

УДК: 577.175.6:577.118:612.014.46:618.11

С.В. Гуньков

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

## БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ В УМОВАХ ПІДВИЩЕНОГО РІВНЯ ЕКСПОНУВАННЯ МАРГАНЦЕМ І НІКЕЛЕМ

**Ключові слова:** полікістоз яєчників, андрогени, метаболізм, експонування, марганець, нікель.

**Резюме.** Виникнення полікістозу яєчників (ПКЯ) може бути пов'язане з високим рівнем експонування марганцем і нікелем. Ці мікроелементи здатні змінювати метаболізм андрогенів.

**Мета дослідження.** Визначити біохімічні маркери гіперандрогенії у жінок з ПКЯ в умовах підвищеного експонування марганцем і нікелем.

**Методи дослідження.** Було обстежено 43 жінки з ПКЯ. Контрольну групу склали 27 здорових жінок репродуктивного віку. У сироватці крові, хемілюмінесцентним методом, визначали загальний (Тз) та вільний (Тв) тестостерон, дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С), 17-гідроксипрогестерон (17-НОР), дігідротестостерон (ДГТ), глобулін що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС) та робили розрахунок індексу вільного тестостерону.

**Результати досліджень.** У жінок з ПКЯ в 16,27 % випадків гіперандрогенії не спостерігалось. Виявлено підвищення рівня Тз (36,59 %), Тв (30 %), ДЕА-С (36,59 %), 17-НОР (56,41 %), ДГТ (62,5 %), ІВТ (3,85 %). Спостерігали підвищення тільки одного андрогена: 17-НОР (15,38 %), Тз (7,32 %), ДГТ (6,25 %) та ДЕА-С (2,44 %).

**Висновки.** Підвищений рівень експонування марганцем і нікелем, приводить до накопичення в організмі метаболітів тестостерону. Діагностика біохімічної гіперандрогенії при ПКЯ має базуватися на визначенні 17-НОР, Тз і можливо ДГТ.

### Вступ

У 2003 році Роттердамським консенсусом було затверджено критерії постановки діагнозу "полікістоз яєчників" (ПКЯ). Одним із критеріїв постановки діагнозу є наявність гіперандрогенії клінічної або біохімічної (1). Після оприлюднення матеріалів Роттердамського консенсусу, появилися численні роботи, які засвідчили недосконалість сформульованих критеріїв гіперандрогенії. По-перше, існують суттєві етнічні особливості проявів клінічної гіперандрогенії. По-друге, в якості біохімічних критеріїв пропонувалося проводити дослідження вільного тестостерону (Тв), або індексу вільного тестостерону (ІВТ). Проблема полягає в тому, що дійсно, Тв є ідеальним і загально визнаним маркером гіперандрогенії, але тільки при умові застосування мас-спектрометричного методу дослідження. Використання цієї методики вимагає великих коштів і часу, що робить її проблематичною для широкого застосування в клінічній практиці. З цієї причини, визначення Тв не рекомендують для широкого застосування в клінічних дослідженнях при діагностиці гіперандрогенії.

Незважаючи на рекомендації Роттердамського консенсусу, в багатьох профільних організаціях запропонували нові критерії біохімічної гіперандрогенії при ПКЯ. Ми провели аналіз діючих офіційних рекомендацій щодо діагностики гіперандрогенії при ПКЯ. У таблиці 1 наведені рекомендовані критерії гіперандрогенії, розроблені різними організаціями і товариствами.

Слід зазначити, що термін "біохімічна гіперандрогенія" крім фракцій тестостерону, включає прогормони та метаболіти гормонів, які мають андрогенні властивості. В якості можливих додаткових маркерів розглядаються дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С), 17-гідроксипрогестерон (17-НОР), андростендіол, дігідротестостерон (ДГТ) та інші. Однак у багатьох випадках рекомендовано їх визначення в якості додаткових тестів.

