

Marcin Zawadzki¹

Paweł Gać²

Rafał Poręba³

Ryszard Andrzejak³

ZMIANY W UKŁADZIE SERCOWO-NACZYNIOWYM ZWIERZĄT PODDAWANYCH INTOKSYKACJI ZWIĄZKAMI MANGANU

MODIFICATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN ANIMALS SUBJECTED TO INTOXICATION WITH MANGANESE COMPOUNDS

¹ Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

Katedra i Zakład Higieny

² Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

Studenckie Koło Naukowe Toksykologii i Medycyny Środowiskowej przy Katedrze i Zakładzie Higieny

³ Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego

STRESZCZENIE

W artykule autorzy dokonują podsumowania obecnej wiedzy na temat możliwego, toksycznego oddziaływania manganu na organizm w warunkach środowiskowego narażenia. W głównej mierze koncentrują się na nieopisywanych wśród typowych objawów klinicznych przewlekłego zatrucia manganem, zaburzeniach ze strony układu sercowo-naczyniowego. Jak pokazuje przedstawiony przegląd badań doświadczalnych na zwierzętach jony manganu odgrywają również znaczącą rolę w patogenezie chorób tego układu. Opisywane skutki przewlekłej ekspozycji na mangan powinny skłaniać do redukcji środowiskowego narażenia na ten metal, a istniejące rozbieżności i nieścisłości do kontynuowania badań w tej dziedzinie. Med. Pr. 2008;59(5):387–393

Słowa kluczowe: mangan, układ krążenia

ABSTRACT

The authors review in this paper the most recent knowledge on possible toxic effects of manganese on the organism in the conditions of environmental exposure. A problem of cardiovascular manifestation is discussed in particular although it is not characteristic of chronic manganese intoxication. The results of animal studies show that manganese ions may affect the heart. The effects of chronic exposure to manganese should incline us to reduce environmental exposure to this metal, and the existing controversies encourage to conduct further investigations in this area. Med Pr 2008;59(5):387–393

Key words: manganese, cardiovascular system

Adres autorów: Akademia Medyczna we Wrocławiu, Katedra i Zakład Higieny, Mikulicza-Radeckiego 7; 50-345 Wrocław,

e-mail: zawadzki@hyg.am.wroc.pl

Nadesłano: 28 grudnia 2007

Zatwierdzono: 1 października 2008

MANGAN W ŚRODOWISKU NATURALNYM

Mangan (Mn, *Manganium*) jest metalem powszechnie występującym w środowisku naturalnym. Zawartość manganu w skorupie ziemskiej wynosi ok. 950 ppm, w glebie: 500–900 mg/kg, w wodach powierzchniowych: 1–500 µg/dm³, w wodzie morskiej: 2–450 µg/dm³, a w atmosferze od 0,02 ng/m³ (nad biegunem południowym) do 900 ng/m³ (nad dużymi miastami przemysłowymi) (1). Mangan występuje we wszystkich minerałach pochodzenia magmowego. Do jego najważniejszych minerałów należą: braunsztyt (MnO₂), braunit (Mn₂O₃), manganit [MnO(OH)], hausmanit (Mn₃O₄) oraz rodochrozyt (szpat manganowy) (MnCO₃) (2). Zawartość manganu w organizmie zwierząt i ludzi jest różna, w zależności od tkanki. Największe stężenie obserwuje się

w miększu wątroby (1,5–1,7 µg/g mokrej tkanki), a najniższe w tkance tłuszczowej i kostnej (0,06–0,07 µg/g mokrej tkanki) (3).

ŹRÓDŁA W POŻYWIENIU, ZAPOTRZEBOWANIE I SKUTKI NIEDOBORU MANGANU W DIECIE

Mangan, w odróżnieniu od wyłącznie toksycznie działających (np. ołowiu czy kadmu), jest pierwiastkiem fizjologicznie występującym w organizmie i niezbędnym do jego prawidłowego funkcjonowania. Ocenia się, że dzienne zapotrzebowanie na ten pierwiastek waha się w granicach 1–15 mg/dobę. U osób odżywiających się prawidłowo, w sposób urozmaicony, odpowiednią podaż

jonów manganu w diecie oceniono na 2–5 mg/dobę. Do najbogatszych źródeł manganu w pożywieniu zalicza się: owoce, orzechy, zboża, mięso czerwone, ryż, herbatę i warzywa zielonolistne (4).

