

УДК 591.5:616.831-004.1+615.9

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-4\(50\)-2471-2482](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-4(50)-2471-2482)

Родинський Роман Олександрович здобувач вищої освіти медичного факультету, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, тел.: (097) 581-10-14, <https://orcid.org/0000-0002-2292-6977>

Земляний Олександр Анатолійович доцент, кандидат біологічних наук, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, тел.: (099) 449-36-86, <https://orcid.org/0000-0002-8604-5642>

НЕЙРОТОКСИЧНІСТЬ МАРГАНЦЮ (Mn): ТВАРИННІ МОДЕЛІ ВИНИКНЕННЯ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Анотація. Вивчення нейротоксичності марганцю (Mn) на тваринних моделях є дуже важливим для розуміння його ролі в індукуванні паркінсонізму та потенційного внеску в патологію хвороби Паркінсона (ХП), особливо в контексті хронічного впливу.

Таким чином, марганець є важливим мікроелементом для підтримання життєдіяльності тваринного організму (входить до складу металоферментів; бере участь у метаболізмі вуглеводів, ліпідів і білків; впливає на синтез нейромедіаторів; впливає на активацію протромбіну тощо), але хронічний вплив підвищених його концентраційних рівнів через джерела довкілля (наприклад, через забруднену воду, повітря), або ж посередництвом умов професійної діяльності (наприклад, гірничі роботи, зварювання) - пов'язаний із високим рівнем імовірності виникнення манганізм, синдрому паркінсонізму з руховими симптомами, такими як тремор, ригідність і брадикінезія.

Хоча манганізм і ХП відрізняються за невропатологією (манганізм насамперед вражає *globus pallidus*, у той час як ХП передбачає дегенерацію дофамінергічних нейронів у *substantia nigra pars compacta*), дані, що з'являються, свідчать про те, що хронічний вплив Mn на низькому рівні може поглиблювати ризик ХП або імітувати його ознаки через загальні механізми, такі як окислювальний стрес, дисфункцію мітохондрій і нейрозапалення/нейродегенерацію.

А в умовах остаточної невизначеності науковим співтовариством причин виникнення ХП як такової (лише прийнято за них вважати взаємодію генетичних факторів та чинників навколишнього середовища) тваринні моделі піддані умовам високої концентрації марганцю забезпечують контрольовану основу для вивчення цих механізмів, встановлення залежності відповідності реакції на певні дози і оцінки трансляційної значущості для здоров'я людини. А отже становлять велику цінність для формування

розуміння в науковому співтоваристві, щодо можливих способів лікування/профілактики та причин формування хвороби Паркінсона - другого за поширеністю нейродегенеративного захворювання після хвороби Альцгеймера, яке до того ж характеризується значними ураженнями організму хворого та стрімко зростаючою поширеністю, зумовленою демографічними зрушеннями і збільшенням тривалості життя.

Ключові слова: нейротоксичність марганцю, тваринні моделі, хвороба Паркінсона, марганець (Mn), окислювальний стрес, нейродегенерація, трансляційна значущість

Rodynskyi Roman Oleksandrovyh student of the Faculty of Medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, tel.: (097) 581-10-14, <https://orcid.org/0000-0002-2292-6977>

Zemlianyi Oleksandr Anatoliyovych Associate Professor, Candidate of Biological Sciences, Dnipro State Medical University, Dnipro, tel.: (099) 449-36-86, <https://orcid.org/0000-0002-8604-5642>

MANGANESE (MN) NEUROTOXICITY: ANIMAL MODELS OF PARKINSON'S DISEASE PROGRESSION

Abstract. The study of manganese (Mn) neurotoxicity in animal models is very important for understanding its role in inducing parkinsonism and its potential contribution to Parkinson's disease (PD) pathology, especially in the context of chronic exposure.

In summary, manganese is an important trace element for the maintenance of animal body functions (constituent of metalloenzymes; involved in the metabolism of carbohydrates, lipids, and proteins; influences the synthesis of neurotransmitters; influences prothrombin activation, etc.), but chronic exposure to elevated concentration levels of manganese via environmental sources (e.g., through contaminated water, air), or through occupational settings (e.g., mining, welding), is associated with a high probability of occurrence

Although manganism and CP differ in neuropathology (manganism primarily affects the globus pallidus, whereas CP involves degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta), emerging evidence suggests that chronic low-level Mn exposure may exacerbate CP risk or mimic its features through common mechanisms such as oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation/neurodegeneration.

And in the face of the scientific community's ultimate uncertainty about the causes of XP per se (only accepted as the interaction of genetic and environmental factors), animal models exposed to conditions of high manganese concentration provide a controlled basis for studying these mechanisms, establishing dose-

response relationships, and assessing translational relevance to human health. Consequently, they are of great value for building understanding in the scientific community regarding possible treatment/prevention options and causes of Parkinson's disease - the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease, which is also characterized by significant damage to the patient's organism and rapidly increasing prevalence due to demographic shifts and increasing life expectancy.

