

УДК: 577.128

Вплив хлориду марганцю у дозі ЛД₅₀ на мікроелементний обмін білих щурів

О.В.Гончаренко, О.О.Коновалова, М.С.Гончаренко, Г.Д.Миронова¹

*Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна (Харків, Україна)
¹Інститут теоретичної та експериментальної біофізики РАН (Пушчино, Росія)
valeolog@univer.kharkov.ua*

Розроблено моделі біохімічних механізмів впливу навантаження хлоридом марганцю у дозі ЛД₅₀ на органному, клітинному та мембранному рівнях в організмі білих щурів. Виявлено, що марганцевий мікроелементоз спричиняє перерозподіл Ca, Mg, Mn, Cu, Zn, Ni, Pb в органах та тканинах, який супроводжується порушенням функціональної активності клітинних мембран, а саме: підвищенням сорбційної ємності глікокаліксу до альціанового синього, зростанням спонтанного гемолізу, активацією ПОЛ, порушенням макроергічних властивостей мітохондрій, підвищенням кількості сіалових кислот. Експериментально доведено ефективність корекції порушень елементного обміну в організмі білих щурів, індукованих дією MnCl₂ у дозі ЛД₅₀, за допомогою поліелементного фітокомплексу «Валеотон» і препарат-антагоністу марганцю – цинк-пектину, на які отримані патенти.

Ключові слова: марганець, цинк, пектин, мікроелементози, мінеральний обмін.

Влияние хлорида марганца в дозе ЛД₅₀ на микроэлементный обмен белых крыс

А.В.Гончаренко, Е.О.Коновалова, М.С.Гончаренко, Г.Д.Миронова

Разработаны модели биохимических механизмов влияния нагрузки хлоридом марганца в дозе ЛД₅₀ на органном, клеточном и мембранном уровнях в организме белых крыс. Виявлено, что марганцевый микроэлементоз вызывает перераспределение Ca, Mg, Mn, Cu, Zn, Ni, Pb в органах и тканях, которое сопровождается нарушением функциональной активности клеточных мембран, а именно: повышением сорбционной емкости гликокаликса к альциановому синему, увеличением спонтанного гемолиза, активацией ПОЛ, нарушением макроэргических особенностей митохондрий, повышением количества сиаловых кислот. Экспериментально доказана эффективность коррекции нарушений элементного обмена в организме белых крыс, индуцированных действием MnCl₂ в дозе ЛД₅₀, с помощью полиэлементного фитоконплекса «Валеотон» и препарата-антагониста марганца – цинк-пектина, на которые получены патенты.

Ключевые слова: марганец, цинк, пектин, микроэлементоз, минеральный обмен.

Effect of manganese chloride in LD₅₀ dose on microelement metabolism of white rats

O.V.Goncharenko, O.O.Konvalova, M.S.Goncharenko, G.D.Mironova

The models of biochemical mechanisms of effect of manganese chloride in dose LD₅₀ at organ, cellular and membrane level in the body of white rats have been developed. It has been revealed that manganese microelementosis causes redistribution of Ca, Mg, Mn, Cu, Zn, Ni, Pb in bodies and tissues which is accompanied by violation of functional activity of cellular membranes – increased sorption capacity of glycolysis, increase of spontaneous hemolysis, POL activation, violations of macroergic features of mitochondria, increase of sialic acids. There has been experimentally proved efficiency of the polyelement phytocomplex «Valeoton» and preparation-antagonist of manganese – zinc-pectin in correction of violations induced by action of MnCl₂ in dose LD₅₀ in organism of white rats (patents have been received).

Key words: manganese, zinc, pectin, microelementosis, mineral metabolism.

Вступ

Актуальність вивчення впливу хлориду марганцю на мінеральний обмін пов'язана з тим, що попередніми нашими дослідженнями було показано, що у ряді областей України спостерігається підвищений вміст марганцю у воді та ґрунті (Гончаренко і др., 2003). Паралельне обстеження дітей, які проживають у цих регіонах, виявило достовірне перевищення ГДК марганцю в їх слині (Гончаренко та ін., 2004).

Питання про те, як впливає підвищення концентрації Mn в організмі людини на її розвиток і стан здоров'я, залишається відкритим. У той же час аналогічні залежності між вмістом Mn в навколишньому середовищі і в організмі людей, які проживають у цих регіонах, були виявлені московськими вченими. Більш того, відзначений взаємозв'язок між підвищенням концентрації Mn у сироватці крові матері і новонародженої дитини (Агаджанян и др., 1998; Скальный, 2004). В регіонах з підвищеним вмістом Mn в навколишньому середовищі спостерігається більш часте народження розумово відсталих дітей (Авцын, 1991; Скальный, 2004).

