

## دراسة تأثير السيلينيوم في تقليل الأثر السمي للمنغنيز عند الهامستر السوري

\*د. عبد الملك فواز كرزون

## الملخص:

أُجريت هذه البحوث لدراسة التغيرات الفيزيولوجية الناجمة عن التعرض المفرط للمنغنيز من خلال دراسة بعض المتغيرات لبعض وظائف الكبد (ناقلة أمين الأسبارتات، وناقلة أمين الألانين) ومعرفة دور السيلينيوم في التقليل من الأثر السمي للمنغنيز على الكبد وتحسين تلك المتغيرات الفيزيولوجية، وكل ذلك تجريبياً عند الهامستر السوري. ضمت التجربة (30) هامستر، ووزعت الحيوانات في ثلاثة مجموعات بشكل عشوائي، وضمت كل مجموعة 10 حيوانات تجريبية بأوزان متقاربة وفق التالي:

- ❖ المجموعة الأولى (G1): مجموعة الشاهد الطبيعي جُرعت حيوانات هذه المجموعة بالمحلول الملحي الفيزيولوجي NaCl بتركيز 0.9 % وقد أعطيت العليقة الاعتيادية، وُعِدت كمجموعة شاهد سلبي.
- ❖ المجموعة الثانية (G2): أعطيت حيوانات هذه المجموعة كلوريد المنغنيز بتركيز 100 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق التجرع الفموي باستخدام محقن خاص لهذا الغرض يومياً ولمدة أربعة أسابيع، وُعِدت كمجموعة شاهد ايجابي.
- ❖ المجموعة الثالثة (G3): أعطيت حيوانات هذه المجموعة كلوريد المنغنيز بتركيز 100 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق التجرع الفموي باستخدام محقن خاص لهذا الغرض، كما أعطيت سيلينات الصوديوم مع العليقة بتركيز 1 ملغم/كغم من العليقة يومياً ولمدة أربعة أسابيع.
- ❖ تم الحصول على جميع العينات الدموية في نهاية الأسبوع الرابع من التجربة وذلك من القلب مباشرة. أظهرت النتائج: حدوث تغيرات فيزيولوجية لوظائف الكبد ناجمة عن التسمم بالمنغنيز تمثلت بحدوث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في متوسط تراكيز ناقلة أمين الأسبارتات وناقلة أمين الألانين في المجموعة الثانية المعاملة بكلوريد المنغنيز (G2) وذلك عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي (G1)، وحدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في تركيز ناقلة أمين الأسبارتات وناقلة أمين الألانين في المجموعة الثالثة (G3) المعاملة بكلوريد المنغنيز والمعالجة بسيلينات الصوديوم وذلك عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الايجابي (G2).

الكلمات المفتاحية: التسمم بالمنغنيز، سيلينات الصوديوم، السيلينيوم والتسمم، ناقلة أمين الأسبارتات، ناقلة أمين الألانين، الهامستر السوري.

\* باحث – دكتوراه في العلوم الطبية البيطرية – اختصاص الفيزيولوجيا – قسم وظائف الأعضاء – كلية الطب البيطري – جامعة حماة.

## Studying the effect of selenium in reducing the toxic effect of manganese in Syrian hamsters

\*Dr. ABDUL MALEK KARZOUN

### ABSTRACT:

This research was conducted to study the physiological changes resulting from excessive exposure to manganese by evaluating some variables of some liver functions (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase) and Studying the role of selenium in reducing the toxic effect of manganese on the liver and improving these physiological variables, all of this experimentally in Syrian hamsters

The experiment included (30) hamsters. The animals were distributed randomly into three groups. Each group included 10 experimental animals with similar weights according to the following: The first group (G1): The natural control group. The animals of this group were dosed with physiological saline solution, NaCl, at a concentration of 0.9%. They were given the normal diet, and were returned as a negative control group. The second group (G2): The animals of this group were given manganese chloride at a concentration of 100 mg/kg of body weight via oral dosage using a special syringe for this purpose daily for a period of four weeks, and they were returned as a positive control group. The third group (G3): The animals of this group were given manganese chloride at a concentration of 100 mg/kg of body weight via oral dosage using a special syringe for this purpose. They were also given sodium selenate with the diet at a concentration of 1 mg/kg of diet daily for a period of four weeks. All blood samples were obtained at the end of the fourth week of the experiment directly from the heart .The results showed: physiological changes in liver function resulting from manganese poisoning, represented by a significant increase ( $P \leq 0.05$ ) in the concentration average of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the second group treated with manganese chloride (G2), when compared with the Positive control group G2. There was a significant decrease ( $P \leq 0.05$ ) in the concentration of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in the third group (G3) treated with manganese chloride and treated with sodium selenite when compared with the positive control group (G2).

**Keywords:** manganese poisoning, sodium selenite, selenium poisoning, aspartate aminotransferase, Alanine aminotransferase, Syrian hamster.

---

\* Researcher – Doctorate in Veterinary Medical Sciences– physiology– Department of Physiology – Faculty of Veterinary Medicine – Hama University.

**1- المقدمة Introduction:**

يُعرف التلوث على أنه إدخال الملوثات التي تسبب تغيراً سلبياً في البيئة الطبيعية، وقد يكون التلوث على شكل مادة (صلبة أو سائلة أو غازية) أو على شكل طاقة (مثل النشاط الإشعاعي أو الحرارة أو الضوضاء أو الضوء)، الملوثات (عناصر التلوث) هي إما مواد / طاقات دخيلة أو ملوثات متوفرة بشكل طبيعي. وعلى الرغم من أن التلوث البيئي يمكن أن يكون ناتجاً عن حوادث طبيعية فإن كلمة «تلوث» تعني بشكل عام أن الملوثات لها مصدر بشري، أي ناتجة عن الأنشطة البشرية. يُصنف التلوث غالباً إما من تلوث من مصدر ثابت أو تلوث غير محدد المصدر (Ukaogo et al., 2020). حيث أن للأنشطة البشرية تأثير سلبي على البيئة من خلال تلوث المياه التي نشربها، والهواء الذي نتنفسه، والتربة التي تنمو فيها النباتات والحيوانات التي ترعى على تلك النباتات. ورغم أن الثورة الصناعية حققت نجاحاً كبيراً على المستوى التكنولوجي والمجتمعي وتقديم الخدمات المتعددة، إلا أنها أنتجت وأدخلت أيضاً كميات هائلة من الملوثات المنبعثة في الهواء والتربة والماء والتي تضر بصحة الإنسان والحيوان والنبات. ومما لا شك فيه أن التلوث البيئي العالمي يعتبر قضية صحية عامة عالمية ذات جوانب متعددة (You et al., 2024). ترتبط الاهتمامات الاجتماعية والاقتصادية والتشريعية وعادات نمط الحياة بهذه المشكلة الرئيسية، ومن الواضح أن التوسع الحضاري والصناعة يصلان إلى مستويات غير مسبوقة ومزعجة للعلماء والباحثين في مجال المناخ والبيئة والصحة في مختلف أنحاء العالم في عصرنا هذا. حيث يعد تلوث الهواء والماء والتربة الناتج عن الأنشطة البشرية أحد أكبر المخاطر على الصحة العامة في جميع أنحاء العالم، نظراً لأنه يتسبب في حوالي (9) ملايين حالة وفاة سنوياً وذلك وفق الإحصاءات لمنظمة الصحة العالمية (WHO., 2024). وتعد العناصر النادرة Trace elements من أهم الملوثات التي تدخل البيئة وذلك بسبب ثبوتيتها العالية وفترات بقائها غير المحددة، إذ يمكنها أن تنتقل إلى مسافات بعيدة عن مناطق نشوئها، ويمكن أن تتضاعف تراكيز هذه العناصر من خلال السلسلة الغذائية، لذلك تصبح بعض الحيوانات أو النباتات وبسبب احتوائها لتراكيز عالية من بعض هذه العناصر الخطرة مصدراً للتسمم وخطراً كبيراً على الصحة، كما لا يمكن تحلل هذه العناصر والقضاء عليها بواسطة البكتيريا والعمليات الطبيعية الأخرى، إذ يمكن تغيير نوع المركب ولكن العنصر يبقى ويزداد تركيزه تدريجياً (Hossain et al., 2021).