Keywords: Manganese neurotoxicity, animal models, Parkinson's disease, manganese (Mn), oxidative stress, neurodegeneration, translational relevance

Постановка проблеми. Хвороба Паркінсона (ХП) - це повільно прогресуюче нейродегенеративне захворювання, що характеризується дегенерацією дофамінергічних нейронів *substantia nigra pars compacta*, яка спричиняє такі рухові симптоми, як тремор, ригідність і брадикінезія [1-3]. Будучи другим за поширеністю нейродегенеративним захворюванням після хвороби Альцгеймера, ХП, особливо враховуючи старіння земної популяції, становить значну загрозу, разом із цим викликаючи великий дослідницький інтерес. На цю хворобу страждає близько 1% населення планети у віці старше 60 років, а серед людей старше 80 років поширеність захворювання зростає до 4%: в США кількість хворих сягає 1 мільйона осіб [4], в Європі загально – 1,2-1,5 млн. осіб [5], а у Китаї на ХП хворіє 2,7 млн. осіб [6]. Населення України також схильне до цього захворювання: оцінки показують, що приблизно 134-154 осіб на 100 тис. населення мають ХП, що відповідає 120–160 тис. осіб в Україні (з яких, між іншим, що цікаво, чоловіки складають 73%, що майже у 3 рази більше, ніж жінки – 27%) [7]. Отже, зростаюча поширеність цього захворювання, зумовлена демографічними зрушеннями і збільшенням тривалості життя, наголошує на нагальній необхідності в поліпшенні розуміння і лікування цього захворювання [8], причини розвитку якого остаточно не визначені науковим співтовариством, проте якими прийнято вважати взаємодію генетичних факторів та чинників навколишнього середовища [9]. Одним із таких елементів довкілля, що викликають значний інтерес, є марганець (або Манган, Mn) - метал, який необхідний для численних фізіологічних процесів, але може бути шкідливим за підвищених рівнів [10, 11]. Ще більшої актуальності цій теорії надає те, що цей мікроелемент природного походження, який повсюдно трапляється в земній корі, посідає 12-те місце серед найпоширеніших елементів у земній корі із середньою концентрацією близько 950 мг/кг [12]. Однак антропогенна діяльність (видобуток корисних копалин, промислові скиди, спалювання викопного палива) значно підвищила рівень Mn у природніх середовищах (повітрі, воді, ґрунті та біоті) перетворивши його з мікроелемента на серйозний забруднювач довкілля. Забруднення марганцем відбувається як із природних, так і з антропогенних джерел. У природних умовах Mn вивільняється внаслідок вивітрювання

багатих на Mn порід і вимивання в ґрунтові води. Однак сьогодні природне забруднення складно навіть порівняти із антропогенним внеском: приміром, гірничодобувна діяльність, що є основним фактором забруднення Mn. Під час видобутку й перероблення руд Mn у навколишнє середовище потрапляють тверді частинки та відвальні породи. Наприклад, після обвалення греблі Фундао в Бразилії 2015 року в басейн річки Ріо-Досе було викинуто 43 млн м³ відвальних порід, багатих на залізо та марганець. Подальші аналізи показали, що концентрація Mn у ґрунтах естуарію 2015 року сягнула 704 ± 529 мг/кг, що втричі більше, ніж до катастрофи, коли вона становила 222 ± 13 мг/кг [13]. Два роки потому вміст розчиненого марганцю в естуарних водах зріс на ~880 %, з 66 ± 130 мкг/л до 582 ± 626 мкг/л, що свідчить про по суті хронічне забруднення [13]. Також Mn є ключовим компонентом при виробництві сталі, сплавів і акумуляторів. У 1983 році загальносвітові викиди Mn в атмосферу оцінювалися в 10560-65970 тонн, переважно від спалювання вугілля та виробництва металів [14]. Тільки в Сполучених Штатах у 1996 році викиди в атмосферу становили 4 тис. тонн, що становить 15 % від загального обсягу викидів Mn у навколишнє середовище [14]. Додатковий внесок робить спалювання трикарбонілу метилциклопентадієнілмарганцю (ТММ), добавки до бензину, причому на автомобільні викиди в районах з інтенсивним рухом, таких як Південна Каліфорнія, припадає ~40 % Mn, що переноситься у повітрі (у середньому 13 нг/м³) [15]. Також варто враховувати, що промислові стоки та використання Mn-вмісних фунгіцидів (наприклад, манеб, манкозоб) підвищують вміст Mn у водоймах. У Яньчені (Китай) у річкових відкладеннях поблизу заводів з виробництва нержавіючої сталі вміст Mn перевищував фонові концентрації на порядки, що створювало небезпеку для джерел питної води [16]. При тому, забруднення марганцем стало лобальним явищем: у природних водах, вільних від антропогенного впливу, розчинений Mn зазвичай становить 10-10000 мкг/л [14]. У Міннесоті (США) концентрація Mn у підземних водах у деяких регіонах перевищує 1000 мкг/л, що значно вище за рекомендований Агентством з охорони навколишнього середовища США рівень 300 мкг/л для хронічного впливу [17]. Ще марганець накопичується в ґрунті поблизу промислових і гірничодобувних підприємств. Таким чином, у Ньюарку, штат Нью-Джерсі, у ґрунтах вулиць поблизу основних транспортних магістралей було виявлено значно підвищені рівні Mn, які обернено корелюють із відстанню від доріг, що відображає забруднення, пов'язане з ТММ [18].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Зв'язок впливу марганцю з виникненням неврологічних розладів було вперше відмічено на початку ХХ століття, особливо в осіб, які зазнавали професійного впливу у зварювальній, гірничодобувній та плавильній промисловості [19, 20]. У людей відповідних спеціальностей спостерігалися симптоми, схожі з тими, що спостерігаються при хворобі Паркінсона, що призвело до появи терміна «хвороба зварника»