Вищезазначені дослідження дозволяють висунути припущення, що підвищення вмісту мікроелементу Mn в навколишньому середовищі вище ГДК є небезпечним для здоров'я людини так само, як і надмірне його отримання з їжею, вітамінами і БАД.

На жаль, у науковій літературі дослідження механізмів токсичної дії підвищених концентрацій Mn на організм людини висвітлені недостатньо.

Для з'ясування впливу субтоксичних концентрацій марганцю на організм людини були проведені модельні дослідження, з вивченням дії субтоксичної дози хлориду марганцю на перерозподіл макро- та мікроелементів в органах та тканинах білих щурів.

Мета роботи полягала в модельному виявленні механізмів дії субтоксичної дози ЛД₅₀ хлориду марганцю на елементний обмін в органах та тканинах білих щурів.

Для вирішення цієї мети були поставлені такі завдання:

1. З'ясувати вплив хлориду марганцю у дозі ЛД₅₀ на перерозподіл макро- та мікроелементів в органах і тканинах білих щурів.
2. На еритроцитарній моделі охарактеризувати вплив навантаження MnCl₂ у дозі ЛД₅₀ на функціональні особливості клітинних мембран.
3. На мітохондріальній моделі описати вплив навантаження MnCl₂ на енергетичний обмін клітин печінки.
4. Виявити можливість корекції порушень макро- та мікроелементного обміну в організмі білих щурів, індукованих дією MnCl₂ у дозі ЛД₅₀.

Матеріали і методи досліджень

Досліджували вміст макро- та мікроелементів до та після 8-денного навантаження хлоридом марганцю у дозі ЛД₅₀ у наступних тканинах: печінка, серце, м'язи, селезінка, нирки, кістка методом атомно-абсорбційної спектрометрії СП-115-М1 з використанням лампи типу ЛПК (Прайс, 1976; Васильев, 2005). Попередня пробопідготовка зразків органів експериментальних тварин до аналізу проводилася відповідно до (Ермаченко, 1997). У пробі проводилося визначення кількості наступних елементів: Mn, Cu, Zn, Ni, Pb, Ca та Mg (Прайс, 1976; Васильев, 2005).

Біохімічні прояви порушень, індукованих навантаженням хлоридом марганцю, досліджували в крові та печінці (Базарнова, Морозова, 1986; Ткачук, 2002). Вміст гемоглобіну визначали гемоглобінціамідним методом. У сироватці крові визначали вміст сіалових кислот за реакцією з резорцином, активність ферментів аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) за методом Райтмана-Френкеля, за допомогою стандартних наборів реактивів АТ «Реагент» (Україна). Спонтанний гемоліз реєстрували на ФЕК-3 (543 нм) (Базарнова, Морозова, 1986; Ткачук, 2002). Інтенсивність ПОЛ в гомогенаті печінки щурів визначали за швидкістю накопичення малонового діальдегіду, вміст ТБК-активних продуктів вимірювали спектрофотометрично. Гемоліз еритроцитів визначали за методом Ягера (Строев, Макарова, 1986). Вміст білку визначали за методом Лоурі в модифікації Міллера (Базарнова, 1986; Ткачук, 2002). Сорбційну ємність глікокаліксу еритроцитів до альціанового синього (СЕГАС) визначали за методом Арцишевської (Панченко и др., 2004). Дослідження впливу Mn навантаження на функціональну активність енергетичного обміну проводили на модельній системі мітохондрій печінки щурів. Мітохондрії виділяли за допомогою диференційного центрифугування у середовищі 0,3 М сахарози, 2мМ ЕДТА, 10 мМ Tris-HCl. Оцінка дихальних параметрів мітохондрій проводилася за допомогою закритого платинового електроду Кларка в термостатованій кюветі обсягом 1 мл при 26°C на полярографі, модель 20 (Великобританія) (Скулачев, 1972).

Результати піддавали математичному аналізу за стандартними програмами.

Результати та обговорення

Вплив навантаження хлоридом марганцю в концентрації ЛД₅₀ на мікроелементний обмін білих щурів.

Іонний гомеостаз організму складається з близької взаємодії двох складових: мікроелементів і макроелементів. У даній роботі розглядається вплив навантаження MnCl₂ у дозі ЛД₅₀ на вміст есенціальних Ni, Cu, Zn, Mn, токсичного мікроелементу Pb та макроелементів Ca та Mg у різних органах і тканинах білих щурів.

При дослідженні навантаження хлоридом марганцю в клітинах та органах щурів спостерігалось збільшення вмісту Mn від 120% до 620% (табл. 1). Цей процес супроводжувався значними змінами вмісту міді, цинку, нікелю практично в усіх тканинах й органах. Найменший вміст цинку спостерігався в кістках і нирках (табл. 1).