Niedobory manganu w pożywieniu u ludzi opisuje się bardzo rzadko. Zjawisko to z jednej strony spowodowane jest powszechnością Mn w pożywieniu, a z drugiej mechanizmami homeostazy organizmu, które nie dopuszczają do utraty tego metalu z kałem, w przypadku niedoborów pokarmowych (5). Hipomanganemia wyraża się przede wszystkim w postaci zaburzeń koordynacji ruchowej, uszkodzeń układu kostno-stawowego i osteoporozy. Efekt ten związany jest z dysfunkcją glikozylotransferaz oraz fosfatazy alkalicznej kości (6). Kolejnym enzymem ulegającym dezaktywacji pod wpływem niedoboru manganu jest arginaza. Zmniejszenie aktywności tego enzymu prowadzi do zmian w stężeniu amoniaku i mocznika we krwi (7). U osób z niedoborami manganu stwierdzono częstszy rozwój cukrzycy typu II oraz hipercholesterolemii (8). Zjawisko hipercholesterolemii prowadzi do wtórnych zaburzeń syntezy cholesterolu i związków pokrewnych, w tym hormonów płciowych, co przejawia się w postaci spadku płodności (9). Objawy niedoboru Mn widoczne są również w postaci zahamowania wzrostu włosów i ich nadmiernym wypadaniu, zaburzeń wzrost płytek paznokciowych, zmiany barwy włosów oraz zwiększenia zapadalności na zapalenie skóry. Niedobory tego pierwiastka spotyka się również u osób cierpiących na padaczkę oraz schizofrenię.

FUNKCJE W ORGANIZMIE, ZASTOSOWANIE W PRZEMYŚLE I TOKSYCZNOŚĆ MANGANU

Mangan wchodzi w skład licznych enzymów: dysmutazy ponadtlenkowej, karboksylazy acetylo-CoA, dipeptydazy, amidynohydrolazy L-argininy, dehydrogenazy kwasu cytrynowego, dehydrogenazy izocytrynianowej, glukokinazy, hydroksymetylotransferazy, kinazy mewanonowej i syntetazy ferrezylopirofosforanowej. Ostatnie dwa enzymy odgrywają rolę w procesach biosyntezy cholesterolu, przez co mangan włącza się w mechanizmy regulujące metabolizm tłuszczów (3). Ponadto Mn aktywuje glikozylotransferazy biorące udział w syntezie glikoprotein oraz proteoglikanów (10).

W związku z fizjologiczną rolą manganu przez lata uważano, że nawet jego nadmiar nie wywołuje zmian w organizmie. Z tego powodu mangan i jego związki znalazły bardzo szerokie zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu, m.in. w hutnictwie metali i szkła,

w przemyśle ceramicznym, przy produkcji farb, lakierów, glazur, nawozów sztucznych, suchych baterii, ogni sztucznych, konserwantów gumy i drewna, zapalek, linoleum czy fungicydów (4). Ponadto od czasu, gdy wykazano bezsprzeczną toksyczność ołowiu, czteretylek ołowiu, dodawany jako środek przeciwstukowy do benzyn i olejów, zastąpiono trikarbonylem cyklopentadienyli manganu (MMT, wzór chemiczny: $\text{CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{Mn}(\text{CO})_3$).

W ciągu ostatniego stulecia wydobywanie rud manganowych wzrosło 30-krotnie i w latach 90. XX wieku osiągnęło poziom 32 mln ton rocznie. W efekcie w ostatnich latach stężenie jonów manganu (II) w atmosferze, wodzie pitnej i żywności wielokrotnie wzrosło (11). Pierwsze doniesienia o przypadkach przewlekłego zatrucia manganem opisano wprawdzie już w latach 80. XIX wieku, ale dopiero obecna sytuacja zwróciła uwagę badaczy na możliwe toksyczne oddziaływanie związków manganu na organizm (12,13).