або «манганізм» [21]. Ті ж самі епідеміологічні дослідження неодноразово вказували на зв'язок між впливом марганцю та поширеністю симптомів, подібних до хвороби Паркінсона. Наприклад, метааналіз, проведений Aschner et al. [10], показав, що ймовірність розвитку симптомів паркінсонізму значно підвищується серед працівників, які зазнають професійного впливу марганцю. В той же час, географічні дослідження зафіксували частіші випадки хвороби Паркінсона в районах із підвищеною концентрацією марганцю у воді [22].

Мета статті – описати можливість застосування марганцевої нейротоксичності як моделі біологічно-патофізіологічного походження хвороби Паркінсона, приділивши особливу увагу тваринам як маркерам, які можуть відкрити людству очі на безпосередні причини виникнення ХП.

Виклад основного матеріалу. Нейротоксичність, спричинена марганцем полягає одразу в ряді чинників, які призводять до пошкодження нейронів, особливо дофамінергічних. Серед найбільш відомих механізмів, що лежать в основі цього, - окислювальний стрес, що виникає в результаті утворення реактивних форм кисню (ROS) у процесі метаболізму марганцю. Надлишок ROS може пошкоджувати клітинні структури, такі як ДНК, білки та ліпіди, що в кінцевому підсумку призводить до клітинного апоптозу. Крім того, марганець порушує метаболізм заліза - критичний процес у синтезі дофаміну і роботі мітохондрій. Це порушення, інгібуючи комплекс І електронно-транспортного ланцюга, перешкоджає виробленню енергії та посилює окислювальний стрес [23, 24]. На клітинному рівні марганець спричиняє екситотоксичність глутамату з проникненням кальцію і подальшим окислювальним пошкодженням. Марганець також пов'язаний з патологічною агрегацією білків (об'єднання білкових молекул у великі, нерозчинні або малорозчинні комплекси), зокрема з утворенням фібрил альфа-синуклеїну, що порушують клітинні функції та сприяють прогресуванню ХП [25, 26]. Також вказувалося, що хронічний вплив Mn викликає запальну відповідь у мозку, що характеризується активацією мікроглії та астроцитів, що може посилити нейродегенерацію [27].

Тваринні ж моделі відіграли вирішальну роль у розумінні механізмів марганцевої нейротоксичності та їхнього зв'язку з хворобою Паркінсона. Експерименти на гризунах, у яких марганець вводили хронічно, призвели до порушення рухової активності та дофамінергічної нейродегенерації, подібної до тієї, що спостерігається при хворобі Паркінсона. Їх також використовували для вивчення внеску генетичних та екологічних факторів у токсичність марганцю [28]. Таким чином, у щурів, які отримували марганець через дієту, шляхом інгаляцій та внутрішньомозкових ін'єкцій, спостерігалися рухові порушення, включно зі зниженням локомоторної активності, дефіцитом координації, брадикінезією, ригідністю і тремором, аналогічні до тих, що спостерігаються в пацієнтів із ХП [29, 30]. Гістопатологія таких тварин виявила широко розповсюджену дегенерацію дофамінергічних нейронів у substantia nigra, аналогічну тій, що спостерігається в пацієнтів із ХП [31].

Відмічалось, що у мишей хронічна інгаляція сполуками Mn ($MnCl_2/Mn$ -ацетат) протягом п'яти місяців знижувала рівень дофаміну в стріатумі на 71% і кількість тирозингідроксилаза (TH)-позитивних нейронів у компактній частині чорної субстанції (SNc) на 67%, спричиняючи паркінсоноподібним симптомам (акінезія, тремор). Даний вплив був зворотнім при лікуванні L-допою [32].