يعد المنغنيز (Mn) إحدى العناصر النادرة وهو العنصر الثاني عشر الأكثر وفرة على وجه الأرض كمعدن انتقالي (Nadaska et al., 2021)، يوجد المنغنيز في أكثر من خمس حالات تكافؤ، بأغلبية لـ  $Mn^{+2}$  أو  $Mn^{+3}$  (Baj et al., 2023). وهو من أكثر المواد استخداماً في الصناعة، وبالتالي ترتفع مستوياته في البيئة المحيطة ويعد من أكثر الملوثات للبيئة ويوجد في البيئة بشكل رئيسي في أشكاله الكيميائية المؤكسدة، مثل  $MnO_2$  أو  $Mn_3O_4$  (Post., 1999). وعلى الرغم من ذلك يعد المنغنيز ضرورياً لصحة الإنسان والحيوان، حيث يعمل كعامل مساعد في العمليات الحيوية لمختلف الإنزيمات، وهو ضروري للتطور الطبيعي للجسم، والحفاظ على وظائف الخلايا العصبية والمناعية، وتنظيم نسبة السكر في الدم وكذلك تنظيم آلية عمل الفيتامينات وغيرها (Alba-González et al., 2024). ومع ذلك، فإن التعرض المفرط لهذا المعدن نتيجة التلوث البيئي وغيرها من العوامل يمكن أن يكون ساماً للعديد من الأجهزة والأعضاء والخلايا وعبر مراحل الحياة المختلفة (Nicolai et al., 2022; Alba-González et al., 2024). ويحدث التسمم بمعدن المنغنيز بسبب وجوده في الهواء والماء والتربة والنبات وذلك نتيجة النشاط الصناعي والتعدين، وأن الطريق الرئيس لامتناس المنغنيز هو من خلال الجهاز الهضمي، ولكن الامتناس يحدث أيضاً في الرئتين بعد التعرض للاستنشاق (Nadaska et al., 2021). ويعد التعرض البيئي لاستنشاق المنغنيز المحمول بالهواء أمراً شائعاً (Leavens et al., 2007; Pourhassan et al., 2024). ويمكن للمنغنيز المستنشاق أن يتجاوز الكبد ليدخل إلى مجرى الدم؛ ومن هناك، يمكن أن

يدخل الدماغ عبر الجهاز الشمي متجاوزاً الحاجز الدماغي الشوكي ( Zoni et al., 2012; Lucchini et al., 2012 ). وأظهرت العديد من الدراسات التي أجريت على الفئران أن المنغنيز ينتقل بسرعة على طول المسار الشمي ويتواجد داخل البصلة الشمية Olfactory Bulb بعد 8 إلى 48 ساعة من التعرض. ويعتقد أن العصب الثلاثي التوائم قد يلعب أيضاً دوراً في توصيل المنغنيز من تجويف الأنف إلى الدماغ (Kanayama et al., 2005; Leavens et al., 2007). حين يعد التعرض للمنغنيز عن طريق الفم هو طريق شائع آخر أيضاً. وأن الكميات المطلوبة من المنغنيز هي كميات صغيرة يتم الحصول عليها من خلال المدخول الغذائي. ويتراوح متوسط الاستهلاك اليومي للمنغنيز للعديد من الأنظمة الغذائية عند الانسان بين 2.3 و 8.8 ملغ (U.S. EPA., 1995)، ولكن هذا الكمية يمكن أن تكون أعلى من ذلك بكثير نتيجةً للتلوث البيئي. حيث أن استهلاك الطعام أو الماء الملوث بمستويات عالية من المنغنيز له عواقب سامة ( Ashong et al., 2024). ويكون التأثير السمي العصبي للمنغنيز من خلال زيادة توليد ROS ، وأكسدة الدوبامين، وأكسدة DNA وتحطمه، وإنتاج مركب 6-hydroxydopamine السام أو مركبات سامة أخرى (Dorman., 2023). وقد وجد الباحثون إن التعرض لتراكيز عالية جداً من المنغنيز يؤدي الى الإصابة بمرض يدعى Manganism والذي يتميز بأعراض مشابهة لمرض باركنسون (Mattison et al., 2024) ويحدث نتيجة زيادة تكوين الجذور الحرة وخاصة ROS والنواتج الأيضية السامة ، حدوث خلل في وظيفة المايوتوكونديريا وإنتاج الطاقة ، نفاذ مضادات الأكسدة الخلوية (Houldsworth., 2024). ويعدّ Manganism والاعتلال الدماغي الكبدي Hepatic Encephalopathy من أكثر الأمراض شيوعاً والناتجة من التسمم بالمنغنيز (Ge et al., 2020; Zhao et al., 2022). وتعد الأعضاء الغنية بالميتوكونديريا كالكلب والبنكرياس هي الأكثر تأثراً بالتعرض الفموي للمنغنيز وهذا بسبب أن المنغنيز يتجمع في الميتوكونديريا ويحدث خلل بوظيفتها، إذ يثبط سلسلة نقل الالكترون والفسفرة التأكسدية ويقلل من تدفق الكالسيوم وإنتاج ATP مما يؤدي الى زيادة توليد الجذور الحرة (Farina et al., 2013). ويؤدي التعرض للمنغنيز الى حدوث تغيرات فيزيولوجية تتمثل بارتفاع نشاط انزيماته (AST-ALT-ALP) وتغيرات تشريحية مرضية تتضمن انتشار الألياف الكولاجينية في حيز ديسة Disse's spaces مع حدوث تغيرات تنكسية وانتفاخ الشبكة الأندوبلازمية الخشنة في الخلايا الكبدية (U.S. EPA., 2003). وكذلك وجد الباحثون أن التعرض لجرعة عالية من Mn في غذاء الجرذان سبب انخفاضاً معنوياً في وزن الجسم ووزن الكبد وانخفاض الهيموغلوبين والهيماتوكريت مما يؤدي الى الإصابة بفقر دم، وحدث انخفاض بالعدد الكلي للخلايا البيض (O'Neal & Zheng., 2015). كما يتداخل المنغنيز مع نقل هرمونات الدرقية وارتباطها وفعاليتها من خلال تأثيره المباشر على الغدة الدرقية وهرمونها، أو تأثيره غير المباشر عن طريق تغيير السيطرة الدوبامينية على الغدة الدرقية وهرمونها (Soldin & Aschner , 2007).

