

УДК 577.17

DOI: 10.33284/2658-3135-103-1-47

Изучение химических форм меди и марганца в живом организме (обзор)

С.В. Нотова, Т.В. Казакова, О.В. Маршинская

Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук (г. Оренбург)

Аннотация. Элементный анализ является неотъемлемой частью многих исследований и позволяет изучить содержание элементов, в том числе металлов и металлосодержащих соединений, в биосубстратах. В последнее десятилетие появилось новое интегративное направление изучения элементного статуса – металломика. Данное направление науки занимается анализом металлома, то есть взаимодействия и функционирования различных видов металлов с генами, белками, метаболитами и другими молекулами в биологических системах, таким образом, оно может быть определено, как биохимия металлосодержащих функций. Немаловажное значение имеет и установление нормы концентрации ионов металлов в тканях и клетках. Методы металломики используются в химии, физике, биологии, медицине, фармакологии, сельскохозяйственных науках, биоэнергетике, ботанике, токсикологии, молекулярной биологии, микробиологии и ряде других наук. Несмотря на большое количество исследований в этой области, молекулярная основа многих металлосодержащих биохимических процессов до сих пор остаётся неясной. В статье представлен обобщённый материал, содержащий современную информацию отечественных и зарубежных авторов, о различных химических формах меди и марганца в живом организме.

Ключевые слова: микроэлементы, металломика, элементный анализ, анализ химических форм элементов, медь, марганец.

UDC 577.17

Study of chemical forms of copper and manganese in a living body (review)

Svetlana V Notova, Tatyana V Kazakova, Olga V Marshinskaia

Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences (Orenburg, Russia)

Summary. Elemental analysis is an integral part of many studies and allows us to study the content of elements, including metals and metal-containing compounds in biosubstrates. In the last decade, a new integrative direction of the study of elemental status has appeared - metallomics. This branch of science is engaged in the analysis of metal, that is, the interaction and functioning of various types of metals with genes, proteins, metabolites and other molecules in biological systems, so it can be defined as biochemistry of metal-dependent functions. The establishment of standard of the concentration of metal ions in tissues and cells is equally important. Metallomics methods are used in chemistry, physics, biology, medicine, pharmacology, agricultural sciences, bioenergy, botany, toxicology, molecular biology, microbiology and a number of other sciences. Despite the large number of studies in this area, the molecular basis of many metal-dependent biochemical processes is still unclear. The article presents generalized material containing up-to-date information from domestic and foreign authors about various chemical forms of copper and manganese in a living organism.

Key words: microelements, metallomics, elemental analysis, speciation analysis, copper, manganese.

Введение.

Изучение микроэлементов в биологии и медицине известно как неорганическая биохимия или биоорганическая химия, однако в начале двухтысячных годов был введён термин «металломика» (Haraguchi H, 2004).

Элементы, присутствующие даже в минимальных концентрациях в биологических и экологических средах, могут оказывать существенное влияние на жизнедеятельность организма. Дефицит многих микроэлементов приводит к функциональным расстройствам ферментативных систем и развитию патологических процессов в органах и тканях (Arakawa Y, 2016). С другой стороны, избыток ряда элементов часто провоцирует карцино- (As, Cr, Pt), иммуно- (Au, Co, Cr, Ni, Pt), эмбрио-/терато- (Hg), спермо- (Cd, Pb, Tl), нефро- (Cd, U) или нейро- (Al, Hg, Mn) токсичности (Szpunar J, 2004). Однако заболевания могут возникнуть в результате не только дефицита или избытка определённого элемента, но и из-за взаимодействия между различными ионами металлов и наличия металлосвязывающих (хелатирующих) агентов (Williams RJP, 2001). Известно, что металлы в организме связаны с различными лигандами: малыми органическими (цитратом, тартратом, оксалатом, фитатом, аминокислотами, олигопептидами и т. д.) или макромолекулярными (белками, полисахаридами, нуклеиновыми кислотами и т. д.) (Скальный А.В. и Вятчанина Е.С., 2008). Исследования последних десятилетий показали, что различные соединения одного и того же элемента могут проявлять разные эффекты, так как биологические функции металлов зависят от ряда характеристик (Скальный А.В. и Вятчанина Е.С., 2008). В зависимости от задач анализа учитываются различные структурные аспекты определяемых веществ: изотопный состав, электронное состояние и степень окисления, неорганические соединения и комплексы, органические комплексы, макромолекулярные соединения и комплексы. Например, As(III) и As(V) являются токсичными, а мышьяк-органическое соединение арсенобетаин – нетоксичен (Sinha B and Bhattacharyya K, 2015; Schramel P et al., 2018). Cr(III) является эссенциальным, а Cr(VI) – высокотоксичным и способствует развитию рака (Piotrowska A et al., 2018; Singh P and Chowdhuri DK, 2017; DesMarais TL and Costa M, 2019). Cu(II) является токсичным для водных систем, а гуминовые комплексы с Cu практически не токсичны (Chen Z et al., 2016). Абсорбционная способность железа Fe(II) ниже по сравнению с Fe(III), но только Fe(II) эффективно при коррекции дефицита Fe, что является важным аспектом при создании биологически активных добавок (Aycicek A et al., 2014). Ртутные неорганические соли менее опасны, чем метилированные формы (Bjorklund G et al., 2017). Таким образом, понимание металлома включает знания о количественном содержании того или иного элемента, его локализации и концентрации в различных органах и тканях, химических формах и метаболизме на органном, клеточном и субклеточном уровнях (Zhang R et al., 2018).

Несмотря на большое количество исследований в этой области, молекулярная основа многих металлозависимых биохимических процессов до сих пор остаётся неясной (Williams RJP, 2001).

Медь.

После железа и цинка медь является третьим наиболее распространённым эссенциальным микроэлементом в организме. Cu имеет важное значение в качестве структурного компонента для различных белков, а также каталитического кофактора для активации металлоферментов, таких как супероксиддисмутаза (СОД) или цитохром С-оксидаза (или митохондриальный комплекс IV) (Balsano C et al., 2018). Благодаря своему окислительно-восстановительному потенциалу медь, являясь кофактором ферментов, участвует в контроле широкого спектра внутриклеточных процессов, включая окислительное фосфорилирование, инактивацию активных форм кислорода, митохондриальное дыхание, посттрансляционный процессинг коллагена, эластина и нейропептидов, синтез нейромедиаторов (Mendoza M et al., 2017; Meyer M, 2019; Wolonciej M et al., 2016; Bhattacharya PT et al., 2016).

Гомеостаз меди подвергается строгой регуляции. Учёными было продемонстрировано, что даже незначительный дефицит этого элемента способствует развитию и прогрессированию ряда хронических заболеваний (Lutsenko S, 2010; Vetchý MPJVKKD, 2018). Дефицит меди может привести к нарушению выработки энергии, метаболизма глюкозы и холестерина, усилению окислительного повреждения, увеличению накопления железа в тканях, нарушению синтеза нейропептидов и сократительной способности миокарда (Shibazaki S et al., 2017; Fukai T et al., 2018; Morrell A et al., 2017).

С другой стороны, избыток Cu может индуцировать окислительные повреждения, вызванные образованием активных форм кислорода. Это способствует возникновению и прогрессированию воспалительного процесса и окислительного стресса при различных патологиях (Magues CMS et al., 2017). Повышенный уровень меди обнаруживается при таких заболеваниях, как болезнь Вильсона или болезнь Менкеса (Shi Y et al., 2018; Kinebuchi M et al., 2016). Внимание учёных направлено на изучение роли меди в формировании амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера (Nurdyewska A et al., 2014).

Благодаря уникальной электронной структуре меди ($3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^1$) с небольшими энергетическими различиями между орбиталями 3d и 4s, существует возможность создавать сильные эффекты гибридизации (Kardos J et al., 2018). Ионы Cu(I) обладают окислительно-восстановительной способностью и за счёт одноэлектронного переноса заряда между «донором» и «акцептором» Cu(I) образуются Cu(II) и Cu(0). В результате этого легко обратимые окислительно-восстановительные состояния Cu(I) и Cu(II) формируют различные лигандные формы. Такие лиганды, которые встречаются преимущественно в свободных аминокислотах и белках, имеют в своих структурах азот, например, Cu^{2+} связывается с имидазолом гистидина; сульфгидрил, где Cu^+ связывается с тиоэфиром метионина или с тиолатом цистеина; кислород, например, Cu^+ связывается с карбоксилатом глутамата или аспартата (Puchkova LV et al., 2018; Aliaga ME et al., 2016). Способность Cu(I) к окислению является фундаментальной не только для жизненно важных функций (транспорт O_2 , регуляция дыхания, дифференцировка нейронов и передача сигналов), но и основой неконтролируемых окислительно-восстановительных реакций, которые могут быть вредными для организма (Zatulovskaia YA et al., 2015). Например, ионы Cu^+ способны катализировать образование гидроксильного радикала (OH^\cdot) во время его реакции с пероксидом водорода и генерировать супероксид-анион ($O_2^{\cdot-}$) во время реакции с молекулярным кислородом, что является токсичными механизмами (Gaetke LM et al., 2014). Так, гидроксильный радикал является наиболее реакционноспособным и взаимодействует с липидами, белками или нуклеиновыми кислотами. Эти молекулы подвергаются окислительному разрушению, которое приводит к потере их биологических функций (Kumar H et al., 2012; Alkadi H, 2020).