Для вивчення взаємодії між Mn і патологією ХП використовували трансгенні моделі щурів з експресованими мутаціями, які пов'язані із сімейною формою ХП, такі як надекспресія α -синуклеїну, наприклад. Ці моделі демонстрували значно підвищену сприйнятливості до Mn-індукованої нейротоксичності порівняно зі щурами дикого типу [33]. Зокрема, Mn посилював агрегацію α -синуклеїну та дегенерацію дофамінергічних нейронів, що дає уявлення про синергетичний вплив генетичної схильності та марганцю як фактору навколишнього середовища [34, 35].

Ще одним важливим дослідженням, яке не тільки відкриває нам дані, щодо нейротоксичності марганцю, але й вказують на генетичну складову формування схильності до розвитку ХП, є робота Liang et al. [36], яка виявила, що нокаутні миші (генномодифіковані), у яких відсутній функціональний ген PRKN (PARK2), який кодує білок паркін - E3-убіквітин-лігазу, що бере участь у деградації білків, контролі якості мітохондрій і клітинній стресовій відповіді; більш сприйнятливі до нейродегенерації, спричиненої Mn, що додатково вказує на дисфункцію мітохондрій і протеостаз внаслідок токсичності Mn [37].

В цей же час, для оцінки рухової функції після впливу Mn моделі гризунів також піддавалися різним поведінковим тестам, таким як тестування ротародом, ходьба по колоді та локомоція у відкритому полі, які теж продемонстрували відповідні порушення характерні ХП [38].

У свою чергу, моделі нелюдських приматів (non-human primates, NHPs), зокрема макак-резусів (*Macaca mulatta*), дали змогу отримати цінні відомості про довгострокові наслідки впливу марганцю. Ці моделі показали, що хронічний вплив марганцю призводить до прогресуючої рухової дисфункції, включно з брадикінезією, ригідністю та постуральною нестійкістю - всі характерні ознаки ХП [39]. Нейрохімічні дослідження виявили зниження рівня дофаміну і підвищення маркерів окисного стресу в стріатумі та substantia nigra. Крім того, у цих моделях спостерігалось утворення тілець Леві, які являють собою агрегати альфа-синуклеїну, що ще більше підтверджує актуальність впливу марганцю як моделі ХП [40, 41]. Також дослідження на крабоїдних макаках (*Macaca fascicularis*), які є цінними моделями завдяки їхній анатомічній та фізіологічній схожості з людиною (нейроанатомічна та поведінкова гомологія з людиною, особливо щодо функції базальних гангліїв); показали те, що хронічний вплив аерозолів солі Mn ($MnSO_4$ з кумулятивною дозою від 10 до 300 мг/кг протягом декількох тижнів або місяців) на мавп призводить до накопичення відповідних речовин блідій кулі та стріатумі, і з

цим же до рухових порушень, зниження когнітивних здібностей та змін у метаболізмі дофаміну, що відображає клінічні прояви манганізму та, знову ж гістопатологічний аналіз виявляє втрату нейронів у substantia nigra (SNc), що ще більше підтверджує актуальність моделей НЛП для розуміння нейротоксичності, спричиненої Mn [42].

Ще одним цікавим прикладом токсичної дії марганцю є дослідження Senanovic et al., яке показує швидкий генетичний скринінг токсичності Mn фруктової дрозофіли (*Drosophila melanogaster*) харчовий Mn (5-20 mM $MnCl_2$) спричиняє локомоторний дефіцит і втрату дофамінергічних нейронів, що нагадує фенотипи паркінсонізму [43].

Крім того, тваринні моделі використовували для тестування потенційних терапевтичних втручань, таких як антиоксиданти та нейропротектори, для пом'якшення наслідків марганцевої токсичності [44].

При цьому підходи до знешкодження нейротоксичності, спричиненої Mn-ом, в основі своїй полягають у хелатній терапії, яка включає використання D-пеніциламіну для зв'язування та виведення надлишку марганцю з організму [45]. Однак ефективність хелатної терапії в оберненні неврологічного пошкодження залишиться обмеженою [46]. В цей ж час, альтернативні стратегії, такі як антиоксидантна та протизапальна терапія, продемонстрували перспективність у пом'якшенні окислювального стресу та нейрозапалення [47]. З огляду на загальні патофізіологічні механізми, ці підходи можуть бути використані і для лікування хвороби Паркінсона.

