушения систем детоксикации печени и почек* (C22. Злокачественное новообразование печени, K72. Печеночная недостаточность, K83.1. Закупорка желчного протока, N18. Хроническая почечная недостаточность, N20.0. Камни почки), *неврологические последствия* (G12.2. Боковой амиотрофический склероз, G20. Болезнь Паркинсона, G30-G32. Другие дегенеративные болезни нервной системы, E77. Нарушения обмена гликопротеинов, I67.3. Хроническая ишемия мозга). Кроме того, недостаточность марганца ассоциирована с такими патологиями, как I25.1. Атеросклероз, L20.9. Атопический дерматит, E01.0. Эндемический зоб, и с инфекционными заболеваниями (K02.9. Кариез зубов неуточненный, J20.9. Острый бронхит неуточненный, J12.8. Другая вирусная пневмония и др., см. рис. 2).

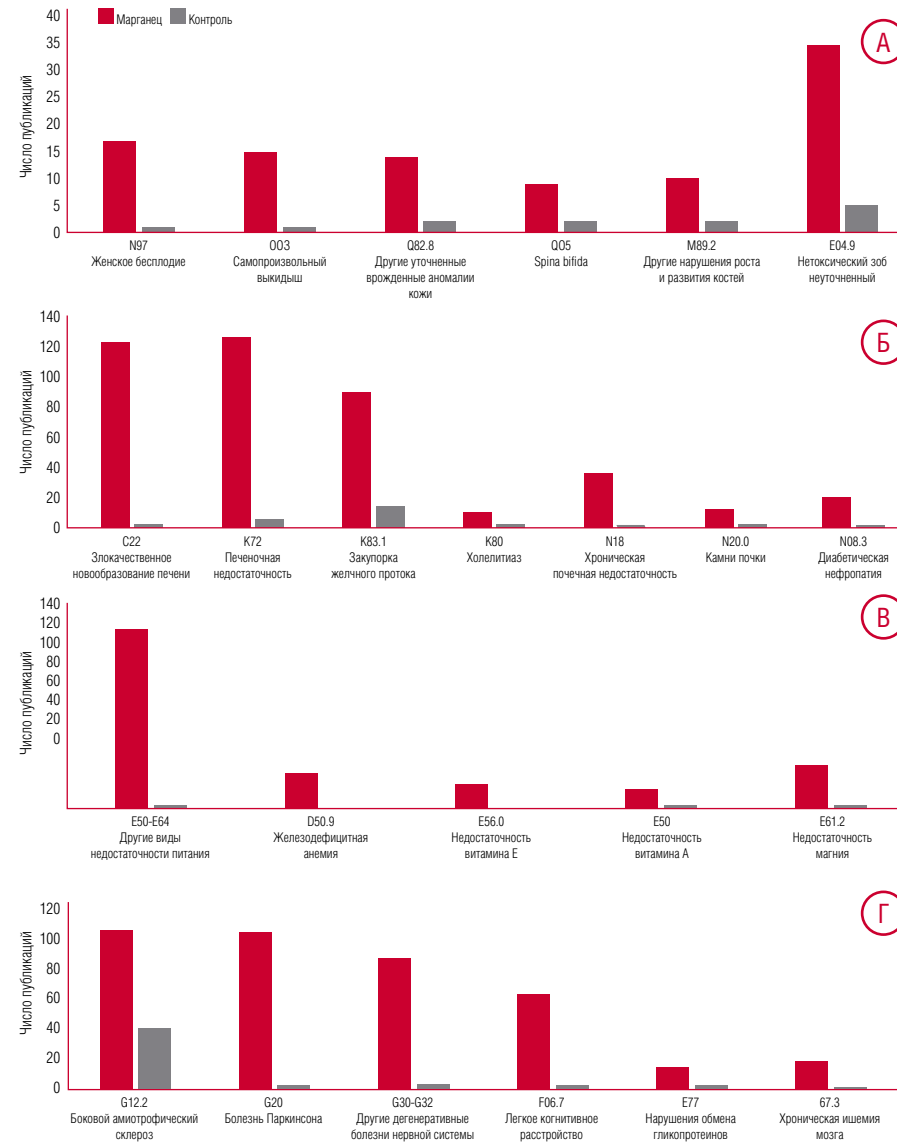


Рис. 2. Результаты рубрикации публикаций по тендовагиниту в соответствии с диагнозами МКБ-10. В качестве контрольной выборки публикаций использовались исследования, не имеющие отношения к патофизиологии тендовагинита (см. текст статьи). А. Патологии беременности и плода. Б. Нарушения систем детоксикации. В. Другие нутриентные дефициты. Г. Неврологические последствия нарушения гомеостаза марганца

Таким образом, в результате проведенного анализа были выделены наиболее информативные молекулярно-биологические термины, достоверно отличающие публикации по биологическим ролям марганца от публикаций в контроле. Дополнительные поиски в БД PUBMED с использованием соответствующих этим терминам ключевых слов позволили детализировать взаимосвязи между недостаточной обеспеченностью марганцем и различными состояниями, отрицательно сказывающимися на протекании беременности. Для дальнейшего рассмотрения наиболее перспективными представляются, на наш взгляд, (1) интоксикация неорганическими формами марганца, (2) последствия нутрициальной недостаточности и дефицита марганца, (3) воздействие марганца на регуляцию менструального цикла, (4) поддержание структуры соединительной ткани, (5) антиоксидантный эффект марганца, (6) эффекты марганца как одного из основных синергистов железа, (7) вопросы использования форм марганца в виде органических солей.

Об интоксикации неорганическими формами марганца

Профессиональная патология, связанная с высоким уровнем поступления неорганических соединений марганца в организм, проявляется в нарушениях дыхательной системы (кашель, отхаркивание и одышка), нервной системы (головокружение, усталость, нарушения сна, амнезия) и нарушениях электрокардиограммы (блокада проводимости пучка Гиса, аритмия) и др. Тяжелая интоксикация марганцем способствует формированию манганизма у взрослых (см. далее) и ВПР у плода [11].

В эксперименте токсический эффект марганца достигается только тогда, когда неорганические соли марганца (хлориды, сульфаты и др.) вводятся инъекционно (т.к. большинство животных проявляют значительную устойчивость к формированию марганцевого токсикоза при приеме с пищей). Воздействие избытка неорганических солей марганца на препубертатных самок крыс вызывало преждевременное половое созревание посредством нарушений активации сигнальных путей ГАМК-А-рецептора и оксида азота [12].

Для человека подтвержденные случаи токсичности марганца ограничены, в основном, высокими концентрациями наночастиц марганца в воздухе (сварка и другие виды обработки Mn-содержащих сплавов, загрязнение воздуха вблизи автомобильных трасс), особенно у пациентов с выраженными нарушениями детоксикационных функций почек и печени [13]. Такие промышленные соединения марганца, как циклопентадиенилтрикарбонилмарганец, широко используются в качестве антидетонационных присадок, добавляемых к бензину. При сгорании топлива эти соединения разлагаются до оксидов марганца, формирующих нановзвеси в воздухе около автомобильных трасс [14].

Избытки техногенного марганца ассоциированы с повышением риска патологий развития плода. Например, сравнение уровней Mn в плаценте ново-

рожденных с ДНТ (n=80) и здоровых новорожденных (n=50) показало, что уровни Mn в плаценте были значительно выше в случае ДНТ (131,6 нг/г 95% ДИ 99,3–166,8 нг/г), чем в контроле (101,5 нг/г, 95% ДИ 80,1–119,8 нг/г). Содержание марганца в плаценте выше среднего значения ассоциировано с 4-кратным (95% ДИ 1,23–14,79) повышением риска ДНТ [15].