في الآونة الأخيرة توجه اهتمام العلماء والباحثين نحو استخدام العناصر النادرة كالسيلينيوم للتقليل من تأثير بعض المواد السامة وتجمعها في الجسم. ويعد السيلينيوم من العناصر النادرة الضرورية للإنسان والحيوان إذ يلعب دوراً مهماً في موازنة النظام المضاد للأكسدة وحماية أعضاء الجسم من ظروف الإجهاد التأكسدي (Erkekoglu et al., 2015)، وإن دور السيلينيوم كمضاد للأكسدة يكون من خلال عدة آليات منها: كسح الجذور الحرة وبالأخص ROS، الارتباط مع المعادن السامة وتكوين معقدات خاملة، كما انه يدخل في تركيب انزيم Glutathione peroxidase (GPX) المضاد للأكسدة. وتؤدي بعض هذه الانزيمات دوراً مهماً لاسيما في الدماغ والغدد الصم (Behne et al., 1995). ولكن أهمها أنزيم غلوتاثيون بيروكسيداز الذي يتواجد في سيتوبلازما الخلايا وفي المتقدرات وكريات الدم الحمر والبلازما وفي أنسجة الكبد والنطاف (Ursini et al., 1999)، ولهذا الانزيم دور مهم في تنظيم مستوى بيروكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$  عن طريق تحويل الغلوتاثيون المختزل Reduced glutathione إلى الغلوتاثيون المؤكسد Oxidized glutathione ، وبالتالي

يعمل على حماية الخلايا والأنسجة ضد بيروكسدة الدهون عن طريق إزالة بيروكسيد الهيدروجين ومن ثم تقليل تكوين جذر الهيدروكسيل (Arteel & Sies, 2001).

لذلك كان من الأهمية بمكان تسليط الضوء على هذه الظاهرة التي عُني بها العديد من العلماء والباحثين ومحاولة إيجاد الحلول المناسبة لها بالرغم من أن الحل يكمن في درء المشكلة ذاتها التي أدت إلى زيادة نسبة المنغنيز في البيئة وحدوث التلوث البيئي والتغير المناخي نتيجة التطور الرهيب الذي نشهده لكن لا مفر من هذا التلوث بحسب رأي العلماء وبالرغم من الجهود العالمية للحد من هذه المشكلة كان لزاماً علينا دراسة هذه الظاهرة المتمثلة بزيادة تركيز المنغنيز فيزيولوجياً ومحاولة معرفة تأثيراتها على الأعضاء وخاصةً وظائف الكبد ومحاولة الحد من تلك السمية من خلال معرفة دور السيلينيوم في التخفيف من تلك الظاهرة.

## 2- الهدف من البحث The Aim of the Research:

- ❖ دراسة التغيرات الفيزيولوجية لوظائف الكبد (AST-ALT) الناجمة عن التعرض المفرط للمنغنيز .
- ❖ معرفة دور السيلينيوم في التخفيف من الأثر السمي للمنغنيز من خلال تحسين المؤشرات الفيزيولوجية للكبد.

## 3- المواد وطرائق العمل Materials and Methods:

### 1-3 حيوانات التجربة Experimental Animals:

أُجريت الدراسة على (30) هامستر من كلا الجنسين بعمر أكثر من شهرين، تم الحصول عليها من الأسواق المحلية، قسمت إلى ثلاثة مجموعات بالتساوي حيث وُضع الهامسترات داخل أقفاص معدنية خاصة مزودة بمعالف ومشارب لتوفير العلف والماء بشكل حر حيث وضعت كل (10) هامسترات في قفص، مع مراعاة المساحة اللازمة للهامستر الواحد. ودرجة حرارة (20±2) مئوية، ونظام إضاءة 12 ساعة إنارة و12 ساعة تعتم باستخدام ليدات ضوئية. كما تم تغذية الهامستر على علف دواجن والمركب من (كسبة فول الصويا وذرة وزيت الصويا وفوسفات ثنائي الكالسيوم بالإضافة على بعض الفيتامينات والأملاح).

### 2-3 تصميم التجربة Design of Experiment:

ضمت التجربة (30) هامستر، وُرعت الحيوانات في ثلاثة مجموعات بشكل عشوائي، وضمت كل مجموعة 10 حيوانات تجربة بأوزان متقاربة وفق التالي:

- ❖ المجموعة الأولى (G1): مجموعة الشاهد الطبيعي جُرعت حيوانات هذه المجموعة بالمحلول الملحي الفيزيولوجي NaCl بتركيز 0.9 % وقد أعطيت العليقة الاعتيادية، وُعُدت كمجموعة شاهد سلبية.
- ❖ المجموعة الثانية (G2): أعطيت حيوانات هذه المجموعة كلوريد المنغنيز بتركيز 100 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع الفموي باستخدام محقن خاص لهذا الغرض يومياً ولمدة أربعة أسابيع، وُعُدت كمجموعة شاهد ايجابي.
- ❖ المجموعة الثالثة (G3): أعطيت حيوانات هذه المجموعة كلوريد المنغنيز بتركيز 100 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع الفموي باستخدام محقن خاص لهذا الغرض، كما أعطيت سيلينات الصوديوم مع العليقة بتركيز 1 ملغم/كغم من العليقة يومياً ولمدة أربعة أسابيع.

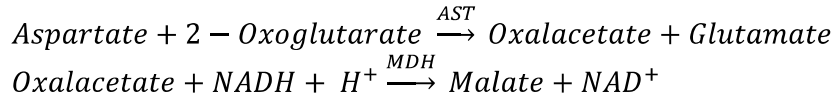
**3-3 جمع العينات الدموية Blood Samples:**

❖ في اليوم الأخير من الأسبوع الرابع بعد انتهاء التجربة تم سحب الدم من القلب مباشرة بدون تخدير باستخدام طعنة القلب Puncture Heart وباستعمال سيرنج طبي Disposable syringe معقم سعة 5 مل، حيث وضع 2 مل من الدم المسحوب في أنابيب جمع الدم الحاوية على مادة EDTA المانعة للتخثر لغرض إجراء التحاليل الخاصة بالمعايير الدموية ، في حين وضع 3 مل من الدم المتبقي في أنابيب اختبار خالية من المادة المانعة للتخثر، ثم وضعت العينات داخل جهاز الطرد المركزي Centrifuge بسرعة 3500 دورة/ دقيقة لمدة 10 دقيقة لغرض فصل المصل، عُزل المصل بواسطة ماصة Micropipette ووضع في أنابيب أبلندورف لغرض إجراء اختبارات وظائف الكبد، وتم حفظ المصل بدرجة حرارة - 20 م° لحين الاستعمال.

