Дата публикации: 01.12.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_04_3
УДК 612.1

Publication date: 01.12.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_04_3
UDC 612.1

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ МАРГАНЦА НА ГЕПАТОЦИТЫ И ЭРИТРОЦИТЫ БЕЛЫХ КРЫС

Н.Н. Ахраменко[1], О.А. Романовская[2], Д.А. Павлова[1], Е.Н. Сазонова[1]
[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Хабаровск, Россия
[2]Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая станция переливания крови», г. Хабаровск, Россия

Аннотация. Проведено исследование влияния длительного перорального потребления избытка Mn на состояние гепатоцитов и эритроцитов белых крыс. Белые крысы-самцы Вистар с 30 по 60 сутки жизни в виде единственного источника жидкости получали водный раствор сульфата марганца в концентрациях 600 мг/л (группа 1) и 2000 мг/л (группа 2). Контрольные животные получали воду стандартного состава. Избыточное потребление Mn не вызывало изменений массы тела и массы жизненно важных органов животных. В ядрах гепатоцитов крыс групп 1 и 2 было выявлено достоверное возрастание количества ядрышек. При анализе крови животных группы 2 было зарегистрировано достоверное снижение количества эритроцитов и количества гемоглобина. У животных групп 1 и 2 наблюдалось повышение стойкости эритроцитарных мембран к кислотному гемолизу.
Ключевые слова: марганец, гепатоциты, эритроциты, белые крысы.

EFFECT OF EXCESSIVE MANGANESE INTAKE ON HEPATOCYTES AND RED BLOOD CELLS OF WHITE RATS

N.N. Akhramenko[1], O.A. Romanovskaya[2], D.A. Pavlova[1], E.N. Sazonova[1]
[1]Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
[2]Regional Blood Donor Center, Khabarovsk, Russia

Annotation. The effect of prolonged excessive Mn intake on hepatocytes and red blood cells of white rats was studied. White male Wistar rats from 30 to 60 days of life received an aqueous solution of manganese sulfate in concentrations of 600 mg/l (group 1) and 2000 mg/l (group 2) as a single source of liquid. Control animals received water of standard composition. Excessive Mn intake did not cause changes in body weight and the mass of vital organs of animals. A significant increase in the number of nucleoli was found in the nuclei of hepatocytes of rats of groups 1 and 2. When analyzing the blood of group 2 animals, a significant decrease in the number of red blood cells and the amount of hemoglobin was recorded. In animals of groups 1 and 2, an increase in the resistance of red blood cell membranes to acid hemolysis was observed.
Keywords: manganese, hepatocytes, red blood cells, white rats.

Введение. Марганец (Mn) – один из эссенциальных микроэлементов для организма, обладающий узким терапевтическим диапазоном. Mn входит в состав некоторых ферментов, включая SOD2 – митохондриальную супероксиддисмутазу [1]. Было показано, что дополнительный прием Mn увеличивает активность SOD2 в лимфоцитах человека [2]. Таким образом, Mn имеет важное значение в редокс-статусе клетки, являясь участником преобразования супероксид-анион радикала в перекись водорода.

В избыточном количестве Mn может выступать в роли прооксиданта, вызывая окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию [3]. Проявляя прооксидантное действие, Mn снижает мембранный потенциал митохондрий, вызывает высвобождение цитохрома из митохондрий, что запускает апоптический путь клетки [4]. Этот эффект избытка Mn хорошо известен

для клеток нервной системы человека. Интоксикация Mn вызывает паркинсонизм [5]. Вместе с тем, возможно возникновение и других патологических проявлений при избыточном потреблении Mn.

Территория Дальнего Востока характеризуется избыточным содержанием Mn в природных средах. В пресных водах Дальнего Востока содержание Mn составляет около 0,219 мг/л, при норме – не более 0,1 мг/л воды [6]. Поступающий в организм per os Mn попадает в кровоток из тонкого кишечника и накапливается в печени [7]. По-видимому, именно популяции клеток крови и гепатоциты являются клетками, подвергающимися наибольшему воздействию избытка Mn.

Цель работы – экспериментальное исследование состояния эритроцитов и клеток печени при длительном пероральном поступлении избытка Mn.

Методы и организация исследования. В эксперименте использованы крысы-самцы Wistar. Животных содержали в условиях вивария (естественное освещение, температура воздуха 20-22^{o}C, стандартный гранулированный корм, доступ к пище и воде ad libitum). Стандартный гранулированный корм для грызунов содержит около 0,27 мг Mn в суточной порции [8].