Według dzisiejszego stanu wiedzy przewlekłe narażenie na związki manganu prowadzi do objawów zespołu parkinsonoidalnego. Jego powstanie związane jest z uszkodzeniem wolnorodnikowym komórek układu pozapiramidowego, a w szczególności układu dopaminergicznego. Pierwsze objawy zatrucia przewlekłego można obserwować już po 3 miesiącach narażenia, jednak najczęściej występuje on po 2 latach ekspozycji. Do najważniejszych objawów tego zespołu zalicza się zaburzenia neurologiczne związane z uszkodzeniem przede wszystkim układu pozapiramidowego (drżenia kończyn, objaw koła zębatego, ślinotok), a także układu piramidowego (skurcze miokloniczne, patologiczny odruch Babińskiego) i zmian opuszkowych (zaburzenia połykania, dysartria). Na zmiany te nakładają się objawy psychiatryczne, zwane „szaleństwem manganowym”, na których czoło wysuwa się wzmocnienie pobudliwości psychomotorycznej, impulsywność, labilność emocjonalna i wzmoczona gadatliwość. Objawy psychiatryczne mogą sugerować, że uszkodzeniu ulegają (oprócz układu piramidowego) ośrodki zlokalizowane w płatach czołowych (14).

DZIAŁANIE ZWIĄZKÓW MANGANU NA UKŁAD KRĄŻENIA

Rola manganu jako pierwiastka fizjologicznie występującego w organizmie na kilku stopniach utlenienia może być krańcowo różna. W wielu badaniach podkreśla się, że Mn w odpowiednio dobranych dawkach może posiadać właściwości terapeutyczne (15–17). Przykładami

dotyczącymi układu krążenia mogą być antyoksydacyjne działanie enzymów manganozależnych czy stosowanie pochodnych związków manganu w badaniach nad ograniczeniem skutków niedokrwienia mięśnia sercowego. Jony manganu Mn^{2+} stanowią kofaktor wewnątrzmitochondrialnej dysmutazy ponadtlenkowej (MnSOD) chroniącej układ krążenia przed rodnikami nadtlenkowymi i hydroksylowymi (15). MnSOD jak sugeruje Yamashita i wsp. stanowić może główny czynnik odpowiedzialny za nabywanie przez mięsień sercowy tolerancji na niedokrwienie (16). Ponadto od kilku lat w eksperymentalnych badaniach na szczurach stosuje się egzogenne antyoksydanty manganowe, tj. „manganese dipyridoxyl diphosphate” (MnDPDP) czy metaloporfirynę-Mn-tetrafenyloporfiryne (Mn-TPP). Wykazano, że MnDPDP w dawce poniżej 30 nM poprawia kurczliwość mięśnia sercowego i zmniejsza uwalnianie enzymów nekrotycznych po niedokrwinnym uszkodzeniu mięśnia sercowego (17).

Przykładowo podane powyżej korzystne efekty ekspozycji na jony manganu zauważa się jednak jedynie przy odpowiednio dobranych, niskich dawkach manganu. Już przy stężeniach manganu niewiele przekraczających stężenia występujące w tkankach zdrowych ludzi obserwuje się liczne negatywne skutki jego oddziaływania. Mangan sprzyja wytwarzaniu wolnych rodników tlenowych i hamuje aktywność enzymów antyoksydacyjnych. W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że podawanie jonów Mn^{2+} prowadzi do obniżenia aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (18) oraz zwiększenia wytwarzania wolnych rodników tlenowych w mitochondriach komórek ośrodkowego układu nerwowego i pneumocytów (19). Jony manganu trójwartościowego nasilały wytwarzanie aktywnych form tlenu przez komórki różnych rejonów mózgu szczurów nie tylko *in vivo*, ale również *in vitro*. Ponadto wydaje się, że Mn może blokować wolne grupy tiolowe enzymów antyoksydacyjnych, a w reakcji z zredukowanym glutationem tworzyć prooksydacyjnie działający rodnik glutationylowy (20).

Szczególnie istotny z punktu widzenia patologii układu krążenia wydaje się być sugerowany antagonizm jonów Mn^{2+} i Ca^{2+} . W badaniach *in vitro* małe stężenia manganu (< 0,3 mM w środowisku) ułatwiają wychwyt Ca^{2+} przez komórki, a duże (> 4 mM w środowisku) go hamują (21). Seman i wsp. stwierdzili, że w określonych warunkach mangan wykazuje aktywność typową dla blokerów kanału wapniowego (22). Tym samym trudno przypuszczać, że w związku z wpływem jonów Mn na metabolizm poszczególnych, pojedynczych komórek,

jego negatywne działanie ogranicza się, jak czasem się sugeruje, wyłącznie do układów nerwowego i oddechowego. Patologiczne skutki ekspozycji na nadmiernie wysokie stężenia związków manganu muszą dotyczyć również wszystkich składowych układu krążenia, a więc mięśnia sercowego, mięśniówki naczyń krwionośnych i śródbłonna naczyniowego.