Сравнение группы женщин на втором триместре беременности, впоследствии осложненной ДНТ у плода (n=21), с контрольной группой беременных со здоровыми плодами (n=21) показало, что уровни марганца в крови были выше у беременных, вынашивавших плод с ДНТ (3,6±1,4 мкг/л), чем в контроле (2,4±1,0 мкг/л, $p < 0,05$) [16]. Повышение уровней марганца в крови также сопровождалось выраженным повышением уровней свинца (ДНТ — 12,3±5,5 мкг/л, контроль — 7,8±2,4 мкг/л), что указывает на техногенное происхождение обоих металлов (скорее всего, автовождение или проживание вблизи автодорог, т.к. тетраэтилсвинец все еще встречается в контрафактном бензине) [14].

Эксперименты показали, что хлориды и сульфаты марганца, никеля, кадмия токсичны и приводят к нарушениям в гематологической системе, снижению функции почек, нарушениям электролитного баланса и повреждениям печени вследствие перегрузки марганцем выводящих систем организма [17]. Крупномасштабное сравнительное исследование когорты новорожденных с врожденными пороками развития (ВПР, n=20 151) и когорты новорожденных без ВПР (n=668 381) показало, что повышенные уровни неорганических форм марганца в питьевой воде статистически достоверно ассоциированы с более высокой распространенностью тяжелых врожденных пороков сердца, в т.ч. тетрады Фалло-Мешалкина (ОР 1,6 95% ДИ 1,1–2,5) [18].

Хроническая интоксикация неорганическими формами марганца вызывает манганизм (клинический вариант болезни Паркинсона) — неврологическое расстройство, характеризующееся двигательными, когнитивными и психическими нарушениями. Mn-индуцированная нейротоксичность воздействует, в первую очередь, на астроциты, которые играют критическую роль в поддержании оптимального уровня глутамата. Регуляция уровней глутамата в ЦНС осуществляется двумя основными белками-транспортерами глутамата GLT-1 и GLAST, которые преимущественно экспрессируются в астроцитах. Токсический избыток неорганического марганца нарушает экспрессию и активность этих белков-транспортеров глутамата [19], вследствие чего и происходит эксайтотоксическое поражение мозга.


Данные МРТ указали на повышенные уровни отложений марганца в ЦНС у детей, получающих парентеральное питание [20]. Точные данные о количественном и качественном составе смесей для парентерального питания, задействованных в работе [20], не были описаны авторами. Тем не менее, хорошо известно, что в большинстве таких смесей используются дешевые неорганические субстанции марганца (сульфат марганца и др.).

Использование ВМК 2-го и 3-го поколения является эффективным подходом к профилактике интоксикации тяжелыми металлами и марганцем [21]. Например, пренатальное употребление витаминов (>3 раз в неделю) было в значительной степени связано с более низким уровнем ртути в крови матери (ОШ 0,27, $p=0,005$) [22].

Последствия нутрициальной недостаточности марганца

Дефицит марганца хорошо известен в медицине. Например, дефицит марганца приводит к врожденным порокам развития скелета у телят (карликовидная внешность, слабость суставов, выраженный брахигнатизм, выпуклые лбы). Гистологический анализ указал на поражения ростовых пластинок (нерегулярно выровненные и более короткие столбцы хондроцитов, уменьшение ширины зоны роста, хондродистрофия) [23].

Нутриентная недостаточность марганца приводит к нарушению регуляции гормонов роста и ферментов костного метаболизма. В эксперименте цыплятам давали диету с различным содержанием марганца: норма Mn (60 мг/кг), недостаточность (40 мг/кг) и глубокий дефицит Mn (8,7 мг/кг). На фоне дефицита Mn уровни различных маркеров метаболизма костной ткани (СТ, ALP, TrACP, НОР) достоверно снизились ($P < 0,05$) в то время как уровни провоспалительного маркера ФНО- α повысились ($P < 0,05$) [24].

В экспериментальных исследованиях нутриентный дефицит марганца приводит к нарушениям выработки инсулина, метаболизма липопротеинов, системы антиоксидантной защиты и к нарушениям метаболизма факторов роста. Если дефицит марганца сформирован уже во время раннего развития, то он стимулирует и развитие выраженных нарушений строения скелета, и формирование необратимой атаксии [13]. Интересно отметить соответствие между клеточными последствиями дефицита марганца (то есть нарушениями функций Mn-зависимых ферментов) и известными проявлениями болезни Гентингтона (эксайтотоксичность, снижение функции митохондрий, оксидативный стресс) [25]. 

Избыток или дефицит марганца может возникать не только вследствие экзогенных причин, но и как результат мутаций в белках-транспортерах марганца. Белок-транспортер оттока марганца SLC30A10 и транспортер марганца SLC39A14 работают синергетически, чтобы снизить нагрузку организма соединениями марганца. Врожденные мутации в каждом из этих транспортных белков марганца нарушают баланс марганца в организме и приводят к врожденным невропатологиям: гиперманганеземия с дистонией 1-го типа (дефицит SLC30A10), гиперманганеземия с дистонией 2-го типа (дефицит SLC39A14) характеризуются нейротоксичностью марганца [26]. Паркинсонизм, проявляющийся с младенчества до подросткового возраста, ассоциирован с мутациями более чем в 70 генах, включая мутации в транспортерах марганца [27].

В то же время, транспортер SLC39A8 выполняет противоположную функцию, облегчая всасывание марганца в организме. Поэтому мутации в гене SLC39A8 вызывают врожденные расстройства, ассоциированные с дефицитом марганца. Повышенная экскреция Mn с желчью или мочой может быть причиной крайне низкого уровня Mn в крови у пациентов с мутациями транспортера SLC39A8, что приводит к тяжелому дефициту марганца [28] и к дефектам в марганец-зависимом гликозилировании белков протеома [29].

Клинико-эпидемиологические исследования подтверждают результаты экспериментальных исследований и указывают на наличие недостаточности марганца как компонента различных патологий женской репродуктивной сферы. У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ, $n=35$) отмечено снижение уровней Mn ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми контролями ($n=30$) [30]. У беременных с преэклампсией ($n=120$) отмечено снижение уровней меди ($1,55 \pm 0,53$ мг/л, контроль — $2,01 \pm 0,43$ мг/л), марганца ($0,07 \pm 0,06$ мг/л, контроль — $0,13 \pm 0,07$ мг/л) и цинка ($0,67 \pm 0,59$ мг/л, контроль — $1,30 \pm 0,83$ мг/л) в сыворотке крови [31]. Сравнение группы беременных с угрожающим абортom ($n=45$) и здоровых участниц в контрольной группе ($n=40$) указало на достоверно более низкие уровни цинка, железа, магния и марганца в сыворотке крови при угрожающем аборте на фоне повышения уровней меди, кадмия и свинца ($p < 0,001$) [32]. У женщин, перенесших плановое кесарево сечение ($n=40$), уровни Mg, Mn и Zn в венозной крови и в пуповинной артерии были достоверно снижены по сравнению с женщинами с физиологическими родами ($n=40$) [33].