У відношенні до концентрації макроелементів спостерігалось достовірне зниження вмісту магнію в усіх органах і тканинах (табл. 1). Найменший його вміст по відношенню до вихідного рівня виявлений у м'язах, серці і нирках, що складало 1,3%, 5,2%, 4,5% відповідно. Концентрація кальцію під впливом марганцевої інтоксикації збільшилася в печінці, серці, м'язах, нирках і кістках й зменшилася в селезінці.

Узагальнюючи отримані дані, можна зробити висновок, що навантаження хлоридом марганцю індукує антагоністичні відношення до мікроелементів Zn, Cu, Ni й макроелементу Mg в усіх досліджених тканинах (табл. 1).

Таблиця 1.

Вміст мікро- та макроелементів в органах і тканинах щурів після введення хлориду марганцю (мкг/г)

Органи	Група	Контроль (n=10)	MnCl ₂ (n=10)
Цинк			
нирки		7,4 ± 0,09	6,5 ± 0,52
кістка		15,5 ± 0,32	13,5 ± 0,33
селезінка		23,9 ± 1,10	2,03 ± 0,00
м'язи		12 ± 0,25	1,5 ± 0,11**
печінка		22,5 ± 1,56	2,08 ± 0,044
серце		13,6 ± 0,23	3,4 ± 0,24*
Мідь			
нирки		3,7 ± 0,02	1,33 ± 0,046*
кістка		7,0 ± 0,13	1,03 ± 0,030**
селезінка		12,1 ± 0,34	5,04 ± 0,008*
м'язи		4,0 ± 0,09	0,42 ± 0,008**
печінка		1,2 ± 0,15	0,071 ± 0,060
серце		7,1 ± 0,03	0,76 ± 0,029*
Нікель			
нирки		14,9 ± 0,64	0,75 ± 0,015*
кістка		19,4 ± 1,43	1,12 ± 0,06
селезінка		73,5 ± 3,29	1,01 ± 0,023*
м'язи		12,1 ± 0,48	0,97 ± 0,007*
печінка		10,2 ± 0,13	1,26 ± 0,081**
серце		35,0 ± 0,64	0,45 ± 0,013**
Марганець			
нирки		5,1 ± 0,39	6,3 ± 0,27*
кістка		2,8 ± 0,00	5,6 ± 0,10*
селезінка		0,9 ± 0,09	5,6 ± 0,10*
м'язи		1,7 ± 0,09	4,1 ± 0,07*
печінка		1,1 ± 0,01	3,0 ± 0,006**
серце		3,2 ± 0,03	3,8 ± 0,05*

Продовження таблиці 1.

Кальцій		
нирки	3,8±0,2	8,4±0,9**
кістка	4,7±0,5	249,9±258
селезінка	16,1±6,0	8,0±0,49
м'язи	3,8±0,4	8,7±0,65**
печінка	1,4±1,4	7,5±0,85**
серце	5,5±0,1	7,3±0,66*
Магній		
нирки	204±91	9,2±50*
кістка	950±380	41,7±5,0*
селезінка	1100±360	38,5±37,3*
м'язи	380±170	4,8±3,0*
печінка	94±20	13,9±11,8*
серце	330±64	17,3±9,7**

Примітка: * – значимість розходжень з контролем на рівні 0,05;
** – значимість розходжень з контролем на рівні 0,001.

Щодо макроелементу Са, виявляються як синергетичні відношення (в печінці, серці, нирках, кістках, м'язах), так і антагоністичні (в селезінці).

Аналіз отриманих результатів свідчить, що відносно до макроелементу магнію марганець проявляє антагоністичне відношення, витісняючи його попередньо із печінки, селезінки, м'язів. При подальшому збільшенні надходження іонів марганцю вміст магнію знижується в усіх досліджених тканинах, досягаючи 2–5-відсоткового вмісту відносно вихідного рівня (табл. 1).

Порушення вмісту внутрішньоклітинних мікроелементів та їх перерозподіл у зв'язку з явищами синергізму, антагонізму, конкуренції між іонами металів впливають на стан фізіологічно важливих процесів: обміну речовин, гомеостазу і можуть призвести до зриву адаптаційних процесів і захворювання організму.

В цілому загальний висновок зводиться до того, що навантаження хлоридом марганцю в дозі ЛД₅₀ призводить до перерозподілу мікро- і макроелементів в усіх досліджених тканинах і органах щурів.

Дослідження токсичних ефектів марганцю на властивості мембранних систем.

Вивчення впливу марганцевої інтоксикації на мембранні структури клітин проводилось у модельному дослідженні на еритроцитах щурів, у яких визначали сорбційну ємність глікокаліксу еритроцитів до альціанового синього у порівнянні з контролем. Встановлено, що інкубація еритроцитів з катіонами марганцю в концентрації 10^{-7} М $MnCl_2$ викликає достовірне збільшення сорбційної ємності еритроцитів. Цей процес супроводжується достовірним збільшенням спонтанного гемолізу, який індукується активацією окислювальних процесів, про що свідчать збільшення ТБК-активних продуктів, ПОЛ, а також кількості сіалових кислот (табл. 2).

