

ПОЛІКІСТОЗ ЯЄЧНИКІВ ТА ПОТЕНЦІЙНА РОЛЬ ЕКОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ У ВИНИКНЕННІ ГОРМОНАЛЬНОГО СТРЕСУ

С.В. Гуньков

ДП "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України", м. Київ

Ключові слова:

полікістоз
яєчників,
марганець, нікель,
андрогеми,
наднирники,
гормони, стрес.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.18, №3
(69). С.33-37.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVIII.3.69.2019.268

E-mail: gsv044@
ukr.net

У попередніх дослідженнях у жінок з полікістозом яєчників (ПКЯ) виявлені підвищені концентрації марганцю та нікелю. Виявилось, що це пов'язано з підвищеним рівнем експонування населення цими металами.

Мета роботи - визначення можливої причетності підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем до виникнення гіперандрогенії при ПКЯ.

Матеріал та методи. Для дослідження відібрано дві групи жінок репродуктивного віку з нормальною масою тіла. Перша група складалась зі здорових жінок. До другої групи включені жінки з ПКЯ. Дослідження гормонів проводили з використанням ІФА методик. Визначали: Лютеїнізуючий гормон (ЛГ), Фолікулоstimулюючий гормон (ФСГ), загальний Тестостерон, Дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С), 17-гидроксипрогестерон(17-НОР), Кортизол. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою t-критерію Стьюдента та U-критерію Манна-Уїтні.

Результати. У жінок з ПКЯ виявлено підвищення ЛГ порівняно з контрольною групою жінок ($p = 0,0019$). Показники ФСГ в обох групах практично не відрізнялися ($p = 0,5756$) від контролю. Також, при ПКЯ спостерігалось підвищення андрогенів: загального тестостерону ($p = 0,0000$), ДГЕА-С ($p = 0,0003$), 17-НОР ($p = 0,0001$). Крім того, у групі жінок з ПКЯ спостерігалось підвищення показників кортизолу, порівняно з контрольною групою жінок ($p = 0,0000$). Такі зміни можуть бути наслідком активізації функції наднирників і проявом гормонального стресу у відповідь на несприятливі фактори зовнішнього середовища.

Висновок. У жінок з ПКЯ при підвищеному рівні експонування марганцем та нікелем спостерігаються ознаки гормонального стресу. Відбувається порушення секреції гормонів гіпофізу, яєчників, наднирників, що супроводжується підвищенням рівня андрогенів.

Ключевые слова:

поликистоз
яичников,
марганец, никель,
андрогеми,
надпочечники,
гормоны, стресс.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.18, №3
(69). С.33-37.

ПОЛИКИСТОЗ ЯИЧНИКОВ И ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТРЕССА

С.В.Гуньков

В предыдущих исследованиях у женщин с поликистозом яичников (ПКЯ) были обнаружены повышенные концентрации марганца и никеля. Оказалось, что это связано с повышенным уровнем экспонирования населения этими металлами.

Цель работы - установление возможной причастности повышенного уровня экспонирования марганцем и никелем к возникновению гиперандрогении при ПКЯ.

Материал и методы. Для исследования были отобраны две группы женщин репродуктивного возраста с нормальной массой тела. Первая группа состояла из здоровых женщин. Во вторую группу были включены женщины с ПКЯ. Исследование гормонов проводили с использованием ИФА методик. Определяли: Лютеинизирующий гормон (ЛГ), Фолликулоstimулирующий гормон (ФСГ), общий тестостерон, дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерон (17-НОР), Кортизол. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. У женщин с ПКЯ выявлено повышение ЛГ по сравнению с контрольной группой женщин ($p = 0,0019$). Показатели ФСГ в обеих группах практически не отличались ($p = 0,5756$) от контроля. Также при ПКЯ наблюдалось повышение андроенов: общего тестостерона ($p = 0,0000$), ДГЭА-С ($p = 0,0003$), 17-НОР ($p = 0,0001$). Кроме того, в группе женщин с ПКЯ наблюдалось повышение показателей кортизола по сравнению с контрольной группой женщин ($p = 0,0000$). Такие изменения могут быть следствием активизации функции надпочечников и проявлением гормонального стресса в ответ на неблагоприятные факторы внешней среды.