Марганец и регуляция менструального цикла

Результаты фундаментальных исследований показали, что марганец и другие двухвалентные катионы стимулируют секрецию гонадотропина (ГнВГ). Ионы Mn^{2+} и Ca^{2+} значительно стимулировали секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) в клетках гипофиза [21].

Ионы марганца способствуют поддержке нормофизиологического цикла также посредством поддержки антиоксидантного ресурса организма (см. далее). Во время менструального цикла активность Cu, Zn-супероксид дисмутаза (СОД) возрастала от начала до середины лютеиновой фазы, а затем постепенно снижалась. Активность Mn-СОД была наиболее низкой в середине лютеиновой фазы и увеличивалась к началу цикла [34].

Результаты клинико-эпидемиологических исследований указали на ассоциацию между нутрициальной недостаточностью марганца и нарушениями менструального цикла. У женщин в возрасте 18–44 лет ($n=259$) низкое потребление Na <1500 мг/сут (ОР) 2,70; 95% ДИ 1–7,31) и Mn <1,8 мг/сут (ОР 2,00; 95% ДИ 1,02–3,94) ассоциировано с повышенным риском ановуляции по сравнению с более высоким потреблением [35].

В комплексном исследовании клинически однородной выборки женщин 18–35 лет ($n=623$, 3922 показателя состояния пациенток) установлены комплексные взаимодействия между нарушениями менструального цикла, эндометриозом и невынашиванием. У пациенток с нарушениями менструального цикла отмечены недостаточное потребление витамина А ($P=1,1E-11$), калия ($P=0,001$), магния ($P=0,001$), микроэлементов марганца ($P=0,00008$), молибдена ($P=0,00007$) и селена ($P=0,0012$) в составе ВМК [4].

Марганец и структура соединительной ткани

Внутриутробная недостаточность марганца ассоциирована с репродуктивными и нервными расстройствами [36], деформациями скелета [37] и хондродисплазией [38]. Одним из наиболее характерных признаков внутриутробного дефицита марганца является тяжелая хондродистрофия. Например, при анализе хондродистрофии у телят было установлено, что беременные коровы питались яблочной мякотью и кукурузным силосом, которые содержали исключительно мало марганца. Наличие глубокого дефицита марганца было подтверждено результатами анализа пункций печени. Тяжелая врожденная хондродистрофия у телят (укороченные конечности и увеличенные суставы, нарушенное вызревание хряща с чрезмерным количеством разреженного хрящевого матрикса) была связана с дегенеративными изменениями в хондроцитах и с резким снижением содержания мукополисахаридов в гиалиновом хряще суставов. Внеклеточный матрикс хряща включал рыхлые, неорганизованные волокна, был разрежен и характеризовался обширной вакуолизацией хондроцитов [39].

Эффекты марганца на соединительную ткань обусловлены его необходимостью для синтеза «гелеобразной среды» — важнейшего компонента соединительной ткани. Гелеобразная среда образована протеогликанами — чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями с полисахаридами глюкозаминогликанами, присоединенными посредством ковалентных связей. Марганец-зависимые галактозилксилозил глюкуронозилтрансферазы играют важную роль в биосинтезе таких гликозаминогликанов, как хондроитин сульфат, дерматан сульфат, гепаран сульфат. Марганец-зависимые β -галактозилтрансферазы участвуют в биохимических модификациях глюкозаминогликанов, и активность этих ферментов оказывает значительное влияние на структуру внеклеточной матрицы соединительной ткани. Например, дефицит Mn-зависимой ксилозил-бета-1,4-галактозилтрансферазы 7 (ген *B4GALT7*) связан с одной из форм синдрома Элерса-Данло (склонность к вывихам, хрупкая или гиперэластичная кожа, хрупкие кровяные сосуды и т.д.) [21]. Активность всех этих ферментов резко падает при дефиците марганца, необходимого для образования соответствующих активных центров (рис. 3).

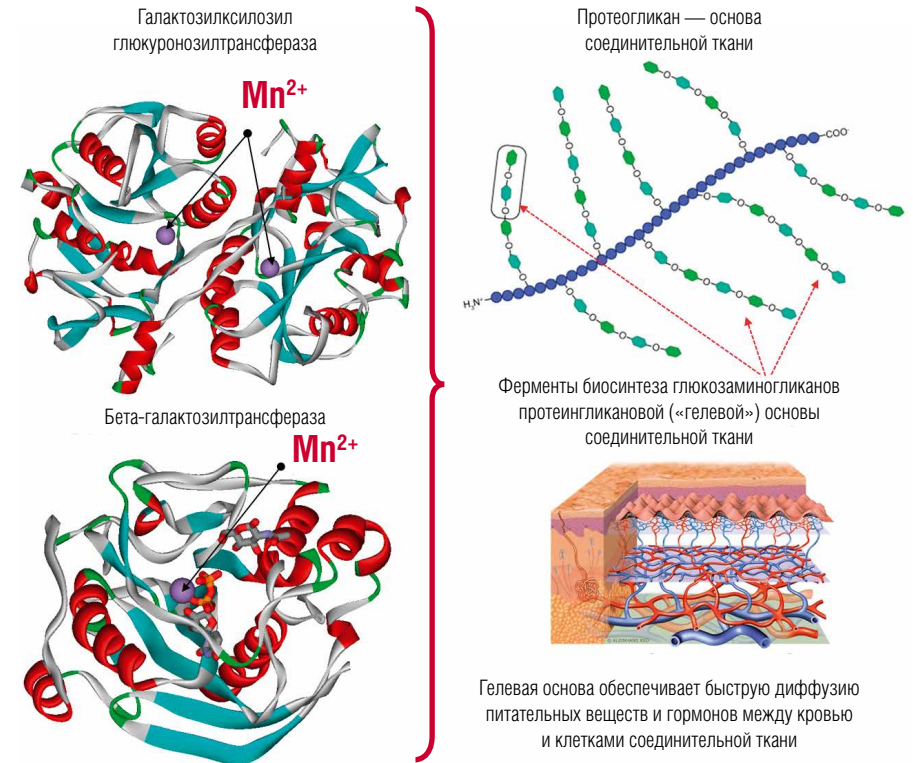


Рис. 3. Пространственная структура марганец-зависимых галактозилксилозил глюкуронозилтрансфераз и бета-галактозилтрансфераз. Показаны ионы Mn в активных центрах ферментов (сферы)

В комплексном исследовании беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) более высокое содержание марганца в тканях плаценты ($n=18$) было ассоциировано с достоверным ($n=29$) повышением содержания железа ($P=0,05$), калия ($P=0,03$), йода ($P=0,0144$) и со сниженным накоплением токсических микроэлементов висмута ($P=0,02$) и урана ($P=0,0002$) в плаценте. Более высокое содержание марганца в плаценте было ассоциировано со сниженным риском эндометриоза ($P=0,011$), привычного невынашивания ($P=0,04$), астенического синдрома ($P=9 \cdot 10^{-7}$), дискинезии желчевыводящих путей ($P=0,0053$), отслойки плодного яйца ($P=0,011$), рвоты беременных легкой степени ($P=0,012$), гиперплазии плаценты 1 ст. ($P=0,004$, рис. 4), кесарева сечения ($P=0,005$) и балла по АПГАР менее 9 ($P=0,001$), с меньшим количеством патологических изменений в плаценте, в т.ч. аномалий сосудов пуповины ($P=0,011$), аномалий сосудов плаценты ($P=3 \cdot 10^{-6}$), ПОНРП ($P=0,041$), фибриноидного некроза ($P=0,041$), сниженной толщины структур коллагена IV-го типа ($P=0,009$) [40, 41].

