

# Biokemijske funkcije i toksičnost mangana te njegove koncentracije u tkivima morskih sisavaca



Maja Đokić, Nina Bilandžić\*, Martina Đuras, T. Gomerčić i Marija Sedak

## Uvod

Mangan je prirodno prisutan element i esencijalni nutrijent. Dvanaesti je najzastupljeniji element i peti najzastupljeniji metal u zemljinoj kori uz prosječni udio od 0,1%. U prirodi ne postoji u elementarnom obliku, nego u formi oksida, karbonata i silikata u više od 100 minerala. Najvažnija ruda mangana u prirodi je piroluzit, manganov dioksid (ATSDR, 2013.).

U prahistoriji mangan se koristio za pigmentiranje boja. Čisti mangan izoliran je 1774. godine i ime je dobio po latinskoj riječi *magnes* što znači magnet (Tokar i sur., 2013.). Mangan postoji u anorganskim i organskim oblicima. Anorganski se mangan koristi u proizvodnji baterija te proizvodnji stakla i pirotehnike, kemijskoj, kožnoj i tekstilnoj industriji i pri proizvodnji gnojiva. Anorganski pigment poznat kao mangan-ljubičasta (manganov amonijev pirofosfatni kompleks) sveprisutan je u kozmetici i nalazi se u nekim bojama. Organski oblici mangana koriste se kao fungicidi,

dodaci za loživo ulje te u medicini kao kontrastna sredstva (ATSDR, 2013.).

## Biokemijske funkcije i toksičnost mangana

U prirodi postoji čak 11 oksidacijskih stanja mangana, ali je u biološkim sustavima daleko najzastupljeniji  $Mn^{2+}$ . Divalentni se mangan može oksidirati u još reaktivniju i toksičniju formu  $Mn^{3+}$  (Tokar i sur., 2013.). Nove EFSA-smjernice za unos mangana u ljudi prikazane su kao adekvatan unos (AI, *adequate intake*) koji za odrasle iznosi 3 mg/dan (EFSA, 2013.).

Mangan je neophodan element koji sudjeluje u nizu metaboličkih funkcija, uključujući razvoj skeletnog sustava, metabolizam energije, aktivaciju određenih enzima, funkcioniranje živčanog sustava, rast veznog tkiva, zgrušavanje krvi, funkcioniranje imunološkog sustava te pravilnu funkciju reproduktivnih hormona. Također je i antioksidans koji štiti stanice od djelovanja slobodnih radikala te kofaktor

Maja ĐOKIĆ, dipl. ing. kem. tehnol., dr. sc. Nina BILANDŽIĆ\*, (dopisni autor, e-mail: bilandzic@veinst.hr), dipl. ing. biotehnol., znanstvena savjetnica, dr. sc. Marija SEDAK, dipl. ing. prehr. tehnol., Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska; dr. sc. Martina ĐURAS GOMERČIĆ, dr. med. vet., izvanredna profesorica, dr. sc. Tomislav GOMERČIĆ, dr. med. vet., izvanredni profesor, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

u nizu enzimskih reakcija (ATSDR, 2013., IOM, 2001.). U značajne enzime koji u svojoj strukturi sadrže mangan spadaju arginaza, glutamin-sintetaza, fosfoenolpiruvat-dekarboksilaza i mangan-superoksid-dismutaza. U mozgu, važan je kofaktor za niz enzima, uključujući superoksid-dismutazu te za enzime koji su uključeni u sintezu neurotransmitera i metabolizam (Aschner i sur., 2007.). Njegove tri primarne metaboličke funkcije su: djeluje kao aktivator enzima piruvat-karboksilaze i izocitrat-dehidrogenaze, uključen je u zaštitu membrane mitohondrija preko superoksid-dismutaze, aktivira glikozil-transferazu koja je uključena u sintezu mukopolisaharida (Zlotkin i sur., 1995.).

Nedostatak mangana uočen je u nekoliko životinjskih vrsta, uključujući štakore, miševe, svinje, piliće te u stoke i može rezultirati nizom biokemijskih i strukturalnih oštećenja (Santamaria, 2008.). U životinja njegov nedostatak ima značajan učinak na proizvodnju hijaluronske kiseline, kondroitin-sulfata, heparina te druge oblike mukopolisaharida koji su važni za rast i održavanje vezivnog tkiva, hrskavice i kostiju (Zlotkin i sur., 1995.). Posljedice nedostatka mangana su promijenjeni metabolizam ugljikohidrata, smanjeni metabolizam glukoze, nepravilan metabolizam lipida i oslabljena sinteza i djelovanje inzulina (Santamaria, 2008.). Nasuprot tome, malo je dokaza za nedostatak mangana u ljudi. Uočen je prolazni dermatitis i kristalna milijarija koji nestaju nakon ponovnog doziranja manganom (EFSA, 2013.).

Toksičnost mangana prvi put je zabilježena pri profesionalnoj izloženosti kronično visokim količinama mangana ili pri slučajnom udisaju velikih količina. Kronično udisanje visokih koncentracija mangana posebno utječe na mozak te izaziva neurodegenerativni poremećaj koji karakterizira poremećaj središnjeg

živčanog sustava i neurobiheviornalnih poremećaj (Santamaria, 2008.). Povijesno gledano, neurotoksičnost mangana najčešće je povezana sa zanimanjima kao što su: rudarstvo, taljenje, proizvodnja baterija i proizvodnja čelika (Santamaria i sur., 2007.). Inhalacijom visokih koncentracija mangana javlja se manganizam, neurološki poremećaj koji nalikuje Parkinsonovoj bolesti. Povezan je s povišenim razinama mangana u mozgu, posebno u područjima mozga koja sadrže visoke koncentracije željeza nevezanog u hem. Rana manifestacija manganizma očituje se pojavom glavobolje, nesаницe, gubitka pamćenja, grčeva u mišićima i emocionalne nestabilnosti. Kako izloženost manganu raste tako bolest napreduje i javljaju se: distonija, hipokinezija, ukočenost, tremor ruku i smetnje govora. Inhalacijom prašine koja sadrži mangan dolazi do upalnih procesa na plućima (Calne i sur., 1994.). Izloženost manganu kroz kontaminiran izvor vode može izazvati i štetne posljedice po zdravlje slične onima od izloženosti inhalacijom (EFSA, 2013.).