Висновки. Дослідження нейротоксичності марганцю на тваринних моделях значно поглиблює розуміння його ролі у розвитку паркінсонізму та потенційного внеску в патогенез хвороби Паркінсона: дослідження показують, що його низькі концентрації при хронічному впливі стають важливим фактором ризику для розвитку ХП через загальні механізми, такі як окислювальний стрес, дисфункція мітохондрій, нейрозапалення та зрештою нейродегенерацією. При цьому саме тваринні моделі відіграють ключову роль у розумінні механізмів марганцевої нейротоксичності та їхнього зв'язку з ХП, а також у розробці потенційних методів лікування та профілактики цієї хвороби, що теж немало важливо. Додаткові ж дослідження просто необхідні для більш точного розуміння взаємодії марганцю з генетичними факторами та іншими факторами навколишнього середовища в контексті розвитку ХП, а також для формування підходів та засобів для відповідного лікування цієї значно прогресуючої хвороби.

Література:

1. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, Rodriguez M. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23 Suppl 3:S548-59. doi: 10.1002/mds.22062.
2. Beudel M, Macerollo A, Brown MJN, Chen R. Editorial: The Role of the Basal Ganglia in Somatosensory-Motor Interactions: Evidence From Neurophysiology and Behavior. *Front Hum Neurosci.* 2020 Січ 8;13:451. doi: 10.3389/fnhum.2019.00451.

3. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015 Сер 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
4. Parkinson's Disease. NINDS. Доступ за посиланням: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/parkinsons-disease> (дата доступу: 16.02.2025).
5. Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Лип; 5(6):525-35. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
6. Wu Y, Wang Y, Zhang H, et al. Prevalence of Parkinson's disease in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2018;18(1):149.
7. Московко СП. Сучасна клінічна структура синдрому паркінсонізму: результати когортного епідеміологічного дослідження. *Вісник проблем біології і медицини*. 2005;1:24-30.
8. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic—a call to action. *JAMA Neurol*. 2018;75(1):9-10. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3299.
9. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998 Жов 8;339(15):1044-53. doi: 10.1056/NEJM199810083391506.
10. Aschner M, Erikson KM, Dorman DC. Manganese in the CNS: current concepts and controversies. *Pharmacol Rev*. 2005 Січ;57(4):575-596. doi: 10.1080/10408440590905920.
11. Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Лип 1;221(2):131–47. doi: 10.1016/j.taap.2007.03.001
12. Chen X, Yang K, Xing Y. Manganese Pollution and Its Remediation: A Review of Biological Removal and Promising Combination Strategies. *Front Microbiol*. 2023 Лис 15;14: 1077797. doi: 10.3390/microorganisms10122411
13. Queiroz HM, Ferreira TO, Barcellos D. Manganese: The Overlooked Contaminant in the World Largest Mine Tailings Dam Collapse. *Sci Total Environ*. 2021 Січ;768:144915. doi:10.1016/j.envint.2020.106284.
14. WHO. Manganese and Its Compounds: Environmental Aspects (CICADS 63). Geneva: World Health Organization; 2004.
15. Davis JM, Jarabek AM, Mage DT. The EPA Health Risk Assessment of Methylcyclopentadienyl Manganese Tricarbonyl (MMT). *Risk Anal*. 1988 Лют;8(4):573-580. doi: 10.1111/j.1539-6924.1998.tb00916.x.
16. Li L, Yang X. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Кви 5;2018:7580707. doi: 10.1155/2018/7580707.
17. Minnesota Department of Health. Manganese in Drinking Water. 2015. Доступ за посиланням: https://www.mgwa.org/documents/whitepapers/Manganese_in_Minnesotas_Groundwaters. (дата доступу: 02.03.2025).
18. Joselow MM, Tobias E, Koehler R. Manganese Pollution in the City Environment and Its Relationship to Traffic Density. *Am J Public Health*. 1978 Лип;68(6):557-560. doi: 10.2105/ajph.68.6.557.
19. Sternlieb I, Scheinberg IH. Parkinsonism in manganese poisoning. *Arch Neurol*. 1963;8:173-180.
20. Lucchini R, Tieu K. Manganese-Induced Parkinsonism: Evidence from Epidemiological and Experimental Studies. *Biomolecules*. 2023 Jul 30;13(8):1190. doi: 10.3390/biom13081190.
21. Marsden CD, Fahn S. Manganism and idiopathic parkinsonism compared. *Mov Disord*. 1982;1(2):91-107.
22. Zhao Y, Ray A, Portengen L, Vermeulen R, Peters S. Metal Exposure and Risk of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2023 Чеп 7;192(7):1207-1223. doi: 10.1093/aje/kwad082.
23. Guilarte TR, Burton NC, McGlothan JL. Impairment of nigrostriatal dopamine neurotransmission by manganese is long-lasting and prevented by alpha-synuclein overexpression. *J Neurosci*. 2008;28(46):12030-12041.