**3-4 التحاليل المخبرية لقياس ومعايرة مكونات الدم الخلوية والبيوكيميائية والهرمونية:**

أُنجزت الاختبارات الدموية والكيميائية الحيوية المطلوبة بالتعاون مع مختبر خاص حيث تم استخدام جهاز المطياف الضوئي للاختبارات الأنزيمية اللونية (Spectrophotometer-20 Genesys).

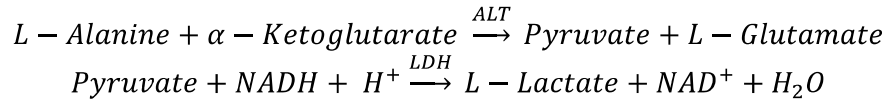
❖ **Determination of Serum Aspartate Level:** تقدير مستوى نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم: تمّ قياس مستوى ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم باستخدام الطريقة الأنزيمية (Gella et al., 1985) التي تضمنت استخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:



حيث أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة (340) نانومتر.

**❖ Determination of Serum Alanine:** تقدير نشاط ناقلة أمين الألانين في مصل الدم:**Concentration**

تمّ قياس مستوى ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم باستخدام الطريقة الأنزيمية (Huang et al., 2006) التي تضمنت استخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:



حيث أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة (340) نانومتر.

**4- الدراسة الإحصائية:**

تمّ إدخال النتائج التي تمّ الحصول عليها إلى الحاسوب وُحللت باستخدام برنامج (IBM SPSS Statistics /version 25) وحُسبت قيمة P بطريقة تحليل التباين وحيد الاتجاه (One-way ANOVA)، وتمّ الحصول على المتوسط (Mean) والانحراف المعياري للمتوسط (Standard Deviation of Mean (SD)، وذلك في كل مجموعة معاملة، لتحديد فيما إذا كانت الفروق معنوية أم لا. وتمّ احتساب الفرق معنوياً عند مستوى احتمال (P≤0.05).

## 5- النتائج Results:

1- نتائج تأثير المعاملة بسيلينات الصوديوم في نشاط ناقله أمين الأسبارتات عند الهامستر المعرض للمنغنيز:

i. نتائج متوسطات نشاط ناقله أمين الأسبارتات في مجاميع التجربة: وذلك كما هو مبين في الجدول رقم (1).

❖ بلغ متوسط نشاط ناقله أمين الأسبارتات في مجموعة الشاهد الطبيعي G1 (68.2±4.91) (U\L)، وهذه المجموعة لم تتعرض للمنغنيز.

❖ في حين بلغ متوسط نشاط ناقله أمين الأسبارتات في مجموعة الشاهد الايجابي G2 (157.2±6.5) (U\L)، حيث عوملت هذه المجموعة بكلوريد المنغنيز بتركيز 100 ملغم/ كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع الفموي يومياً ولمدة أربعة أسابيع.

❖ بينما بلغ متوسط نشاط ناقله أمين الأسبارتات في المجموعة الثالثة G3 (76.9±4.54) (U\L)، حيث عوملت هذه المجموعة بكلوريد المنغنيز بتركيز 100 ملغم/ كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع الفموي، كما أعطيت سيلينات الصوديوم مع العليقة بتركيز 1 ملغم/ كغم من العليقة يومياً ولمدة أربعة أسابيع.

ii. نتائج الفروقات المعنوية بين متوسطات تراكيز مجاميع التجربة:

❖ عند مقارنة المجموعة الأولى G2 مع المجموعة الثانية G1 كان هناك فروقات معنوية جداً ( $P \leq 0.001$ ) تمثلت بحدوث ارتفاع معنوي في تركيز ناقله أمين الأسبارتات، وهذا يدل على حدوث التسمم بالمنغنيز.

❖ بينما عند مقارنة المجموعة الثالثة G3 مع المجموعة الثانية G2 كان هناك فروقات معنوية ( $P \leq 0.05$ ) تمثلت بحدوث انخفاض معنوي في تركيز ناقله أمين الأسبارتات وهذا يدل على دور سيلينات الصوديوم.

❖ وعند مقارنة المجموعة الثالثة G3 مع المجموعة الأولى G1 كان هناك فروقات معنوية ( $P \leq 0.05$ )، ومع ذلك اقتربت تراكيز ناقله أمين الأسبارتات من قيم تراكيز المجموعة الأولى.

وكل ذلك مُبين في الجدول رقم (1) والمخطط البياني رقم (1).

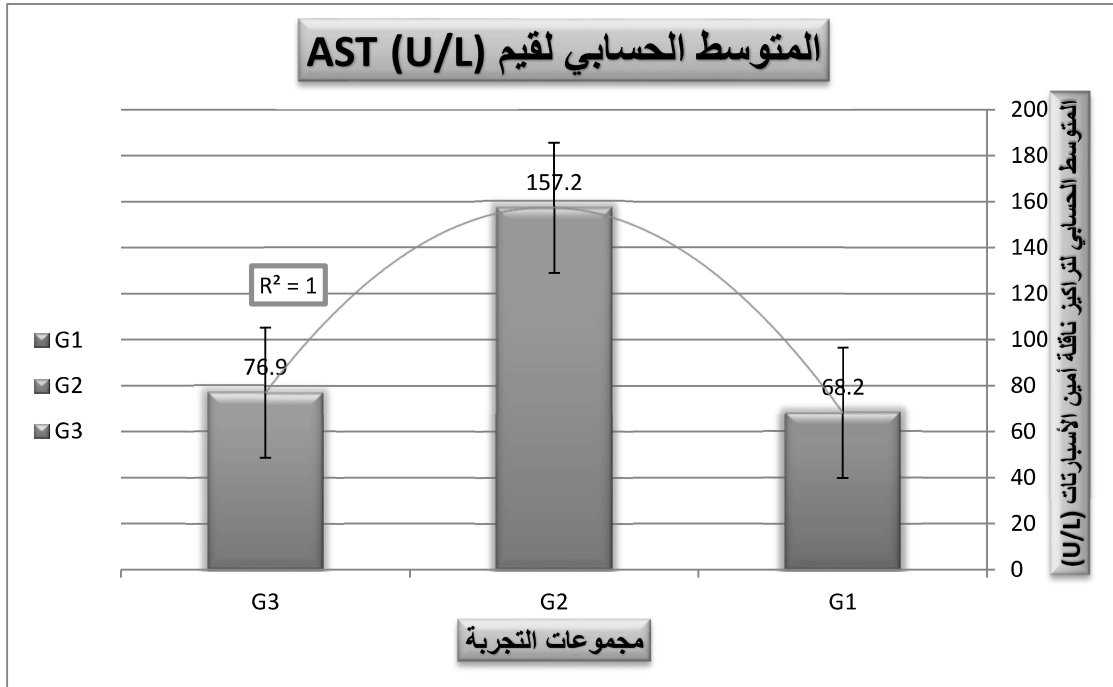
الجدول رقم (1): قيم نشاط ناقله أمين الأسبارتات (U/L) عند الهامستر السوري مع المتوسط الحسابي والانحراف المعياري في مجاميع التجربة الثلاثة