Відомо, що стійкість клітинних мембран є важливим інтегральним показником бар'єрної і транспортної функції клітин.

Аналізуючи представлені у табл. 2 результати дії навантаження марганцю на властивості еритроцитів, можна стверджувати, що пошкодження клітинних мембран є результатом їхньої окислювальної деградації, індукованої взаємодією катіонів марганцю з глікокаліксом (гліколіпідами, глікопротеїдами та ін.), що призводить до зміни мембранного потенціалу, транспортних можливостей, проникності, порушення рецепторного апарату клітини, а в цілому – до порушення їхніх функціональних властивостей.

Таким чином, одержані результати свідчать, що у механізмі токсичної дії катіонів марганцю пошкодження клітинних мембран, а саме їхніх поверхневих властивостей грає першочергову роль.

Для подальшого вивчення впливу токсичних доз марганцю на стан мембранних систем клітин було проведено модельне дослідження впливу катіонів марганцю на функціональну активність ізольованих мітохондрій печінки щурів.

Таблиця 2.

Вплив субтоксичних доз хлориду марганцю на показники крові щурів

Групи	Сорбційна ємність глікокаліксу еритроцитів, (%)	Спонтанний гемоліз еритроцитів, (%)	Вміст сіалових кислот у сироватці крові щурів, (ммоль/л)	ТБК-активні продукти, (ммоль МДА/мг білку)	Індукований ПОЛ, (ммоль МДА/мг білку)
Контроль (n=10)	47,6±1,9	9,25±2,3	0,117±0,01	0,25±0,04	0,32±0,04
MnCl ₂ (n=10)	56,7±2,2*	20,0±2,12*	0,193±0,015*	0,51±0,03*	0,59±0,06*

Примітка:* – відмінності між показниками контролю та групи з навантаженням MnCl₂ статистично достовірні.

Відомо, що основним місцем утворення енергії в клітині є мітохондрії, в яких здійснюється процес окислювального фосфорилування з утворенням макроергічних фосфатних зв'язків. Активність цих процесів залежить від роботи ферментів дихальних ланцюгів мітохондрій, в яких іони магнію є активними центрами. Як було показано в першому розділі, експериментальне навантаження хлоридом марганцю у дозі LD₅₀ щурів призводить до значного зниження вмісту магнію (табл. 1). Відповідно до Ленінджера, за нестачі магнію марганець може виконувати цю функцію активації ферментів дихального ланцюга мітохондрій, але комплекс Mn-АДФ має іншу кількість лігандів і якість реакцій фосфорилування (Ленінджер, 1974). Була поставлена мета в експерименті вивчити, як впливає надлишок марганцю на функціональну активність мітохондрій печінки.

Для визначення стійкості дихання мітохондрій до MnCl₂ було проведено титрування і встановлена концентрація Mn, що інгібує цей процес. З метою виявлення впливу хлориду марганцю на вільне окислення субстратів мітохондріями, вимір проводили у присутності 2,4-ДНФ, тобто в умовах максимальної кінетичної здатності редокс-переносників. Внесення 0,53 мМ MnCl₂ після 2,4-ДНФ викликало зміни швидкості поглинання O₂. Підвищення концентрації MnCl₂ до 4 мМ приводило до різкого пригнічення дихання.

Як представлено на рис. 1, концентрація 1,5 мМ MnCl₂ не інгібує фосфорилування АДФ. Максимальний роз'єднуючий ефект досягається при додаванні 3 мМ MnCl₂. Концентрація 4,5 мМ MnCl₂ супроводжувалась різким зниженням швидкості дихання і повним його інгібуванням після 2–3 хвилин. Отримані дані свідчать про те, що хлорид марганцю має здатність роз'єднувати дихання й окислювальне фосфорилування. Титрування MnCl₂, окислення мітохондріями малату + глутамату показало, що концентрації, які викликають роз'єднування і повне інгібування дихання, знаходяться у вузькому діапазоні і складають 3–4,5 мМ відповідно.