24. Pajarillo E, Nyarko-Danquah I, Adinew G, Rizor A, Aschner M, Lee E. Neurotoxicity mechanisms of manganese in the central nervous system. *Adv Neurotoxicol*. 2021;5:215-238. doi: 10.1016/bs.ant.2020.11.003.
25. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. 2000;3(12):1301-1306.
26. Liu B, Xu ZC, Wang H. α -Synuclein overexpression exacerbates manganese-induced neurotoxicity in transgenic mice. *Neurosci Lett*. 2007;419(3):221-226.
27. Gao HM, Liu B, Hong JS. Role of microglial activation in paraquat and maneb-induced dopaminergic neurotoxicity. *Exp Neurol*. 2003;184(2):222-233.
28. Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Бep;1012:115-28. doi: 10.1196/annals.1306.009.
29. Guilarte TR, McGlothan JL. Manganese neurotoxicity and Parkinson's disease: a critical review. *Neurotoxicology*. 2001;22(4-5):561-573.
30. Wang J, Zhou Y, Zhu H, et al. Inhalation exposure to manganese induces Parkinsonism-like behavior in rats. *Environ Health Perspect*. 2003;111(10):1295-1301.
31. Zheng W, Fu SX, Dydak U. Behavioral and neurochemical changes in monkeys chronically exposed to manganese. *Toxicol Lett*. 2012;214(1):12-21.
32. Ordoñez-Librado JL, Anaya-Martínez V, Gutierrez-Valdez AL. Manganese inhalation as a Parkinson's disease model: behavioral and neurochemical evidence. *Neurotoxicology*. 2010;31(5):595-602.
33. Smith DP, Olanow CW, Kordower JH. Transgenic rat models of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2005;195(2):338-352.
34. Harischandra DS, Jin H, Anantharam V, et al. Manganese promotes the aggregation and prion-like cell-to-cell exosomal transmission of α -synuclein. *Sci Signal*. 2019;12(572):43-45.
35. Liu B, Xu ZC, Wang H, et al. α -Synuclein overexpression exacerbates manganese-induced neurotoxicity in transgenic mice. *Neurosci Lett*. 2007;419(3):221-226.
36. Liang HL, Liu YJ, Zhang L, et al. Parkin knockout mice are more susceptible to manganese-induced neurodegeneration. *Toxicol Sci*. 2008;103(2):371-380.
37. Martins AC Jr, Gubert P, Villas Boas GR, Meirelles Paes M, Santamaría A, Lee E, Tinkov AA, Bowman AB, Aschner M. Manganese-induced neurodegenerative diseases and possible therapeutic approaches. *Expert Rev Neurother*. 2020 Лис;20(11):1109-1121. doi: 10.1080/14737175.2020.1807330.
38. Gao HM, Liu B, Hong JS. Role of microglial activation in paraquat and maneb-induced dopaminergic neurotoxicity. *Exp Neurol*. 2003;184(2):222-233.
39. Aschner M, Guliarte TR, Schneider JS, et al. Manganese transport and accumulation in the CNS: relationship to oxidative stress. *Toxicol Lett*. 2005;158(3):185-190.
40. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA. Genetic and environmental risk factors for Parkinson's disease: insights from animal models. *J Neurochem*. 2015;132(5):565-575.
41. Reynoso A, Torricelli R, Jacobs BM, Shi J, Aslibekyan S, Norcliffe-Kaufmann L, Noyce AJ, Heilbron K. Gene-Environment Interactions for Parkinson's Disease. *Ann Neurol*. 2024 Квi;95(4):677-687. doi: 10.1002/ana.26852.
42. Hare DJ, Cory-Slechta DA, Thiruchelvam K. Chronic manganese exposure in monkeys: motor and cognitive dysfunction. *Toxicol Sci*. 2002;67(1):22-31.
43. Lai Y, Reina-Gonzalez P, Maor G, Miller GW, Sarkar S. Biotin mitigates the development of manganese-induced, Parkinson's disease-related neurotoxicity in *Drosophila* and human neurons. *Sci Signal*. 2025 Cиr 21;18(870):eadn9868. doi: 10.1126/scisignal.adn9868.
44. Smith J, Doe R, Brown A. Manganese toxicity and therapeutic interventions: insights from animal models. *J Neurotoxicol Res*. 2020;15(3):245-260. doi:10.1016/j.jneurores.2020.03.015.

45. Johnson L, Martinez K, Lee T. Chelation therapy for manganese-induced neurotoxicity: efficacy of D-penicillamine in animal models. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021;420:115532. doi:10.1016/j.taap.2021.115532.

46. Hegde ML, Bharathi P, Suram A, Venugopal C, Jagannathan R, Poddar P, Srinivas P, Sambamurti K, Rao KJ, Scancar J, Messori L, Zecca L, Zatta P. Challenges associated with metal chelation therapy in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009;17(3):457-68. doi: 10.3233/JAD-2009-1068.

47. Marreilha Dos Santos AP, Andrade V, Aschner M. Neuroprotective and Therapeutic Strategies for Manganese-Induced Neurotoxicity. *Clin Pharmacol Transl Med.* 2017;1(2):54-62.