المجموعات	المجموعة الأولى G1	المجموعة الثانية G2	المجموعة الثالثة G3
تراكيز ناقله أمين الأسبارتات في المجموعات (U/L)	61	148	71
	67	153	77
	69	166	79
	74	152	73
	66	161	79
	65	155	82
	77	163	73
	62	167	86
	68	149	72
	73	158	77
	68.2 <sup>ab</sup>	157.2 <sup>a</sup>	76.9 <sup>b</sup>
المتوسط الحسابي			
4.915282	6.508456	4.548626	
الانحراف المعياري			

يدل الرمز \* على وجود فروقات معنوية عند المقارنة مع G1، ويدل الرمز a على وجود فروقات معنوية عند المقارنة مع G2 ويدل الرمز b على وجود فروقات معنوية عند المقارنة مع G3.

توضيح: G1: شاهد سلبي G2: شاهد إيجابي عوملت بكلوريد المنغنيز (100 ملغم/ كغم) من وزن الجسم G3: عوملت بكلوريد المنغنيز (100 ملغم/ كغم) من وزن الجسم، وسيلينات الصوديوم (1 ملغم/ كغم) من وزن العليقة.





المخطط البياني رقم (1): المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم نشاط ناقله أمين الأسبارتات (U/L) عند الهامستر السوري مع في مجاميع التجربة الثلاثة

2- نتائج تأثير المعاملة بسيلينات الصوديوم في نشاط ناقله أمين الألانين عند الهامستر المعرض للمغنيز:

iii. نتائج متوسطات نشاط ناقله أمين الألانين في مجاميع التجربة: وذلك كما هو مبين في الجدول رقم (2).

❖ بلغ متوسط نشاط ناقله أمين الألانين في مجموعة الشاهد الطبيعي G1 ( $27.3 \pm 2.02$ ) (U/L)، وهذه المجموعة لم تتعرض للمغنيز.

❖ في حين بلغ نشاط تركيز ناقله أمين الألانين في مجموعة الشاهد الايجابي G2 ( $55.8 \pm 3.84$ ) (U/L)، حيث عوملت هذه المجموعة بكلوريد المغنيز بتركيز 100 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع الفموي يومياً ولمدة أربعة أسابيع.

❖ بينما بلغ نشاط تركيز ناقله أمين الألانين في المجموعة الثالثة G3 ( $37.3 \pm 4.02$ ) (U/L)، حيث عوملت هذه المجموعة بكلوريد المغنيز بتركيز 100 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع الفموي، كما أعطيت سيلينات الصوديوم مع العليقة بتركيز 1 ملغم/كغم من العليقة يومياً ولمدة أربعة أسابيع.

iv. نتائج الفروقات المعنوية بين متوسطات تراكيز مجاميع التجربة:

❖ عند مقارنة المجموعة الأولى G2 مع المجموعة الثانية G1 كان هناك فروقات معنوية جداً ( $P \leq 0.001$ ) تمثلت بحدوث ارتفاع معنوي في تركيز ناقله أمين الألانين، وهذا يدل على حدوث التسمم بالمغنيز.

❖ بينما عند مقارنة المجموعة الثالثة G3 مع المجموعة الثانية G2 كان هناك فروقات معنوية ( $P \leq 0.05$ ) تمثلت بحدوث انخفاض معنوي في تركيز ناقله أمين الأسبارتات وهذا يدل على دور سليلات الصوديوم.

❖ وعند مقارنة المجموعة الثالثة G3 مع المجموعة الأولى G1 كان هناك فروقات معنوية ( $P \leq 0.05$ )، ومع ذلك اقتربت تراكيز ناقله أمين الألانين من قيم تراكيز المجموعة الأولى.

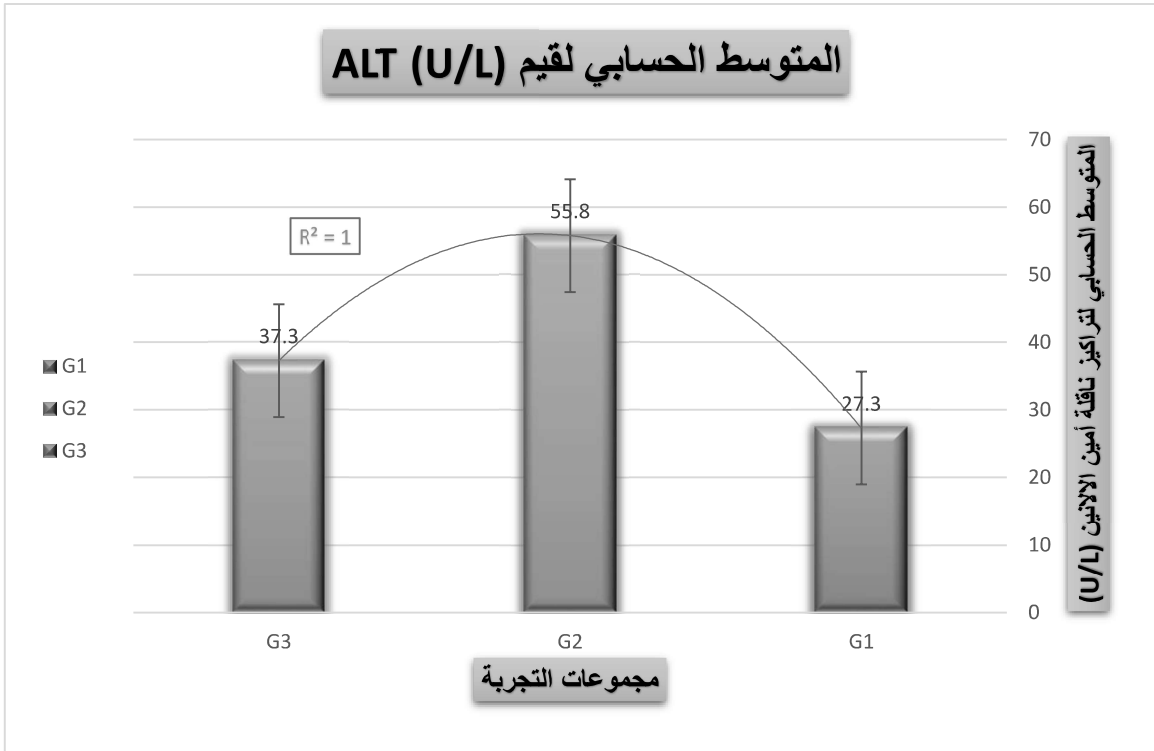
وكل ذلك مُبين في الجدول رقم (2) والمخطط البياني رقم (2).