## Prijenos mangana i njegova apsorpcija u ljudi

Oko 1 do 5% mangana uzetog oralno normalno se apsorbira. Utvrđena je razlika u apsorpciji mangana između spolova, odnosno muškarci apsorbiraju znatno manje mangana u odnosu na žene. Smanjena gastrointestinalna apsorpcija mangana u muškaraca povezana je sa statusom željeza i višim koncentracijama feritina u serumu (Aschner i Aschner, 2005.).

Interakcije mangana i željeza te ostalih dvovalentnih elemenata uzetih oralno, česte su i imaju utjecaj na toksikokinetiku mangana. Željezo i mangan natječu se za isti vezni protein u serumu (transferin) i za isti transportni

sustav (transporter divalentnih metala, *divalent metal transporter*, DMT1) (Tokar i sur., 2013.).

U plazmi, mangan je uglavnom vezan na gama-globulin i albumin, a mala količina vezana je na transferin. Mangan se koncentrira u mitohondriju, tako da tkiva bogata tim organelama (mitohondrijima) kao što su gušterača, jetra, bubrezi i crijeva imaju najviše koncentracije mangana. Lako prelazi krvno-moždanu barijeru i akumulira se u specifičnim regijama mozga (Crossgrove i Zheng, 2004.).

Na apsorpciju mangana iz gastrointestinalnog trakta utječe nekoliko čimbenika. Najznačajniji su koncentracija mangana u prehrani i njegova eliminacija putem žuči. Osim toga prilikom visokog unosa mangana hranom dolazi do njegove reducirane gastrointestinalne apsorpcije, pojačanog metabolizma mangana iz jetre te povećanog izlučivanja putem žuči i gušterače (Dorman i sur., 2001.). Na apsorpciju mangana mogu utjecati visok unos kalcija, fosfora i fitata (IOM, 2001., ATSDR, 2013.).

Jetra preuzima mangan iz krvi te ga transportira u ekstrahepatična tkiva, primarno vezanog za transferin, alfa-2-makroglobulin i albumin (Roth, 2006.). Gotovo sav mangan u krvi nalazi se u krvnim stanicama, 66% nalazi se u eritrocitima, manja količina od oko 30% u leukocitima i trombocitima, dok krvna plazma sadrži 4% mangana u krvi (Milne i sur., 1990.).

U divalentnoj formi mangan ulazi u stanicu nizom transportnih mehanizama koji uključuju DCT1, ZIP8 i ZIP14-transportere (EFSA, 2013.). Tijekom vremena  $Mn^{+2}$  u plazmi prelazi u  $Mn^{+3}$  (ATSDR, 2013.) iako mehanizam oksidacije nije u potpunosti razjašnjen (Roth, 2006.).

Raspon mangana u tkivima sisavaca kreće se od 0,3 do 2,9 mg/kg mokre težine (Keen i Zidenberg-Cherr, 1994.). Tkiva s visokim energetske potrebama

(mozak) i visokim sadržajem pigmenta (npr. mrežnica, tamna koža) u sebi sadrže najveće količine Mn.

Bilijarna sekrecija je glavni put za izlučivanje mangana. Bez obzira na razinu unosa, u odraslih ljudi koncentracija mangana u tkivima ostaje konstantna i kontrolirana je apsorpcijom i izlučivanjem. Mangan se u jetri izdvaja iz krvi te putem žuči izlučuje u tanko crijevo. Mali dio mangana se iz tankog crijeva reapsorbira te na taj način uspostavlja enterohepatičku cirkulaciju. Izlučivanje putem žuči u novorođenih je životinja slabo razvijeno te izloženost manganu tijekom neonatalnog razdoblja može rezultirati povećanjem dotoka mangana u mozak i druga tkiva (Aschner i Aschner, 2005.). Glavni put eliminacije mangana je putem fecesa, dok se urinom izlučuje u malim količinama (EFSA, 2013.).

## Mangan u morskih sisavaca

U morski okoliš elementi dospijevaju iz prirodnih i antropogenih izvora te su u morima prisutni u niskim koncentracijama. Mangan se javlja u oksidacijskoj formi +2 s tendencijom stvaranja relativno slabih kompleksa. Tako je u morskoj vodi prisutan kao hidratizirani  $Mn^{2+}$  ili kao  $MnCl^+$  (Bruland, 1983.). Koncentracija otopljenog mangana u oceanima viša je u površinskim dijelovima (oko 1 nmol/L) u odnosu na dublje (0,25 nmol/L) i to vjerojatno zbog velikog utjecaja atmosferskog taloženja mangana transportiranog iz zemaljskog okruženja. Koncentracije mangana u priobalnim vodama više su za jedan red veličine nego u otvorenim vodama oceana. Antropogena emisija mangana u atmosferu manja je od njegova prirodnog toka (Bjerregaard i sur., 2015.).