DZIAŁANIE JONÓW MANGANU NA SERCE ZWIERZĄT

Jony Mn^{2+} wywołują w mięśniu sercowym zwierząt ekspozowanych na ich wysokie stężenia niekorzystne zmiany morfologiczne i czynnościowe. Dootrzewnowe podawanie chlorku manganu $MnCl_2$ skutkuje wzrostem stężenia Mn w skrawkach mięśnia sercowego (20). Analogiczny wzrost stężenia manganu w sercu, mózgu, wątrobie i nerkach szczurów obserwuje się po miesiącu od podskórnej implantacji elektrod zawierających składową manganową (23). Nie zauważa się natomiast wzrostu stężenia jonów manganu w sercu świń, u których zwiększono na okres kilku tygodni ich podaż w diecie (24). Zmiany morfologiczne typu lekkiego włóknienia, falistości włókien mięśniowych oraz odkładania się nieregularnych złogów wapnia opisuje się więc jedynie w przypadku intensywnej ekspozycji na związki manganowe (25). Niższe stężenia Mn prowadzą zaś przede wszystkim do zaburzeń czynnościowych.

W badaniach *in vitro* jony Mn^{2+} w niskich stężeniach (< 200 μM) zmniejszają siłę skurczu komórek mięśnia sercowego. Wyższe stężenia związków manganowych (> 2500 μM) prowadzą natomiast do całkowitego zniesienia możliwości skurczu kardiomiocytów. Mechanizm takiego działania Mn może stanowić: antagonizm względem jonów magnezowych, zaburzenie metabolizmu wysokoenergetycznych związków fosforowych (dopiero przy stężeniach manganu przekraczających 3000 μM), hamowanie kanałów wapniowych typu L oraz dośrodkowych i odśrodkowych kanałów potasowych (26).

Ponadto znaczenie może mieć zmiana aktywności enzymów układu odpowiadającego za skurcz w kardiomiocytach zwierząt ekspozowanych na mangan. W badaniach *in vitro* przeprowadzonych w 1995 roku Chai i wsp. wykazali, że dodanie do medium hodowlanego kardiomiocytów jonów manganu w stężeniu > 2000 μM prowadzi do wzrostu aktywności fosfatazy A1 i A2 kardiomiocytów bydlęcych. Fosfataza A1 jest główną fosfatazą związaną z miofibrilami sercowymi i odpowiada za defosforylację miozyny i innych fosfoprotein zawartych

w miofibrylach. Jony manganu oddziałując na fosfatazę A1, powodują zmiany struktury przestrzennej enzymu, co skutkuje tym, że pewne grupy sulfhydrylowe cystein wchodzących w skład fosfatazy stają się niedostępne dla dalszych modyfikacji chemicznych (27).

WPŁYW MANGANU NA MIĘŚNIÓWKĘ NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Wciąż niedostatecznie poznany jest wpływ manganu na miocyty warstwy mięśniowej naczyń krwionośnych. Oddziaływanie Mn na naczynia krwionośne oceniane było dotychczas głównie podczas badania toksyczności innych związków chemicznych, tj. ołowiu, kadmu, niklu, rtęci, arsenu czy selenu. Wydaje się jednak, że przy przewlekłej intoksykacji manganem mogą występować efekty naczyniozężające, analogiczne do występujących przy ekspozycji na Pb czy Ni (28–30). Mechanizm stanowi prawdopodobnie wspólna dla większości metali ciężkich konkurencyjność względem jonów wapnia. Ponadto mangan aktywuje kinazy białkowo-tyrozynowe i tym samym nasila wzrost i proliferację komórek mięśni gładkich naczyń. Trudno jednak wedle dzisiejszego stanu wiedzy stwierdzić, czy mangan mógłby zastępować Ca w cząsteczce kalmoduliny, związku magazynującego jony wapnia bezpośrednio wpływającego na efektywność skurczu komórek mięśniowych ściany naczyń. Według Low i wsp. jony Mn^{2+} aktywują, a według Viga i wsp. hamują kalmodulinę i enzymy od niej zależne m.in. fosfodiesterazę (31). Wydaje się, że wyjaśnienie tej sprzeczności stanowi kluczowe zadanie na drodze do odpowiedzi na pytanie, w jakim stopniu związki manganu wpływają niekorzystnie na mięśniówkę naczyń krwionośnych.