Вывод. У женщин с ПКЯ при повышенном уровне экспонирования марганцем и никелем наблюдаются признаки гормонального стресса. Происходит нарушение секреции гормонов гипофиза, яичников, надпочечников, что сопровождается

OVARIAN POLYCYSTIC DISEASE AND THE POTENTIAL ROLE OF ENVIRONMENTAL FACTORS IN THE OCCURRENCE OF HORMONAL STRESS

S.V. Gunkov

In the previous studies, higher concentrations of manganese and nickel were found in women with polycystic ovary (PCOS). It turned out that this is due to the increased exposure of the population.

Purpose. Determination of the possible involvement of increased levels of manganese and nickel exposure in the occurrence of hyperandrogenism in PCOS.

Material and methods. Two groups of women of the reproductive age with normal body weight were selected for the study. The first group consisted of healthy women. The second group included women with PCOS. Hormone studies were performed using ELISA techniques. Luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), 17-hydroxyprogesterone (17-HOP), cortisol were determined. The statistical processing of the obtained results was performed using the Student's t-test and the Mann-Whitney U-test.

Results. Women with PCOS showed an increase in LH compared to the control group of women ($p = 0,0019$). FSH indicators in both groups did not practically differ ($p = 0,5756$) from the control. Also, in PCI there was an increase in androgens: total testosterone ($p = 0,0000$), DHEA-S ($p = 0,0003$), 17-HOP ($p = 0,0001$). In addition, in the PCOS group, there was an increase in cortisol compared to the control group ($p = 0,0000$). Such changes can be the result of activation of adrenal function and the manifestation of hormonal stress in response to adverse environmental factors.

Conclusion. In women with PCOS, there is evidence of hormonal stress with increased exposure to manganese and nickel. There is a violation of secretion of pituitary hormones, ovaries, adrenal glands, which is accompanied by an increase in androgen levels.

Key words:

polycystic ovary, manganese, nickel, androgens, adrenal glands, hormones, stress.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №3 (69). P.33-37.

Вступ

Один із критеріїв діагностики полікістозу яєчників (ПКЯ) пов'язаний з виявленням гіперандрогенії, яка трапляється в 80-90% у жінок з ПКЯ. Причини виникнення та гіперандрогенії при ПКЯ тривалий час обговорюються в літературі [1]. Щоправда, існують суттєві розбіжності у виборі критеріїв діагностики гіперандрогенії при ПКЯ [2,3]. Передусім, це пов'язано з тим, що в нормі в жіночому організмі продукція андрогенів та їх метаболітів здійснюється, в основному, наднирниками. Вважають, що основними андрогенами жіночого організму є: Андростендіон, Дегідроепіандростерон, Тестостерон та Дигідротестостерон [4].

У здорових жінок незначна частина андрогенів виробляється в тека-клітинах яєчників під впливом лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Андростендіон та тестостерон проникають в гранульозний шар, де під контролем ФСГ під впливом СУР19 (ароматази) з них утворюються естрогени. Рецептори ЛГ присутні як у тека-клітинах, так і в гранулозі фолікулів розміром більше 10 мм. Крім того, андрогени стимулюють розвиток фолікулів. Циклічна секреція ЛГ та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) забезпечують нормальний фолікулогенез, овуляцію та подальше існування жовтого тіла.

Однак андрогени можуть викликати атрезію антральних фолікулів. Такі зміни спостерігаються при ПКЯ. У процесах атрезії фолікулів важливу роль відіграє дефіцит ФСГ і порушення співвідношення між естрогенами та андрогенами [5]. Останні дослідження показали, що у жінок з ПКЯ відбувається порушення метаболізму та секреції андрогенів у тканинах яєч-