الجدول رقم (2): قيم نشاط ناقله أمين الألانين (UL) عند الهامستر السوري مع المتوسط الحسابي والانحراف المعياري في مجاميع التجربة الثلاثة

المجموعة الثالثة G3	المجموعة الثانية G2	المجموعة الأولى G1	المجموعات
41	55	28	تراكيز ناقله أمين الآلانين في المجموعات (UL)
35	59	26	
44	61	29	
39	53	31	
31	54	24	
37	57	26	
36	51	25	
38	53	29	
41	52	27	
31	63	28	
37.3	55.8	27.3	
4.026164	3.841875	2.002498	الانحراف المعياري

يدل الرمز \* على وجود فروقات معنوية عند المقارنة مع G1، ويدل الرمز a على وجود فروقات معنوية عند المقارنة مع G2 ويدل الرمز b على وجود فروقات معنوية عند المقارنة مع G3.

توضيح: G1: شاهد سلبى G2: شاهد إيجابي عوملت بكلوريد المنغنيز (100 ملغم/كغم) من وزن الجسم G3: عوملت بكلوريد المنغنيز (100 ملغم/كغم) من وزن الجسم، وسيلينات الصوديوم (1 ملغم/كغم) من وزن العليقة.



المخطط البياني رقم (2): المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم نشاط ناقله أمين الالانين (U/L) عند الهامستر السوري مع في مجاميع التجربة الثلاثة

#### 6- المناقشة Discussions :

1-5 مناقشة تأثير المعاملة بسيلينات الصوديوم في نشاط أنزيمات الكبد (ناقله أمين الأسبارتات وناقله أمين الالانين عند الهامستر المعرض للمنعيز في مجاميع التجربة:

في البداية ركزت الدراسة على الوظائف الفيزيولوجية للكبد المتمثلة بنشاط أنزيماته (AST-ALT) لأنها تعد واحدة من أهم المؤشرات للأضرار التي يحدثها التعرض للمنعيز في الكبد نتيجة التلوث البيئي لفترات طويلة مما يؤدي إلى تراكمه في هذا العضو.

حيث بلغ متوسط نشاط ناقله أمين الأسبارتات وناقله أمين الالانين في مجموعة الشاهد الطبيعي G1 ( $68.2 \pm 4.91$ ) ( $27.3 \pm 2.02$ ) (U/L) على التوالي، وجاء هذا متوافقاً مع (Miao et al., 2019)، حيث يختلف تركيز ناقله أمين الأسبارتات وناقله أمين الالانين في مصل الدم باختلاف عدد من العوامل أهمها العمر، الجنس، التغذية، وغيرها، ولكن بشكل عام تبلغ النسبة الطبيعية لتركيز ناقله أمين الأسبارتات وناقله أمين الالانين في مصل الدم عند الهامستر السوري ( $55-70$ ) ( $18-30$ ) (U/L) على التوالي، حيث جاءت نتائج الدراسة ضمن المدى الطبيعي لمعدل تركيز ناقله أمين الأسبارتات وناقله أمين الالانين في الأبحاث (Valentine et al., 2012).

وينتج نتائج البحث وجود فروقات معنوية جداً ( $P \leq 0.0001$ ) تمثلت بحدوث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.0001$ ) في متوسط نشاط ناقله أمين الأسبارتات وناقله أمين الالانين في المجموعة الثانية G2 وذلك عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي G1، وجاءت هذه النتائج متوافقة مع العديد من الأبحاث والدراسات التجريبية والسريية (Singh et al., 2013; Chandel & Jain, 2016; Ismail. 2019)

يُمكن أن يُفسر ارتفاع نشاط أنزيمات الكبد (AST-ALT) الى التسمم الكبدى المستحدث من قبل المنغنيز والناجم من تجمع المنغنيز نفسه في الخلايا الكبدية، إذ أن للمنغنيز ألفة خاصة للأنسجة الغنية بالميتوكوندريا كالكبد (Deng et al., 2013)، مما يؤدي الى تلف الخلايا الكبدية وتحطمتها ومن ثم تحرر أنزيماتها الى مجرى الدم (Ismail, 2019).

في حين أكد العديد من الباحثين أن المعاملة بالمنغنيز تؤدي الى حدوث الإجهاد التأكسدي عن طريق تكوين الجذور الحرة وخاصة أصناف الأوكسجين الفعالة ROS (Chtourou et al., 2011) التي تسبب تحطم الـ DNA والبروتينات والدهون في الخلايا الكبدية مما يؤدي الى تنكس هذه الخلايا وتحطمتها ومن ثم تحرر محتوياتها الى مجرى الدم ومنها أنزيمي (AST-ALT).

وقد فسر بعض الباحثين سبب ارتفاع نشاط أنزيمات الكبد الى أن المنغنيز يسبب إغلاق قناة الصفراء (Akoume et al., 2003, 2004; Akoume et al., 2003), مما يؤدي الى تجمعه في الكبد، إذ أنه على الرغم من أن المنغنيز يطرح عن طريق البول والعرق، إلا أن 99% من المنغنيز يطرح عن طريق الكبد من خلال إفرازات الصفراء (Malecki et al., 2017; Lu et al., 2023).

كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود فروقاتٍ معنوية ( $P \leq 0.05$ ) تمثلت بحدوث انخفاضٍ معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في متوسط تركيز ناقلة أمين الأسبارتات وناقلة أمين الألانين في المجموعة الثالثة G3 التي تعرضت للمنغنيز وعوملت بالسلينيوم وذلك عند مقارنتها مع المجموعة الثانية G2.

وكذلك أيضاً بينت نتائج الدراسة حدوث تحسن ملحوظ في نشاط انزيمات الكبد (AST-ALT) في المجموعة الثالثة المعالجة بالسلينيوم حتى أن قيم الأنزيمات اقتربت من قيم مجموعة الشاهد الطبيعي، وإن هذه النتيجة ربما تعد دليلاً واضحاً لمدى التحسن في وظائف الكبد نتيجة لفعل السلينيوم والتي ربما تشير الى تعافي الكبد وتحسن الأعضاء الأخرى. وقد يعود سبب ذلك التحسن في أنزيمات الكبد إلى أن السلينيوم يعمل على حماية الكبد والكلية من الضرر التأكسدي الذي تسببه الجذور الحرة المتراكمة نتيجة المعاملة بالمنغنيز أو عوامل أخرى وذلك من خلال زيادة فعالية مضادات الأكسدة مثل سوبر أوكسيد ديسموتاز SOD والغلوتاثيون ريدوكتاز (GR) Glutathione reductase وزيادة مستوى الغلوتاثيون (Nkpaa et al., 2022). وقد يكون لا يؤثر السلينيوم على استقلاب المواد السامة ولكنه يزيد من عمل الغلوتاثيون المزيل للمواد السامة (Saidi et al., 2014).