WPŁYW MANGANU NA ŚRÓDBŁONEK NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Skutkiem przewlekłego oddziaływania manganu na śródbłonek są pewne, wprawdzie nie tak jednoznaczne jak w przypadku innych metali ciężkich, ale zauważalne zaburzenia morfologiczne i czynnościowe. Przede wszystkim ponad wszelką wątpliwość wykazano, że ekspozycja na $MnCl_2$ prowadzi do zaburzenia procesów krzepnięcia i fibrynolizy. Długookresowe podawanie szczurom chlorku manganu skutkowało obniżeniem stężeń tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1) oraz niektórych czynników krzepnięcia (32).

Ponadto mangan oddziałując z metaloproteinazami, może zaburzać proliferację śródbłonka. W przeprowadzonych dotychczas badaniach nie obserwuje się

wprawdzie zahamowania już rozpoczętej proliferacji śródbłonka, obserwowanego np. podczas ekspozycji na ołów czy w mniejszym stopniu rtęć (33), jednak Mn może uniemożliwiać rozpoczęcie procesu odtwarzania endothelium w miejscach uszkodzenia. Podczas ekspozycji na wysokie stężenia manganu nie dochodzi bowiem do wbudowywania tymidyny i leucyny do komórek np. aorty bydlęcej.

Prawdopodobny wydaje się również wpływ Mn na syntezę i metabolizm tlenu azotu (śródbłonkowego czynnika rozszerzającego naczynia) i endoteliny (śródbłonkowego czynnika zwężającego naczynia). Istnieją doniesienia o wydłużonym okresie półtrwania tlenu azotu w obecności niewielkiego nadmiaru jonów manganu (34). Problem pozostaje jednak wciąż niedostatecznie zbadany.

PROMIAŹDŻYCOWE DZIAŁANIE MANGANU

Równie słabo poznano do tej pory wpływ związków manganu na rozwój miażdżycy. Mimo że dostępne dane są fragmentaryczne i niespójne, można przyjąć, że działanie manganu ma związek z genezą miażdżycy. Za taką hipotezę przemawiają przeprowadzone u zwierząt laboratoryjnych badania doświadczalne, w których wykazano zmiany profilu lipidowego surowicy krwi podczas narażenia na mangan.

Dawka jonów Mn^{2+} rzędu 80 mg/kg (1000 ppm) dodawana do pożywienia szczurów przez okres 5 tygodni powodowała wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i triacylogliceroli (Tg) oraz spadek stężenia lipoproteiny o niskiej gęstości (HDL) w surowicy (35). W wyniku ekspozycji na dawkę Mn przekraczającą 80 mg/kg dochodziło do zmiany metabolizmu niezbędnych kwasów tłuszczowych w wątrobie. Odpowiednio duże stężenia manganu (przekraczające 100 mg/kg) wywoływały również zwiększenie stężeń estrów cholesterolu, sfingomieliny i fosfatydylocholino w osoczu, kwasu linolowego i linolenowego w wątrobie oraz zmniejszenie stężenia kwasu arachidonowego i eikozapentaenowego w wątrobie, a sfingomieliny w sercu zatrutowanych zwierząt (36).

Ponadto jony manganowe zakłócając równowagę oksydacyjno-redukcyjną, odgrywają znaczącą rolę w powstawaniu utlenionych postaci lipidów. W badaniach *in vitro* stężenia Mn^{2+} przekraczające 50 μM początkowo hamowały zainicjowaną przez związki utleniające peroksydację lipidów lizosomalnych, by przy dłuższej ekspozycji ją nasilać (37). Utlenione lipoproteiny LDL

stanowią natomiast, jak się wydaje w świetle ostatnich badań, główny czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy poprzez ich udział w powstawaniu komórek piankowatych, chemotaksję w stosunku do krążących monocytów i limfocytów T, hamowanie migracji tkankowych makrofagów z powrotem do krążenia, hamowanie wazodilatacji stymulowanej przez tlenek azotu czy nasilenie procesów krzepnięcia krwi (38–41). Za promiażdżycowym działaniem manganu wydają się ponadto świadczyć mutacje w komórkach ściany tętnic zwierząt narażonych na duże dawki Mn.

HIPERTENSYJNE DZIAŁANIE MANGANU

Wśród opisywanych efektów towarzyszących ekspozycji na znacznie przekraczające dopuszczalne normy dawki manganu wymienia się również wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Wprawdzie przy opisie patomechanizmów nadciśnienia tętniczego pomija się rolę manganu ze względu na dość niski dotychczas stopień środowiskowego narażenia na mangan, jednak nie można wykluczyć, że w obliczu zwiększających się jego stężeń w środowisku rola ta będzie większa, niż dotychczas sądzono. Już bowiem w 1883 roku Kobert zaobserwował znamienne wzrost ciśnienia tętniczego u szczurów eksponowanych na jony Mn^{2+} (42). Podobnie efekt hipertensyjny uzyskali u kotów w 1974 roku Kostial i wsp. (43).