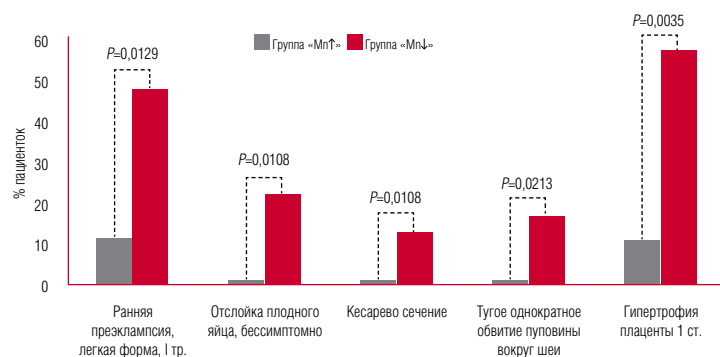


Рис. 4. Особенности течения беременности в группе пациенток с НДСТ в зависимости от содержания марганца в тканях плаценты

Марганец и антиоксидантный эффект

Антиоксидантный эффект марганца обусловлен прежде всего вхождением иона марганца в состав пространственной структуры антиоксидантных ферментов — Mn-супероксиддисмутазы (СОД-2) и Mn-пероксидазы. Фермент СОД-2, в состав активных центров которого входят ионы двухвалентного марганца (рис. 5), обезвреживает ионы перекисных соединений, тем самым повышая антиоксидантный ресурс клеток [42].



Рис. 5. Пространственная структура димера Mn-супероксиддисмутазы (PDB файл 1ar5). Ионы марганца в активных центрах фермента показаны как сферы

Экспрессия Mn-СОД увеличивается под воздействием прогестерона через сигнальный путь Wnt5a [43]. Делеция гена Mn-СОД (*Sod2*^{-/-}) в эксперименте

приводит к нарушениям передачи ростовых сигналов в эмбриональных фибробластах мышей и, соответственно, резкому снижению клеточного деления эмбриональных фибробластов. Хотя фибробласты с делецией *Sod2*^{-/-} не имели каких-либо очевидных морфологических нарушений, они синтезировали сниженные количества АТФ, характеризовались более низким потреблением кислорода и более высоким уровнем оксидантного стресса в эмбриональных фибробластах [44]. Делеция гена *Sod2*^{-/-} в кардиомиоцитах стимулирует развитие прогрессирующей дилатационной кардиомиопатии в сочетании с митохондриальной недостаточностью. Делеция *Sod2*^{-/-} в мозге приводит к формированию губчатой энцефалопатии с глиозом [45]. Подчеркнем, что глубокий нутрициальный дефицит марганца физиологически эквивалентен делеции гена СОД-2, т.к. при дефиците марганца активность фермента СОД-2 снижается на несколько порядков [46].

Активность супероксид дисмутаза СОД-1 и СОД-2 и уровни Zn, Cu и Mn в цельной крови были значительно ниже у женщин с привычным невынашиванием ($P < 0,0001$) и были ассоциированы с повышенным уровнем окислительного стресса [47].

Дотации марганца и цинка могут повышать активность СОД. У коров с маститом ($n=250$) отмечена пониженная активность СОД в сыворотке крови. Подкожные инъекции микроэлементного раствора (300 мг элементного цинка, 50 мг элементного марганца, 25 мг селена) повышали активность СОД-1 и СОД-2 в сыворотке [48].

Активность Mn-пероксидазы снижает нагрузку токсичными ретиноидами и липофусциновыми флуорофорами в модели возрастной макулярной дегенерации. Mn-пероксидаза тормозит накопление этих веществ в сетчатке, тем самым замедляя дегенеративные изменения желтого пятна [49].

Марганец как синергист железа

Нарушения менструальной функции могут сопровождаться обильными кровопотерями и приводить к формированию железодефицитной анемии (ЖДА). Во время беременности потребности организма будущей матери в железе и его синергистах (в т.ч. марганца) также возрастают. В клетках значительная часть запасов марганца сосредоточена в митохондриях, поэтому марганцем наиболее богаты органы, содержащие значительные количества митохондрий: плацента, мозг, печень, почки, поджелудочная железа, кишечник [50]. Локализация марганца в митохондриях важна для осуществления синергизма между марганцем и железом.

Марганец является одним из «центральных» синергистов железа. Системно-биологический анализ микронутриентов, поддерживающих функции железа на молекулярном уровне, показал, что из 23 500 белков протеома человека 1760 белков участвуют в гомеостазе железа [51]. Было показано, что среди таких синергидных железу кофакторов, как гем, ионы меди, цинка, кальция, марганца, кобальта, витаминов А, С, В2, РР, В6, В12, коэнзима Q10 и фолатов, мар-

ганец является «центральный» синергистом иона железа: т.е. наиболее часто сочетается с ионом железа или с гемом в соответствующих белках.

В целом марганец влияет на функцию 22 белков, вовлеченных в гомеостаз железа. Можно выделить 5 функциональных групп Mn-зависимых белков, влияющих на биологические функции железа: (1) 14 серин-треонин фосфатаз, необходимых для внутриклеточной передачи сигналов роста клеток, (2) 4 гуанилат-циклазы, передающих сигналы от оксида азота (NO), (3) 2 ионных транспортера, регулирующих распределение Fe в организме, (4) малат дегидрогеназа (метаболизм сахаров) и (5) митохондриальная пептидаза (импорт белков гомеостаза Fe в митохондрии).

Воздействие иона Mn^{2+} на активность *серин-треонин фосфатаз* (S/T-фосфатазы) является одним из вероятных молекулярных механизмов, объясняющих формирование микроцитарной ЖДА на фоне недостаточной обеспеченности синергистами железа. Известно, что микроцитарная анемия (средний объем эритроцита $MCV < 80$ фл, диаметр эритроцитов менее 7 мкм) может возникать при недостаточности железа, цинка, меди и марганца [52]. Mn-зависимые S/T-фосфатазы необходимы для гидролиза фосфорилированных аминокислотных остатков серина и треонина в составе белков протеома, тем самым модулируя передачу сигналов выживания и роста клеток. В частности, S/T-фосфатазы нужны для поддержки клеточного деления и переработки гликогена. Поэтому темпы роста клеток замедляются на фоне недостаточной обеспеченности марганцем и железом, необходимых для активации S/T-фосфатаз, что соответствует снижению размера эритроцитов и формированию микроцитарной ЖДА. Модель пространственной структуры S/T-фосфатаз показана на рис. 6.