ників. Під впливом ЛГ спостерігається підвищена експресія цитохрому СУР17A1 у тека-клітинах яєчника. Крім того, у тека-клітинах яєчників при ПКЯ спостерігається підвищена експресія LHCGR гена, який кодує рецептори лютеїнізуючого гормону та хоріогонадотропіну і СУР17A1 [6]. Цитохром СУР17A1 виконує подвійну роль ферментів 17 α -гідроксилази та 17-ліази. 17 α -гідроксилаза перетворює прегненолон і прогестерон відповідно у 17-гідроксипрогестерон та 17-гідроксипрогестерон. Під впливом 17-ліази відбувається подальший синтез Дегідроепіандростерону та 4-андростендіону. У нормі ці андрогени мають переважно наднирникове походження. Однак при ПКЯ спостерігаються ознаки аномального андрогенного синтезу в яєчниках. Подальші дослідження показали, що активність цитохрому СУР17A1 регулюється секрецією гормонів гіпофізу, а саме ЛГ в яєчниках та АКТГ в наднирниках. Для того, щоб довести аномальну продукцію андрогенів яєчниками, у жінок з ПКЯ проводили тест з агоністом гонадотропін-релізінг гормону (GnRHag), який стимулює секрецію ЛГ та ФСГ. У результаті дослідники спостерігали аномальну гіперактивність, яка проявлялась стійким збільшенням утворення 17-гідроксипрогестерону (17-НОР) та меншою мірою андростендіону. Як виявилось, у 67 % жінок з ПКЯ спостерігається гіперчутливість до GnRHag, яка проявляється підвищенням рівня 17-ОНР. Подальші дослідження показали, що підвищений рівень тестостерону після проведення дексаметразонового тесту з пригніченням секреції андрогенів наднирниками спостерігався у 20 % жінок. На думку авторів, це засвідчує про гіперандрогенію яєч-

кового походження. У 8 % випадків була відсутня секреторна аномалія секреції стероїдів. Наднирникова форма гіперандрогенії спостерігалась лише 5% випадків. Інші випадки були ідіопатичними або пов'язані з ожирінням [7]. За останні роки все більше з'являється досліджень, присвячених вивченню ролі екологічних факторів та стилю життя у виникненні ПКЯ. Попередніми дослідженнями нами виявлені підвищені показники марганцю та нікелю в сироватці крові жінок з ПКЯ[8]. Як виявилось пізніше, це було пов'язано з підвищеним рівнем експонування населення марганцем та нікелем.

Експериментально показано, що введення марганцю в організм збільшує експресію Гн-РГ гену, що стимулює секрецію гонадотропінів[9]. У подальших дослідженнях ми підтвердили, що марганець може бути причетним до підвищення показників Пролактину та ЛГ у жінок з ПКЯ[10]. Ми припускаємо, що підвищений рівень експонування марганцем та нікелем у жінок з ПКЯ може бути причиною гіперандрогенії.

Мета роботи

Визначення можливої причетності підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем до виникнення гіперандрогенії при ПКЯ.

Матеріал і методи дослідження

Для дослідження відібрано дві групи жінок, які мешкали в м.Києві. Усі жінки були репродуктивного віку з нормальною масою тіла. Перша група складалась зі здорових жінок. До другої групи залучені жінки з ПКЯ діагностованого у відповідності до критеріїв Роттердамського консенсусу. З дослідження виключені

пацієнти з патологією щитовидної залози, синдромом Кушинга, інсулінрезистентністю. Дослідження проводили на базі МЦ "Юринмед", лабораторні дослідження проводили у комерційних лабораторіях, оснащених сучасними автоматичними аналізаторами. Дослідження гормонів проводили в ранню фолікулярну фазу з використанням ІФА методик. Проводили дослідження: ЛГ, ФСГ, загального тестостерону (Тз), Дегідроепіандростерон сульфату(ДГЕА-С), 17-НОР, Кортизолу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного забезпечення Statistica. Контроль показників розподілу оцінювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Оцінка достовірності відмінностей отриманих результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента та U-критерію Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Нормальний фолікулогенез в яєчниках забезпечується ритмічною секрецією ЛГ та ФСГ. Секреція цих гормонів регулюється Гонадотропін-рилізінг-гормоном (Гн-РГ). Зміни співвідношення або ритмічності секреції ЛГ та ФСГ порушує процеси фолікулогенезу, що стимулює секрецію андрогенів яєчниками.

Проведені нами дослідження показали, що у жінок з ПКЯ спостерігаються більш високі показники ЛГ порівняно з контрольною групою. Показники ФСГ в обох групах практично не відрізняються (дивись таблицю).