Prawdopodobny mechanizm prowadzący do wzrostu ciśnienia tętniczego po ekspozycji na Mn mogą stanowić uwalnianie zwiększonej ilości katecholoamin oraz nasilenie powstawania wolnych rodników tlenowych. Mangan bowiem może zastępować jony wapnia w zapoczątkowaniu i utrzymaniu uwalniania amin biogennych z komórek chromofilnych rdzenia nadnerczy (44). Występowanie jonów Mn w organizmie w nadmiarze przypuszczalnie może prowadzić do zmniejszenia stężenia NO w surowicy, wzrostu syntezy i aktywności tkankowego enzymu konwertującego angiotensyna I (angiotensin converting enzyme — ACE), niedoboru kofaktora eNOS — tetrabiopteryny, czy zmniejszonego stężenia inhibitora oksydazy ksantynowej, a także zmian skutkujących wzrostem ciśnienia tętniczego opisywanych u zwierząt doświadczalnych poddawanych ekspozycji na różne stężenia metali ciężkich (45–48). Problem możliwego hipertensyjnego działania manganu wymaga jednak dalszych badań. Nieznane są bowiem na przykład zależności typu dawka–skutek, a istniejąca literatura jest w tej mierze dość niejednoznaczna.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy stwierdzić, że wpływ manganu na układ sercowo-naczyniowy stanowi wypadkową wielu oddziaływań. Prowadzone w ostatnich latach badania dowodzą, że wprawdzie w odpowiednio dobranych dawkach jony manganu wpływają korzystnie na stan układu krążenia, zwłaszcza w aspekcie działania antyoksydacyjnego, jednak już niewielkie przekroczenie fizjologicznych stężeń w tkankach prowadzi do zmian i zaburzeń metabolicznych mogących skutkować rozwojem chorób układu krążenia. Prawdopodobne wydaje się, że zmiany w układzie krążenia zwierząt eksponowanych na mangan pojawiają się równocześnie ze zmianami w układzie nerwowym, są jednak mniej nasilone i dlatego często niezauważane lub pomijane.

Należy jednak podkreślić, że zarówno liczne aspekty wpływu manganu na funkcje układu krążenia, jak i zależności między zmianami w układzie krążenia a zaburzeniami neurologicznymi u zwierząt eksponowanych na mangan pozostają niewyjaśnione. Przede wszystkim nieznane są zależności typu dawka manganu – skutek w organizmie. Wyjaśnienia wymaga rozbieżność uzyskiwana w dotychczasowych badaniach odnośnie do wpływu Mn na aktywność kalmoduliny i innych enzymów metabolizmu wapnia. Niejasny pozostaje związek między manganem a przemianami tlenu azotu i endoteliny. Fragmentaryczne są dane na temat roli Mn w genezie miażdżycy i nadciśnienia tętniczego. Niezbędno też oddziaływania jonów Mn^{2+} na krwinki i układ krwiotwórczy. Wydaje się jednak, że w obliczu ciągle wzrastającej ilości manganu w środowisku, negatywne skutki ekspozycji staną się w następnych latach bardziej widoczne. Wobec powyższego postuluje się więc podjęcie wysiłku na rzecz ograniczenia emisji związków manganu do atmosfery oraz prowadzenie dalszych badań mających na celu poszerzenie wiedzy, wyjaśnienie obecnie istniejących sprzeczności i rozwianie nasuwających się wątpliwości w tej dziedzinie.