Prehrana sisavaca je glavni čimbenik opterećenja elementima, odnosno manganom te ishrana znatno utječe na varijacije metala unutar različitih vrsta

i unutar različitih tkiva. Mangan kao esencijalan element u organizmu je pod mehanizmom regulacije i očekuje se da je u tkivima morskih sisavaca prisutan u uskom rasponu koncentracija (Aubail i sur., 2013.). Utjecaj mangana kao elementa u tragovima s potencijalnom toksičnošću na morske sisavce, a posebno na dupine još uvijek je neistražen.

Očekivani raspon mangana za morske sisavce je do 7 mg/kg mokre težine (Thompson, 1990.). Istraživanja koncentracija mangana u tkivima pokazuju slijed koncentracija jetra > bubrezi > drugi organi (Tabela 1). Također, može se zaključiti da se mangan prije svega akumulira u jetri morskih sisavaca (Capelli i sur., 2000., Wafo i sur., 2014.). Najveće koncentracije određene su u jetri morske vidre (*Enhydra lutris nereis*) od čak 47,4 mg/kg suhe težine. Nadalje, u jetri kalifornijskog morskog lava (*Zalophus californianus*) određeno je 19,2 mg/kg suhe težine mangana, u jetri običnog dupina 16,7 mg/kg suhe težine i jetri dobrog dupina 13,0 mg/kg suhe težine (Eisler, 2010.).

Morski sisavci, odnosno vrste iz reda kitova (*Cetacea*) prisutni su u svim morima pa tako i u Sredozemnom i Jadranskom moru. Kitovi (*Cetacea*) se ubrajaju u ugrožene životinje jer je kroz godine utvrđen značajan pad broja jedinki u gotovo svim vrstama (Gomerčić i sur., 1998.). U Sredozemnom moru danas prevladavaju dvije vrste dupina najčešće plavobijeli dupin (*Stenella coeruleoalba*) i glavati dupin (*Grampus griseus*). Znatno manje se pronalaze obični dupin (*Delphinus delphis*), krupnozubi dupin (*Ziphius cavirostris*) te veliki sjeverni kit (*Balaenoptera physalus*) (Gomerčić i sur., 2004.). U Jadranskom moru danas je stalno nastanjen dobri dupin (*Tursiops truncatus*), a plavobijeli i glavati dupin su samo povremeno prisutni.

Rasponi koncentracija mangana u organima šest vrsta kitova (*Cetacea*) iz Ligurskog mora kretale su se od

0,065 do 5,33 mg/kg mokre težine. Najniže vrijednosti određene su u mišićima, a najviše u jetri i plućima. Većina vrijednosti bila je ispod 2,5 mg/kg (Capelli i sur., 2008.). Zhou i sur. (2001.) otkrili su mangan samo u jetri običnih dupina. U jetri pet vrsta kitova pronađenih u periodu od 2000. do 2009. godine diljem talijanske obale izmjerene su koncentracije mangana od 0,38 do 4,89 mg/kg mokre težine, dok su u bubregu bile u rasponu od 0,39 do 44,7 mg/kg (Bellante i sur., 2009.).

## Mangan u tkivima dupina s područja Mediterana i ostalih mora

Istraživanja koncentracija mangana u tkivima tri vrste dupina s Mediterana odnosno dobrih dupina u periodu 1991.-2009., plavobijelih u periodu 1986.-2011. i glavatih dupina u periodu 1991.-2009. prikazana su u Tabeli 1. Najviše srednje koncentracije mangana izmjerene su upravo u tkivu jetre u rasponu od 2,15 do 5,34 mg/kg, odnosno nadalje u bubregu u rasponu od 0,5 do 1,17 mg/kg, slezeni od 0,3 do 1,51 mg/kg, plućima od 0,14 do 0,49 mg/kg, koži od 0,43 do 0,51 mg/kg te mišiću od 0,12 do 0,42 mg/kg.

Nedavna istraživanja mangana u tkivima kitova slijede trend smanjenja redosljedom jetra > bubrezi > mišić, odnosno to su istraživanjima dupina sa izraelske obale (Shoham-Frider i sur., 2014.), francuske obale Mediterana (Wafo i sur., 2014.) i obale Portugala (Monteiro i sur., 2016.). Koncentracije mangana u tkivima tri vrste dupina s Mediterana pokazuju slične vrijednosti u svim tkivima posebice jetri, bubrezima, mišićima i plućima (Roditi-Elasar i sur., 2003., Shoham-Frider i sur., 2009., Wafo i sur., 2014.). Najviša vrijednost od 4,4 mg/kg određena je u jetri plavobijelih dupina (Shoham-Frider i sur., 2016.), odnosno jetri glavatog dupina (5,34 mg/kg) s obala