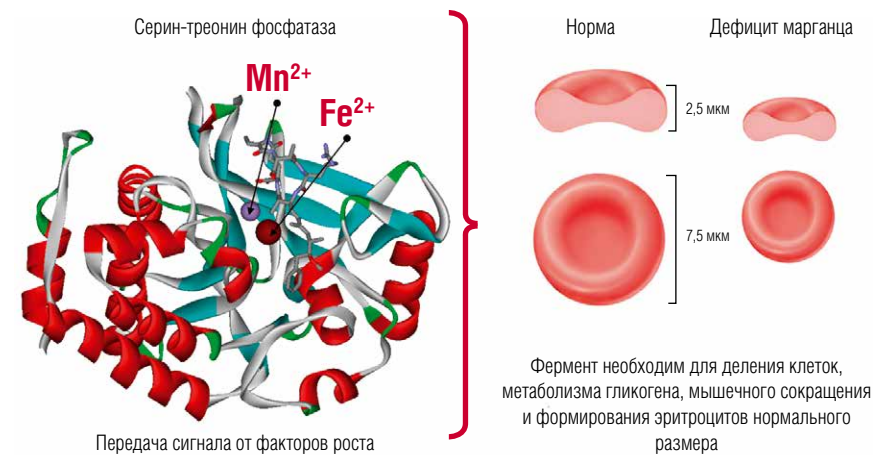


Рис. 6. Пространственная структура S/T-фосфатаз. Показаны атомы марганца и железа (сферы), связанные с молекулой модели субстрата в активном центре (PDB файл 3E7B)

Марганец-зависимая *митохондриальная пептидаза* MIPEP необходима для импорта белков гомеостаза железа в митохондрии. Пептидаза MIPEP осуществляет протеолиз (т.н. «созревание») импортируемых в митохондрии белков. В частности, стимулируя созревание транспортных белков железа, пептидаза MIPEP регулирует поступление ионов железа внутрь митохондрий [53]. Для активности MIPEP необходимы ионы марганца, кальция и магния (рис.7).

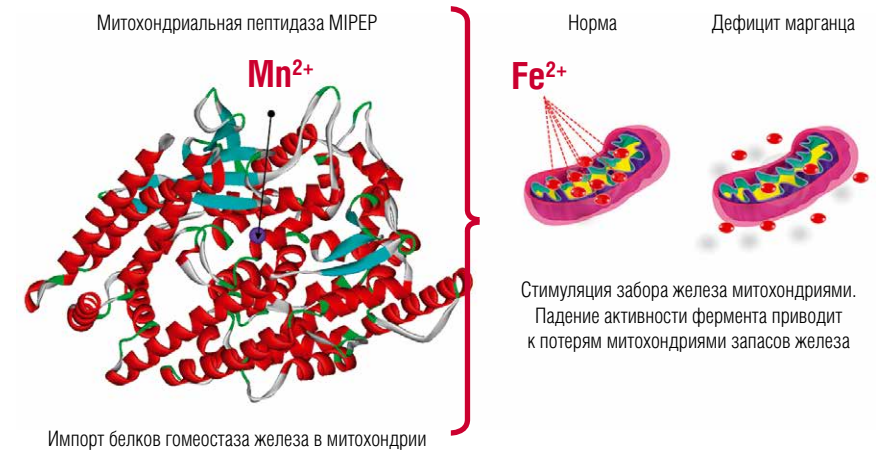


Рис. 7. Пространственная структура митохондриальной пептидазы MIPEP (PDB файл 2O36)

Mn-зависимая *малат дегидрогеназа* — фермент матрикса митохондрий, связывающий гликолиз и цикл Кребса. Поэтому малат дегидрогеназа принципиально необходима для поддержания аэробного клеточного дыхания. Уровни малат дегидрогеназы снижаются при ЖДА [53].

Марганец необходим для осуществления биологических эффектов оксида азота NO — сигнальной молекулы, необходимой для вазорелаксации. В норме уровни NO увеличиваются в конце эстрогеновой и в начале прогестероновой фазы менструального цикла [54]. При нарушениях менструального цикла (например, при предменструальном синдроме, ПМС) отмечается выраженное снижение синтеза оксида азота, особенно при мигренозной форме ПМС [55]. Mn- и гем-зависимые гуанилат-циклазы, являясь белками-рецепторами молекулы NO, участвуют в передаче сигнала от NO внутрь клетки [56]. NO диффундирует внутрь клеток и активирует гуанилат циклазу, синтезирующую циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Молекулы цГМФ активируют протеинкиназу PKG, которая, регулируя чувствительность клеток к кальцию, стимулирует вазодилатацию [57], усвоение кислорода [58] и другие биологические эффекты NO.

Таким образом, обеспеченность организма адекватными уровнями марганца принципиально необходима для поддержки менструального цикла, профилактики ЖДА и для поддержки структуры соединительной ткани. Повышение обеспеченности организма женщины марганцем желателно осуществлять т.н. «органическими» субстанциями марганца (т.е. субстанциями на основе солей органических кислот). Кроме этого, марганец оказывает большое влияние на все виды обмена: углеводный (снижает содержание глюкозы в крови и стимулирует синтез гликогена), белковый (увеличивает скорость распада белков), липидный (снижает депонирование триглицеридов), минеральный (способствует ассимиляции фосфора и кальция), участвует в синтезе аскорбиновой кислоты, синтезе гормонов паращитовидной железы, оказывает позитивное влияние на состояние центральной нервной системы.

Пониженные значения марганца характерны не только для ЖДА, но и для таких состояний, как беременность, кормление грудью, гастроэктомиа, ожоги, наркомания, алкоголизм, повышенные физические нагрузки, судорожные припадки, половая дисфункция, хронический стресс, тяжелые хронические заболевания [62].

Об использовании «органических» субстанций марганца

В начале статьи было показано, что неорганические формы марганца (взвеси наночастиц элементного марганца и его оксидов в воздухе, сульфаты, хлориды марганца при приеме внутрь и др.) характеризуются заметной токсичностью. Более высокая токсичность неорганических растворимых форм марганца обусловлена, отчасти, отсутствием таргетного действия неорганического аниона на транспорт катиона Mn^{2+} внутрь клетки. В результате происходит упоминаемая ранее перегрузка тканей неорганическими формами марганца, не приводящая к компенсации нутрициальной недостаточности этого элемента. Кроме того, органические соли марганца и других микроэлементов характеризуются более приемлемыми органолептическими свойствами, чем сульфаты и хлориды (которые вызывают слюнотечение и тошноту) [21, 53].

Анионы органических кислот (пироглутаматы, фумараты, цитраты и др.) повышают биодоступность марганца, способствуя эффективному транспорту ионов Mn^{2+} в клетки. Например, пироглутамат (пидолат, марганцевая соль пироглутамовой кислоты) (рис. 8) марганца может более эффективно компартиментализоваться внутри клеток. Кроме того, хемоинформационный анализ фармакологических свойств пироглутамат-аниона указал на дополнительные свойства этого аниона: нейропротекторные, антигипертензивные, седативные и антидепрессивные [59].

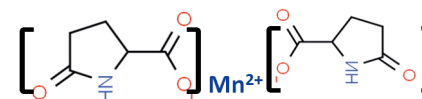


Рис. 8. Структурная формула пироглутамата марганца

Всасывание марганца, являющегося типичным 3d-металлом, происходит в виде комплекса трансферрин- Mn^{3+} и осуществляется энтероцитами в верхних отделах тонкого кишечника. Из пищи всасывается около 1–3% марганца. Во-первых, происходит эндоцитоз комплекса Mn-трансферрин, во-вторых, соединение комплекса с одноименным рецептором к трансферрину (TfR), формируется эндосома, втягивающаяся в клетку. В-третьих, внутри эндосомы Mn^{3+} под действием ферроредуктазы переходит в Mn^{2+} цитоплазмы. На 80% переносчиком ионов марганца является ДМТ-1/DMT1 — транспортер двухвалентных металлов.

Лиганды для марганца могут как повышать токсичность металла (сульфат марганца, хлорид марганца, оксид марганца), так и, наоборот, снижать токсичность координированного металла (например, полидентантный лиганд D-глюконовой кислоты, пироглутамат, аспарагинат марганца и т.д.). Установлено, что биодоступность органического марганца выше неорганического примерно в 1,4 раза [60].