Данні літератури засвідчують, що експонування марганцем збільшує секрецію Гн-РГ і тим стимулює утворення ЛГ[9]. Як бачимо, отримані нами результа-

Таблиця

Показники гормонів та метаболітів у контрольній групі жінок та при полікістозі яєчників

Показник	Контроль (n -38)		ПКЯ (n-44)		p
	М	SD	М	SD	
ЛГ (мМЕ/мл)	5,52	1,15	9,23	4,93	0,0019
ФСГ(мМЕ/мл)	6,40	1,18	7,05	2,62	0,5756
Тестостерон (заг.)(нг/мл)	0,36	0,15	0,61	0,24	0,0000
ДГЕА-С(мкмоль/л)	5,95	1,98	8,68	3,32	0,0003
Кортизол (нмоль/л)	397,06	72,86	5,25	189,20	0,0001
17-гідроксипрогестерон(нмоль/л)	1,89	0,57	2,97	1,18	0,0000

ти збігаються з даними літератури. Тому у нас є підстави припустити, що збільшення секреції ЛГ у жінок з ПКЯ може бути пов'язане з підвищеним рівнем експонування марганцем та нікелем.

Певну роль у порушенні секреції гонадотропінів можуть відігравати іони нікелю. Це пов'язано з тим, що він утворює високоактивний комплекс з Гн-РГ, який значно сильніше за природний гормон стимулює секрецію гонадотропінів [11]. Крім того, нікель здатний порушувати функціонування зворотного зв'язку в системі гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Це пов'язано з генотоксичними властивостями нікелю відносно тканин

яєчника. При цьому спостерігаються дегенеративні процеси в гранульозних клітинах яєчників, що супроводжується порушенням стероїдогенезу та процесів апоптозу [12].

Характерною особливістю ПКЯ є порушення процесів стероїдогенезу в яєчниках. Крім естрогенів, у яєчниках утворюються андрогени. У нормі вони утворюються в невеликій кількості. В останні роки активно проводяться дослідження з вивчення причин збільшення секреції андрогенів тека- клітинами яєчників при ПКЯ. Складність досліджень полягає в тому, що у жінок в нормі більша частина андрогенів синтезується над-

нирниками. Однак, як показали останні дослідження, при ПКЯ у двох третин жінок спостерігається гіперандрогенія оваріального генезу [7].

Як видно з таблиці, у наших дослідженнях у жінок з ПКЯ спостерігається збільшення показників андрогенів: загального тестостерону, ДГЕА-С, 17-НОР. Звичайно, у нас є підстави припустити, що підвищення цих андрогенів може бути пов'язане з порушенням стероїдогенезу яєчників на фоні збільшення секреції ЛГ. Це викликає посилену експресію цитохрому СYP17A1 в тека-клітинах яєчника і відповідно збільшується утворення 17-НОРта ДГЕА-С. Крім того, вважається, що при ПКЯ підвищений рівень синтезу андрогенних метаболітів у поєднанні з високою активністю цитохрому СYP17A1 є основним джерелом секреції і тестостерону. Хоч деякі дослідники припускають, що для синтезу андрогенів та естрогенів у яєчниках використовуються метаболіти наднирничкового походження [4,6,7].

Але не зважаючи на те, що ціла низка досліджень показала яєчникове походження тестостерону, ДГЕА-С, 17-НОР при ПКЯ, не варто забувати, що ці андрогени утворюються і в наднирниках. На нашу думку, значну роль в гіперандрогенії при ПКЯ відіграють не лише андрогени яєчничкового походження, а також і наднирничкові андрогени. Ми не виключаємо, що підвищений рівень експонування марганцем та нікелем сприяє активізації функції наднирників. В усякому разі наявні літературні данні засвідчують, що в період адаптації до несприятливих факторів зовнішнього середовища відбувається стимуляція функції кори наднирників. Накопичений матеріал вказує на те, що глюкокортикоїди, які виробляються в наднирниках, підвищують кліренс марганцю. Експериментальні дослідження зі стимуляцією АКТГ показали наявність механізму регуляції метаболізму марганцю наднирничковими залозами [13]. Крім того, встановлено, що марганець підвищує рівень кортикостерону (аналог людського кортизолу) [14].

Наявні клінічні дослідження доводять, що негативні фактори зовнішнього активізують функцію наднирників. На думку авторів, паливні присадки, які містять марганець та нікель, у поєднанні з психосоціальними стресорами можуть бути причиною підвищення АКТГ у полісменів [15]. Подібні зміни спостерігали у людей на промислових об'єктах в умовах підвищених концентрацій марганцю [16]. Швидше за все, активізація функції наднирників пов'язана з мобілізацією процесів детоксикації під впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища. Секреція андрогенів допомагає активізувати метаболічні процеси в організмі.