Медь всасывается в кишечнике и транспортируется системой белков-переносчиков, попадая в кровоток. Система транспортёров меди включает высокоаффинный транспортёр CTR1, низкоаффинный транспортёр CTR2, медные шапероны (CCS, Atox1, Cox17, SCO1 и SCO2) и медные транспортёры ATP7A и ATP7B (Lutsenko S, 2010; Gupta A and Lutsenko S, 2009).

Поступающая с пищей медь может находиться в состояниях окисления Cu(I) и Cu(II), но поглощаться энтероцитами в виде Cu^+ . Функцию перевода меди из состояния Cu^{2+} в Cu^+ выполняют медные редуктазы. Энтероциты, содержащие трансмембранный белок CTR1 и двухвалентный переносчик металла 1 (DMT1), связывают медь желудочно-кишечного тракта. Экспорт меди из энтероцитов в кровь опосредовано с помощью ATP7A (Wang H et al., 2017; Wang X et al., 2018; Ohrvik H and Thiele DJ, 2015). При выходе из энтероцитов окислительная среда интерстициальной жидкости преобразует Cu^+ в Cu^{2+} , которая для доставки в печень по портативной системе связывается с альбумином, транскупреином (α -2-макроглобулином). В печени медь восстанавливается с помощью редуктазы (возможно, белка STEAP) и транспортируется в гепатоциты (CTR1). Так же как и в энтероцитах, внутри гепатоцитов медь взаимодействует с белками-шаперонами, которые распределяют её по транспортёрам меди и купроэнзимам (Doguer C et al., 2018).

В большинстве биологических сред медь присутствует в виде ионов Cu^+ (восстановленный) и Cu^{2+} (окислённый). Степень окисления зависит от природы и окислительно-восстановительного характера молекул, с которыми медь способна взаимодействовать (Tapiero H et al., 2003). Способность меди иметь восстановленные и окисленные состояния позволяет ей служить кофактором донора/акцептора электронов для многих окислительно-восстановительных ферментов (супероксид-дисмутаза, цитохром с-оксидаза, лизилоксидаза и тирозиназа) (Aliaga ME et al., 2016; Culotta VC et al., 2006; Boulet A et al., 2018). В плазме крови формы меди в основном сосредоточены на двухвалентных ионах Cu^{2+} (Djurdjevic P et al., 2014).

Внеклеточными медными транспортёрами CTR1 млекопитающих являются альбумин, транскупреин (α -2-макроглобулин), церулоплазмин и $\text{Cu}(\text{His})_2$ (Wang X et al., 2018). Далее ионы меди передаются цитозольным шаперонам (CCS, Cox17, Atox1), которые доставляют медь в СОД1, митохондрии и $\text{Cu}(\text{I})/\text{Cu}(\text{II})$ -АТФазы. Cu -АТФазы (АТР7А и АТР7В) используют энергию гидролиза АТФ для транспортировки меди в восстановленной форме $\text{Cu}(\text{I})$ из цитозоля через клеточные мембраны, тем самым уменьшая концентрацию цитозольной меди. Транспортируемая медь либо выделяется в кровотоки для дальнейшего распределения по тканям (в случае АТР7А), либо экспортируется в желчь для последующего удаления из организма (АТР7В) (Ackerman SM and Chang CJ, 2018). Следует отметить, что гомеостаз меди регулируется не только внутри клетки, но и внутри отдельных внутриклеточных компартментов (Bhattacharjee A et al., 2017).

Медь в плазме крови преимущественно связывается с белками. Крупнейшим источником меди в плазме является церулоплазмин, на долю которого приходится около 65-90 %, а остальная часть Cu связывается с альбумином и транскупреином (α -2-макроглобулином). Небольшая фракция меди (до 5 %) связывается с аминокислотами (Linder MC, 2016; Catalani S et al., 2018).

Фракция сывороточной меди состоит из Cu -альбумина (15-19 %) и меди, связанной с транскупреином (7-15 %). Менее 2-5 % меди остаётся в свободном или связанном с аминокислотами состоянии (Linder MC, 2016).

Следы других медьсодержащих белков также присутствуют в плазме/сыворотке крови. К ним относятся металлотионеин, ферроксидоза II, факторы свёртывания крови V и VIII, внеклеточная СОД и аминоксидоза, а также богатый гистидином гликопротеин и малые пептиды (Cabrera A et al., 2008).

Данные показывают, что связанная с белками медь в плазме крови (например, комплексы с альбумином или транскупреином) является прямым источником меди, которая поступает в клетки печени и почек после кишечной абсорбции (Moriya M et al., 2008). Вблизи плазматических мембран гепатоцитов медь из альбумина превращается в $[\text{Cu}(\text{L-His})_2]$, а гепатоциты поглощают медь из этого комплекса. Внутри этих клеток медь встраивается в церулоплазмин и внутриклеточные купроферменты, связанные металлотионеином или выводимые с желчью (Kim BE et al., 2008). Существуют разнообразные комплексы меди (цирулоплазмин, альбумин, макроглобулин, аминокислоты и пептиды, глутатион, липопротеиды низкой плотности, металлотионеины).

Церулоплазмин, основной Cu -содержащий белок плазмы крови, который также присутствует в некоторых других жидкостях организма (цереброспинальных, амниотических) и молоке. Общая масса белка составляет около 120 kDa, содержит 6-9 атомов меди (Ramos D et al., 2016; Vernevic B et al., 2018). Медь имеет решающее значение не только для каталитической активности церулоплазмينا, но и для его структурной стабильности, так как он удерживает вместе N- и C-концевые домены (Vashchenko G and MacGillivray RTA, 2013). В церулоплазмине лабильные атомы меди могут быть заменены атомами цинка (Samygina VR et al., 2017). Среди различных функций церулоплазмينا наиболее важной является его ферроксидозная активность, которая способствует окислению Fe^{2+} . Также церулоплазмин катализирует окисление различных субстратов, таких как амины и катехолы, отвечает за перенос меди (Ganini D et al., 2012; Adamczyk-Sowa M et al., 2016).

Сывороточный альбумин (HSA) является универсальным носителем ионов металлов, включая ионы меди (Bal W et al., 2013). Эксперименты с радиоактивной медью показали, что медь всасывается в кишечнике и попадает в кровоток, где связывается с альбумином и транспортируется в печень (Puchkova LV et al., 2018). Медь, связанная с альбумином, находится в состоянии окисления $\text{Cu}(\text{II})$ (Sendzik M et al., 2017).

Макроглобулины имеют ещё более высокое сродство к меди, чем альбумин (Cabrera A et al., 2008). Транскупреин (α -2-макроглобулин) массой 270 kDa является медным носителем в плазме, участвующим в первоначальном распределении меди, поступающей в кровь из пищеварительного тракта (Liu N et al., 2007).

Медь может образовывать низкомолекулярные комплексы с аминокислотами, такими как гистидин, цистеин, метионин, аспарагиновая кислота, тирозин, треонин, глицин. Известно, что

большинство таких соединений представлены комплексами Cu(II) с L-гистидином (L-His) в форме [Cu(L-His)₂], смешанными лигандными тройными комплексами с L-гистидином, а также с L-аспарагином (L-Asn), L-треонином (L-Thr) и L-глутамином (L-Gln) (Ramek M et al., 2019; Braga F et al., 2013).

Отмечается, что трипептид Gly-His-Lys (GHK) и последовательность Asp-Ala-His-Lys (ДАНК) представляют собой высокоаффинные хелаты меди (II), которые были обнаружены в плазме крови, слюне и моче (Pickart L et al., 2017; Hureau C et al., 2011). GHK обладает регенеративными свойствами, стимулирует синтез и расщепление коллагена, гликозаминогликанов, модулирует активность металлопротеиназ и их ингибиторов (Pickart L et al., 2015).

Ион Cu(II), как правило, находится в комплексе с такими основаниями, как OH⁻, RNH₂ (N- или O-лиганды), в то время как Cu(I) связывается с RS⁻ и CN⁻ лигандами (Inagaki K et al., 2000; Kardos J et al., 2018). Таким образом, связывание меди восстановленным глутатионом (GSH) приводит к образованию комплекса Cu(I)-[GSH]₂, способного восстанавливать молекулярный кислород в супероксид. Предполагается, что данный комплекс играет роль носителя ионов меди в определённые медьзависимые ферменты и в некоторые медьтранспортирующие и медьсодержащие белки (Aliaga ME et al., 2016). Считается, что комплекс Cu(I)-[GSH]₂ окисляется в Cu(II)-GSSG. Комплекс Cu(II)-GSSG способен проявлять супероксиддисмутазную и каталазную активность (Aliaga ME et al., 2016; Deponte M, 2017).

Согласно данным иранских учёных, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) содержат два участка связывания меди, благодаря которым в процессе перекисного окисления ЛПНП образуются комплексы ЛПНП-Cu (Ghaffari MA and Ghiasvand T, 2010).