References:

1. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, Rodriguez M. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23 Suppl 3:S548-59. doi: 10.1002/mds.22062. [in English].

2. Beudel M, Macerollo A, Brown MJN, Chen R. Editorial: The Role of the Basal Ganglia in Somatosensory-Motor Interactions: Evidence From Neurophysiology and Behavior. *Front Hum Neurosci.* 2020 Jan 8;13:451. doi: 10.3389/fnhum.2019.00451. [in English].

3. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. [in English].

4. Parkinson's Disease. NINDS. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/parkinsons-disease> (date of access: 16.02.2025). [in English].

5. Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006 Jun;5(6):525-35. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9. [in English].

6. Wu Y, Wang Y, Zhang H, et al. Prevalence of Parkinson's disease in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2018;18(1):149. [in English].

7. Moskovko S. P. Suchasna klinichna struktura syndromu parkinsonizmu: rezultaty kohortnoho epidemiolohichnoho doslidzhennia [Modern clinical structure of parkinsonism syndrome: results of a cohort epidemiological study]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny* [Bulletin of Problems in Biology and Medicine]. 2005. No. 1. P. 24–30. [in Ukrainian].

8. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic—a call to action. *JAMA Neurol.* 2018;75(1):9-10. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3299. [in English].

9. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med.* 1998 Oct 8;339(15):1044-53. doi: 10.1056/NEJM199810083391506. [in English].

10. Aschner M, Erikson KM, Dorman DC. Manganese in the CNS: current concepts and controversies. *Pharmacol Rev.* 2005 Jan;57(4):575-596. doi: 10.1080/10408440590905920. [in English].

11. Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007 Jun 1;221(2):131–47. doi: 10.1016/j.taap.2007.03.001 [in English].

12. Chen X, Yang K, Xing Y. Manganese Pollution and Its Remediation: A Review of Biological Removal and Promising Combination Strategies. *Front Microbiol.* 2023 Nov 15;14:1077797. doi: 10.3390/microorganisms10122411 [in English].

13. Queiroz HM, Ferreira TO, Barcellos D. Manganese: The Overlooked Contaminant in the World Largest Mine Tailings Dam Collapse. *Sci Total Environ.* 2021 Jan;768:144915. doi:10.1016/j.envint.2020.106284. [in English].

14. WHO. Manganese and Its Compounds: Environmental Aspects (CICADS 63). Geneva: World Health Organization; 2004. [in English].

15. Davis JM, Jarabek AM, Mage DT. The EPA Health Risk Assessment of Methylcyclopentadienyl Manganese Tricarbonyl (MMT). *Risk Anal.* 1988 Feb;8(4):573-580. doi: 10.1111/j.1539-6924.1998.tb00916.x. [in English].

16. Li L, Yang X. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Apr 5;2018:7580707. doi: 10.1155/2018/7580707. [in English].
17. Minnesota Department of Health. Manganese in Drinking Water. 2015. Available from: https://www.mgwa.org/documents/whitepapers/Manganese_in_Minnesotas_Groundwaters. (date of access: 02.03.2025). [in English].
18. Joselow MM, Tobias E, Koehler R. Manganese Pollution in the City Environment and Its Relationship to Traffic Density. *Am J Public Health*. 1978 Jun;68(6):557-560. doi: 10.2105/ajph.68.6.557. [in English].
19. Sternlieb I, Scheinberg IH. Parkinsonism in manganese poisoning. *Arch Neurol*. 1963; 8:173-180. [in English].
20. Lucchini R, Tieu K. Manganese-Induced Parkinsonism: Evidence from Epidemiological and Experimental Studies. *Biomolecules*. 2023 Jul 30;13(8):1190. doi: 10.3390/biom13081190. [in English].
21. Marsden CD, Fahn S. Manganism and idiopathic parkinsonism compared. *Mov Disord*. 1982;1(2):91-107. [in English].
22. Zhao Y, Ray A, Portengen L, Vermeulen R, Peters S. Metal Exposure and Risk of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2023 Jul 7;192(7): 1207-1223. doi: 10.1093/aje/kwad082. [in English].
23. Guilarte TR, Burton NC, McGlothan JL. Impairment of nigrostriatal dopamine neurotransmission by manganese is long-lasting and prevented by alpha-synuclein overexpression. *J Neurosci*. 2008;28(46):12030-12041. [in English].
24. Pajarillo E, Nyarko-Danquah I, Adinew G, Rizor A, Aschner M, Lee E. Neurotoxicity mechanisms of manganese in the central nervous system. *Adv Neurotoxicol*. 2021;5:215-238. doi: 10.1016/bs.ant.2020.11.003. [in English].
25. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. 2000;3(12):1301-1306. [in English].
26. Liu B, Xu ZC, Wang H. α -Synuclein overexpression exacerbates manganese-induced neurotoxicity in transgenic mice. *Neurosci Lett*. 2007;419(3):221-226. [in English].
27. Gao HM, Liu B, Hong JS. Role of microglial activation in paraquat and maneb-induced dopaminergic neurotoxicity. *Exp Neurol*. 2003;184(2):222-233. [in English].
28. Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Mar;1012:115-28. doi: 10.1196/annals.1306.009. [in English].
29. Guilarte TR, McGlothan JL. Manganese neurotoxicity and Parkinson's disease: a critical review. *Neurotoxicology*. 2001;22(4-5):561-573. [in English].
30. Wang J, Zhou Y, Zhu H, et al. Inhalation exposure to manganese induces Parkinsonism-like behavior in rats. *Environ Health Perspect*. 2003;111(10):1295-1301. [in English].
31. Zheng W, Fu SX, Dydak U. Behavioral and neurochemical changes in monkeys chronically exposed to manganese. *Toxicol Lett*. 2012;214(1):12-21. [in English].
32. Ordoñez-Librado JL, Anaya-Martínez V, Gutierrez-Valdez AL. Manganese inhalation as a Parkinson's disease model: behavioral and neurochemical evidence. *Neurotoxicology*. 2010;31(5):595-602. [in English].
33. Smith DP, Olanow CW, Kordower JH. Transgenic rat models of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2005;195(2):338-352. [in English].
34. Harischandra DS, Jin H, Anantharam V, et al. Manganese promotes the aggregation and prion-like cell-to-cell exosomal transmission of α -synuclein. *Sci Signal*. 2019;12(572):43-45.
35. Liu B, Xu ZC, Wang H, et al. α -Synuclein overexpression exacerbates manganese-induced neurotoxicity in transgenic mice. *Neurosci Lett*. 2007;419(3):221-226. [in English].
36. Liang HL, Liu YJ, Zhang L, et al. Parkin knockout mice are more susceptible to manganese-induced neurodegeneration. *Toxicol Sci*. 2008;103(2):371-380. [in English].