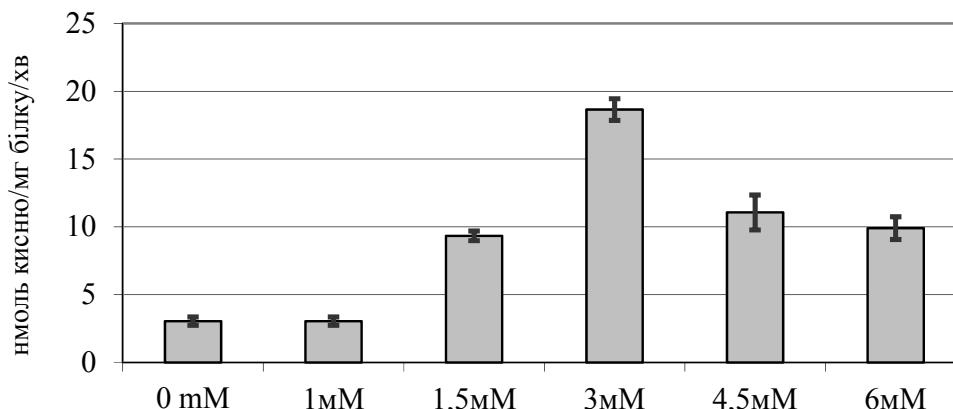


Рис. 1. Вплив різних концентрацій MnCl₂ на швидкість дихання ізольованих мітохондрій при окисненні малату і глутамату (M±m)

Таким чином, одержані експериментальні результати дозволяють стверджувати, що заміна у ферментах дихальних ланцюгів мітохондрій іонів магнію на іони марганцю знижує ефективність макроенергетичного обміну клітини, що негативно впливає на обмін речовин в цілому. Аналізуючи результати поетапного дослідження впливу $MnCl_2$ на роботу мітохондрій, можна прийти до висновку, що поступове підвищення концентрації іонів марганцю в клітині обумовлює порушення активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій, зниження ефективності механізмів сполучення процесів окислення і фосфорилування і, відповідно, механізмів накопичення енергії в клітині.

Завдяки механізмам природних і захисних бар'єрів (зниження абсорбції, посилення екстракції) організм підтримує сталість внутрішнього середовища. Іонний гомеостаз є постійно контрольованою складовою (Базарнова, Морозова, 1986; Скальный, 2004).

При цьому важливо враховувати, що концентрація речовин у плазмі крові змінюється тільки при дуже вираженому дефіциті, оскільки цей параметр важливий для виживання й підтримання електролітного балансу.

Надходження хімічних елементів із зовнішнього середовища до внутрішнього шляхом харчового ланцюжка є системоутворюючим фактором життєдіяльності і гомеостазу організму. Гостре збільшення концентрації елементу у внутрішньому середовищі організму супроводжується патофізіологічними змінами (Ohkawa et al., 1979).

Інтоксикація може настати як внаслідок надлишкового надходження токсичного елементу, так і внаслідок зниження детоксикаційної функції печінки, нирок, шкіри. Тому в якості об'єкта дослідження марганцевої інтоксикації вивчали вміст й перерозподіл іонів у нирках і печінці білих щурів. Так як марганець у підвищених концентраціях, відповідно з даними (Агаджанян и др., 1998), знижує Т-залежну гуморальну імунну відповідь, становить інтерес при Mn навантаженні дослідити перерозподіл елементу у селезінці. Вивчення перерозподілу макро- і мікроелементів у серці та м'язах дає відповідь про стан рухової й транспортно-метаболічної систем у реакціях цілісного організму на субтоксичне навантаження хлоридом марганцю, а вміст у кістках – на стан депонування елементів для збереження іонного гомеостазу (Дереча, М'ясоєдов, 2007).

Таким чином, моделювання марганцевого гіперелементозу здійснювалося з допомогою системного підходу, із залученням показників, що характеризують функціональний стан реактивності організму білих щурів на органному, клітинному, субклітинному, мембранному рівнях. Досліджувалась кумуляція марганцю в нирках, печінці, серці, м'язах, кістках та селезінці.

Згідно розробок О.В.Скального, макро- і мікроелементи, що беруть участь у регуляції обмінних процесів в організмі людини, поділяють на елементи з низькою, середньою і високою гомеостатичною ємністю (Скальный, 2004).

До накопичення в організмі таких елементів, як Ca, Pb, As, тобто елементів з високою гомеостатичною ємністю, слід ставитись, як до вторинних станів. На думку О.В.Скального, ці зміни зумовлені дисбалансом елементів з меншою гомеостатичною ємністю (Скальный, 2004).

Базуючись на цьому положенні, можна передбачати, що провідну роль у виявлених порушеннях в експерименті грає марганець, а його синергетичні й антагоністичні взаємодії визначають спрямованість розподілів Ca, Mg, Zn, Cu, Ni, Pb в різних органах і тканинах залежно від внутрішньоклітинного його накопичення.

У дослідженні біохімічних механізмів дії надлишку марганцю було важливим з'ясування дії даного мікроелементу на структурну організацію і функціональні властивості клітинних мембран (Трахтенберг и др., 1991). Результати дослідження біохімічних механізмів пошкоджуючої дії субтоксичних концентрацій марганцю спостерігаються через пошкодження (порушення бар'єрно-транспортних властивостей) клітинних мембран. Згідно отриманим у даній роботі даним, пошкоджуючу дію гіперелементозу марганцю можна представити у вигляді схеми (рис. 2).