Металлотионеины (МТ) играют значительную роль в регулировании гомеостаза меди. Металлотионеины защищают клетки от воздействия высоких уровней меди. В цитозоле эритроцитов медь связывается с МТ. Образовавшиеся нетоксичные комплексы МТ-Cu защищают клетки от накопления связанной меди, обладающей токсичными свойствами. Образование комплекса МТ-Cu играет важную роль в хранении и доставке ионов Cu²⁺ к медьзависимым ферментам (Tapia L et al., 2004). Cu, которая не связывается с МТ, выделяется в кровь или в желчные каналцы (Petro A et al., 2016).

Марганец.

Марганец (Mn) является важным микроэлементом для всех форм жизни. Метаболическая роль марганца связана с функционированием Mn-содержащих металлоферментов (СОД2, аргиназа) и ферментов, для которых Mn выступает в качестве кофактора (гидролазы, киназы, декарбоксилазы, трансферазы). Наиболее изучены к настоящему времени: марганецзависимая супероксиддисмутаза, катализирующая реакции переноса электронов, участвуя в защите клеток от окислительного стресса; глутаминсинтетаза, принимающая участие в синтезе и транспорте нейротрансмиттеров; ацетилхолинэстераза, способствующая катализу и передаче нейромедиатора ацетилхолина в холинергических синапсах; цитозольный фермент аргиназа, входящий в цикл мочевины (расщепляет аргинин на орнитин и мочевины); пируваткарбоксилаза и другие (Neth K et al., 2015; Fernsebner K et al., 2014). Таким образом, марганец обеспечивает стабильность клеточных мембран, участвует в синтезе и обмене нейромедиаторов, регуляции уровня сахара в крови и клеточной энергии, в обеспечении полноценной репродуктивной функции (Радыш И.В. и др., 2017).

Несмотря на то, что марганец является жизненно необходимым микроэлементом, его экзогенное воздействие может оказать существенное влияние на здоровье организма. Основными путями поступления марганца в организм являются воздушный (выхлопные газы автомобилей, профессиональное воздействие) и алиментарный (с питьевой водой) (Aschner M and Erikson K, 2017).

Избыток Mn имеет тенденцию накапливаться в центральной нервной системе, которая является основной мишенью. Магнитно-резонансная томография и аутопсические исследования показали локализацию марганца в базальных ганглиях, которые, как правило, богаты железом (Li YV and Zhang JH, 2012). Также марганец накапливается в печени, поджелудочной железе, костях и

почках (Chen P et al., 2018). Воздействие высоких уровней Mn может привести к увеличению нагрузки металла на организм, что является причиной неврологических, репродуктивных и респираторных заболеваний (Michalke B and Fernsebner K, 2014a; Bornhorst J et al., 2010). Нейродегенеративный процесс, который запускается под действием Mn, называется манганизмом. Манганизм – это синдром, сходный с болезнью Паркинсона, характеризующийся психиатрическими, когнитивными и двигательными нарушениями (Willkommen D et al., 2018). Марганец также является предполагаемым стимулятором болезни Гентингтона (Racette BA et al., 2012; Bryan MR and Bowman AB, 2017). Согласно исследованиям китайских учёных, проводимым на крысах Sprague-Dawley в течение 5 недель со свободным доступом к питьевой воде, содержащей 200 мг/л Mn, было отмечено значительное изменение концентрации 36 метаболитов в плазме крови. Основные изменения наблюдались в обмене пуринов и аминокислот и метаболизме жирных кислот (Wang H et al., 2017). Поэтому важно, чтобы уровни Mn в организме поддерживались должным образом. Это достигается за счёт механизмов поглощения, распределения, хранения и выделения металла.

Большое внимание уделяется изучению механизмов транспортировки марганца в организме. Согласно данным американских учёных, марганец транспортируется через механизм трансферрин/рецептор трансферрина и двухвалентный металл-транспортёр-1 (DMT-1). Также сообщается, что транспортёры цинка (ZIP-8 и ZIP-14, SLC30A10), катион-транспортная АТФаза (АТФ13А2) и кальциевые АТФазы (SPCA1 и SPCA2) играют важную роль в транспорте марганца в мозге (Ogra Y and Hirata T, 2017; Peres TV et al., 2016).

Окислительные состояния марганца варьируют от –III до +VII. Однако в биологических системах преобладают Mn(II) и Mn(III). Mn^{2+} является химически более стабильным, чем Mn^{3+} . Марганец в основном включается в металлоферменты в форме Mn^{2+} (Ye Q et al., 2017). Mn^{2+} может замещать Mg^{2+} и в меньшей степени – ионы Ca^{2+} и Fe^{2+} в качестве кофакторов в ферментах (Li YV and Zhang JH, 2012). Mn со степенью окисления 2+ может быть окислен до Mn^{3+} с помощью церулоплазмينا и транспортирован трансферрином в кровотоки (Jursa T and Smith DR, 2009). В биологических системах Mn(III) действует аналогично Fe(III). Mn^{3+} обладает высокой реакционной способностью и подвергается реакции диспропорционирования до Mn^{2+} и Mn^{4+} , если не стабилизируется в комплексе с лигандом (Hornig KJ et al., 2015).

Проводимые исследования показывают, что марганец сыворотки крови в основном связан с соединениями с высокой молекулярной массой, такими фракциями как трансферрин/альбумин (Mn-Tf/HSA) и в меньшем количестве – с фракцией α -2-макроглобулина (Neth K et al., 2015; Banci L, 2013). На долю лигандов с альбумином приходится 84 % от общего количества Mn^{2+} крови, 6 % – гексагидратированный ион, 6 % – бикарбонат, 2 % – цитрат и 1 % – комплексы с трансферрином. Альбумин является основным белком, связанным с Mn^{2+} . Трансферрин является циркулирующим Fe-связывающим белком, который имеет сродство к марганцу в состояниях Mn^{2+} и Mn^{3+} (Nischwitz V et al., 2008). В. Michalke и соавторы отмечают, что воздействие Mn приводит к повышению уровня низкомолекулярных лигандов, прежде всего Mn-цитратного комплекса (Mn-Cit) (Michalke B, 2016; Michalke B et al., 2013). Немецкими учёными был проведён эксперимент на крысах линии Sprague-Dawley, которым однократно внутривенно вводили нетоксичные дозы $MnCl_2 \times 4H_2O$. Через один час после инъекции в сыворотке крови были обнаружены перегрузка Mn-Tf/HSA и образование низкомолекулярных носителей (Diederich J et al., 2012). То есть происходит изменение носителя марганца с Mn-Tf на Mn-Cit в зависимости от общего уровня марганца в сыворотке крови (Michalke B et al., 2015). В связи с этим Mn-цитратный лиганд сыворотки может быть маркером повышенного риска Mn-зависимых неврологических расстройств. При изучении спинномозговой жидкости, напротив, были идентифицированы преимущественно низкомолекулярные носители марганца в диапазоне 640-680 Да, причём Mn-Cit был выше других соединений в 5 раз (Michalke B et al., 2007a). Полученные результаты указывают, что именно низкомолекулярные лиганды марганца проникают через гематоэнцефалический барьер и накапливаются в мозге. Помимо перечисленного, исследователями были обнаружены соединения Mn-гистидина, Mn-фумарата, Mn-малата,

неорганического Mn, Mn-оксалацетата, Mn-альфа-кето-глутарата и Mn-аденозина (Michalke B et al., 2007b; Michalke B and Fernsebner K, 2014b).

Дефицит железа повышает накопление марганца в организме, более того лечение с использованием марганца может повлиять на гомеостаз железа. В мозге крыс, подвергшихся воздействию Mn, был отмечен сдвиг соотношения Fe(II)/(III) к Fe(II). Двухвалентное железо в последующем участвует в окислительных реакциях, например, в реакции Фентона или в перекисном окислении липидов (Smith EA et al., 2013; Seo YA et al., 2013; Fernsebner K et al., 2014).

Выводы.

Развитие методов аналитической химии привело к пониманию того, что общая концентрация химических элементов не может предоставить полную информацию об их биодоступности и возможном токсическом воздействии на экологические системы и живые организмы. Только знание химической формы элемента может предоставить информацию о возможных химических и биохимических процессах и, таким образом, привести к большему пониманию токсичности или эссенциальности элемента. По этой причине определение химической формы элементов имеет большое прикладное значение (Selinus O et al., 2005).