وتوافقت نتائج الدراسة مع العديد من الباحثين الذين بينت نتائج دراستهم إن إعطاء السلينيوم يؤدي الى رفع مستوى الغلوتاثيون الذي يعمل على حماية الخلايا الكبدية وكذلك إزالة مجاميع الأوكسجين الفعالة من خلال ارتباطه مع المركبات الكيميائية السامة في حالة التعرض المفرط أو التسمم بالمنغنيز (Chandra & Roychoudhury., 2020; Chen et al., 2022).

وكذلك توافقت نتائج الدراسة مع الباحث (Eddie-Amadi et al., 2022) الذي قام بتقييم ما إذا كان السلينيوم أو الزنك أو كلاهما يعمل على تحسين إصابة الكبد السمية الناتجة عن التعرض للعناصر النادرة بكميات مفرطة ومنها المنغنيز في إناث الجرذان البيضاء؟ حيث أجاب الباحث أنه يمكن للسلينيوم أو الزنك أو كلاهما الحد من سمية المنغنيز عن طريق ممارسة تأثيرات مضادة للأكسدة والالتهابات ومضادة لموت الخلايا المبرمج وذلك عن طريق تثبيط مسار Nf-kb. في حين أكد ذلك الباحث (Abdel-Fattah et al., 2018) وزملاؤه إذ لاحظوا أن إضافة السلينيوم الى عليقة الجرذان المعاملة بالكادميوم والزنك قد أدى الى رفع مستوى الغلوتاثيون GSH وانخفاض مستوى المالونالدهيد MDA في الكبد مع انخفاض مستوى نشاط أنزيمي ALT و AST في المصل، واستنتج الباحث أن السلينيوم يعمل على حماية الخلايا الكبدية من الارتشاح الخلوي والتتسكس الناتج عن المعاملة بالكادميوم والزنك.

**7- الاستنتاجات conclusions:**

- ❖ أن التعرض المفرط للمنغنيز نتيجة التلوث البيئي يمكن أن يؤدي إلى الاعتلال الكيدي وارتفاع نشاط أنزيماته.
- ❖ إن إعطاء السلينيوم عمل على تحسين وظائف الكبد.
- ❖ يمكن للسلينيوم الحد من سمية المنغنيز في الكبد من خلال دوره المضاد للأكسدة.

**8- التوصيات Recommendations:**

- ❖ استخدام السلينيوم ضمن الجرعات الموصى بها كوقاية من التلوث بالمعادن وأهمها المنغنيز.
- ❖ توسيع الدراسة من خلال معرفة التغيرات التشريحية المرضية نتيجة التعرض المفرط للمنغنيز وكذلك معرفة دور السلينيوم في تحسين نسيج الكبد.
- ❖ إجراء المزيد من الدراسات على العديد من المعادن والعناصر النادرة لمعرفة تأثيراتها السمية ومحاولة إيجاد العلاجات المناسبة لها.

**9- المراجع References :**

1. Abdel-Fattah, H.M.; Hassanin, E.A.; Abdel-Kader, Z.M. & Hassan, L.E. (2018). Evaluation of using selenium to mitigate the toxic effect of cadmium and mercury contamination in male rats. *Egypt. J. Natural Toxins*. 5(1,2): 1–19.
2. Akoume, M.Y.; Perwaiz, S.; Yousef, I.M.& Plaa, G.L. (2003). Synergistic role of 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and cholesterol-7-alpha-hydroxylase in the pathogenesis of manganese bilirubin-induced cholestasis in rats . *Toxicol . Sci*. 73(2): 378 – 385 .
3. Akoume, M. Y., Tuchweber, B., Plaa, G. L., & Yousef, I. M. (2004). The role of mdr2 in manganese-bilirubin induced cholestasis in mice. *Toxicology letters*, 148(1-2), 41–51.
4. Alba-González, A., Dragomir, E. I., Haghdoosti, G., Yáñez, J., Dadswell, C., González-Méndez, R., ... & Figueira, M. (2024). Manganese Overexposure Alters Neurogranin Expression and Causes Behavioral Deficits in Larval Zebrafish. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4933.
5. Arteel, G.E.& Sies, H. (2001). The biochemistry of selenium and glutathione system. *Envir. Toxicol. Pharmacol*. 10: 153–158.
6. Ashong, G. W., Ababio, B. A., Kwaansa-Ansah, E. E., Gyabeng, E., & Nti, S. O. (2024). Human and ecotoxicological risk assessment of heavy metals in polymer post treatment sludge from Barekese Drinking Water Treatment Plant, Kumasi. *Toxicology Reports*, 12, 404–413.
7. Baj, J., Flieger, W., Barbachowska, A., Kowalska, B., Flieger, M., Forma, A., ... & Flieger, J. (2023). Consequences of disturbing manganese homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14959.

8. Behne, D.; Weiss–Nowak, C.; Kalcklosch, M.; Westphal, C.; Gessner, H. & Kyriakopoulos, A. (1995). Studies on the distribution and characteristics of new mammalian selenium–containing proteins. *Analyst*. 120: 823 – 825.
9. Chandel, M., & Jain, G. C. (2016). Manganese chloride induced hepatic and renal toxicity in Wistar rats. *Toxicology International*, 23(3), 212–220.
10. Chandra, S., & Roychoudhury, A. (2020). Role of selenium and manganese in mitigating oxidative damages. *Protective chemical agents in the amelioration of plant abiotic stress: Biochemical and Molecular Perspectives*, 597–621.
11. Chen, T., Wang, X., Yan, X., Dai, Y., Liang, T., Zhou, L., ... & Ding, C. (2022). A novel selenium polysaccharide alleviates the manganese (Mn)–induced toxicity in Hep G2 cells and *Caenorhabditis elegans*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4097.
12. Chtourou, Y., Trabelsi, K., Fetoui, H., Mkannez, G., Kallel, H., & Zeghal, N. (2011). Manganese induces oxidative stress, redox state unbalance and disrupts membrane bound ATPases on murine neuroblastoma cells in vitro: protective role of silymarin. *Neurochemical Research*, 36, 1546–1557.
13. Dorman, D. C. (2023). The Role of Oxidative Stress in Manganese Neurotoxicity: A Literature Review Focused on Contributions Made by Professor Michael Aschner. *Biomolecules*, 13(8), 1176.
14. Eddie–Amadi, B. F., Ezejiofor, A. N., Orish, C. N., & Orisakwe, O. E. (2022). Zinc and selenium mitigated heavy metals mixture (Pb, Al, Hg and Mn) mediated hepatic–nephropathy via modulation of oxido–inflammatory status and NF–kB signaling in female albino rats. *Toxicology*, 481, 153350.
15. Erkekoglu, P., Arnaud, J., Rachidi, W., Kocer–Gumusel, B., Favier, A., & Hincal, F. (2015). The effects of di (2–ethylhexyl) phthalate and/or selenium on trace element levels in different organs of rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, 296–302.
16. Farina, M., Avila, D. S., Da Rocha, J. B. T., & Aschner, M. (2013). Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochemistry international*, 62(5), 575–594.
17. Ge, X., Liu, Z., Hou, Q., Huang, L., Zhou, Y., Li, D., ... & Yang, X. (2020). Plasma metals and serum bilirubin levels in workers from manganese–exposed workers healthy cohort (MEWHC). *Environmental pollution*, 258, 113683.