Це припущення підтверджують наші дослідження. В умовах підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем у жінок з ПКЯ ми спостерігали не лише більш високі показники андрогенів, але і кортизолу. Збільшення кортизолу у жінок з ПКЯ засвідчує про активізацію захисно-адаптаційних механізмів. Швидше за все це пов'язано з тим, що експонування марганцем та нікелем викликає стрес в організмі, який супроводжується порушенням функції багатьох органів та систем [16].

На нашу думку, у жінок з ПКЯ при експонуванні марганцем та нікелем спостерігаються ознаки гормо-

нального стресу. Це проявляється порушенням функції дофамінергічної, гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Такі зміни супроводжуються підвищенням рівня пролактину, порушенням співвідношення гонадотропінів. Збільшення секреції ЛГ викликає зміни метаболізму андрогенів у яєчниках. Підвищені концентрації нікелю посилюють процеси порушення метаболізму стероїдів в яєчниках. В умовах стресу, викликаного несприятливими факторами зовнішнього середовища, спрацьовують адаптаційні механізми. Це супроводжується підвищенням рівня кортизолу та посиленням секреції наднирничкових андрогенів, що також є ознакою адаптації організму до стресу.

Висновок

В умовах підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем у жінок з ПКЯ спостерігаються ознаки гормонального стресу. Відбувається порушення секреції гормонів гіпофізу, яєчників, наднирників, що супроводжується підвищенням андрогенів.

Список літератури

1. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2014[cited 2019 Aug 29];171(4):P1-P29. Available from: https://www.ese-hormones.org/media/1112/conway_etareviewpcos.pdf doi: 10.1530/EJE-14-0253
2. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-79. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
3. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 1. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC
4. Dhayat NA, Marti N, Kollmann Z, Troendle A, Bally L, Escher G, et al. Urinary steroid profiling in women hints at a diagnostic signature of the polycystic ovary syndrome: A pilot study considering neglected steroid metabolites. *PLoS One* [Internet]. 2018[cited 2019 Aug 29];13(10):e0203903. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0203903> doi: 10.1371/journal.pone.0203903
5. Franks S, Hardy K. Androgen Action in the Ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018[cited 2019 Aug 30];9:452. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097027/pdf/fendo-09-00452.pdf> doi: 10.3389/fendo.2018.00452
6. Comim F, Teerds K, Hardy K, Franks S. Increased protein expression of LHCG receptor and 17 α -hydroxylase/17-20-lyase in human polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2013;28(11):3086-92. doi: 10.1093/humrep/det352
7. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016;37(5):467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104
8. Гуньков СВ, Татарчук ТФ, Вихор ВО, Капшук ІМ, Ветох ГВ, Бабич СВ. Дослідження балансу есенціальних макро- та мікроелементів у жінок з полікістозом яєчників. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015;4:51-3.
9. Dees WL, Hiney JK, Srivastava VK. Influences of manganese on pubertal development. *J Endocrinol* [Internet]. 2017[cited 2019 Aug 30];235(1):R33-R42. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5675006/pdf/nihms_894115.pdf doi: 10.1530/JOE-17-0237