Для стандартизации микроэлементного состава воды на всем протяжении эксперимента использовали бутилированную питьевую воду установленного состава. Такую бутилированную питьевую воду получали животные группы «Контроль». Животные подопытных групп в качестве единственного источника жидкости получали такую же воду с добавкой сульфата марганца. Подопытная группа № 1 получала раствор, содержащий 600 мг/л сульфата марганца, при этом расчетное количество потребления сульфата марганца составляет около 15 мг/кг/сут. Подопытная группа № 2 получала раствор, содержащий 2000 мг/л сульфата марганца, при этом расчетное количество потребления сульфата марганца составляет около 50 мг/кг/сут. ЛД50 сульфата марганца для белых крыс составляет около 2150 мг/кг [9]. Также следует учесть, что всасывание Mn у крыс в кишечнике составляет около 3-4% потребленной дозы [10]. Таким образом, используемые дозировки являлись субтоксическими. Длительность потребления воды с избытком Mn составила 30 суток: с возраста 1 месяца до возраста 2 месяца.

Выведение животных из эксперимента проводили в возрасте 60 суток декапитацией под неглубоким наркозом парами хлороформа. При декапитации забирали кровь для анализа.

Количество эритроцитов в цельной крови исследовали классическим методом – путем микроскопирования в камере Горяева. Содержание гемоглобина в цельной крови определяли калориметрическим методом с помощью гемометра Сали. Также оценивали стойкость эритроцитарных мембран методом кислотных эритрограмм [11]. В качестве гемолитика использовали 0,004N раствор соляной кислоты. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре ПЭ-5400УФ при длине волны 670 нм.

После эвтаназии животных проводили забор и гравиметрию жизненно важных органов (сердце, печень, почки, селезенка). Осуществляли гистологическое исследование ткани печени. Для этого орган после взвешивания препарировали. Фрагмент левой боковой доли печени [12] фиксировали в забуференном 10% формалине и подвергали классической гистологической обработке с заливкой в парафин. Для исследования нуклео-нуклеолярного аппарата гепатоцитов срезы ткани печени окрашивали азотнокислым серебром по методике Мамаева Н.Н. (1989), Коржевского Д.Э. (1992) и Гилярова А.В. (2010), приспособленной для нашей лаборатории. Исследование морфометрических показателей нуклео-нуклеолярного аппарата гепатоцитов проводили на анализаторе изображения «МЕКОС-Ц». Использовали объектив 100х, окуляры 10х. Производили измерение площади ядра, среднего количества ядрышек на ядро и средней суммарной площади ядрышек на ядро. Подсчет производился в не менее чем 50 клеток на животное.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0. После анализа выборок на нормальность распределения рассчитывали средний арифметический показатель, ошибку среднего арифметического показателя. Анализ статистической достоверности отличия групп осуществляли по Т-критерию Стьюдента. Отличия считали достоверными при $p<0,05$. Каждая группа имела равночисленный состав, по 12 особей в каждой. Общее количество исследованных животных – 36.

Результаты исследования и их обсуждение. 30-суточный пероральный прием белыми крысами-самцами избыточных количеств Mn не оказал влияния на показатели массы тела и внутренних органов. Все исследуемые гравиметрические показатели в группах № 1 и № 2 не имели достоверных отличий от контрольных параметров (табл. 1).

Таблица 1

Гравиметрические показатели белых крыс-самцов исследуемых групп

	Контроль	Группа № 1	Группа № 2
Масса тела, г	163,18±6,67	154,17±6,36	155,0±5,20
Масса печени, г	4,540±0,161	4,302±0,156	4,275±0,137
Масса селезенки, г	0,500±0,027	0,490±0,015	0,452±0,018
Масса почки, г	1,148±0,039	1,102±0,050	1,084±0,026
Масса сердца, г	0,500±0,014	0,490±0,020	0,483±0,015

Следовательно, воздействие исследуемых дозировок сульфата марганца не вызывало общетоксического влияния на организм подопытных животных.

Обзорное гистологическое исследование печени не выявило каких-либо изменений структуры органа. При анализе морфометрических параметров ядра (размеров ядер и ядрышек) гепатоцитов также не было зарегистрировано изменений показателей. Однако при подсчете количества ядрышек в ядрах гепатоцитов было обнаружено достоверное увеличение этого показателя у животных группы № 1 на 15,5%, а в группе № 2 – на 30,6% (табл. 2).