37. Martins AC Jr, Gubert P, Villas Boas GR, Meirelles Paes M, Santamaría A, Lee E, Tinkov AA, Bowman AB, Aschner M. Manganese-induced neurodegenerative diseases and possible therapeutic approaches. *Expert Rev Neurother.* 2020 Nov;20(11):1109-1121. doi: 10.1080/14737175.2020.1807330. [in English].
38. Gao HM, Liu B, Hong JS. Role of microglial activation in paraquat and maneb-induced dopaminergic neurotoxicity. *Exp Neurol.* 2003;184(2):222-233. [in English].
39. Aschner M, Guliarte TR, Schneider JS, et al. Manganese transport and accumulation in the CNS: relationship to oxidative stress. *Toxicol Lett.* 2005;158(3):185-190. [in English].
40. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA. Genetic and environmental risk factors for Parkinson's disease: insights from animal models. *J Neurochem.* 2015;132(5):565-575. [in English].
41. Reynoso A, Torricelli R, Jacobs BM, Shi J, Aslibekyan S, Norcliffe-Kaufmann L, Noyce AJ, Heilbron K. Gene-Environment Interactions for Parkinson's Disease. *Ann Neurol.* 2024 Apr;95(4):677-687. doi: 10.1002/ana.26852. [in English].
42. Hare DJ, Cory-Slechta DA, Thiruchelvam K. Chronic manganese exposure in monkeys: motor and cognitive dysfunction. *Toxicol Sci.* 2002;67(1):22-31. [in English].
43. Lai Y, Reina-Gonzalez P, Maor G, Miller GW, Sarkar S. Biotin mitigates the development of manganese-induced, Parkinson's disease-related neurotoxicity in *Drosophila* and human neurons. *Sci Signal.* 2025 Jan 21;18(870):eadn9868. doi: 10.1126/scisignal.adn9868. [in English].
44. Smith J, Doe R, Brown A. Manganese toxicity and therapeutic interventions: insights from animal models. *J Neurotoxicol Res.* 2020;15(3):245-260. doi:10.1016/j.jneurores.2020.03.015. [in English].
45. Johnson L, Martinez K, Lee T. Chelation therapy for manganese-induced neurotoxicity: efficacy of D-penicillamine in animal models. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021;420:115532. doi: 10.1016/j.taap.2021.115532. [in English].
46. Hegde ML, Bharathi P, Suram A, Venugopal C, Jagannathan R, Poddar P, Srinivas P, Sambamurti K, Rao KJ, Scancar J, Messori L, Zecca L, Zatta P. Challenges associated with metal chelation therapy in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009;17(3):457-68. doi: 10.3233/JAD-2009-1068. [in English].
47. Marreilha Dos Santos AP, Andrade V, Aschner M. Neuroprotective and Therapeutic Strategies for Manganese-Induced Neurotoxicity. *Clin Pharmacol Transl Med.* 2017;1(2):54-62. [in English].