PIŚMIENNICTWO

1. Zawadzki M., Wielkoszyński T., Januszewska L., Pawlas K., Tyrpień K.: Wpływ przewlekłej ekspozycji na mangan na aktywność enzymów antyoksydacyjnych związanych z glutationem w wątrobach szczurów. *Ann. Acad. Med. Silesien.* 2006;95:158–161
2. Sawicka J., Janich-Kilian A., Urbańczyk G.: *Tablice chemiczne.* Podkowa, Gdańsk 2001, ss. 85–86
3. Seńczuk W.: *Toksykologia współczesna.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005
4. Langauer-Lewowicka H.: Mangan — zagrożenia środowiskowe. *Med. Środow.* 2004;7(1):65–68

5. Calabrese V., Renis M., Calderone A., Russo A., Reale S., Barcellona M.L. i wsp.: Stress proteins and SH-groups in oxidant-induced cellular injury after chronic ethanol administration in rat. *Free Radic. Biol. Med.* 1998;24(7): 1159–1167
6. Augustyniak A., Skrzydlewska E.: Zdolność antyoksydacyjna w starzejącym się organizmie. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2004;58:194–201
7. Ledig M., Tholey G., Megias-Megias L., Kopp P., Wedler F.: Combined effects of ethanol and manganese on cultured neuronal and glia. *Neurochem. Res.* 1991;16(5):591–596
8. Aragon C.M., Rogan F., Amit Z.: Ethanol metabolism in rat brain homogenates by a catalase — H₂O₂ system. *Biochem. Pharmacol.* 1992;44:93–98
9. Bosch-Morell F., Martinez-Soriano F., Colell A., Fernandez-Checa J.C., Romero F.J.: Chronic ethanol feeding induces cellular antioxidants decrease and oxidative stress in rat peripheral nerves. Effect of S-adenosyl-L-methionine and N-acetyl-L-cysteine. *Free Radic. Biol. Chem.* 1998;25:365–368
10. Bielański A.: *Podstawy chemii nieorganicznej*. PWN, Warszawa 2002, ss. 919–932
11. Burgoa C.S.: Exposure to Manganese: Health Effects on the General Population, a Pilot Study In Central Mexico. *Environ Res. Sect.* 2001;85:90–104
12. Feldman R.G.: *Occupational and Environmental Neurotoxicology*. Lippencott-Raven, Philadelphia, New York 1999, ss. 168–188
13. Hundnell H.K.: Effects from environmental Mn exposures: A review of the evidence from non-occupational exposure studies. *Neurotoxicology* 1999;20:379–398
14. Takeda A.: Manganese action in brain function. *Brain Res. Rev.* 2003;41:79–87
15. Li Y., Huang T.T., Carlson E.J., Melov S., Ursell P.C., Olson J.L. i wsp.: Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase. *Nat. Genet.* 1995;11:376–381
16. Yamashita N., Hoshida S., Nishida M., Igarashi J., Taniguchi N., Tada M. i wsp.: Heat shock-induced manganese superoxide dismutase enhances the tolerance of cardiac myocytes to hypoxia-reoxygenation injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997;29:1805–1813
17. Brurok H., Ardenkjaer-Larsen J., Hansson G., Skarra S., Berg K., Karisson J.O.G. i wsp.: Manganese dipyriddyloxyl diphosphate: MRI contrast agent with antioxidative and cardioprotective properties? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999;254:768–772
18. Adler A.J., Barth R.H., Berlyne G.M.: Manganese inhibits superoxide dismutase activity. *Trace Elem. Med.* 1993;10(4):181–183
19. Horovitz C.T., Bondy S.C.: The effect of metal ions on free radical formation in lung and brain of rats. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 1994;8:167–171
20. Chen M.T., Sheu J.Y., Lin T.H.: Prospective effects of manganese against lipid peroxidation. *J. Toxicol. Environ. Health* 2000;61:569–577
21. Low W., Brawarnick N., Rahamimoff H.: The inhibitory effect of Mn²⁺ on the ATP-dependent Ca²⁺ pump in rat brain synaptic plasma membrane vesicles. *Biochem. Pharmacol.* 1991;42:1537–1543
22. Semana D., Heumann C., Guignard J.P.: Protection from hypoxemic renal dysfunction by verapamil and manganese in the rabbit. *Life Sci.* 1995;56:231–239
23. Janssens S., Perremans S., Geers R.: Mn concentration in organs of rats after implantation of battery cathode material. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 1995;31(3):224–227
24. Miller K., Caton J., Schafer D., Smith D.J., Finley J.W.: High dietary manganese lowers heart manganese in pigs fed a low-magnesium diet. *J. Nutr.* 2000;130:2032–2035
25. Agata N., Tanaka H., Shigenobu K.: Effect of Mn²⁺ on neonatal and adult rat heart: initial depression and late augmentation of contractile force. *Eur. J. Pharmacol.* 1992;222(2–3):223–226
26. Brurok H., Berg K., Sneen L., Grant D., Karlsson J.O., Jynge P.: Cardiac metal contents after infusion of manganese. An experimental evaluation in the isolated rat heart. *Invest. Radiol.* 1999;34:470–476
27. Cai L., Chu Y., Wilson S.E., Schlender K.K.: A metal-dependent form of protein phosphatase 2A. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 1995;208:274–279
28. Zawadzki M., Poręba R., Gać P.: Mechanizmy i skutki toksycznego oddziaływania ołowiu na układ krążenia. *Med. Pr.* 2006;57(6):543–549
29. Poręba R.: *Ocena funkcji śródbłonna naczyniowego u pracowników huty miedzi narażonych na działanie ołowiu [rozprawa doktorska]*. Akademia Medyczna, Wrocław 2004
30. Evans D.H., Weingarten K.: The effect of cadmium and other metals on vascular smooth muscle of the dogfish shark. *Squalus Acanthias*. *Toxicology* 1990;61:275–281
31. Vig P.J., Ravi K., Nath R.: Interaction of metals with brain calmodulin purified from normal and cadmium exposed rats. *Drug Chem. Toxicol.* 1991;14:207–218
32. Yamamoto C., Kaji T., Sakamoto M., Kozuka H.: Effects of cadmium on the release of tissue plasminogen activator inhibitor type 1 from cultured human vascular smooth muscle cells and fibroblasts. *Toxicology* 1996;106: 179–185
33. Fujiwara Y., Kaji T.: Zinc potentiates the stimulation by Basic and acidic fibroblast growth factors on the proliferation of cultured vascular smooth muscle cells. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1997;97:95–106
34. Day B., Fridovich I., Crapo J.: Manganic porphyrins possess catalase activity and protect endothelial cells against hydrogen peroxide-mediated injury. *Arch. Biochem. Biophys.* 1997;347:256–262
35. Knight J.A., Searles D.A.: The effects of various antioxidants on lipid peroxidation in stored whole blood. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1994;24:294–301
36. Hernandez M.L., Martinez M.J., Chico Y., Fernandez de Marticorena I., Lacort M., Ochoa B.: Divalent me-