Таблица 2

Морфометрические показатели ядер гепатоцитов белых крыс-самцов исследованных групп

Показатели	Контроль	Группа № 1	Группа № 2
Средняя площадь ядра, мкм^2	24,32±0,65	23,31±1,02 $p_к$=0,48	25,69±0,8 $p_к$=0,24
Средняя суммарная площадь ядрышек, мкм^2	3,61±0,27	3,2±0,11 $p_к$=0,12	3,56±0,15 $p_к$=0,85
Среднее количество ядрышек в ядре	2,32±0,13	2,68±0,04* $p_к$=0,0067	3,03±0,09* $p_к$=0,000316

Примечание: * – $p<0,05$ по отношению к группе «Контроль»

Поступивший через желудочно-кишечный тракт Mn преимущественно накапливается в печени [7]. Гепатобилиарная система является основным путем элиминации Mn из организма [13]. О способности Mn накапливаться в ядрах клеток печени крыс свидетельствуют исследования Nishida M. и соавт. (1992) [14]. В литературе описано повреждающее влияние избытка Mn на печень экспериментальных животных. Ежедневное 30-суточное пероральное употребление хлорида марганца в дозе 50 мг/кг приводило к повышению уровня всех фракций билирубина, сывороточных аминотрансфераз и щелочной фосфатазы на фоне снижения

сывороточного альбумина у белых крыс [15]. О гепатотоксичности Mn также сообщали Priyanka Dhanraj и соавт. (2020). Они указывали на то, что избыточное поступление Mn с водой приводило у лабораторных крыс к отеку гепатоцитов, увеличению количества двухъядерных гепатоцитов. Ультраструктурно выявляли отек митохондрий и повреждение митохондриальных мембран гепатоцитов.

Полученные нами результаты свидетельствуют о влиянии избытка Mn на нуклеолярный аппарат гепатоцитов. Увеличение количества ядрышек в ядрах гепатоцитов может быть следствием возрастания белок-синтетической активности клеток. Кроме того, увеличение количества ядрышек наблюдается при полиплоидизации гепатоцитов [16].

Прием 15 мг/кг сульфата марганца в сутки (группа № 1) не индуцировал достоверных изменений показателей количества эритроцитов и количества гемоглобина в крови животных. При увеличении дозировки сульфата марганца до 50 мг/кг (группа № 2) мы выявили достоверное снижение количества эритроцитов в крови животных на 30,9% (рис. 1) и уменьшение количества гемоглобина на 22,4% (рис. 2). Таким образом, проведенные нами исследования выявили существенное снижение количества эритроцитов у белых крыс-самцов, получивших 50 мг/кг сульфата марганца в течение 30 суток. Следует отметить, что в аналогичной экспериментальной модели Никитяевой Э.В. не было зарегистрировано изменения количества эритроцитов в крови белых крыс, получавших в течение 28 суток значительно большее количество сульфата марганца – около 1400 мг/кг. Возможно, причина различия результатов исследования в том, что исследователи использовали в эксперименте самок белых крыс [9].