- 10.Гуцьков СВ, Татарчук ТФ, Жминько ПГ, Регада СИ. Вплив марганца і нікеля на показателі пролактину у жінок з полікістозом яєчників. *Georgian Med News*. 2019;4:21-5.
- 11.Forgacs Z, Massányi P, Lukac N, Somosy Z. Reproductive toxicology of nickel - review. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2012;47(9):1249-60. doi: 10.1080/10934529.2012.672114
- 12.Kong L, Tang M, Zhang T, Wang D, Hu K, Lu W, et al. Nickel nanoparticles exposure and reproductive toxicity in healthy adult rats. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):21253-69. doi: 10.3390/ijms151121253
- 13.IPCS International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 17. Manganese [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1981[cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc017.htm>
- 14.Vorhees CV, Graham DL, Amos-Kroohs RM, Braun AA, Grace CE, Schaefer TL, et al. Effects of developmental manganese, stress, and the combination of both on monoamines, growth, and corticosterone. *Toxicol Rep*. 2014;1:1046-61. doi: 10.1016/j.toxrep.2014.10.004
- 15.Tomei F, Rosati MV, Baccolo TP, Bernardini A, Ciarrocca M, Tomao E. Plasma concentration of adrenocorticotrophic hormone in traffic policemen. *J Occup Health*. 2003;45(4):242-7. doi: 10.1539/joh.45.242
- 16.Toxicological Profile for Manganese [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2012[cited 2019 Aug 29]. 556 p. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151.pdf>
- References**
- 1.Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2014[cited 2019 Aug 29];171(4):P1-P29. Available from: https://www.ese-hormones.org/media/1112/conway_et_alreviewpcos.pdf doi: 10.1530/EJE-14-0253
- 2.Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-79. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
- 3.Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 1. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC
- 4.Dhayat NA, Marti N, Kollmann Z, Troendle A, Bally L, Escher G, et al. Urinary steroid profiling in women hints at a diagnostic signature of the polycystic ovary syndrome: A pilot study considering neglected steroid metabolites. *PLoS One* [Internet]. 2018[cited 2019 Aug 29];13(10):e0203903. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0203903> doi: 10.1371/journal.pone.0203903
- 5.Franks S, Hardy K. Androgen Action in the Ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018[cited 2019 Aug 30];9:452. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097027/pdf/fendo-09-00452.pdf> doi: 10.3389/fendo.2018.00452
- 6.Comim F, Teerds K, Hardy K, Franks S. Increased protein expression of LHCG receptor and 1α -hydroxylase/17-20-lyase in human polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2013;28(11):3086-92. doi: 10.1093/humrep/det352
- 7.Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016;37(5):467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104
- 8.Gunkov S, Татарчук Т, Выхор V, Кашук I, Ветокh G, Бабич S. Дослідження балансу есенціальних макро- та мікроелементів у жінок з полікістозом яєчників [Research of the balance of essential trace elements for women with polycystic ovary syndrome]. *Modern problems of toxicology, food and chemical safety*. 2015;4:51-3. (in Ukrainian)
- 9.Dees WL, Hiney JK, Srivastava VK. Influences of manganese on pubertal development. *J Endocrinol* [Internet]. 2017[cited 2019 Aug 30];235(1):R33-R42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5675006/pdf/nihms894115.pdf> doi: 10.1530/JOE-17-0237
- 10.Gun'kov S, Татарчук Т, Жмин'ко P, Регада S. Вплив марганца і нікеля на показателі пролактину у жінок з полікістозом яєчників [The effect of manganese and nickel on prolactin in women with polycystic ovary]. *Georgian Med News*. 2019;4:21-5. (in Russian)
- 11.Forgacs Z, Massányi P, Lukac N, Somosy Z. Reproductive toxicology of nickel - review. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2012;47(9):1249-60. doi: 10.1080/10934529.2012.672114
- 12.Kong L, Tang M, Zhang T, Wang D, Hu K, Lu W, et al. Nickel nanoparticles exposure and reproductive toxicity in healthy adult rats. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):21253-69. doi: 10.3390/ijms151121253
- 13.IPCS International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 17. Manganese [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1981[cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc017.htm>
- 14.Vorhees CV, Graham DL, Amos-Kroohs RM, Braun AA, Grace CE, Schaefer TL, et al. Effects of developmental manganese, stress, and the combination of both on monoamines, growth, and corticosterone. *Toxicol Rep*. 2014;1:1046-61. doi: 10.1016/j.toxrep.2014.10.004
- 15.Tomei F, Rosati MV, Baccolo TP, Bernardini A, Ciarrocca M, Tomao E. Plasma concentration of adrenocorticotrophic hormone in traffic policemen. *J Occup Health*. 2003;45(4):242-7. doi: 10.1539/joh.45.242
- 16.Toxicological Profile for Manganese [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2012[cited 2019 Aug 29]. 556 p. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151.pdf>

Відомості про авторів:

Гуцьков С. В. - к. мед. н., провідний науковий співробітник, Державне підприємство "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я, м. Київ

Сведения об авторе:

Гуцьков С. В. - к. мед. н., ведущий научный сотрудник, ГП "Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины", г.Киев

Information about authors:

Gunkov S. V. - Candidate of Medicine, Leading researcher, L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, SE, Kyiv

Стаття надійшла до редакції 27.08.2019

Рецензент – проф. О.М. Юзько

© С. В. Гуцьков, 2019