Исследования выполнены в соответствии с планом НИР на 2019-2021 гг. ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН (№ 0761-2019-0001)

Литература

1. Введение в элементологию / И.В. Радыш, А. Скальный, С.В. Нотова и др.; Министерство образования и науки Российской Федерации, Оренбургский государственный университет. Оренбург: ОГУ, 2017. 184 с. [Radyshev IV, Skalny AV, Notova SV et al. Vvedenie v elementologiyu. Ministerstvo obrazovaniya i nauki Rossiiskoi Federatsii, Orenburgskii Gosudarstvennyi Universitet. Orenburg: OGU; 2017:184 p. (*In Russ*)].
2. Скальный А.В., Вятчанина Е.С. Перспективы применения анализа химических форм элементов («Speciation Analysis») в биологии и медицине // Клинико-лабораторный консилиум. 2008. № 3(22). С. 26-32. [Skalny AV, Vyatchanina ES. Perspektivy primeneniya analiza himicheskikh form elementov («Speciation Analysis») v biologii i medicine. Kliniko-laboratornyj konsilium. 2008;3(22):26-32 (*In Russ*)].
3. Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Mucha S, Zostawa J, Mazur B, Owczarek M, Pierzchala K. Changes in serum ceruloplasmin levels based on immunomodulatory treatments and melatonin supplementation in multiple sclerosis patients. *Medical Science Monitor*. 2016;22:2484-2491. doi: 10.12659/MSM.895702
4. Ackerman CM, Chang CJ. Copper signaling in the brain and beyond. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(13):4628-4635. doi: 10.1074/jbc.R117.000176
5. Aliaga ME, López-Alarcón C, Bridi R, Speisky H. Redox-implications associated with the formation of complexes between copper ions and reduced or oxidized glutathione. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2016;154:78-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.08.005>
6. Alkadi HA. Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2020;20(1):16-26. doi: 10.2174/1871526518666180628124323
7. Arakawa Y. Trace elements maintaining the vital functions. *Nihon Rinsho*. 2016;74(7):1058-1065.
8. Aschner M, Erikson K. Manganese. *Advances in Nutrition*. 2017;8(3):520-521. doi: <https://doi.org/10.3945/an.117.015305>
9. Aycicek A, Koc A, Oymak Y, Selek S, Kaya C, Guzel B. Ferrous sulfate (Fe²⁺) had a faster effect than did ferric polymaltose (Fe³⁺) on increased oxidant status in children with iron-deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(1):57-61. doi: 10.1097/MPH.0b013e318299c91a
10. Bal W, Sokołowska M, Kurowska E, Faller P. Binding of transition metal ions to albumin: Sites, affinities and rates. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2013;1830(12):5444-5455. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.06.018>

11. Balsano C, Porcu C, Sideria S. Is copper a new target to counteract the progression of chronic diseases? *Metalomics*. 2018;10(12):1712-1722. doi: <https://doi.org/10.1039/C8MT00219C>
12. Banci L. *Metalomics and the Cell*. Dordrecht: Springer Science and Business Media; 2013:641 p.
13. Bernevic B, El-Khatib AH, Jakubowski N, Weller MG. Online immunocapture ICP-MS for the determination of the metalloprotein ceruloplasmin in human serum. *BMC Research Notes*. 2018;11:213. doi: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3324-7>
14. Bhattacharjee A, Chakraborty K, Shukla A. Cellular copper homeostasis: current concepts on its interplay with glutathione homeostasis and its implication in physiology and human diseases. *Metalomics*. 2017; 9(10):1376-1388. doi:<https://doi.org/10.1039/C7MT00066A>.
15. Bhattacharya PT, Misra SR, Hussain M. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. *Scientifica (Cairo)*. 2016: 5464373. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/5464373>
16. Bjorklund G, Dadar M, Mutter J, Aaseth J. The toxicology of mercury: Current research and emerging trends. *Environ Res*. 2017;159:545-554. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.051>
17. Bornhorst J, Ebert F, Hartwig A, Michalke B, Schwerdtle T. Manganese inhibits poly(ADP-ribosyl)ation in human cells: a possible mechanism behind manganese-induced toxicity. *Journal of Environmental Monitoring*. 2010;12(11):2062-2069. doi: <https://doi.org/10.1039/C0EM00252F>
18. Boulet A, Vest KE, Maynard MK, Gammon MG, Russell AC, Mathews AT, Cole SE, Zhu X, Phillips CB, Kwong JQ, Dodani SC, Leary SC, Cobine PA. The mammalian phosphate carrier SLC25A3 is a mitochondrial copper transporter required for cytochrome c oxidase biogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(6):1887-1896. doi: 10.1074/jbc.RA117.000265
19. Braga F, Szoke D, Valente C, Panteghini M. Biologic variation of copper, ceruloplasmin and copper/ceruloplasmin ratio (Cu:Cp) in serum. *Clinica Chimica Acta*. 2013;415:295-296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.11.007>
20. Bryan MR, Bowman AB. Manganese and the Insulin-IGF Signaling Network in Huntington's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. In: Aschner M., Costa L, editors. *Neurotoxicity of Metals*. *Advances in Neurobiology*. 2017;18:113-142. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2_6
21. Cabrera A, Alonzo E, Sauble E, , Chu YL, Nguyen D, Linder MC, Sato DS, Mason AZ. Copper binding components of blood plasma and organs, and their responses to influx of large doses of 65 Cu, in the mouse. *BioMetals*. 2008;21(5): 525-543. doi: <https://doi.org/10.1007/s10534-008-9139-6>
22. Catalani S, Paganelli M, Gilberti ME, Rozzini L, Lanfranchi F, Lanfranchi F, Padovani A, Apostoli P. Free copper in serum: An analytical challenge and its possible applications. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;45:176-180. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.11.006>
23. Chen P, Bornhorst J, Aschner M. Manganese metabolism in humans. *Frontiers in Bioscience*. 2018;23:1655-1679.
24. Chen Z, Song S, Wen Y, Zou Y, Liu H. Toxicity of Cu (II) to the green alga *Chlorella vulgaris*: a perspective of photosynthesis and oxidant stress. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23(18):17910-17918. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6997-2>
25. Culotta VC, Yang M, O'Halloran TV. Activation of superoxide dismutases: Putting the metal to the pedal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -Molecular Cell Research*. 2006;1763(7):747-758. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.05.003>
26. Deponte M. The Incomplete Glutathione Puzzle: Just Guessing at Numbers and Figures. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017;27(15):1130-1161. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7123>
27. DesMarais TL, Costa M. Mechanisms of Chromium-Induced Toxicity. *Curr Opin Toxicol*. 2019;14:1-7. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.05.003>
28. Diederich J, Brielmeier M, Schwerdtle T, Michalke B. Manganese and iron species in Sprague-Dawley rats exposed with MnCl2 4H2O (i.v.). *Microchemical Journal*. 2012;105:115-123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2012.03.015>

29. Djurdjevic P, Jakovljevic I, Joksovic L, Ivanovic N, Jelkic-Stankov M. The Effect of Some Fluoroquinolone Family Members on Biospeciation of Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Ions in Human Plasma. *Molecules*. 2014;19(8):12194-12223. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules190812194>
30. Doguer C, Ha JH, Collins JF. Intersection of iron and copper metabolism in the mammalian intestine and liver. *compr physiol*. 2018;8(4):1433-1461. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c170045>
31. Essentials of Medical Geology: Impacts of the Natural Environment on Public Health. Selinus O, Alloway B, Centeno JA, Finkelman RB, Fuge R, Lindh Ulf, Smedley P, editors. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2005: 812 p.
32. Fernsebner K, Zorn J, Kanawati B, Walker A, Michalke B. Manganese leads to an increase in markers of oxidative stress as well as to a shift in the ratio of Fe(II)/(III) in rat brain tissue. *Metallomics*. 2014;6:921-931. doi: <https://doi.org/10.1039/C4MT00022F>
33. Fukai T, Ushio-Fukai M, Kaplan JH. Copper transporters and copper chaperones: roles in cardiovascular physiology and disease. *American Journal Of Physiology-Cell Physiology*. 2018;315:186-201. doi: [10.1152/ajpcell.00132.2018](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00132.2018)
34. Gaetke LM, Chow-Johnson HS, Chow CK. Copper: toxicological relevance and mechanisms. *Archives of Toxicology*. 2014;88(11):1929-1938. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1355-y>
35. Ganini D, Canistro D, Jang J, Stadler K, Mason RP, Kadiiska MB. Ceruloplasmin (ferroxidase) oxidizes hydroxylamine probes: deceptive implications for free radical detection. *Free Radical Biology & Medicine*. 2012;53(7):1514-1521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.013>
36. Ghaffari MA, Ghiasvand T. Kinetic study of low density lipoprotein oxidation by copper. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2010;25(1):29-36. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0006-1>
37. Gupta A, Lutsenko S. Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential. *Future Medicinal Chemistry*. 2009;1(6):1125-1142. doi: [10.4155/fmc.09.84](https://doi.org/10.4155/fmc.09.84)
38. Haraguchi H. Metallomics as integrated biometal science. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 2004;19(1):5-14. doi: <https://doi.org/10.1039/B308213J>
39. Hordyjewska A, Popiołek L, Kocot J. The many “faces” of copper in medicine and treatment. *Biometals*. 2014;27(4):611-621. doi: <https://doi.org/10.1007/s10534-014-9736-5>
40. Horning KJ, Caito SW, Tipps KG, Bowman AB, Aschner M. Manganese Is essential for neuronal health. *Annual Review of Nutrition*. 2015;35:71-108. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034419>
41. Hureau C, Eury H, Guillot R, Bijani C, Sayen S, Solari PL, Guillon E, Faller P, Dorlet P. X-ray and solution structures of Cu(II) GHK and Cu(II) DAHK complexes: influence on their redox properties. *Chemistry*. 2011;17(36):10151-10160. doi: <https://doi.org/10.1002/chem.201100751>
42. Inagaki K, Mikuriya N, Morita S, Haraguchi H, Nakahara Y, Hattori M, Kinoshita T, Saito H. Speciation of protein-binding zinc and copper in human blood serum by chelating resin pre-treatment and inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analyst*. 2000;125(1):197-203. doi: <https://doi.org/10.1039/A907088E>
43. Jursa T, Smith DR. Ceruloplasmin alters the tissue disposition and neurotoxicity of manganese, but not its loading onto transferrin. *Toxicological Sciences*. 2009;107(1):182-193. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn231>
44. Kardos J, Héja L, Simon Á, Jablonkai I, Kovács R, Jemnitz K. Copper signalling: causes and consequences. *Cell Communication and Signaling*. 2018;16:71. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-018-0277-3>
45. Kim BE, Nevitt T, Thiele DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nature Chemical Biology*. 2008;4(3):176-185. doi: <https://doi.org/10.1038/nchembio.72>
46. Kinebuchi M, Matsuura A, Kiyono T, Nomura Y, Kimura S. Diagnostic copper imaging of Menkes disease by synchrotron radiation-generated X-ray fluorescence analysis. *Scientific Reports*. 2016;6:33247. doi: <https://doi.org/10.1038/srep33247>
47. Kumar H, Lim HW, More SV, Kim BW, Koppula S, Kim IS, Choi DK. The role of free radicals in the aging brain and parkinson’s disease: convergence and parallelism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13(8):10478-10504. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms130810478>

48. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics*. 2016;8(9):887-905. doi: <https://doi.org/10.1039/C6MT00103C>
49. Liu N, Lo LS, Askary SH, Jones L, Kidane TZ, Trang T, Nguyen M, Goforth J, Chu YH, Vivas E, Tai M, Westbrook T, Linder MC. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2007;18(9):597-608. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.11.005>
50. Lutsenko S. Copper trafficking to the secretory pathway. *Metallomics*. 2016;8(9):840-852. doi: <https://doi.org/10.1039/C6MT00176A>
51. Lutsenko S. Human copper homeostasis: a network of interconnected pathways. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2010;14(2):211-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.01.003>
52. Marques CMS, Nunes EA, Lago L, et al. Generation of Advanced Glycation End-Products (AGEs) by glycooxidation mediated by copper and ROS in a human serum albumin (HSA) model peptide: reaction mechanism and damage in motor neuron cells. *Mutation Research*. 2017;824:42-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.10.005>
53. Mendoza M, Caltharp S, Song M, Collin L, Konomi JV, McClain CJ, Vos MB. Low Hepatic Tissue Copper in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(1):89-92. doi: 10.1097/MPG.0000000000001571
54. Metal Ion in Stroke. Li YV, Zhang JH, editors. New York: Springer Science and Business Media, 2012: 810 p.
55. *Metallomics. Recent Analytical Techniques and Applications*. Ogra Y, Hirata T, editors. Springer Japan KK, 2017:364 p. doi:10.1007/978-4-431-56463-8
56. Meyer M. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. *BioMedical Engineering OnLine*. 2019;18:24. doi: <https://doi.org/10.1186/s12938-019-0647-0>
57. Michalke B. Review about the manganese speciation project related to neurodegeneration: An analytical chemistry approach to increase the knowledge about manganese related parkinsonian symptoms. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2016;37:50-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.03.002>
58. Michalke B, Aslanoglou L, Ochsenkuhn-Petropoulou M, Bergstrom B, Berthele A, Vinceti M, Lucio M, Lidén G. An approach for manganese biomonitoring using a manganese carrier switch in serum from transferrin to citrate at slightly elevated manganese concentration. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;32:145-154. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.07.006>
59. Michalke B, Berthele A, Mistriotis P, Ochsenkuhn-Petropoulou M, Halbach S. Manganese species from human serum, cerebrospinal fluid analyzed by size exclusion chromatography-, capillary electrophoresis coupled to inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2007a;21(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.09.004>
60. Michalke B, Berthele A, Mistriotis P, Ochsenkuhn-Petropoulou M, Halbach S. Manganese speciation in human cerebrospinal fluid using CZE coupled to inductively coupled plasma MS. *Electrophoresis*. 2007b;28(9):1380-1386. doi: <https://doi.org/10.1002/elps.200600686>
61. Michalke B, Fernsebner K. Neue einsichten in die toxisität und die speziation von Mangan. *Perspectives in Medicine*. 2014a;2(1-4):109-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.permed.2013.12.001>
62. Michalke B, Fernsebner K. New insights into manganese toxicity and speciation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2014b;28(2):106-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.08.005>
63. Michalke B, Lucio M, Berthele A, Kanawati B. Manganese speciation in paired serum and CSF samples using SEC-DRC-ICP-MS and CE-ICP-DRC-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2013;405(7):2301-2309. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-012-6662-7>
64. Moriya M, Ho Y, Grana A, Nguyen L, Alvarez A, Jamil R, Ackland L. Copper is taken up efficiently from albumin and α 2-macroglobulin by cultured human cells by more than one mechanism. *American journal of physiology-cell physiology*. 2008;295(3):708-721. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00029.2008>
65. Morrell A, Tallino S, Yu L, Burkhead JL. The role of insufficient copper in lipid synthesis and fatty-liver disease. *IUBMB Life*. 2017;69(4):263-270. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1613>

66. Neth K, Lucio M, Walker A, Zorn J, Schmitt-Kopplin P, Michalke B. Changes in brain metallo/ metabolome pattern due to a single i.v injection of manganese in rats. *PLoS One*. 2015;10(9). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138270>

67. Neth K, Lucio M, Walker A, Kanawati B, Zorn J, Schmitt-Kopplin P, Michalke B. Diverse Serum Manganese Species Affect Brain Metabolites Depending on Exposure Conditions. *Chemical Research in Toxicology*. 2015;28(7):1434-1442. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00104>

68. Nischwitz V, Berthele A, Michalke B. Speciation analysis of selected metals and determination of their total contents in paired serum and cerebrospinal fluid samples: An approach to investigate the permeability of the human blood-cerebrospinal fluid-barrier. *Analytica Chimica Acta*. 2008;627(2):258-269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.08.018>

69. Ohrvik H, Thiele DJ. The role of Ctr1 and Ctr2 in mammalian copper homeostasis and platinum-based chemotherapy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;31:178-182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.03.006>

70. Peres TV, Schettinger MRC, Chen P, Carvalho F, Avila DS, Bowman AB, Aschner M. Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2016;17:57. doi: <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0099-0>

71. Petro A, Sexton HG, Miranda C, Rastogi A, Freedman JH, Levin ED. Persisting neurobehavioral effects of developmental copper exposure in wildtype and metallothionein 1 and 2 knockout mice. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2016;17:55. doi: <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0096-3>

72. Pickart L, Vasquez-Soltero JM, Margolina A. GHK Peptide as a natural modulator of multiple cellular pathways in skin regeneration. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/648108>

73. Pickart L, Vasquez-Soltero JM, Margolina A. The effect of the human peptide GHK on gene expression relevant to nervous system function and cognitive decline. *Brain Sciences*. 2017;7(2):20. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci7020020>

74. Piotrowska A, Pilch W, Tota L, Nowak G. Biological significance of chromium III for the human organism. *Med Pr*. 2018;69(2):211-223. doi: <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00625>

75. Puchkova LV, Babich PS, Zatulovskaia YA, Ilyechova EY, Di Sole F. Copper metabolism of newborns is adapted to milk ceruloplasmin as a nutritive source of copper: overview of the current data. *Nutrients*. 2018;10(11):1591. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10111591>

76. Racette BA, Aschner M, Guilarte TR, Dydak U, Criswell SR, Zheng W. Pathophysiology of manganese-associated neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 2012;33(4):881-886. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.12.010>

77. Ramek M, Markovic M, Mutapcic I, Pejic J, Kelterer AM, Sabolovic J. Conformational analyses of physiological binary and ternary copper(II) complexes with L-Asparagine and L-Histidine; study of tridentate binding of copper(II) in aqueous solution. *Chemistry Open*. 2019;8(7):852-868. doi: <https://doi.org/10.1002/open.201900159>

78. Ramos D, Mar D, Ishida M, Vargas R, Gaité M, Montgomery A, Linder MC. Mechanism of copper uptake from blood plasma ceruloplasmin by mammalian cells. *PLoS One*. 2016;11(3):1-23. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149516>

79. Samygina VR, Sokolov AV, Bourenkov G, Schneider TR, Anashkin VA, Kozlov SO, Kolmakov NN, Vasilyev VB. Rat ceruloplasmin: a new labile copper binding site and zinc/copper mosaic. *Metallomics*. 2017;9(12):1828-1838. doi: [10.1039/c7mt00157f](https://doi.org/10.1039/c7mt00157f)

80. Schramel P, Michalke B, Emons H, Goen T, Hartwig A. Arsenic and arsenic compounds – Determination of arsenic species (As(III), As(V), monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and arsenobetaine) in urine by HPLC-ICP-MS [Biomonitoring Methods, 2018]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace. 2018;3(4):2149-2169. doi: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi744038vere2218>

81. Sendzik M, Pushie MJ, Stefaniak E, Haas KL. Structure and affinity of Cu(I) bound to human serum albumin. *Inorganic Chemistry*. 2017;56(24):15057-15065. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b02397>