Введение 3d-металлов в соединении с неорганическими кислотами сопровождается выраженной токсичностью, поскольку они воспринимаются иммунной системой слизистой оболочки тонкого кишечника как гаптены, активирующие моноцитарно-макрофагальную систему по механизму незавершенного фагоцитоза. Ионы марганца наиболее устойчивы в виде $2+$, остальные степени его окисления нестабильны. Обычно комплексы Mn (II) имеют форму октаэдра [61]. Вследствие своей способности изменять степень окисления от $2+$ до $3+$, марганец может выступать кофактором антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (MnСОД), необходимого для нейтрализации свободно-радикала супероксидного аниона.

В случае, если концентрация марганца в цельной крови превышает норму (0,01–0,05 мкг/г), он проявляет токсические свойства, которые проявляются в дисфункции митохондриального тканевого дыхания, генерации реактивных соединений кислорода, нарушении дофаминэргической, глутаматэргической и ГАМК-эргической систем организма; происходит повышение концентрации марганца в моче (норма 0,001–0,001 мкг/г) и волосах (более 1 мкг/г у мужчин и более 1,8 мкг/г — у женщин). Среднелетальные дозы для мышей (LD50) при пероральном введении для Mn-глюконата составляют 1200 мг/кг, тогда как для $MnCl_2$ токсичность в 240 раз выше (LD50 = 5 мг/кг). Хелатирующий эффект глюконата, лактата, аспарагината и пироглутамата сдерживает реализацию пе-

рекисных реакций и Mn не проявляет выраженной токсичности. В цитоплазме энтероцитов высокая концентрация ионов марганца вызывает экспрессию генов, кодирующих синтез экспортеров марганца: ферропортина (максимальная активность в 12-перстной кишке), SLC30A10, АТФазы-13A2 и секреторной Ca²⁺-АТФазы-1. При высоких концентрациях марганца повышается активность АТФазы-13A2, Mn²⁺ связывается в комплекс Mn²⁺-DMT-1 и подвергается экзоцитозу (сбрасывается из клетки). В крови марганец транспортируется в виде свободных ионов или в комплексе с β 1-глобулином и активно захватывается клетками печени при участии транспортеров (DMT-1, ZIP8, ZIP14, дикарбоксилатный транспортер, трансферриновые рецепторы (TfR); а также через кальциевые каналы) [61]. Таким образом, марганец в зависимости от формы (органические комплексы, неорганические соли) и способа введения может оказывать как положительное, так и цитотоксическое, генотоксическое действие. При повышении его концентрации в клетке происходит экспрессия генов, кодирующих синтез экспортеров марганца: АТФазы-13A2, SLC30A10, ферропортина и секреторной Ca²⁺-АТФазы-1.

Пиридлат марганца в сочетании с инозитолами (мио-инозитол, D-хиро-инозитол) и с фолиевой кислотой эффективен для повышения гликемического контроля. Инсулинрезистентность характерна для нарушений менструального цикла [62], СПКЯ и бесплодия. Концентрации марганца в крови снижены при СПКЯ [30] и при сахарном диабете 2-го типа [63]. Марганец, мио-инозитол и D-хиро-инозитол повышают восприимчивость клеток яичников, мышц к инсулину, гонадотропину, лютеинизирующему и фолликул-стимулирующему гормонам [21, 53], тем самым повышая шансы развития овуляторных циклов [64]. В исследовании [65] дотации мио-инозитола, фолиевой кислоты и пироглутамата марганца («Дикироген», Pizeta Pharma, Италия) во втором триместре беременности улучшали гликемический контроль ($p=0,0064$) и параметры липидного профиля, в т.ч. снижали общий холестерин ($p=0,0001$) и ЛПНП ($p=0,0001$) [65]. С приемом средства не было ассоциировано никаких побочных эффектов. В России выполнена наблюдательная программа по ВМК «Дикироген». Предварительные результаты опубликованы в журнале «Проблемы репродукции» №1, 2020 г. «Совещание экспертов “Обоснование применения средства Дикироген® на основе инозитола у пациенток с нарушениями менструального цикла”» [66].

Заключение

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа молекулярно-физиологических ролей марганца в поддержании здоровья беременной и плода. Компьютерный анализ текстов 47 652 публикаций позволил сформулировать соответствующую карту молекулярной физиологии, включающую 27 молекулярных механизмов и 35 патологий, коморбидных нарушениям гомеостаза марганца. Приведены результаты фундаментальных и клинических исследований, указывающие на важность ионов марганца для поддержания менструального цикла, структуры соединительной ткани у беременной и плода, системы антиоксидантной защиты и биологических эффектов железа. Рассмотрены последствия нутрициальной недостаточности марганца, интоксикации неорганическими формами марганца и перспективы использования более безопасных «органических» субстанций марганца.