Виходячи з отриманих даних, розроблено два методи корекції Mn-інтоксикації:

Першим методом корекції є застосування сиропу «Валеотон», що включає антиоксидантний захист мембранних систем, наявність енергетичних субстратів окиснення й формування нового елементного складу, що блокує прояв антагоністичних властивостей Mn. Ефективність дії сиропу «Валеотон» виражалась в зниженні ПОЛ, збільшенні гемоглобіну, деякому збільшенні Mg та Cu і збільшенні ваги тварин у порівнянні із групами щурів з Mn-інтоксикацією (Гончаренко и др., 2007).

Другим методом корекції є застосування препарату Zn-пектин, який сприяє як виведенню надлишку марганцю з організму, так і нормалізації мінерального обміну. Також Zn-пектин здійснює сприятливий вплив на активність трансаміназ та вміст гемоглобіну (Гончаренко и др., 2007).

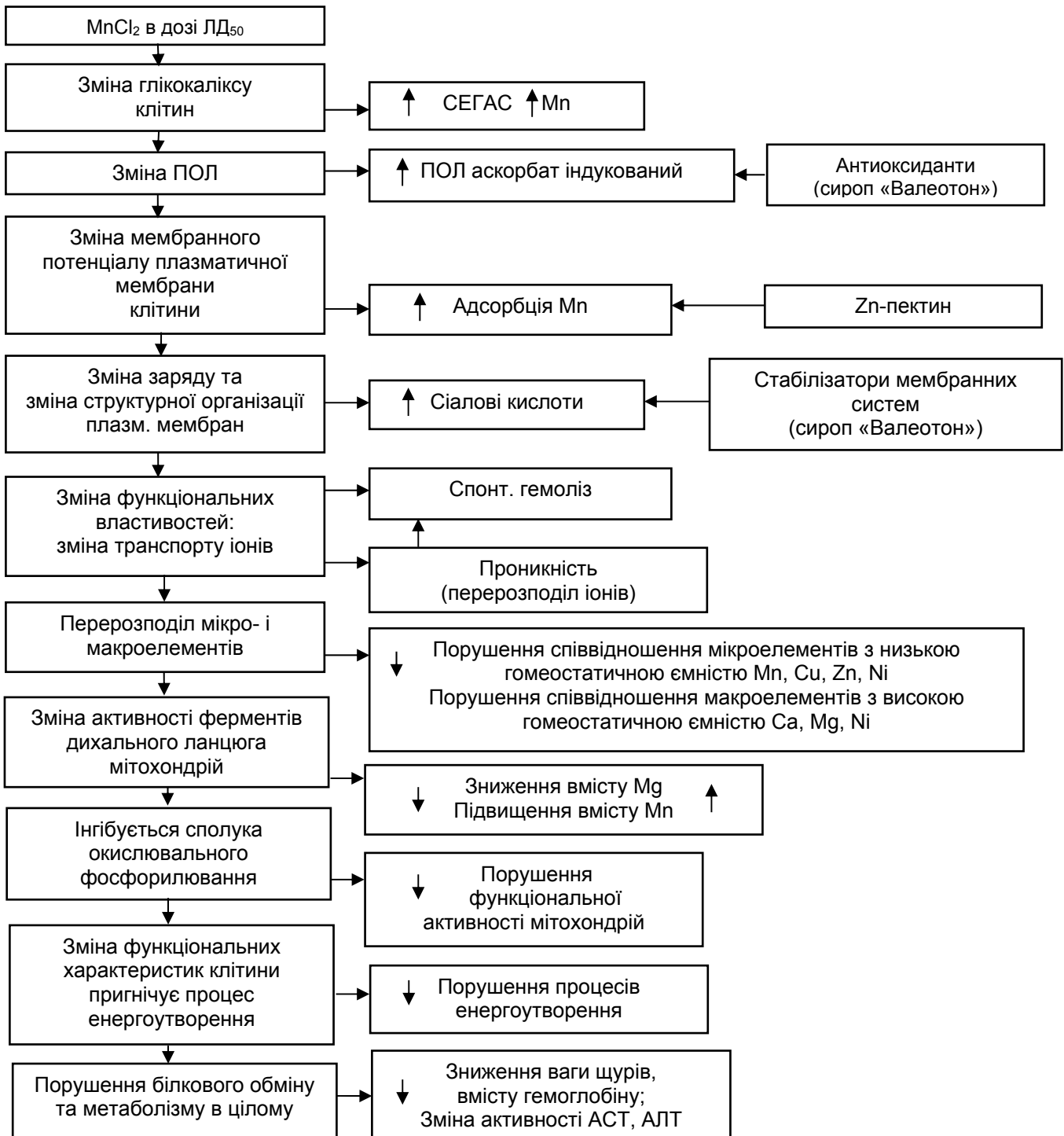


Рис. 2. Послідовність механізмів дії марганцевого гіперелементозу

Висновки

1. За результатами дослідження вмісту макроелементів (Ca, Mg) та мікроелементів (Mn, Zn, Pb, Cu) виявлено, що при навантаженні хлоридом марганцю у дозі ЛД₅₀ відбулося достовірне підвищення концентрації Mn у м'язах, печінці, кістках, нирках, селезінці, серці, зниження вмісту Mg та підвищення вмісту Ca (в серці, нирках та кістках), а також зниження вмісту мікроелементів Cu, Zn та Ni.
2. Виявлені органоспецифічні особливості перерозподілу макро- і мікроелементів, які дозволяють припустити, що селезінка, печінка та м'язи виступають у якості депо марганцю при марганцевій інтоксикації.
3. Навантаження хлоридом марганцю у дозі ЛД₅₀ викликає зниження на 44% ваги щурів, на 25% рівня гемоглобіну, падіння активності трансаміназ на 40%, що свідчить про серйозні порушення в процесах регуляції іонного гомеостазу та активності метаболічних процесів.
4. На еритроцитарній моделі встановлено, що катіони марганцю спричиняють достовірне збільшення сорбційної ємності еритроцитів (53,4±1,8%), їх осмотичної крихкості, про що свідчить збільшення рівня спонтанного гемолізу до 42%, а також пошкодження поверхневих властивостей (глікокаліксу), про що свідчить збільшення вмісту сіалових кислот на 60% у порівнянні з контролем.
5. Дані, отримані на мітохондріальній моделі, свідчать про те, що хлорид марганцю має здатність роз'єднувати дихання й окислювальне фосфорилування, що вказує на інгібування стану енергетичного обміну клітини. Титрування хлоридом марганцю окислення мітохондріями малату + глутамату показало, що концентрації, які викликають роз'єднування і повне інгібування, знаходяться у вузькому діапазоні і складають 3 та 4,5 мМ MnCl₂ відповідно.
6. Експериментально доведена ефективність корекції порушень елементного обміну в організмі білих щурів, індукованих дією MnCl₂ у дозі ЛД₅₀, за допомогою поліелементного фітокомплексу «Валеотон» і препарату-антагоніста марганцю – цинк-пектину, на які одержані патенти.

Список літератури