82. Seo YA, Li Y, Wessling-Resnick M. Iron depletion increases manganese uptake and potentiates apoptosis through ER stress. *NeuroToxicology*. 2013;38:67-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.06.002>
83. Shi Y, Wang R, Yuan W, Liu Q, Shi M, Feng W, Wu Z, Hu K, Li F. Easy-to-Use Colorimetric Cyanine Probe for the Detection of Cu²⁺ in Wilson's Disease. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2018;10(24):20377-20386. doi: <https://doi.org/10.1021/acsami.8b07081>
84. Shibazaki S, Uchiyama S, Tsuda K, Taniuchi N. Copper deficiency caused by excessive alcohol consumption. *BMJ Case Reports*. 2017;2017:bcr-2017-220921. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-220921>
85. Singh P, Chowdhuri DK. Environmental presence of hexavalent but not trivalent chromium causes neurotoxicity in exposed drosophila melanogaster. *Mol Neurobiol*. 2017;54:3368-3387. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9909-z>
86. Sinha B, Bhattacharyya K. Arsenic toxicity in rice with special reference to speciation in Indian grain and its implication on human health. *J Sci Food Agric*. 2015;95(7):1435-1444. doi: <https://doi.org/10.1002/jsfa.6839>
87. Smith EA, Newland P, Bestwick KG, Ahmed N. Increased whole blood manganese concentrations observed in children with iron deficiency anaemia. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2013;27(1):65-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.07.002>
88. Szpunar J. Metallomics: a new frontier in analytical chemistry. *Anal Bioanal Chem*. 2004;378(1):54-56. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2333-z>
89. Tapia L, González-Agüero M, Cisternas MF, Suazo M, Cambiazo V, Uauy R, González M. Metallothionein is crucial for safe intracellular copper storage and cell survival at normal and supra-physiological exposure levels. *Biochemical Journal*. 2004;378(2):617-624. doi: <https://doi.org/10.1042/bj20031174>
90. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2003;57(9):386-398. doi: [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(03\)00012-X](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00012-X)
91. Vashchenko G, MacGillivray RTA. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients*. 2013;5(7):2289-2313. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5072289>
92. Vetchy MPJVKKD. Biological role of copper as an essential trace element in the human organism. *Ceska Slov Farm*. 2018;67(4):143-153.
93. Wang H, Liu Z, Wang S, Cui D, Zhang X, Liu Y, Zhang Y. UHPLC-Q-TOF/MS based plasma metabolomics reveals the metabolic perturbations by manganese exposure in rat models. *Metallomics*. 2017;9(2):192-203. doi: [10.1039/c7mt00007c](https://doi.org/10.1039/c7mt00007c)
94. Wang X, Flores SR, Ha JH, Doguer C, Woloshun RR, Xiang P, Grosche A, Vidyasagar S, Collins JF. Intestinal DMT1 is essential for optimal assimilation of dietary copper in male and female mice with iron-deficiency anemia. *Journal of Nutrition*. 2018;148(8):1244-1252. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy111>
95. Williams RJP. Chemical selection of elements by cells. *Coordination Chemistry Reviews*. 2001;216-217:583-595. doi: [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)00398-2](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)00398-2)
96. Willkommen D, Lucio M, Schmitt-Kopplin P, Gazzaz M, Schroeter M, Sigaroudi A, Michalke B. Species fractionation in a case-control study concerning Parkinson's disease: Cu-amino acids discriminate CSF of PD from controls. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;49:164-170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.01.005>
97. Wolonciej M, Milewska E, Roszkowska-Jakimiec W. Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine. Postepy Hig Med Dosw*. 2016;70:1483-1498. doi: [10.5604/17322693.1229074](https://doi.org/10.5604/17322693.1229074)
98. Ye Q, Park JE, Gugnani K, Betharia S, Pino-Figueroa A, Kim J. Influence of iron metabolism on manganese transport and toxicity. *Metallomics*. 2017;9(8):1028-1046. doi: <https://doi.org/10.1039/C7MT00079K>
99. Zatulovskaia YA, Ilyechova EY, Puchkova LV. The features of copper metabolism in the rat liver during development. *PLoS One*. 2015;10(10). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140797>
100. Zhang R, Li L, Sultanbawa Y, Xu ZP. X-ray fluorescence imaging of metals and metalloids in biological systems. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8(3):169-188.

References

1. Radysh IV, Skalny AV, Notova SV, et al. Introduction to elementology. Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Orenburg State University. Orenburg: OSU, 2017. 184 p.
2. Skalny AV, Vyatchanina ES. Prospects for the application of the analysis of chemical forms of elements ("Speciation Analysis") in biology and medicine. *Clinical and Laboratory Consultation*. 2008;3(22):26-32.
3. Adameczyk-Sowa M, Sowa P, Mucha S, Zostawa J, Mazur B, Owczarek M, Pierzchala K. Changes in serum ceruloplasmin levels based on immunomodulatory treatments and melatonin supplementation in multiple sclerosis patients. *Medical Science Monitor*. 2016;22:2484-2491. doi: 10.12659/MSM.895702
4. Ackerman CM, Chang CJ. Copper signaling in the brain and beyond. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(13):4628-4635. doi: 10.1074/jbc.R117.000176
5. Aliaga ME, López-Alarcón C, Bridi R, Speisky H. Redox-implications associated with the formation of complexes between copper ions and reduced or oxidized glutathione. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2016;154:78-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.08.005>
6. Alkadi HA. Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2020;20(1):16-26. doi: 10.2174/1871526518666180628124323
7. Arakawa Y. Trace elements maintaining the vital functions. *Nihon Rinsho*. 2016;74(7):1058-1065.
8. Aschner M, Erikson K. Manganese. *Advances in Nutrition*. 2017;8(3):520-521. doi: <https://doi.org/10.3945/an.117.015305>
9. Aycicek A, Koc A, Oymak Y, Selek S, Kaya C, Guzel B. Ferrous sulfate (Fe²⁺) had a faster effect than did ferric polymaltose (Fe³⁺) on increased oxidant status in children with iron-deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(1):57-61. doi: 10.1097/MPH.0b013e318299c91a
10. Bal W, Sokołowska M, Kurowska E, Faller P. Binding of transition metal ions to albumin: Sites, affinities and rates. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2013;1830(12):5444-5455. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.06.018>
11. Balsano C, Porcu C, Sideria S. Is copper a new target to counteract the progression of chronic diseases? *Metallomics*. 2018;10(12):1712-1722. doi: <https://doi.org/10.1039/C8MT00219C>
12. Banci L. *Metallomics and the Cell*. Dordrecht: Springer Science and Business Media; 2013:641 p.
13. Bernevic B, El-Khatib AH, Jakubowski N, Weller MG. Online immunocapture ICP-MS for the determination of the metalloprotein ceruloplasmin in human serum. *BMC Research Notes*. 2018;11:213. doi: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3324-7>
14. Bhattacharjee A, Chakraborty K, Shukla A. Cellular copper homeostasis: current concepts on its interplay with glutathione homeostasis and its implication in physiology and human diseases. *Metallomics*. 2017; 9(10):1376-1388. doi:<https://doi.org/10.1039/C7MT00066A>.
15. Bhattacharya PT, Misra SR, Hussain M. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. *Scientifica (Cairo)*. 2016: 5464373. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/5464373>
16. Bjorklund G, Dadar M, Mutter J, Aaseth J. The toxicology of mercury: Current research and emerging trends. *Environ Res*. 2017;159:545-554. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.051>
17. Bornhorst J, Ebert F, Hartwig A, Michalke B, Schwerdtle T. Manganese inhibits poly(ADP-ribosylation) in human cells: a possible mechanism behind manganese-induced toxicity. *Journal of Environmental Monitoring*. 2010;12(11):2062-2069. doi: <https://doi.org/10.1039/C0EM00252F>
18. Boulet A, Vest KE, Maynard MK, Gammon MG, Russell AC, Mathews AT, Cole SE, Zhu X, Phillips CB, Kwong JQ, Dodani SC, Leary SC, Cobine PA. The mammalian phosphate carrier SLC25A3 is a mitochondrial copper transporter required for cytochrome c oxidase biogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(6):1887-1896. doi: 10.1074/jbc.RA117.000265
19. Braga F, Szoke D, Valente C, Panteghini M. Biologic variation of copper, ceruloplasmin and copper/ceruloplasmin ratio (Cu:Cp) in serum. *Clinica Chimica Acta*. 2013;415:295-296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.11.007>