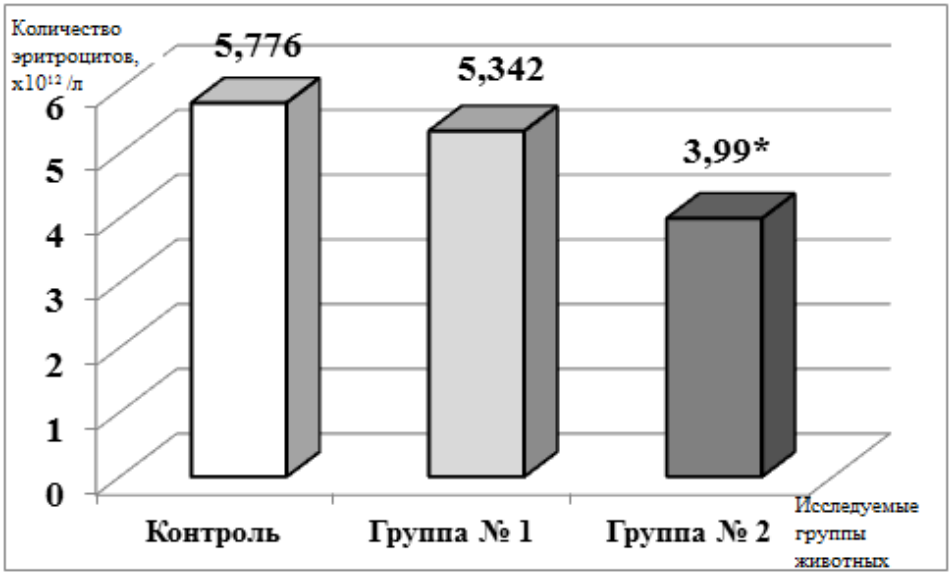


Рис. 1. Влияние перорального приема избытка марганца на количество эритроцитов ($x10^{12}$ /л) в крови животных исследуемых групп

Примечание: * – $p<0,05$ по отношению к контролю

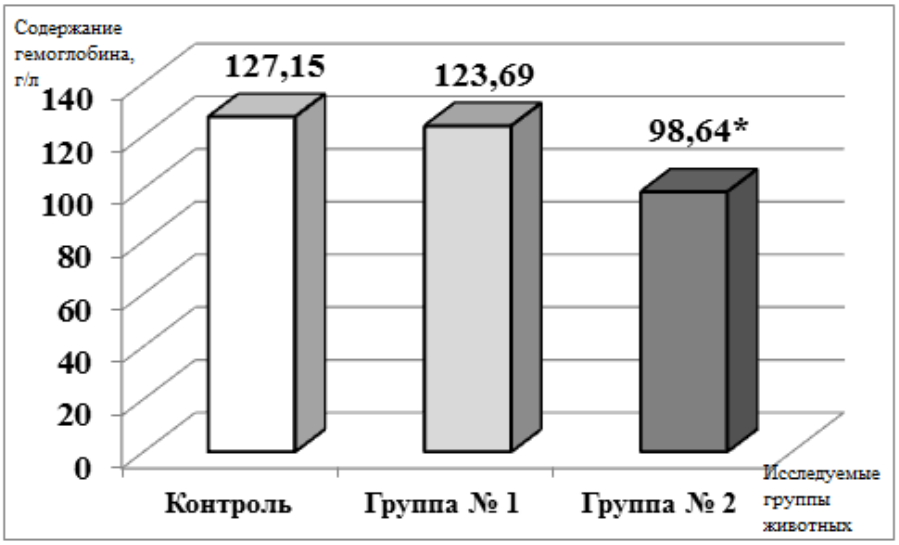


Рис. 2. Влияние перорального приема избытка марганца на содержание гемоглобина (г/л) в крови животных исследуемых групп.
Примечание: * – p<0,05 по отношению к контролю

Выраженная эритропения и гипогемоглобинемия в группе № 2 определяют состояние хронической гипоксии животных, получавших сульфат марганца в количестве 50 мг/кг/сут. Хроническая гипоксия сопровождается повышением продукции эритропоэтина компетентными клетками. Эритропоэтин оказывает стимулирующее влияние на регенераторные процессы в печени [17]. Таким образом, индуцированное гипоксией усиление продукции эритропоэтина может обусловить увеличение количества ядрышек в гепатоцитах.

При анализе состояния эритроцитов у животных исследуемых групп в тесте кислотных эритрограмм было выявлено увеличение стойкости эритроцитарных мембран к кислотному гемолизу у животных экспериментальных групп (табл. 3). У белых крыс группы № 1 было зарегистрировано достоверное увеличение длительности гемолиза под действием гемолитика на 18,8%. У животных группы № 2 наблюдали достоверное увеличение длительности гемолиза на 39,4% и сдвиг времени 50% гемолиза.

Таблица 3

Показатели стойкости эритроцитарных мембран исследуемых групп к кислотному гемолизу

Показатели	Контроль	Группа № 1	Группа № 2
Начало гемолиза, с	84,55±3,05	82,50±2,26 $p_к$=0,59	82,50±2,92 $p_к$=0,63
Окончание гемолиза, с	181,36±5,14	197,50±4,06* $p_к$=0,02	217,50±5,69* $p_к$=0,00027
Длительность гемолиза, с	96,82±3,11	115,00±4,26* $p_к$=0,003	135,00±5,22* $p_к$=0,000004
Время 50% гемолиза, с	132,95±3,93	140,00±2,50* $p_к$=0,14	150,00±3,69* $p_к$=0,0047

Примечание: * – p<0,05 по отношению к группе «Контроль»

Известно, что хроническое воздействие избытка Mn может обусловить уменьшение абсорбции и метаболизма железа и, как следствие, развитие железодефицитного состояния, снижение уровня гемоглобина и усиление раздражения красного ростка костно-мозгового кроветворения [18], что может приводить к возрастанию фракции молодых эритроцитов. Кроме того, Mn уменьшает гемолиз эритроцитов, индуцированный прооксидантами [19].