**Tabela 1.** Koncentracije mangana (mg/kg mokre težine) u tkivima dobrih, plavobijelih i glavatih dupina iz Mediterana.

Vrsta dupina (broj jedinki)	Jetra (mg/kg)	Bubreg (mg/kg)	Mišić (mg/kg)	Slezena (mg/kg)	Pluća (mg/kg)	Koža (mg/kg)	Masno tkivo (mg/kg)	Područje / razdoblje nalaska referenca
Dobri dupin (16)	3,5	0,89	0,38			0,51	0,42	Izraelska obala / 1994. – 2001. Roditi-Elasar i sur. (2003.)
Dobri dupin (2)	3,21*	0,65*	0,24*	1,33*	0,45*			Ligursko more / 1991. – 2001. Capelli i sur. (2008.)
Dobri dupin (17)	2,3	0,52	0,29					Izraelska obala / 2004. – 2006. Shoham-Frider i sur. (2009.)
Dobri dupin (12)	1,35 -3,12*	0,48 -3,21*	0,44 -1,05*		0,14 -0,90*			Talijanska obala / 2000. – 2009. Bellante i sur. (2009.)
Plavobijeli dupin (7)	4,4	0,81	0,42				0,7	Izraelska obala / 2006. – 2011. Shoham-Frider i sur. (2016.)
Plavobijeli dupin (18)	2,15*	0,53*	0,25*	0,3*	0,2*			Ligursko more / 1986. – 1990. Capelli i sur. (2000.)
Plavobijeli dupin (6)	2,2	0,77	0,29			0,43	0,21	Izraelska obala / 1994. – 2001. Roditi-Elasar i sur. (2003.)
Plavobijeli dupin (6)	3,19	0,63	0,27		0,45		0,52	Južna Italija / 1987. Cardellicchio i sur. (2000.)
Plavobijeli dupin (3)	2,89*	0,67*	0,35*	1,51*	0,49*			Ligursko more / 1991. – 2001. Capelli i sur. (2008.)
Plavobijeli dupin (12)	1,4 -4,56*	0,39 -44,7*	0,07 -7,37*		0,16 -2,85*			Talijanska obala / 2000. – 2009. Bellante i sur. (2009.)
Plavobijeli dupin (55)	2,76*	0,5*	0,18*		0,23*			Sredozemno more – Francuska / 2002. – 2009. Wafo i sur. (2014.)
Glavati dupin (1)	5,34	1,17	0,18				< 0,08	Izraelska obala / 2010. Shoham-Frider i sur. (2014.)
Glavati dupin (2)	2,83*	0,73*	0,12*		0,14*			Talijanska obala/ 2000. – 2009. Bellante i sur. (2009.)
Glavati dupin (3)	2,64	0,61	0,55			< 0,01	< 0,01	Izraelska obala / 1993. – 1999. Shoham-Frider i sur. (2002.)
Glavati dupin (3)	2,89*	0,72*	0,14*	0,76*	0,4*			Ligursko more / 1991. – 2001. Capelli i sur. (2008.)

\* vrijednosti preračunate na vrijednost mokre težine - faktor konverzije za preračunavanje suhe težine u mokru je 0,25

Sredozmenog mora kraj Izraela (Shoham-Frider i sur., 2014.). U plavobijelih dupina iz Ligurskog mora raspon mangana u jetri kretao se od 0,1 do 4,85 mg/kg

(srednja vrijednost 2,15 mg/kg), dok je u ostalim organima bio niži od 1 mg/kg (Capelli i sur., 2000.). Izuzetno visoka vrijednost mangana zabilježena je za

**Tabela 2.** Koncentracije mangana (mg/kg mokre težine) u tkivima dobrih i plavobijelih dupina iz različitim svjetskih mora.

Vrsta dupina (broj jedinki)	Jetra (mg/kg)	Bubreg (mg/kg)	Mišić (mg/kg)	Slezena (mg/kg)	Koža (mg/kg)	Masno tkivo (mg/kg)	Područje / razdoblje nalaska referenca
Dobri dupin (3)	2,71-5,80						Pacifik: Havajski otoci / 1997. – 2013. Hansen i sur. (2016.)
Dobri dupin (2)	2,87-3,75*						Atlantik: Brazil / 2001. – 2010. Lemos i sur. (2013.)
Dobri dupin (40)					0,055		Atlantik: Florida / 2002. – 2004. Bryan i sur. (2007.)
Dobri dupin (75)					0,13*		Atlantik: Florida / 2003. – 2005. Stavros i sur. (2007.)
Dobri dupin (15)	3,59*				0,17*		Atlantik: Južna Karolina / 2000. – 2008. Stavros i sur. (2011.)
Dobri dupin (2)	3,0*		<1*		0,88*	0,78*	Atlantski ocean – Portugal / 1998. – 2002. Carvalho i sur. (2002.)
Dobri dupin (25)	2,84	0,69	0,59	0,69			Atlantski ocean – Portugal / 2005. – 2013. Monteiro i sur. (2016.)
Dobri dupin (16)	0,75*	0,63*		0,63*	0,48*	0,55*	Atlantski ocean – Portugal / 2001. – 2008. Aubail i sur. (2013.)
Plavobijeli dupin (6)	2,71-4,19						Pacifik: Havajski otoci / 1997. – 2013. Hansen i sur. (2016.)
Plavobijeli dupin (1)	3,08*						Atlantik: Brazilska obala / 1997. – 1999. Kunito i sur. (2004.)
Plavobijeli dupin (59)	3,18	0,82	0,27	0,82			Pacifik: Japan / 1977. – 1980. Honda i sur. (1983.)
Plavobijeli dupin (33)	2,19*						Pacifik: Japan / 1977. – 1982. Agusa i sur. (2008.)
Plavobijeli dupin (19)	2,28*	0,65*		0,65*	0,25*	0,3*	Atlantski ocean – Portugal / 2001. – 2008. Aubail i sur. (2013.)

\* vrijednosti preračunate na vrijednost mokre težine - faktor konverzije za preračunavanje suhe težine u mokru je 0,25

jedinku plavobijelog dupina sa sjevera Tirenskog mora, odnosno u bubrežima je određeno čak 44,7 mg/kg, u jetri 4,56 mg/kg, mišiću 7,37 mg/kg i plućima 2,85 mg/kg (Bellante i sur., 2009.).

Svega nekoliko literaturnih podataka odnosi se na sadržaj mangana u dupinima iz Jadranskog mora. U dvije jedinke dobrih dupina s područja talijanske obale (Jesolo i Ravenni) određene su koncentracije od 2,06 mg/kg u jetri, 0,52 i 0,53 mg/kg u bubrežima te 0,12-0,18 mg/kg u mišiću (Bellante i sur., 2009.). U jedinki glavatog dupina (*Cattolica*) izmjerene su koncentracije mangana od 3,19 mg/kg u jetri, 0,71 mg/kg u bubrežima i 0,12 mg/kg u mišićima (Bellante i sur., 2009.).