20. Bryan MR, Bowman AB. Manganese and the Insulin-IGF Signaling Network in Huntington's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. In: Aschner M., Costa L, editors. Neurotoxicity of Metals. *Advances in Neurobiology*. 2017;18:113-142. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2_6
21. Cabrera A, Alonzo E, Sauble E, , Chu YL, Nguyen D, Linder MC, Sato DS, Mason AZ. Copper binding components of blood plasma and organs, and their responses to influx of large doses of 65 Cu, in the mouse. *BioMetals*. 2008;21(5): 525-543. doi: <https://doi.org/10.1007/s10534-008-9139-6>
22. Catalani S, Paganelli M, Gilberti ME, Rozzini L, Lanfranchi F, Lanfranchi F, Padovani A, Apostoli P. Free copper in serum: An analytical challenge and its possible applications. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;45:176-180. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.11.006>
23. Chen P, Bornhorst J, Aschner M. Manganese metabolism in humans. *Frontiers in Bioscience*. 2018;23:1655-1679.
24. Chen Z, Song S, Wen Y, Zou Y, Liu H. Toxicity of Cu (II) to the green alga *Chlorella vulgaris*: a perspective of photosynthesis and oxidant stress. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23(18):17910-17918. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6997-2>
25. Culotta VC, Yang M, O'Halloran TV. Activation of superoxide dismutases: Putting the metal to the pedal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -Molecular Cell Research*. 2006;1763(7):747-758. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.05.003>
26. Deponte M. The Incomplete Glutathione Puzzle: Just Guessing at Numbers and Figures. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017;27(15):1130-1161. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7123>
27. DesMarais TL, Costa M. Mechanisms of Chromium-Induced Toxicity. *Curr Opin Toxicol*. 2019;14:1-7. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.05.003>
28. Diederich J, Briemeier M, Schwerdtle T, Michalke B. Manganese and iron species in Sprague-Dawley rats exposed with MnCl₂ 4H₂O (i.v.). *Microchemical Journal*. 2012;105:115-123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2012.03.015>
29. Djurdjevic P, Jakovljevic I, Joksovic L, Ivanovic N, Jelkic-Stankov M. The Effect of Some Fluoroquinolone Family Members on Biospeciation of Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Ions in Human Plasma. *Molecules*. 2014;19(8):12194-12223. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules190812194>
30. Doguer C, Ha JH, Collins JF. Intersection of iron and copper metabolism in the mammalian intestine and liver. *Compr Physiol*. 2018; 8(4): 1433-1461. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c170045>
31. *Essentials of Medical Geology: Impacts of the Natural Environment on Public Health*. Selinus O, Alloway B, Centeno JA, Finkelman RB, Fuge R, Lindh Ulf, Smedley P, editors. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2005: 812 p.
32. Fernsebner K, Zorn J, Kanawati B, Walker A, Michalke B. Manganese leads to an increase in markers of oxidative stress as well as to a shift in the ratio of Fe(II)/(III) in rat brain tissue. *Metallomics*. 2014;6:921-931. doi: <https://doi.org/10.1039/C4MT00022F>
33. Fukai T, Ushio-Fukai M, Kaplan JH. Copper transporters and copper chaperones: roles in cardiovascular physiology and disease. *American Journal Of Physiology-Cell Physiology*. 2018;315:186-201. doi: 10.1152/ajpcell.00132.2018
34. Gaetke LM, Chow-Johnson HS, Chow CK. Copper: toxicological relevance and mechanisms. *Archives of Toxicology*. 2014;88(11):1929-1938. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1355-y>
35. Ganini D, Canistro D, Jang J, Stadler K, Mason RP, Kadiiska MB. Ceruloplasmin (ferroxidase) oxidizes hydroxylamine probes: deceptive implications for free radical detection. *Free Radical Biology & Medicine*. 2012;53(7):1514-1521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.013>
36. Ghaffari MA, Ghasvand T. Kinetic study of low density lipoprotein oxidation by copper. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2010;25(1):29-36. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0006-1>
37. Gupta A, Lutsenko S. Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential. *Future Medicinal Chemistry*. 2009;1(6):1125-1142. doi: 10.4155/fmc.09.84
38. Haraguchi H. Metallomics as integrated biometal science. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 2004;19(1):5-14. doi: <https://doi.org/10.1039/B308213J>

39. Hordyjewska A, Popiołek L, Kocot J. The many “faces” of copper in medicine and treatment. *Biometals*. 2014;27(4):611-621. doi: <https://doi.org/10.1007/s10534-014-9736-5>
40. Horning KJ, Caito SW, Tipps KG, Bowman AB, Aschner M. Manganese is essential for neuronal health. *Annual Review of Nutrition*. 2015;35:71-108. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034419>
41. Hureau C, Eury H, Guillot R, Bijani C, Sayen S, Solari PL, Guillon E, Faller P, Dorlet P. X-ray and solution structures of Cu(II) GHK and Cu(II) DAHK complexes: influence on their redox properties. *Chemistry*. 2011;17(36):10151-10160. doi: <https://doi.org/10.1002/chem.201100751>
42. Inagaki K, Mikuriya N, Morita S, Haraguchi H, Nakahara Y, Hattori M, Kinoshita T, Saito H. Speciation of protein-binding zinc and copper in human blood serum by chelating resin pre-treatment and inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analyst*. 2000;125(1):197-203. doi: <https://doi.org/10.1039/A907088E>
43. Jursa T, Smith DR. Ceruloplasmin alters the tissue disposition and neurotoxicity of manganese, but not its loading onto transferrin. *Toxicological Sciences*. 2009;107(1):182-193. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn231>
44. Kardos J, Héja L, Simon Á, Jablonkai I, Kovács R, Jemnitz K. Copper signalling: causes and consequences. *Cell Communication and Signaling*. 2018;16:71. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-018-0277-3>
45. Kim BE, Nevitt T, Thiele DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nature Chemical Biology*. 2008;4(3):176-185. doi: <https://doi.org/10.1038/nchembio.72>
46. Kinebuchi M, Matsuura A, Kiyono T, Nomura Y, Kimura S. Diagnostic copper imaging of Menkes disease by synchrotron radiation-generated X-ray fluorescence analysis. *Scientific Reports*. 2016;6:33247. doi: <https://doi.org/10.1038/srep33247>
47. Kumar H, Lim HW, More SV, Kim BW, Koppula S, Kim IS, Choi DK. The Role of free radicals in the aging brain and parkinson’s disease: convergence and parallelism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13(8):10478-10504. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms130810478>
48. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics*. 2016;8(9):887-905. doi: <https://doi.org/10.1039/C6MT00103C>
49. Liu N, Lo LS, Askary SH, Jones L, Kidane TZ, Trang T, Nguyen M, Goforth J, Chu YH, Vivas E, Tai M, Westbrook T, Linder MC. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2007;18(9):597-608. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.11.005>
50. Lutsenko S. Copper trafficking to the secretory pathway. *Metallomics*. 2016;8(9):840-852. doi: <https://doi.org/10.1039/C6MT00176A>
51. Lutsenko S. Human copper homeostasis: a network of interconnected pathways. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2010;14(2):211-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.01.003>
52. Marques CMS, Nunes EA, Lago L, et al. Generation of Advanced Glycation End-Products (AGEs) by glycooxidation mediated by copper and ROS in a human serum albumin (HSA) model peptide: reaction mechanism and damage in motor neuron cells. *Mutation Research*. 2017;824:42-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.10.005>
53. Mendoza M, Caltharp S, Song M, Collin L, Konomi JV, McClain CJ, Vos MB. Low Hepatic Tissue Copper in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(1):89-92. doi: [10.1097/MPG.0000000000001571](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001571)
54. Metal Ion in Stroke. Li YV, Zhang JH, editors. New York: Springer Science and Business Media, 2012: 810 p.
55. *Metallomics. Recent Analytical Techniques and Applications*. Ogra Y, Hirata T, editors. Springer Japan KK, 2017:364 p. doi:10.1007/978-4-431-56463-8
56. Meyer M. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. *BioMedical Engineering OnLine*. 2019;18:24. doi: <https://doi.org/10.1186/s12938-019-0647-0>
57. Michalke B. Review about the manganese speciation project related to neurodegeneration: An analytical chemistry approach to increase the knowledge about manganese related parkin-

sonian symptoms. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2016;37:50-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.03.002>

58. Michalke B, Aslanoglou L, Ochsenkuhn-Petropoulou M, Bergstrom B, Berthele A, Vinceti M, Lucio M, Lidén G. An approach for manganese biomonitoring using a manganese carrier switch in serum from transferrin to citrate at slightly elevated manganese concentration. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;32:145-154. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.07.006>

59. Michalke B, Berthele A, Mistriotis P, Ochsenkuhn-Petropoulou M, Halbach S. Manganese species from human serum, cerebrospinal fluid analyzed by size exclusion chromatography-, capillary electrophoresis coupled to inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2007a;21(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.09.004>

60. Michalke B, Berthele A, Mistriotis P, Ochsenkuhn-Petropoulou M, Halbach S. Manganese speciation in human cerebrospinal fluid using CZE coupled to inductively coupled plasma MS. *Electrophoresis*. 2007b;28(9):1380-1386. doi: <https://doi.org/10.1002/elps.200600686>

61. Michalke B, Fernsebner K. Neue einsichten in die toxicität und die speziation von Mangan. *Perspectives in Medicine*. 2014a;2(1-4):109-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.permed.2013.12.001>

62. Michalke B, Fernsebner K. New insights into manganese toxicity and speciation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2014b;28(2):106-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.08.005>

63. Michalke B, Lucio M, Berthele A, Kanawati B. Manganese speciation in paired serum and CSF samples using SEC-DRC-ICP-MS and CE-ICP-DRC-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2013;405(7):2301-2309. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-012-6662-7>