Литература

- Kimura M. [Function and disease in manganese]. *Nihon Rinsho*. 2016 Jul;74(7):1186–91. PMID: 27455810.
- Guan H, Wang M, Li X, Piao F, Li Q, Xu L, Kitamura F, Yokoyama K. Manganese concentrations in maternal and umbilical cord blood: related to birth size and environmental factors. *Eur J Public Health*. 2014 Feb;24(1):150–7. doi: 10.1093/eurpub/ckt033. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23543679.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, МР 2.3.1.2432-08, МЗ РФ, Москва, 2008 г.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетрашвили Н.К., Коденцова В.М., Галустян А.Н., Курцына Н.А., Лавров Н.В., Гришина Т.Р., Лиманова О.А., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Лапочкина Н.П., Керимкулова Н.В., Мозговая Е.В., Тапильская Н.И., Семенов В.А., Малявская С.И., Лебедев А.В., Фролова Д.Е., Рубашкина А.Н., Рудаков К.В. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019; № 5, <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5>.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016. Т. 26. № 2. С. 274.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016. Т. 26. № 3. С. 483–496.
- Torshin I. Yu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern recognition and image analysis*, 2013, vol. 23, No. 2, pp. 319–327.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (2): 184–199.
- Zitnik M, Sosic R, Maheshwari S, Leskovec J. BioSNAP Datasets: Stanford Biomedical Network Dataset Collection, Aug 2018, <http://snap.stanford.edu/biodata>
- Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Demir H, Sahin HG. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome. *Hum Exp Toxicol*. 2012 May;31(5):452–6. doi: 10.1177/0960327111424299. PMID: 22027497.
- The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res*. Jan 2019;47(D1):D330–D338.
- Men JL, Men JY, Zhang MP, Geng X, Zhang J, Chen XL, Shao H. [An investigation of occupational exposure to welding fume, manganese, and manganese compounds in a large container manufacturing enterprise]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2019 Oct 20;37(10):797–800. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2019.10.018. PMID: 31726516.
- Yang X, Tan J, Xu X, Yang H, Wu F, Xu B, Liu W, Shi P, Xu Z, Deng Y. Prepubertal overexposure to manganese induce precocious puberty through GABAA receptor/nitric oxide pathway in immature female rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020 Jan 30;188:109898. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109898. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31711775.
- Keen CL, Ensunsa JL, Watson MH, Baly DL, Donovan SM, Monaco MH, Clegg MS. Nutritional aspects of manganese from experimental studies. *Neurotoxicology*. 1999 Apr-Jun;20(2–3):213–23. PMID: 10385885.
- Бойко Е.В. Химия нефти и топлив. Учебное пособие. — Ульяновск: УЛГТУ, 2007. — 60 с. — ISBN 978-5-89146-900-0.
- Liu J, Jin L, Zhang L, Li Z, Wang L, Ye R, Zhang Y, Ren A. Placental concentrations of manganese and the risk of fetal neural tube defects. *J Trace Elem Med Biol*. 2013 Oct;27(4):322–5. doi: 10.1016/j.jtemb.2013.04.001. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23664920.
- Ozel S, Ozyer S, Aykut O, Cinar M, Yilmaz OH, Caglar A, Engin-Ustun Y. Maternal second trimester blood levels of selected heavy metals in pregnancies complicated with neural tube defects. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Aug;32(15):2547–2553. doi: 10.1080/14767058.2018.1441280. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29471703.
- Fiati Kenston SS, Su H, Li Z, Kong L, Wang Y, Song X, Gu Y, Barber T, Aldinger J, Hua Q, Li Z, Ding M, Zhao J, Lin X. The systemic toxicity of heavy metal mixtures in rats. *Toxicol Res (Camb)*. 2018 Jan 29;7(3):396–407. doi: 10.1039/c7tx00260b. eCollection 2018 May 8. PMID: 30090589.
- Sanders AP, Desrosiers TA, Warren JL, Herring AH, Enright D, Olshan AF, Meyer RE, Fry RC. Association between arsenic, cadmium, manganese, and lead levels in private wells and birth defects prevalence in North Carolina: a semi-ecologic study. *BMC Public Health*. 2014 Sep 15;14:955. doi: 10.1186/1471-2458-14-955. PMID: 25224535.
- Lee E, Karki P, Johnson J Jr, Hong P, Aschner M. Manganese Control of Glutamate Transporters' Gene Expression. *Adv Neurobiol*. 2017;16:1–12. doi: 10.1007/978-3-319-55769-4_1. PMID: 28828603.
- Aschner JL, Anderson A, Slaughter JC, Aschner M, Steele S, Beller A, Mouvery A, Furlong HM, Maitre NL. Neuroimaging identifies increased manganese deposition in infants receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2015 Dec;102(6):1482–9. doi: 10.3945/ajcn.115.116285. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26561627.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. *Руководство. ГЭОТАР-Медиа*, 2019, 672 с., ISBN 978-5-9704-5149-6.
- Huang SH, Weng KP, Lin CC, Wang CC, Lee CT, Ger LP, Wu MT. Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, manganese, iron, and copper in southern Taiwan: A cross-sectional study. *J Chin Med Assoc*. 2017 Jul;80(7):442–451. doi: 10.1016/j.jcma.2016.06.007. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27889462.
- Staley GP, van der Lugt JJ, Axsell G, Look AH. Congenital skeletal malformations in Holstein calves associated with putative manganese deficiency. *J S Afr Vet Assoc*. 1994 Jun;65(2):73–8. PMID: 7776338.
- Zhaojun W, Lin W, Zhenyong W, Jian W, Ran L. Effects of manganese deficiency on serum hormones and biochemical markers of bone metabolism in chicks. *J Bone Miner Metab*. 2013 May;31(3):285–92. doi: 10.1007/s00774-012-0417-6. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23408160.
- Bryan MR, Bowman AB. Manganese and the Insulin-IGF Signaling Network in Huntington's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. *Adv Neurobiol*. 2017;18:113–142. doi: 10.1007/978-3-319-60189-2_6. PMID: 28889265.

26. Anagianni S, Tuschl K. Genetic Disorders of Manganese Metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 May 14;19(6):33. doi: 10.1007/s11910-019-0942-y. PMID: 31089831.
27. Morales-Briceno H, Mohammad SS, Post B, Fois AF, Dale RC, Tchan M, Fung VSC. Clinical and neuroimaging phenotypes of genetic parkinsonism from infancy to adolescence. *Brain*. 2019 Dec 4. pii: 5652047. doi: 10.1093/brain/awz345. PMID: 31800013.
28. Choi EK, Nguyen TT, Gupta N, Iwase S, Seo YA. Functional analysis of SLC39A8 mutations and their implications for manganese deficiency and mitochondrial disorders. *Sci Rep*. 2018 Feb 16;8(1):3163. doi: 10.1038/s41598-018-21464-0. PMID: 29453449.
29. Fujishiro H, Himeno S. New Insights into the Roles of ZIP8, a Cadmium and Manganese Transporter, and Its Relation to Human Diseases. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(7):1076–1082. doi: 10.1248/bpb.b18-00637. PMID: 31257283.
30. Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Demir H, Sahin HG. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome. *Hum Exp Toxicol*. 2012 May;31(5):452–6. doi: 10.1177/0960327111424299. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22027497.
31. Al-Jameil N, Tabassum H, Al-Mayouf H, Aljohar HI, Alenzi ND, Hijazy SM, Khan FA. Analysis of serum trace elements-copper, manganese and zinc in preeclamptic pregnant women by inductively coupled plasma optical emission spectrometry: a prospective case controlled study in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Apr 15;7(5):1900–10. eCollection 2014. PMID: 24966900.
32. Turan K, Arslan A, Uckan K, Demir H, Demir C. Change of the levels of trace elements and heavy metals in threatened abortion. *J Chin Med Assoc*. 2019 Jul;82(7):554–557. doi: 10.1097/JCMA.000000000000077. PMID: 30893263.
33. Lazer T, Paz-Tal O, Katz O, Aricha-Tamir B, Sheleg Y, Maman R, Silberstein T, Mazor M, Wiznitzer A, Sheiner E. Trace elements' concentrations in maternal and umbilical cord plasma at term gestation: a comparison between active labor and elective cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Mar;25(3):286–9. doi: 10.3109/14767058.2011.574297. Epub 2011 May 11. PMID: 21557694.
34. Sugino N, Takiguchi S, Kashida S, Karube A, Nakamura Y, Kato H. Superoxide dismutase expression in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy. *Mol Hum Reprod*. 2000 Jan;6(1):19–25. doi: 10.1093/molehr/6.1.19. PMID: 10611256.
35. Kim K, Wactawski-Wende J, Michels KA, Schliep KC, Plowden TC, Chaljub EN, Mumford SL. Dietary minerals, reproductive hormone levels and sporadic anovulation: associations in healthy women with regular menstrual cycles. *Br J Nutr*. 2018 Jul;120(1):81–89. doi: 10.1017/S0007114518000818. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29673411.
36. Anke M, Groppe B, Reissig W, Ludke H, Grun M, Dittrich G. [Manganese deficiency in ruminants. 3. Reproductive, skeletal and nervous disorders in female ruminants and their offsprings caused by manganese deficiency]. *Arch Tierernahr*. 1973 Apr;23(3):197–211. doi: 10.1080/17450397309424257. PMID: 4731545.
37. Manganese deficiency associated with bone deformities in calves. *Vet Rec*. 2013 Apr 13;172(15):389–92. doi: 10.1136/vr.f2024. PMID: 23585113.
38. Dittmer KE, Thompson KG. Approach to Investigating Congenital Skeletal Abnormalities in Livestock. *Vet Pathol*. 2015 Sep;52(5):851–61. doi: 10.1177/0300985815579999. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25910781.
39. Valero G, Alley MR, Badcoe LM, Manktelow BW, Merrall M, Lawes GS. Chondrodystrophy in calves associated with manganese deficiency. *N Z Vet J*. 1990 Dec;38(4):161–7. doi: 10.1080/00480169.1990.35645. PMID: 16031605.
40. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимирова И.С., Торшин И.Ю., Громова О.А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский врач*. 2013. № 2 (19). С. 34–38.
41. Керимкулова Н.В., Серов В.Н., Никифорова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Перетятко Л.П., Кузнецов Р.А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты. *Земский врач*. 2013. № 3 (20). С. 28–31.
42. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Торшин И.Ю., Тоголева И.В., Волков А.Ю., Громова О.А. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014. Т. 13. № 5. С. 11–21.
43. Matsuoka A, Kizuka F, Lee L, Tamura I, Taniguchi K, Asada H, Taketani T, Tamura H, Sugino N. Progesterone increases manganese superoxide dismutase expression via a cAMP-dependent signaling mediated by noncanonical Wnt5a pathway in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):E291–9. doi: 10.1210/jc.2010-0619. PMID: 20685861.
44. Zhang Y, Zhang HM, Shi Y, Lustgarten M, Li Y, Qi W, Zhang BX, Van Remmen H. Loss of manganese superoxide dismutase leads to abnormal growth and signal transduction in mouse embryonic fibroblasts. *Free Radic Biol Med*. 2010 Nov 1;49(8):1255–62. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.07.006. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20638473.
45. Shimizu T, Nojiri H, Kawakami S, Uchiyama S, Shirasawa T. Model mice for tissue-specific deletion of the manganese superoxide dismutase gene. *Geriatr Gerontol Int*. 2010 Jul;10 Suppl 1:S70–9. doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00604.x. PMID: 20590844.
46. Torshin I, Weber IT, Harrison RW. Net charge center as the simplest model of a protein identifies up to 100% of active/binding site residues. *Med Sci Monit*. 2003 Aug;9(8):BR289–301. PMID: 12942025.
47. Ghneim HK, Al-Sheikh YA, Alshebly MM, Aboul-Soud MA. Superoxide dismutase activity and gene expression levels in Saudi women with recurrent miscarriage. *Mol Med Rep*. 2016 Mar;13(3):2606–12. doi: 10.3892/mmr.2016.4807. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26821085.
48. Machado VS, Oikonomou G, Lima SF, Bicalho ML, Kacar C, Foditsch C, Felipe MJ, Gilbert RO, Bicalho RC. The effect of injectable trace minerals (selenium, copper, zinc, and manganese) on peripheral blood leukocyte activity and serum superoxide dismutase activity of lactating Holstein cows. *Vet J*. 2014 May;200(2):299–304. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.02.026. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24685102.
49. Moody KJ, Tinklepaugh J, Obert E, Grohn K, DeRosa JR, Lumen E, Moyer BS, Campbell S, Wolfe AJ, Sleeper MB, Bianchi AH, Fisher C, Applegate J, Leary E, LeClair N, Wortel D, Doyle RP, Rohrer B, Blanden AR. Recombinant Manganese Peroxidase Reduces A2E Burden in Age-Related and Stargardt's Macular Degeneration Models. *Rejuvenation Res*. 2018 Dec;21(6):560–571. doi: 10.1089/rej.2018.2146. PMID: 30516450.
50. Громова О.А., Ребров В.Г. «Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО» ISBN: 978-5-9704-0814-8. Издательство: Гэотар-Медиа, 2008. 954 с.
51. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Томилова И.К. Значение использования препаратов железа и его молекулярных синергистов для профилактики и лечения