- Авцын А.П. Микроэлементы человека (диагностика и лечение). – М.: Медицина, 1991. – 496с. /Avtsyn A.P. Mikroelementy cheloveka (diagnostika i lecheniye). – М.: Meditsina, 1991. – 496s./
- Агаджанян Н.А., Марачев А.Г., Бобков Г.А. Экологическая физиология человека. – М.: Звезда, 1998. – 246с. /Agadzhanyan N.A., Marachev A.G., Bobkov G.A. Ekologicheskaya fiziologiya cheloveka. – М.: Zvezda, 1998. – 246s./
- Базарнова М.А., Морозова В.Т. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Клиническая биохимия. – К.: В. школа, 1986. – 279с. /Bazarnova M.A., Morozova V.T. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike. Klinicheskaya biohimiya. – К.: V. shkola, 1986. – 279s./
- Васильев В.П. Аналитическая химия. Кн.2. Физико-химические методы анализа. 5-е изд. – М.: Дрофа, 2005. – 383с. /Vasil'yev V.P. Analiticheskaya khimiya. Kn.2. Fiziko-khimicheskiye metody analiza. 5-e izd. – М.: Drofa, 2005. – 383s./
- Гончаренко М.С., Коновалова Е.О., Кобзарь Н.В. и др. Состояние минерального обмена у детей из различных экологических районов и пути его коррекции // Экология и здоровье человека. Охрана водного и воздушного бассейнов. Утилизация отходов: Сборник научных трудов XI Междун. научно-технич. конф. – Бердянск, 2003. – Т.2. – С. 328–335. /Goncharenko M.S., Konovalova Ye.O., Kobzar' N.V. i dr. Sostoyaniye mineral'nogo obmena u detey iz razlichnykh ekologicheskikh rayonov i puti yego korektsii // Ekologiya i zdorov'ye cheloveka. Okhrana vodnogo i vozdushnogo basseynov. Utilizatsiya otkhodov: Sbornik nauchnykh trudov XI Mezhdun. nauchno-tekhnich. konf. – Berdyansk, 2003. – Т.2. – С. 328–335./
- Гончаренко М.С., Коновалова О.О., Гончаренко О.В., Светлакова Н.М. Вплив екологічних чинників на стан мінерального обміну у школярів міст Запоріжжя і Харків та шляхи його корекції // Людина та навколишнє середовище – проблеми безперервної екологічної освіти в вузах. Збірник наукових праць. – Одеса, 2004. – С. 107–109. /Goncharenko M.S., Konovalova O.O., Goncharenko O.V., Svyetlakova N.M. Vplyv ekologichnykh chynnykiv na stan mineral'nogo obminu u shkolyariv mist Zaporizhzhya i Kharkiv ta shlyakhy yogo korektsii // Lyudyna ta navkolyshnye seredovyshe – problem bezperervnoi ekologichnoi osvity v vuzakh. Zbirnyk naukovykh prats'. – Odesa, 2004. – С. 107–109./
- Гончаренко М.С., Коновалова Е.О., Андрейко Г.П., Гончаренко А.В. Применение продуктов оздоровительного питания на растительной основе для коррекции нарушений состояния здоровья детей, вызванных экологическими факторами // Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Екологія здоров'я». – Харків, 2007. – С. 50–52. /Goncharenko M.S., Konovalova Ye.O., Andreyko G.P., Goncharenko A.V. Primeneniye produktov ozdorovitel'nogo pitaniya na rastitel'noy osnove dlya korektsii narusheniy sostoyaniya zdorov'ya detey, vyzvannykh ekologicheskimi faktorami // Zbirnyk materialiv naukovopraktychnoi konferentsii «Ekologiya zdorov'ya». – Kharkiv, 2007. – С. 50–52./