64. Moriya M, Ho Y, Grana A, Nguyen L, Alvarez A, Jamil R, Ackland L. Copper is taken up efficiently from albumin and α 2-macroglobulin by cultured human cells by more than one mechanism. *American journal of physiology-cell physiology*. 2008;295(3):708-721. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00029.2008>

65. Morrell A, Tallino S, Yu L, Burkhead JL. The role of insufficient copper in lipid synthesis and fatty-liver disease. *IUBMB Life*. 2017;69(4):263-270. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1613>

66. Neth K, Lucio M, Walker A, Zorn J, Schmitt-Kopplin P, Michalke B. Changes in brain metal-ome/metabolome pattern due to a single i.v injection of manganese in rats. *PLoS One*. 2015;10(9). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138270>

67. Neth K, Lucio M, Walker A, Kanawati B, Zorn J, Schmitt-Kopplin P, Michalke B. Diverse Serum Manganese Species Affect Brain Metabolites Depending on Exposure Conditions. *Chemical Research in Toxicology*. 2015;28(7):1434-1442. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00104>

68. Nischwitz V, Berthele A, Michalke B. Speciation analysis of selected metals and determination of their total contents in paired serum and cerebrospinal fluid samples: An approach to investigate the permeability of the human blood-cerebrospinal fluid-barrier. *Analytica Chimica Acta*. 2008;627(2):258-269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.08.018>

69. Ohrvik H, Thiele DJ. The role of Ctr1 and Ctr2 in mammalian copper homeostasis and platinum-based chemotherapy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;31:178-182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.03.006>

70. Peres TV, Schettinger MRC, Chen P, Carvalho F, Avila DS, Bowman AB, Aschner M. Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2016;17:57. doi: <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0099-0>

71. Petro A, Sexton HG, Miranda C, Rastogi A, Freedman JH, Levin ED. Persisting neurobehavioral effects of developmental copper exposure in wildtype and metallothionein 1 and 2 knockout mice. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2016;17:55. doi: <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0096-3>

72. Pickart L, Vasquez-Soltero JM, Margolina A. GHK Peptide as a natural modulator of multiple cellular pathways in skin regeneration. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/648108>

73. Pickart L, Vasquez-Soltero JM, Margolina A. The effect of the human peptide GHK on gene expression relevant to nervous system function and cognitive decline. *Brain Sciences*. 2017;7(2):20. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci7020020>

74. Piotrowska A, Pilch W, Tota L, Nowak G. Biological significance of chromium III for the human organism. *Med Pr.* 2018;69(2):211-223. doi: <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00625>
75. Puchkova LV, Babich PS, Zatulovskaia YA, Ilyechova EY, Di Sole F. Copper metabolism of newborns is adapted to milk ceruloplasmin as a nutritive source of copper: overview of the current data. *Nutrients.* 2018;10(11):1591. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10111591>
76. Racette BA, Aschner M, Guilarte TR, Dydak U, Criswell SR, Zheng W. Pathophysiology of manganese-associated neurotoxicity. *Neurotoxicology.* 2012;33(4):881-886. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.12.010>
77. Ramek M, Markovic M, Mutapcic I, Pejic J, Kelterer AM, Sabolovic J. Conformational analyses of physiological binary and ternary copper(II) complexes with L-Asparagine and L-Histidine; study of tridentate binding of copper(II) in aqueous solution. *Chemistry Open.* 2019;8(7):852-868. doi: <https://doi.org/10.1002/open.201900159>
78. Ramos D, Mar D, Ishida M, Vargas R, Gaité M, Montgomery A, Linder MC. Mechanism of copper uptake from blood plasma ceruloplasmin by mammalian cells. *PLoS One.* 2016;11(3):1-23. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149516>
79. Samygin VA, Sokolov AV, Bourenkov G, Schneider TR, Anashkin VA, Kozlov SO, Kolmakov NN, Vasilyev VB. Rat ceruloplasmin: a new labile copper binding site and zinc/copper mosaic. *Metallomics.* 2017;9(12):1828-1838. doi: [10.1039/c7mt00157f](https://doi.org/10.1039/c7mt00157f)
80. Schramel P, Michalke B, Emons H, Goen T, Hartwig A. Arsenic and arsenic compounds – Determination of arsenic species (As(III), As(V), monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and arsenobetaine) in urine by HPLC-ICP-MS [Biomonitoring Methods, 2018]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace. 2018;3(4):2149-2169. doi: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi744038vere2218>
81. Sendzik M, Pushie MJ, Stefaniak E, Haas KL. Structure and affinity of Cu(I) bound to human serum albumin. *Inorganic chemistry.* 2017;56(24):15057-15065. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b02397>
82. Seo YA, Li Y, Wessling-Resnick M. Iron depletion increases manganese uptake and potentiates apoptosis through ER stress. *NeuroToxicology.* 2013;38:67-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.06.002>
83. Shi Y, Wang R, Yuan W, Liu Q, Shi M, Feng W, Wu Z, Hu K, Li F. Easy-to-Use Colorimetric Cyanine Probe for the Detection of Cu²⁺ in Wilson's Disease. *ACS Applied Materials & Interfaces.* 2018;10(24):20377-20386. doi: <https://doi.org/10.1021/acsami.8b07081>
84. Shibazaki S, Uchiyama S, Tsuda K, Taniuchi N. Copper deficiency caused by excessive alcohol consumption. *BMJ Case Reports.* 2017;2017:bcr-2017-220921. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-220921>
85. Singh P, Chowdhuri DK. Environmental presence of hexavalent but not trivalent chromium causes neurotoxicity in exposed drosophila melanogaster. *Mol Neurobiol.* 2017;54:3368-3387. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9909-z>
86. Sinha B, Bhattacharyya K. Arsenic toxicity in rice with special reference to speciation in Indian grain and its implication on human health. *J Sci Food Agric.* 2015;95(7):1435-1444. doi: <https://doi.org/10.1002/jsfa.6839>
87. Smith EA, Newland P, Bestwick KG, Ahmed N. Increased whole blood manganese concentrations observed in children with iron deficiency anaemia. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2013;27(1):65-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.07.002>
88. Szpunar J. Metallomics: a new frontier in analytical chemistry. *Anal Bioanal Chem.* 2004;378(1):54-56. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2333-z>
89. Tapia L, González-Agüero M, Cisternas MF, Suazo M, Cambiazo V, Uauy R, González M. Metallothionein is crucial for safe intracellular copper storage and cell survival at normal and supra-physiological exposure levels. *Biochemical Journal.* 2004;378(2):617-624. doi: <https://doi.org/10.1042/bj20031174>
90. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2003;57(9):386-398. doi: [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(03\)00012-X](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00012-X)
91. Vashchenko G, MacGillivray RTA. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients.* 2013;5(7):2289-2313. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5072289>

92. Vetchy MPJVKKD. Biological role of copper as an essential trace element in the human organism. *Ceska Slov Farm*. 2018;67(4):143-153.
93. Wang H, Liu Z, Wang S, Cui D, Zhang X, Liu Y, Zhang Y. UHPLC-Q-TOF/MS based plasma metabolomics reveals the metabolic perturbations by manganese exposure in rat models. *Metallomics*. 2017;9(2):192-203. doi: 10.1039/c7mt00007c
94. Wang X, Flores SR, Ha JH, Doguer C, Woloshun RR, Xiang P, Grosche A, Vidyasagar S, Collins JF. Intestinal DMT1 is essential for optimal assimilation of dietary copper in male and female mice with iron-deficiency anemia. *Journal of Nutrition*. 2018;148(8):1244-1252. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy111>
95. Williams RJP. Chemical selection of elements by cells. *Coordination Chemistry Reviews*. 2001;216-217:583-595. doi: [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)00398-2](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)00398-2)
96. Willkommen D, Lucio M, Schmitt-Kopplin P, Gazzaz M, Schroeter M, Sigaroudi A, Michalke B. Species fractionation in a case-control study concerning Parkinson's disease: Cu-amino acids discriminate CSF of PD from controls. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;49:164-170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.01.005>
97. Wolonciej M, Milewska E, Roszkowska-Jakimiec W. Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine. Postepy Hig Med Dosw*. 2016;70:1483-1498. doi: 10.5604/17322693.1229074
98. Ye Q, Park JE, Gugnani K, Betharia S, Pino-Figueroa A, Kim J. Influence of iron metabolism on manganese transport and toxicity. *Metallomics*. 2017;9(8):1028-1046. doi: <https://doi.org/10.1039/C7MT00079K>
99. Zatulovskaia YA, Ilyechova EY, Puchkova LV. The features of copper metabolism in the rat liver during development. *PLoS One*. 2015;10(10). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140797>
100. Zhang R, Li L, Sultanbawa Y, Xu ZP. X-ray fluorescence imaging of metals and metalloids in biological systems. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8(3):169-188.

Нотова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, д. 29; e-mail: snotova@mail.ru

Казакова Татьяна Витальевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, д. 29; e-mail: vaisvais13@mail.ru.

Маршинская Ольга Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, д. 29; e-mail: m.olja2013@yandex.ru

Поступила в редакцию 25 февраля 2020 г.; принята после решения редколлегии 16 марта 2020 г.; опубликована 31 марта 2020 г./ Received: 25 February 2020; Accepted: 16 March 2020; Published: 31 March 2020