18. Gella FJ, Olivella T, Cruz Pastor M, Arenas J, Moreno R, Durban R and Gómez JA. (1985). A simple procedure for routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin Chim Acta* 1985; 153: 241–247
19. Hossain, M., Karmakar, D., Begum, S. N., Ali, S. Y., & Patra, P. K. (2021). Recent trends in the analysis of trace elements in the field of environmental research: A review. *Microchemical Journal*, 165, 106086.
20. Houldsworth, A. (2024). Role of oxidative stress in neurodegenerative disorders: A review of reactive oxygen species and prevention by antioxidants. *Brain Communications*, fcad356.
21. Ismail, H. T. H. (2019). Hematobiochemical disturbances and oxidative stress after subacute manganese chloride exposure and potential protective effects of ebselen in rats. *Biological trace element research*, 187(2), 452–463.
22. Kanayama, Y., Tsuji, T., Enomoto, S., & Amano, R. (2005). Multitracer screening: brain delivery of trace elements by eight different administration methods. *Biometals*, 18, 553–565.
23. Leavens, T. L., Rao, D., Andersen, M. E., & Dorman, D. C. (2007). Evaluating transport of manganese from olfactory mucosa to striatum by pharmacokinetic modeling. *Toxicological Sciences*, 97(2), 265–278.
24. Lu, K. (2023). Cellular pathogenesis of hepatic encephalopathy: an update. *Biomolecules*, 13(2), 396.
25. Lucchini, R. G., Dorman, D. C., Elder, A., & Veronesi, B. (2012). Neurological impacts from inhalation of pollutants and the nose–brain connection. *Neurotoxicology*, 33(4), 838–841.
26. Mattison, D. R., Momoli, F., Alyanak, C., Aschner, M., Baker, M., Cashman, N., ... & Krewski, D. (2024). Diagnosis of manganism and manganese neurotoxicity: A workshop report. *Medicine International*, 4(2), 1–9.
27. Miao, J., Chard, L. S., Wang, Z., & Wang, Y. (2019). Syrian hamster as an animal model for the study on infectious diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 457882.
28. Nadaska G, Lesny J, Michalik I.(2021). Environmental aspect of manganese chemistry. 2021;1–16. [http://heja.szif.hu/ENV/ENV\\_100702-A/env100702a.pdf](http://heja.szif.hu/ENV/ENV_100702-A/env100702a.pdf)
29. Nicolai, M. M., Witt, B., Friese, S., Michaelis, V., Hölz–Armstrong, L., Martin, M., ... & Bornhorst, J. (2022). Mechanistic studies on the adverse effects of manganese

- overexposure in differentiated LUHMES cells. *Food and Chemical Toxicology*, 161, 112822.
30. Nkpaa, K. W., Nkpaa, B. B., Amadi, B. A., Ogbolosingha, A. J., Wopara, I., Belonwu, D. C., ... & Orisakwe, O. E. (2022). Selenium abates manganese-induced striatal and hippocampal toxicity via abrogation of neurobehavioral deficits, biometal accumulation, oxidative stress, inflammation, and caspase-3 activation in rats. *Psychopharmacology*, 1-14.
31. O'Neal, S. L., & Zheng, W. (2015). Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review. *Current environmental health reports*, 2, 315-328.
32. Post, J. E. (1999). Manganese oxide minerals: Crystal structures and economic and environmental significance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(7), 3447-3454.
33. Pourhassan, B., Beigzadeh, Z., Nasirzadeh, N., & Karimi, A. (2024). Application of multiple occupational health risk assessment models for metal fumes in welding process. *Biological trace element research*, 202(3), 811-823.
34. Saidi, I., Nawel, N., & Djebali, W. (2014). Role of selenium in preventing manganese toxicity in sunflower (*Helianthus annuus*) seedling. *South African journal of botany*, 94, 88-94.
35. Singh, S. P., Kumari, M., Kumari, S. I., Rahman, M. F., Mahboob, M., & Grover, P. (2013). Toxicity assessment of manganese oxide micro and nanoparticles in Wistar rats after 28 days of repeated oral exposure. *Journal of Applied Toxicology*, 33(10), 1165-1179.
36. Soldin, O.P.& Aschner, M. (2007). Effects of manganese on thyroid hormone homeostasis. *Neurotoxic*. 28(5): 951- 956 .
37. Ursini, F.; Heim, S.; Kiess, M.; Maiorino, M.; Roveri, A.; Wissing, J.& Flohe, L. (1999). Dual function of the selenoprotein GSH-PX during sperm maturation. *Sci*. 285: 1393-1397.
38. **U.S. EPA** (U.S. Environmental Protection Agency). (2003). Water quality analysis of heavy metals for the Loch Raven Reservoir Impoundment in Baltimore County, Maryland. 1-8 .
39. U.S. EPA. (1995). Manganese. EPA integrated risk information system 7439-96-5. Washington, D.C.: Environmental Protection Agency; 1995



40. Ukaogo, P. O., Ewuzie, U., & Onwuka, C. V. (2020). Environmental pollution: causes, effects, and the remedies. In *Microorganisms for sustainable environment and health* (pp. 419–429). Elsevier.
41. Valentine, H., Daugherty, E. K., Singh, B., & Maurer, K. J. (2012). The experimental use of Syrian hamsters. In *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents* (pp. 875–906). Academic Press.
42. WHO *Air Pollution*. WHO. Available online at: <http://www.who.int/airpollution/en/> (accessed , 20204).
43. You, Z., Hou, G., & Wang, M. (2024). Heterogeneous relations among environmental regulation, technological innovation, and environmental pollution. *Heliyon*, *10*(7).
44. Zhao, M., Ge, X., Xu, J., Li, A., Mei, Y., Yin, G., ... & Xu, Q. (2022). Association between urine metals and liver function biomarkers in Northeast China: a cross-sectional study. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *231*, 113163.
45. Zoni, S., Bonetti, G., & Lucchini, R. (2012). Olfactory functions at the intersection between environmental exposure to manganese and Parkinsonism. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *26*(2–3), 179–182.