Заключение. В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что воздействие субтоксического избытка сульфата марганца на организм при пероральном введении не вызывает выраженного токсического влияния, но может обусловить развитие анемии, что в свою очередь способно значительно ухудшить деятельность физиологической системы поддержания газового гомеостаза организма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manganese superoxide dismutase (SOD2): is there a center in the universe of mitochondrial redox signaling? / Zou X., Ratti B. A., O'Brien J. G. [et al] // J Bioenerg Biomembr. – 2017. – № 49(4). – P. 325-333. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov /28616679 (дата обращения: 24.06.2023).
2. Davis, C. D. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women / C. D. Davis, J. L. Greger // Am J Clin Nutr. – 1992. – № 55(3). – P. 747-752. DOI: 10.1093/ajcn/55-.3.747.
3. An analysis of the effects of Mn2+ on oxidative phosphorylation in liver, brain, and heart mitochondria using state 3 oxidation rate assays / Gunter T.E., Gerstner B., Lester T. [et al] // Toxicol Appl Pharmacol. – 2010. – № 249(1). – P. 65-75. DOI: 10.1016/j.taap.2010.08.018.
4. Manganese induces mitochondrial dynamics impairment and apoptotic cell death: a study in human Gli36 cells / Alaimo A., Gorojod R.M., Miglietta E.A. [et al] // Neurosci Lett. – 2013. – № 554. – P. 76-81. DOI: 10.1016/j.neulet. 2013.08.061.
5. New Insights on the Role of Manganese in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease / Martins A. C. Jr, Morcillo P., Ijomone O. M. [et al] // Int J Environ Res Public Health.. – 2019. – № 16(19). – P. 3546. DOI: 10.3390/ijerph16193546.
6. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Хабаровского края». URL:http://gov.khabkrai.ru/invest2.nsf/ecology_ru /462731C72BC5AA8DCA2579B0008040FA?OpenDocument (дата обращения 21.02.2021).
7. Subramanian, K. S. Graphite furnace atomic absorption spectrometry with nitric acid deproteinization for determination of manganese in human plasma / K. S. Subramanian, J. C. Meranger // Anal Chem. – 1985. – № 57(13) – P. 2478-2481. DOI: 10.1021/ac00290a012.
8. Взаимовлияния микроэлементов в крови лабораторных животных при нормальном и избыточном пищевом потреблении / Ревякин А. О., Каркищенко Н. Н., Шустов Е. Б. [и др.]// БИОМЕДИЦИНА. – 2014. – № 1(1). – P. 61-66. URL: https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/ 304 (дата обращения 21.06.2023).
9. Никитяева, Э. В. Воздействие Mn на биохимические и морфологические показатели крови крыс линии Wistar / Э. В. Никитяева // Шаг в науку. – 2022. – № 3. – С. 20-22.
10. Королев, А. А. Оценка токсичности марганца и железа при раздельном и совместном поступлении в организм / А. А. Королев, О. А. Моденова // Гигиена и санитария. – 1991. – № 11. – С. 15-17.
11. Леонова, В. Г. Анализ эритроцитарных популяций в онтогенезе человека: монография / В. Г. Леонова; отв. ред. Ж.Ж. Рапопорт; Академия наук [АН] СССР. Сибирское отделение [СО]. Институт биофизики. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение [СО], 1987. – 240 с.
12. Зиматкин, С. М. Сравнительная анатомия печени и желчевыводящих путей человека и крысы / С. М. Зиматкин, Н. И. Марковец // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 18-23.
13. Klaassen, C. D. Biliary excretion of metals / C. D. Klaassen. // Drug Metab Rev. – 1976. – № 5(2). – P. 165-196. URL: https://pubmed. ncbi.nlm.nih.gov/802467/ (дата обращения 24.06.2023).