Usporedbom koncentracija mangana u jetri plavobijelih dupina na izraelskom dijelu Mediterana u dva perioda 2004.-2006. i 2006.-2011. značajno više koncentracije su utvrđene u periodu 2006.-2011. godine (Shoham-Frider i sur., 2009., 2016.).

Malo je literaturnih podataka dostupno za sadržaj mangan u slezeni. Koncentracije mangana u slezeni dobrih dupina (1,33 mg/kg) i plavobijelih dupina (1,51 mg/kg) iz Ligurskog mora prikupljenih u periodu od 1991. do 2001. godine (Capelli i sur., 2008.) znatno su više od onih u plavobijelih dupina (0,3 mg/kg) iz perioda od 1986. do 1990. godine (Capelli i sur., 2000.).

Slične koncentracije mangana određene su u koži dobrih (0,51 mg/kg) i plavobijelih dupina (0,43 mg/kg) s izraelske obale Sredozemnog mora (Roditi-Elasar i sur., 2003.). Koncentracije u masnom tkivu plavobijelih dupina s različitim lokacijama Mediterana određene su u rasponu 0,21-0,7 mg/kg (Cardellicchio i sur., 2000., Roditi-Elasar i sur., 2003., Shoham-Frider i sur., 2009.).

Usporedba koncentracija mangana u tkivima dobrih i plavobijelih dupina iz drugih svjetskih mora (Tabela 2) pokazuje slične vrijednosti onima iz Mediteranskih voda. Za glavate dupine

iz svjetskih mora nema dostupnih podataka. Slične vrijednosti mangana u jetri u rasponu od 2,84 do 3,75 mg/kg utvrđene su u dobrih dupina s obje strane Atlanskog oceana, odnosno s američke i brazilske, odnosno portugalske obale (Stavros i sur., 2011., Lemos i sur., 2013., Monteiro i sur., 2016.). Niske koncentracije mangana od 0,75 mg/kg određene su u jetri dobrih dupina s atlantske obale Portugala (Aubail i sur., 2013.). Koncentracije mangana u jetri pacifičkih dobrih dupina s Havajskih otoka praćene u razdoblju od 1997. do 2013. kretale su se u rasponu od 2,71 do 5,80 mg/kg (Hansen i sur., 2016.).

Za plavobijele dupine iz Pacifika i Atlantika vrijednosti mangana u jetri također su slične i određene su u rasponu od 2,19 do 3,18 mg/kg (Honda i sur., 1983., Kunito i sur., 2004., Agusa i sur., 2008., Aubail i sur., 2013.). Slične vrijednosti određene su i u plavobijelih dupina s pacifičkih otoka Havaja (Hansen i sur., 2016.).

Značajne razlike koncentracija mangana u koži utvrđene su s obzirom na geografsku poziciju nalaska dobrih dupina u svjetskim morima, te su se kretale u rasponu od 0,055 do 0,88 mg/kg (Bryan i sur., 2007., Stavros i sur., 2007., 2011., Aubail i sur., 2013.). Širok raspon koncentracija u koži sugerira da geografska lokacija može biti važan čimbenik u razlikama u koncentraciji mangana u koži (Kunito i sur., 2002.).

Mnogi čimbenici, biotički i abiotički, mogu utjecati na koncentracije elemenata u tragovima u morskim sisavcima (Capelli i sur., 2008.). Negativna korelacija utvrđena je između dobi dupina i nakupljanja mangana u jetri (Agusa i sur., 2008.). U istraživanju na nekoliko vrsta malih kitova (*Cetacea*) utvrđeno je da koncentracije mangana u masnom tkivu ovise o dobi (Aubail i sur., 2013.).

Općenito se smatra da morski sisavci ne pokazuju razliku u akumulaciji elemenata u tragovima u odnosu na spol

(Agusa i sur., 2008., Méndez-Fernandez i sur., 2014.). Međutim, u nedavnoj studiji dobrih dupina iz Portugala zabilježen je utjecaj spola na koncentracije mangana u jetri, s značajno nižim koncentracijama u ženki nego u mužjaka (Monteiro i sur., 2016.). Pretpostavlja se da je to povezano s metaboličkim razlikama vezanim uz spol, budući da ženke postižu zrelost prije mužjaka (Kerem i sur., 2013.).

## Sažetak

Mangan je esencijalan element koji sudjeluje u nizu metaboličkih funkcija, uključujući razvoj skeletnog sustava, metabolizam energije, aktivaciju određenih enzima, funkcioniranje živčanog sustava, rast veznog tkiva, zgrušavanje krvi, funkcioniranje imunološkog sustava te pravilnu funkciju reproduktivnih hormona. Također je i antioksidans koji štiti stanice od djelovanja slobodnih radikala te kofaktor u nizu enzimskih reakcija. U životinja njegov nedostatak utječe na metabolizam ugljikohidrata, smanjenje metabolizma glukoze, nepravilan metabolizam lipida te slabljenje sinteze i djelovanje inzulina. Mangan se koncentrira u mitohondriju stanice te tkiva koja su bogata tim organelama, kao što su gušterača, jetra, bubrezi i crijeva, imaju najviše koncentracije mangana. Također, lako prelazi krvno-moždanu barijeru i akumulira se u specifičnim regijama mozga. Stoga kronično udisanje visokih koncentracija mangana utječe na mozak te uzrokuje poremećaj središnjeg živčanog sustava i neurobihevioralni poremećaj. Utjecaj mangana kao elementa u tragovima s potencijalnom toksičnošću na morske sisavce kao što su dupini još uvijek je neistražen. Glavni čimbenik opterećenja organizma sisavaca manganom je prehrana koja znatno utječe na varijacije metala unutar različitih vrsta te između različitih tkiva. Očekivani raspon mangana u tkivima morskih sisavaca je do 7 mg/kg mokre težine. Najviše koncentracije u rasponu od 2,15 do 5,34 mg/kg su određene u jetri morskih sisavaca u tri vrste dupina iz reda kitova (*Cetacea*) koje su prisutni u svim morima pa