- Дереча Л.М., М'ясоєдов В.В. Макро- і мікроелементи: сучасні уявлення про їх функціональне значення в теплокровному організмі // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – №4. – С. 21–27. /Derecha L.M., M'yasoyedov V.V. Makro- i mikroelementy: suchasni uyavlennya pro ikh funktsional'ne znachennya v teplokrovnomu organizmi // Eksperymental'na i klinichna medytsyna. – 2007. – №4. – S. 21–27./
- Ермаченко Л.А. Атомно-абсорбционный анализ в санитарно-гигиенических исследованиях. Методическое пособие. – М.: Чувашия, 1997. – 208с. /Yermachenko L.A. Atomno-absorbtsionnyy analiz v sanitarno-gigiyenicheskikh issledovaniyakh. Metodicheskoye posobiye. – M.: Chuvashiya, 1997. – 208s./
- Ленинджер А. Биохимия. – М.: Мир, 1974. – 957с. /Lenindzher A. Biokhimiya. – M.: Mir, 1974. – 957s./
- Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. – М.: ГОУВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – 363с. /Panchenko L.F., Mayev I.V., Gurevich K.G. Klinicheskaya biokhimiya mikroelementov. – M.: GOUVUNMTs MZ RF, 2004. – 363s./
- Прайс В. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия. Пер. с англ. – М.: Мир, 1976. – 360с. /Prays V. Analiticheskaya atomno-absorbtsionnaya spektroskopiya. Per. s angl. – M.: Mir, 1976. – 360s./
- Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: Изд. дом «Оникс 21 век», Мир, 2004. – 216с. /Skal'nyy A.V. Khimicheskiye elementy v fiziologii i ekologii cheloveka. – M.: Izd. dom «Oniks 21 vek», Mir, 2004. – 216s./
- Скулачев В.П. Трансформация энергии в биомембранах. – М.: Наука, 1972. – 254с. /Skulachev V.P. Transformatsiya energii v biomembranakh. – M.: Nauka, 1972. – 254s./
- Строев Е.А., Макарова В.Г. Практикум по биологической химии. – М.: Высшая школа, 1986. – С. 208–211. /Stroyev Ye.A., Makarova V.G. Praktikum po biologicheskoy khimii. – M.: Vysshaya shkola, 1986. – S. 208–211./
- Ткачук А.В. Клиническая биохимия. – М.: ГЭОТАР–МЕД, 2002. – 360с. /Tkachuk A.V. Klinicheskaya biokhimiya. – M.: GEOTAR–MED, 2002. – 360s./
- Трахтенберг В.М., Тычиник А.В., Талаки Ю.Н. Проблема экзогенных токсических воздействий малой интенсивности // Вестник АМН СССР. – 1991. – №2. – С. 5–12. /Trakhtenberg V.M., Tychinik A.V., Talaki Yu.N. Problema ekzogennykh toksicheskikh vozdeystviy maloy intensivnosti // Vestnik AMN SSSR. – 1991. – №2. – S. 5–12./
- Ohkawa H., Ohani N., Jadi K. Assay for peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // Anal. Biochem. – 1979. – Vol.95, №2. – P. 351–358.

Представлено: Л.І.Жаліло / Presented by: L.I.Zhalilo
Рецензент: М.Г.Яковенко / Reviewer: M.G.Yakovenko
Подано до редакції / Received: 24.10.2012