14. A binding profile of manganese to the nucleus of rat liver cells, and manganese-induced aberrations in thyroid hormone content and RNA synthesis in the nucleus / Nishida M., Ogata K., Sakurai H. [et al] // Biochem Int. National Library of Medicine. – 1992. – № 27(2). – P. 209-219. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1380236/ (дата обращения 24.06.2023).
15. Ismail, H. T. H. Hematobiochemical Disturbances and Oxidative Stress After Subacute Manganese Chloride Exposure and Potential Protective Effects of Ebselen in Rats / H. T. H. Ismail // Biol Trace Elem Res. National Library of Medicine. – 2019. – № 187(2). – P. 452-463. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29858966/#full-view-affiliation-1 (дата обращения: 24.06.2023).
16. Штейн, Г. И. Изменение морфометрических параметров окрашенных серебром ядрышек гепатоцитов крыс при циррозе печени и в процессе ее реабилитации / Г. И. Штейн, М. В. Кудрявцева, Б. Н. Кудрявцев / Цитология. – 1999. – Т. 41. – № 7. – С. 574-579.
17. Co-administration of erythropoietin and iron complex improves late-phase liver regeneration. BMB Rep / Kim J.Y., Choi D., Kim J. [et al] // National Library of Medicine. – 2020. – № 53(3). – P. 148-153. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401982/ (дата обращения 29.06.2023).
18. Мазунина, Д. Л. Негативные эффекты марганца при хроническом поступлении в организм с питьевой водой / Д. Л. Мазунина // Экология человека. – 2015. – № 3. – С. 25-31.
19. Hamada, T. Vitamin E, catalase, manganous or cobaltous ions and dithiothreitol protect against Tween 20-induced hemolysis of vitamin E-deficient chick and kid erythrocytes / T. Hamada, K. Hodatne, E. Nakayama // Experientia. National Library of Medicine. – 1984. – № 40(3) – P. 258-259. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6698183/ (дата обращения 21.06.2023).

REFERENCES

1. Zou X., Ratti B.A., O'Brien J.G., Lautenschlager S.O., Gius D.R., Bonini M.G., Zhu Y. Manganese superoxide dismutase (SOD2): is there a center in the universe of mitochondrial redox signaling? *J Bioenerg Biomembr*, 2017, no. 49(4), pp. 325-333. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28616679 (accessed 24.06.2023).
2. Davis C.D., Greger J.L. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *Am J Clin Nutr*, 1992, no. 55(3), pp. 747-752. DOI: 10.1093/ajcn/55.3.747.
3. Gunter T.E., Gerstner B., Lester T., Wojtovich A.P., Malecki J., Swarts S.G., Brookes P.S., Gavin C.E., Gunter K.K. An analysis of the effects of Mn2+ on oxidative phosphorylation in liver, brain, and heart mitochondria using state 3 oxidation rate assays. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, no. 249(1), pp.65-75. DOI: 10.1016/j.taap.2010.08.018.
4. Alaimo A., Gorojod R.M., Miglietta E.A., Villarreal A., Ramos A.J., Kotler M.L. Manganese induces mitochondrial dynamics impairment and apoptotic cell death: a study in human Gli36 cells. *Neurosci Lett*, 2013, no. 554, pp. 76-81. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.08.061.
5. Martins A.C. Jr, Morcillo P., Ijomone O.M., Venkataramani V., Harrison F.E., Lee E., Bowman A.B., Aschner M. New Insights on the Role of Manganese in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. Int J Environ Res Public Health. 2019, no. 16(19), p. 3546. DOI: 10.3390/ijerph16193546.
6. State Report "On the state and environmental protection of the Khabarovsk Territory" Available at: http://gov.khabkrai.ru/invest2.nsf/ecology_ru/462731C72BC5AA8DCA2579B0008040FA?OpenDocument (accesssed 21.02.2021) (in Russ.)
7. Subramanian K.S., Meranger J.C. Graphite furnace atomic absorption spectrometry with nitric acid deproteinization for determination of manganese in human plasma. *Anal Chem*, 1985, no. 57(13), pp. 2478-2481. DOI: 10.1021/ac00290a012.
8. Revyakin A.O., Karkishchenko N.N., Shustov E.B., Karkishchenko V.N., Ksenofontov D.A. Interferences of microcells in blood of laboratory animals at normal and excess food consumption. *Scientific Journal Biomed*, 2014, no. 1(1), pp. 61-66. Available at: https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/304 (accessed 21.06.2023). (in Russ.)
9. Nikityaeva E.V. The effect of Mn on biochemical and morphological blood parameters of Wistar rats. *Shag v nauku (Step into science)*, 2022, no. 3, pp. 20-22. (in Russ.)
10. Korolev A.A., Modenova O.A. Assessment of of manganese and iron toxicity in separate and joint ingestion. *Hygiene and Sanitation*, 1991, no. 11, pp. 15-17. (in Russ.)
11. Leonova V.G. Analysis of red blood cell populations in human ontogenesis: monograph. ed. by Zh.Zh. Rapoport. Academy of Sciences of the USSR. Siberian Branch. Institute of Biophysics. Novosibirsk: Nauka. Siberian Branch, 1987. 240 p. (in Russ.)
12. Zimatkin S.M., Markovets N.I. Comparative anatomy of the liver and bile ducts of humans and