- железодефицитной анемии у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 4. С. 85–94.
52. Yokoi K, Kimura M, Matsuda A, Kabata H, Itokawa Y, Kataoka M, Sato M. Supplementation of essential trace elements during total parenteral nutrition--effects on trace element-deficient rats. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 1989 Oct;44(4):831–8. PMID: 2517760.
 53. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мiskonцепциях и других чудовищах / — Москва : Издательство МЦНМО, 2013. — 693, [2] с. : ил. ; 23 см. — Библиогр. в конце гл. — 340 экз. — ISBN 978-5-4439-0088-9 Переплет: твердый.
 54. Giulini S, Carbone MM, La Marca A, Tirelli A, Radi D, Volpe A. Nitric Oxide concentration in endometrial washing throughout the menstrual cycle. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 May;285(5):1479–82. doi: 10.1007/s00404-011-2185-2. PMID: 22198846.
 55. Levin AM. Pre-menstrual syndrome: a new concept in its pathogenesis and treatment. *Med Hypotheses*. 2004;62(1):130–2. PMID: 14729018.
 56. Winger JA, Marletta MA. Expression and characterization of the catalytic domains of soluble guanylate cyclase: interaction with the heme domain. *Biochemistry*. 2005 Mar 15;44(10):4083–90. PMID: 15751985.
 57. Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension*. 1990 Nov;16(5):477–83. Review. PubMed PMID: 1977698.
 58. Taylor CT, Lisco SJ, Awtrey CS, Colgan SP. Hypoxia inhibits cyclic nucleotide-stimulated epithelial ion transport: role for nucleotide cyclases and asoxygen sensors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 Feb;284(2):568–75. PMID: 9454799.
 59. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы действия пидолата магния и его нейротропные эффекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016. — № 12. — С. 96–103.
 60. Son J, Lee YS, Lee SE, Shin KI, Cho K. Bioavailability and Toxicity of Copper, Manganese, and Nickel in *Paronychiurus kimi* (Collembola), and Biomarker Discovery for Their Exposure. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2017 Jan;72(1):142–152. doi: 10.1007/s00244-016-0328-y. Epub 2016 Nov 17. PubMed PMID: 27858106.
 61. Овсяк Д.Н., Уразаева С.И., Чумак В.А., Князева О.А. Антиоксидантные свойства глюконата марганца как возможный механизм его противоопухолевого действия. *Международный студенческий научный вестник*. — 2018. — № 4–3.
 62. Lee SS, Kim DH, Nam GE, Nam HY, Kim YE, Lee SH, Han KD, Park YG. Association between Metabolic Syndrome and Menstrual Irregularity in Middle-Aged Korean Women. *Korean J Fam Med*. 2016 Jan;37(1):31–6. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.1.31. PMID: 26885320
 63. Hajra B, Orakzai BA, Faryal U, Hassan M, Rasheed S, Wazir S. Insulin Sensitivity To Trace Metals (Chromium, Manganese) In Type 2 Diabetic Patients And Non Diabetic Individuals. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016 Jul-Sep;28(3):534–536. PMID: 28712229.
 64. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2003 Nov-Dec;7(6):151–9. PMID: 15206484.
 65. Malvasi A, Casciaro F, Minervini MM, Kosmas I, Mynbaev OA, Pacella E, Monti Condesniti V, Creanza A, Di Renzo GC, Tinelli A. Myo-inositol, D-chiro-inositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(2):270–4. PMID: 24488919.
 66. <https://doi.org/10.17116/repro20202601144>.

Содержание

Введение	3
Результаты систематического компьютеризированного анализа литературы.	4
Об интоксикации неорганическими формами марганца	8
Последствия нутрициальной недостаточности марганца.	10
Марганец и регуляция менструального цикла.	11
Марганец и структура соединительной ткани.	12
Марганец и антиоксидантный эффект.	14
Марганец как синергист железа.	15
Об использовании «органических» субстанций марганца.	18
Заключение	21
Литература.	22

О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.И. Тапильская, Е.В. Уварова

Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода

Методические разработки №1

Москва
2020