tako i u Sredozemnom i Jadranskom moru, odnosno u dobrog (*Tursiops truncatus*), plavobijelog (*Stenella coeruleoalba*) i glavatog dupina (*Grampus griseus*). Istraživanja koncentracija mangana u tkivima pokazuju slijed koncentracija jetra > bubrezi > mišić. Također, koncentracije mangana u tkivima tri vrste dupina s Mediterana pokazuju slične vrijednosti u tkivima posebice jetri, bubrežima, mišićima i plućima. Dostupno je svega nekoliko literaturnih podataka koncentracija mangana u dupinima s talijanske obale Jadranskog mora. Usporedba koncentracija mangana u tkivima dobrih i plavobijelih dupina iz drugih svjetskih mora, odnosno američke, brazilске te portugalske obale Atlantika te pacifičkih otoka Havaja i Japana pokazuje slične vrijednosti onima određenim u tkivima dupina iz Mediterana. Za glavate dupine nisu dostupni podatci iz svjetskih mora. Značajne razlike koncentracija mangana utvrđene su u koži obzirom na geografsku poziciju nalaska dobrih dupina u svjetskim morima što sugerira da geografska lokacija može biti važan čimbenik utjecaja na koncentracije mangana.

**Glavne riječi:** *mangan, morski sisavci, dupini, tkiva*

## Literatura

1. AGUSA, T., K. NOMURA, T. KUNITO, Y. ANAN, H. IWATA, N. MIYAZAKI, R. TATSUKAWA and S. TANABE (2008): Interelement relationships and age-related variation of traceelement concentrations in liver of striped dolphins (*Stenella coeruleoalba*) from Japanese coastal waters. *Mar. Pollut. Bull.* 57, 807-815.
2. ASCHNER, J. L. and M. ASCHNER (2005): Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol. Aspect. Med.* 26, 353-362.
3. ASCHNER, M., T. R. GUILARTE, J. S. SCHNEIDER and W. ZHENG (2007): Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 221, 131-147.
4. ATSDR (2013): Toxicological Profile for Manganese. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, pp. 1-556.
5. AUBAIL, A., P. MÉNDEZ-FERNANDEZ, P. BUSTAMANTE, C. CHURLAUD, M. FERREIRA, J. V. VINGADA and F. CAURANT (2013): Use of skin and blubber tissues of small cetaceans to assess the trace element content of internal organs. *Mar. Pollut. Bull.* 76, 158-169.