- tal ions as modulators of rat liver microsomal cholesterol esterase. *Rev. Esp. Fisiol.* 1993;49(2):107–113
37. Tampo Y., Yonaha M.: Antioxidant mechanism of Mn(II) in phospholipids peroxidation. *Free Radic. Biol. Med.* 1993;13:115–120
38. Chisolm G.M., Steinberg D.: The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic. Biol. Med.* 2000;28:1815–1826
39. Steinbrecher U.P., Parthasarathy S., Leake D.S., Witztum J.L., Steinberg D.: Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984;81(12):3883–3887
40. Aviram M., Rosenblat M.: Phospholipase A2 and phospholipase D are involved in macrophage NADPH oxidase-mediated oxidation of low density lipoprotein. *Isr. J. Med. Sci.* 1996;32:749–756
41. Skoczyńska A., Poręba R., Barancewicz-Łosek M., Andrzejak R., Nowak-Martynowicz H., Turczyn B. i wsp.: Immunoglobuliny przeciw podwójnej nici DNA — nowe ogniwo w patogenezie miażdżycy. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2001;10(2):127–132
42. Kobert R.: Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1883;16:361–392
43. Šarić M., Piasek M., Blanka M.: Ołów i mangan a układ krążenia — badania doświadczalne, wpływ warunków pracy i środowiska. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2001;10(2):168–173
44. Powis D.A., O'Brien K.J., Harrison S.M., Jarvie P.E., Dunkley P.R.: Mn 2+ can substitute Ca 2+ in causing catecholamine secretion but not for increasing tyrosine hydroxylase phosphorylation in bovine adrenal chromaffin cells. *Cell Calcium* 1996;19(5):419–429
45. Vaziri N.D., Liang K., Ding Y.: Increased nitric oxide inactivation by reactive oxygen species in lead-induced hypertension. *Kidney Int.* 1999;56:1492–1495
46. Tschudi M.R., Mesaros S., Luscher T.F., Maliński T.: Direct in situ measurement of nitric oxide in mesenteric resistance arteries. Increased decomposition by superoxide in hypertension. *Hypertension* 1996;27:32–35
47. Channon K.M., Qian H.S., George S.E.: Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury: insights from experimental gene therapy. *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:1873–1881
48. Opie L.H.: Angiotensin converting enzyme inhibitors: the advance continues. Wyd. 3. Wiley-Liss, New York 1999, ss. 17–19