rats. *Vitebsk Medical Journal,* 2016, vol. 15, no 3, pp. 18-23. (in Russ.)
13. Klaassen C.D. Biliary excretion of metals. *Drug Metab Rev*,1976, no. 5(2), pp. 165-196. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/802467/ (date of application 24.06.2023).
14. Nishida M., Ogata K., Sakurai H., Morimoto A., Yamashita K., Kawada J. A binding profile of manganese to the nucleus of rat liver cells, and manganese-induced aberrations in thyroid hormone content and RNA synthesis in the nucleus. Biochem Int, 1992, no. 27(2), pp. 209-219. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1380236/ (accessed 24.06.2023).
15. Ismail H.T.H. Hematobiochemical Disturbances and Oxidative Stress After Subacute Manganese Chloride Exposure and Potential Protective Effects of Ebselen in Rats. *Biol Trace Elem Res*, 2019, no. 187(2), pp. 452-463. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29858966/#full-view-affiliation-1 (accessed 24.06.2023).
16. Stein G.I. Kudryavtseva M.V., Kudryavtsev B.N. Changes in morphometric parameters of silver-stained nucleoli of rat hepatocytes in liver cirrhosis and in the process of its rehabilitation. Cytology, 1999, vol. 41, no. 7, pp. 574-579. (in Russ.)
17. Kim, J.Y. Choi D., Kim J., Kim Y.M., Lim H., Sung J.M., Lee M.K., Choung Y.J., Chang J.H., Jeong M.A. Co-administration of erythropoietin and iron complex improves late-phase liver regeneration. *BMB Rep*, 2020, no. 53(3), pp. 148-153. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401982/ (accessed 29.06.2023).
18. Mazunina D.L. Manganese negative effects in body chronic intake with drinking water. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*, 2015, no. 3, pp. 25-31. (in Russ.)
19. Hamada T., Hodate K., Nakayama E. Vitamin E, catalase, manganous or cobaltous ions and dithiothreitol protect against Tween 20-induced hemolysis of vitamin E-deficient chick and kid erythrocytes. *Experientia*, 1984, no. 40(3), pp. 258-259. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6698183/ (accessed 21.06.2023).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Надежда Николаевна Ахраменко – аспирант, ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, Хабаровск, e-mail: nadezhdaahramenko@yandex.ru.
Оксана Анатольевна Романовская – врач клинической лабораторной диагностики, КГБУЗ «Краевая станция переливания крови», Хабаровск, e-mail: oksrom1402@gmail.com.
Дарья Андреевна Павлова – студент, ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, Хабаровск, e-mail: shcheggi@yandex.ru.
Елена Николаевна Сазонова – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и международной деятельности, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, Хабаровск, e-mail: sazen@mail.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Nadezhda Nikolaevna Akhramenko – Post-Graduate Student, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, e-mail: nadezhdaahramenko@yandex.ru.
Oksana Anatol'evna Romanovskaya – Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Regional Blood Donor Center, Khabarovsk, e-mail: oksrom1402@gmail.com.
Daria Andreevna Pavlova – Student, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, e-mail: shcheggi@yandex.ru.
Elena Nikolaevna Sazonova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector in Scientific and International Activity, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, e-mail: sazen@mail.ru.

Для цитирования: Влияние избыточного потребления марганца на гепатоциты и эритроциты белых крыс / Н. Н. Ахраменко, О. А. Романовская, Д. А. Павлова, Е. Н. Сазонова // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7. – № 4. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_04_3

For citation: Akhramenko N.N., Romanovskaya O.A., Pavlova D.A., Sazonova E.N. Effect of excessive manganese intake on hepatocytes and red blood cells of white rats. *Modern Issues of Biomedicine*, 2023, vol. 7, no. 4. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_04_3