6. BELLANTE, A., M. SPROVIERI, G. BUSCAINO, D. S. MANTA, G. BUFFA, V. DI STEFANO, A. BONANNO, M. BARRA, B. PATTI and C. GIACOMA (2009): Trace elements and vanadium in tissues and organs of five species of cetaceans from Italian coasts. *Chem. Ecol.* 25, 311-323.
7. BJERREGAARD, O., C. B. ANDERSEN and O. ANDERSEN (2015): Ecotoxicology of metals—sources, transport, and effects on the ecosystem. In: Nordberg, G. F., Fowler, B. A., Nordberg, M. (eds.) *Handbook on the Toxicology of Metals*. 4<sup>th</sup> ed. London, Academic Press, Vol. 2, pp. 425-459.
8. BRULAND, K. W. (1983): Trace Elements in Sea-water. In: Riley, J. P. and Chester, R. (eds.) *Chemical Oceanography*. Volume 8. London, Academic Press, pp. 157-220.
9. BRYAN, C. E., S. J. CHRISTOPHER, B. C. BALMER and R. S. WELLS (2007): Establishing baseline levels of trace elements in blood and skin of bottlenose dolphins in Sarasota Bay, Florida: Implications for non-invasive monitoring. *Sci. Total Environ.* 388, 325-342.
10. CALNE, D. B., N. S. CHU, C. C. HUANG, C. S. LU, and W. OLANOW (1994): Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 44, 1583-1586.
11. CAPELLI, R., R. DE PELLEGRINI, V. MINGANTI, and R. POGGI (2000): Study of trace elements in organs and tissues of striped dolphins (*Stenella coeruleoalba*) found dead along the Ligurian coasts (Italy). *Adv. Environ. Res.* 4, 31-34.
12. CAPELLI, R., D. KAS, R. DE PELLEGRINI, G. DRAVA, G. LEPOINT, C. MIGLIO, V. MINGANTI and R. POGGI (2008): Distribution of trace elements in organs of six species of cetaceans from the Ligurian Sea (Mediterranean), and the relationship with stable carbon and nitrogen ratios. *Sci. Total Environ.* 390, 569-578.
13. CARDELLICCHIO, N., S. GIANDOMENICO, P. RAGONE and A. DI LEO (2000): Tissue distribution of metals in striped dolphins (*Stenella coeruleoalba*) from the Apulian coasts, Southern Italy. *Mar. Environ. Res.* 49, 55-66.
14. CARVALHO, M. L., R. A. PEREIRA and J. BRITO (2002): Heavy metals in soft tissues of *Tursiops truncatus* and *Delphinus delphis* from west Atlantic Ocean by X-ray spectrometry. *Sci. Total Environ.* 292, 247-254.
15. CROSSGROVE, J. and W. ZHENG (2004): Manganese toxicity upon overexposure. *NMR Biomed.* 17, 544-553.
16. DORMAN, D. C., M. F. STRUVE, R. A. JAMES, B. E. McMANUS, M. W. MARSHALL and B. A. WONG (2001): Influence of dietary manganese on the pharmacokinetics of inhaled manganese sulfate in male CD rats. *Toxicol. Sci.* 60, 242-251.
17. EFSA (2013): Scientific opinion on dietary reference values for manganese. *EFSA Journal*. 11 (11), 3419. Dostupno na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3419/epdf>. [15.12.2016.]
18. EISLER, R. (2010): *Compendium of Trace Metals and Marine Biota Volume 2: Vertebrates*. Elsevier, Amsterdam.
19. GOMERČIĆ, H., Đ. HUBER, D. MIHELIC, H. LUCIĆ, T. GOMERČIĆ i M. ĐURAS (1998): Procjena veličine populacije dobrog dupina u hrvatskom dijelu Jadrana. U: 7. hrvatski biološki kongres. Zbornik sažetaka priopćenja, str. 229-230.
20. GOMERČIĆ, T., M. ĐURAS GOMERČIĆ, H. GOMERČIĆ, D. ŠKRTIĆ, S. ČURKOVIĆ, H. LUCIĆ, A. GALOV, S. VUKOVIĆ i Đ. HUBER (2004): Vrste, brojnost i rasprostranjenost morskih sisavaca u hrvatskom dijelu Jadranskog mora. In: Vlahović, K., Marinculić, A. (ur.) *Zbornik radova 1. hrvatsko-slovenski simpozij o egzotičnim i divljim životinjama*. Zagreb, Hrvatsko veterinarsko društvo, str. 16.
21. HANSEN, A. M., C. E. BRYAN, K. WEST and B. A. JENSEN (2016): Trace element concentrations in liver of 16 species of Cetaceans stranded on Pacific islands from 1997 through 2013. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 70, 75-95.
22. HONDA, K., R. TATSUKAWA, K. ITANO, N. MIYAZAKI and T. FUJIYAMA (1983): Heavy metal concentrations in muscle, liver, and kidney tissue of striped dolphin, (*Stenella coeruleoalba*) and their variations with body length, weight, age and sex. *Agricult. Biol. Chem.* 47, 1219-1228.
23. IOM (2001): *Dietary reference intakes for vitamin a, vitamin k, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Institute of Medicine. The National Academies Press, Washington, (DC), USA.
24. KEEN, C. L. and S. ZIDENBERG-CHERR (1994): Manganese toxicity in humans and experimental animals. In: Klimis-Tavantzis, D. J. (ed.) *Manganese in Health and Disease*. CRC Press, Boca Raton, USA, pp. 193-205.
25. KEREM, D., R. KENT, M. RODITI-ELASAR, O. GOFFMAN, A. SCHEININ and P. GOLDIN (2013): Early physical maturation of female common bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) in the eastern Levantine basin. *Isr. J. Ecol. Evol.* 59, 154-162.
26. KUNITO, T., S. NAKAMURA, T. IKEMOTO, Y. ANAN, R. KUBOTA, S. TANABE, F. C. W. ROSAS, G. FILLMANN and J. W. READMAN (2004): Concentration and subcellular distribution of trace elements in liver of small cetaceans incidentally caught along the Brazilian coast. *Mar. Pollut. Bull.* 49, 574-587.
27. LEMOS, L. S., J. F. DE MOURA, R. A. HAUSER-DAVIS, R. C. DE CAMPOS and S. SICILIANO (2013): Small cetaceans found stranded or accidentally captured in southeastern Brazil: Bioindicators of essential and non-essential trace elements in the environment. *Ecotoxicol Environ Saf.* 97, 166-175.

28. MENDEZ-FERNANDEZ, P., L. WEBSTER, T. CHOUVELON, P. BUSTAMANTE, M. FERREIRA and A. F. GONZALEZ (2014): An assessment of contaminant concentrations in toothed whale species of the NW Iberian Peninsula: Part II. Trace element concentrations. *Sci. Total Environ.* 484, 206-217.
29. MILNE, D. B., R. L. SIMS and N. V. RALSTON (1990): Manganese content of the cellular components of blood. *Clin. Chem.* 36, 450-452.
30. MONTEIRO, S. S., J. TORRES, M. FERREIRA, A. MARÇALO, L. NICOLAU, J. V. VINGADA and C. EIRA (2016): Ecological variables influencing trace element concentrations in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*, Montagu 1821) stranded in continental Portugal. *Sci. Total Environ.* 544, 837-844.
31. RODITI-ELASAR, M., D. KEREM, H. HORNUNG, N. KRESS, E. SHOHAM-FRIDER, O. GOFFMAN and E. SPANIER (2003): Heavy metal levels in bottlenose and striped dolphins off the Mediterranean coast of Israel. *Mar. Pollut. Bull.* 46, 503-512.
32. ROTH, J. A. (2006): Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination. *Biol. Res.* 39, 45-57.
33. SANTAMARIA, A. B., C. A. CUSHING, J. M. ANTONINI, B. L. FINLEY and F. S. MOWAT (2007): State-of-the-science review: Does manganese exposure during welding pose a neurological risk? *J. Toxicol. Environ. Health., Part B, Crit. Rev.* 10, 417-465.
34. SANTAMARIA, A. B. (2008): Manganese exposure, essentiality & toxicity. *Ind. J. Med. Res.* 128, 484-500.
35. SHOHAM-FRIDER, E., S. AMIEL, M. RODITI-ELASAR and N. KRESS (2002): Risso's dolphin (*Grampus griseus*) stranding on the coast of Israel (eastern Mediterranean). Autopsy results and trace metal concentrations. *Sci. Total Environ.* 295, 157-166.
36. SHOHAM-FRIDER, E., N. KRESS, D. WYNNE, A. SCHEININ, M. RODITI-ELASAR and D. KEREM (2009): Persistent organochlorine pollutants and heavy metals in tissues of common bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) from the Levantine Basin of the Eastern Mediterranean. *Chemosphere* 77, 621-627.
37. SHOHAM-FRIDER, E., D. KEREM, M. RODITI-ELASAR, O. GOFFMAN, D. MORICK, O. YOFFE and N. KRESS (2014): Trace elements in tissues of cetacean species rarely stranded along the Israeli Mediterranean coast. *Mar. Pollut. Bull.* 83, 376-382.
38. SHOHAM-FRIDER, E., O. GOFFMAN, Y. HARLAVAN, N. KRESS, D. MORICK, M. RODITI-ELASAR, E. SHEFER and D. KEREM (2016): Trace elements in striped dolphins (*Stenella coeruleoalba*) from the Eastern Mediterranean: A 10-years perspective. *Mar. Pollut. Bull.* 109, 624-632.
39. STAVROS, H.-W., G. D. BOSSART, T. C. HULSEY and P. A. FAIR (2007): Trace element concentrations in skin of free-ranging bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) from the southeast Atlantic coast. *Sci. Total Environ.* 388, 300-315.
40. STAVROS, H.-W., M. STOLEN, W. N. DURDEN, W. MCFEE, G. D. BOSSART and P. A. FAIR (2011): Correlation and toxicological inference of trace elements in tissues from stranded and free-ranging bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*). *Chemosphere* 82, 1649-1661.
41. THOMPSON, D. R. (1990): Metal levels in marine vertebrates. In: Furness, R. W. and Rainbow P. S. (eds.) Heavy metals in the marine environment. CRC Press, Boca Raton, USA, pp. 143-182.
42. TOKAR, E. J., W. A. BOYD, J. H. FREEDMAN and M. P. WAALKES (2013): Toxic effects of metals. In: Klaassen, C. D. (ed.) Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 8<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, New York, USA, pp. 981-1030.
43. WAFO, E., V. RISOU, T. SCHEMBRI, V. LAGADEC, F. DHERMAIN, C. MAMA, P. BOISSERY and H. PORTUGAL (2014): Methylmercury and trace element distribution in the organs of *Stenella coeruleoalba* dolphins stranded on the french Mediterranean coast. *Open Environ. Sci.* 8, 35-48.
44. ZHOU, J. L., S. M. SALVADOR, Y. P. LIU and M. SEQUEIRA (2001): Heavy metals in the tissues of common dolphins (*Delphinus delphis*) stranded on the Portuguese coast. *Sci. Tot. Environ.* 273, 61-76.
45. ZLOTKIN, S. H., S. ATKINSON and G. LOCKITCH (1995): Trace elements in nutrition for premature infants. *Clin. Perinatol.* 22, 223-240.

## Biochemical functions and toxicity of manganese and its concentration in marine mammal tissues

Maja ĐOKIĆ, Grad. Chem. Technology Eng., Nina BILANDŽIĆ, PhD, Grad. Biotechnology Eng., Scientific Advisor, Marija SEDAK, PhD, Grad. Food Technology Eng, Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Croatia; Martina ĐURAS, PhD, DVM, Associate Professor, Tomislav GOMERČIĆ, PhD, DVM, Associate Professor, Faculty of Veterinary Medicine, Zagreb, Croatia

Manganese is an essential element involved in a number of metabolic functions, including skeletal system development, energy metabolism, specific enzyme activation, nervous system function, connective tissue growth, blood clotting, immune function, and proper function of reproductive hormones. It is also an antioxidant that protects cells from free radicals, and is a cofactor in a series of enzymatic reactions. Deficiency of manganese in animals affects carbohydrate metabolism, decreased glucose metabolism, poor lipid metabolism and decreased synthesis and insulin activity. Manganese accumulates in mitochondrial cells, and therefore, tissues rich in these organelles, such as the pancreas, liver, kidneys and intestine, have the highest concentrations of manganese. It also easily crosses the blood-brain barrier and accumulates in specific regions of the brain. Therefore, chronic inhalation of high concentrations of manganese affects the brain, causing central nervous system disorders and neurobehavioral disorders. The effects of manganese as a trace element with potential toxicity to marine mammals, such as dolphins, have not yet been explored. The main load factor of manganese in mammals is diet, with metal content varying widely among species and tissues. The expected range of manganese in marine mammal tissues is up to 7 mg/kg wet weight. The highest concentrations, ranging from 2.15 to 5.34 mg/kg, were determined

in the livers of the three species of kite whale (*Cetacea*) dolphins present in all seas, including the Mediterranean and Adriatic Sea: bottlenose (*Tursiops truncatus*), striped (*Stenella coeruleoalba*), and Risso's (*Grampus griseus*) dolphins. Studies conducted for the determination of manganese concentrations in dolphin tissues have shown the concentration order liver > kidneys > muscles. Also, manganese concentrations in the tissues of the three dolphin species from the Mediterranean showed similar values in tissues, especially liver, kidneys, muscles and lungs. There are few reports on manganese concentrations in dolphins from the Italian coast of the Adriatic Sea. Comparison of manganese concentrations in the tissues of bottlenose and striped dolphins from other world seas, *i.e.*, the American, Brazilian and Portuguese coasts of the Atlantic and the Pacific islands of Hawaii and Japan, showed similar values to those determined in the dolphin tissue from the Mediterranean. There were no available literature data for Risso's dolphins from the world seas. Significant differences in manganese concentrations were found in the skin due to the global geographical position of the bottlenose dolphins, suggesting that geographic location may be an important factor influencing manganese concentrations.

**Key words:** *manganese, marine mammals, dolphins, tissues*