Попередніми нашими дослідженнями було показано, що певна категорія населення України знає підвищеного рівня експонування марганцем і нікелем. У жінок з ПКЯ виявлені високі концентрації цих мікроелементів (7,8). Обидва мікроелементи причетні до регуляції секреції та

Таблиця 1

## Рекомендовані критерії для діагностики біохімічної гіперандрогенії при ПКЯ

Назва організацій	Біохімічні критерії
Роттердамський консенсус (1)	Тв*, ІВТ
Критерії Національних інститутів здоров'я США (2)	Тв*, загальний тестостерон (Тз)
Товариство по вивченню надлишку андрогенів та ПКЯ (AES) (3)	Тв*, ІВТ
Європейське товариство ендокринологів (4)	Загальний тестостерон, ГЗСС, ІВТ
Товариство ендокринологів (США) (5)	Тз, Біодостіпний тестостерон, Тв *
Американська асоціація клінічних ендокринологів (ААСЕ) і Товариство по вивченню надлишку андрогенів та ПКЯ (AES) (6)	17-НОР, Антимюллерів гормон, Тв*

\* тільки при умові застосування мас-спектрометрії

метаболізму гормонів.

**Мета дослідження**

Визначити біохімічні маркери гіперандрогенії у жінок з ПКЯ за умов підвищеного експонування марганцем і нікелем.

**Матеріал і методи**

Аналіз вмісту андрогенів проводився за даними результатів обстеження з використанням високочутливих хемілюмінесцентних методик. Всього було обстежено 43 жінки з ПКЯ. Контрольну групу склали 27 здорових жінок репродуктивного віку. Для визначення гіперандрогенії проводили дослідження гормонів та їх метаболітів в ранню фолікулярну фазу: Тз, Тв, ДГЕА-С, 17-НОР, ГЗСС, ІВТ, ДГТ. Розрахунок показника ІВТ проводили за загально прийнятими правилами [1]. У певних випадках було недоцільним, або неможливим визначення всіх зазначених гормонів або їх метаболітів. З цієї причини кількість спостережень по певних андрогенах може відрізнятися.

**Обговорення результатів дослідження**

Попередніми нашими дослідженнями було [7]

показано, що у жінок з ПКЯ спостерігаються підвищені рівні марганцю та нікелю. Є підстави вважати, що ці мікроелементи можуть бути причетними до метаболізму андрогенів. Саме тому ми провели вивчення частоти гіперандрогенії у жінок з ПКЯ і визначення маркерів гіперандрогенії, які можуть бути найбільш інформативними в умовах підвищеного рівня експонування марганцем і нікелем.

Гіперандрогенія є лише одним з проявів ПКЯ. У 10-20 відсотків випадків зустрічається ПКЯ без ознак гіперандрогенії [5]. Згідно наших спостережень, в 16,27 % випадків у жінок з ПКЯ не спостерігалось гіперандрогенії. Як видно з таблиці 2, показники загального та вільного тестостерону були підвищеними в 36,59 % та в 30,0 % відповідно.

Абсолютно не інформативним було визначення індексу вільного тестостерону (співвідношення Тз та ГЗСС). Лише в 3,85 % випадків спостерігалось підвищення цього показника.

Досить не однозначною є оцінка ролі ДЕАС в діагностиці ПКЯ. Вважається, що 97-99 % ДЕАС утворюється в надниркових залозах і визначення цього андрогену зазвичай використовують для діагностики пухлин у них [3]. Хоча ДЕАС не взає-

Таблиця 2

## Розподіл частоти показників гіперандрогенії

Показники	Всього	Т з	Т в	ДЕАС	17-ОП	ДГТ	ІВТ
<b>СПКЯ</b>							
Кількість жінок	43	41	20	41	39	16	26
Підвищений рівень андрогенів	36	15	6	15	22	10	1
Відсоток підвищених (%)	83,72	36,59	30,0	36,59	56,41	62,5	3,85
Ізольоване підвищення андрогенів всього	11	3	-	1	6	1	-
<b>Контроль</b>							
Всього	27	24	5	20	19	8	15
Підвищений рівень	4	0	0	1	3	0	0
Відсоток підвищених (%)				5,0	15,79		

модіє безпосередньо з рецепторами андрогенів, в подальшому, він перетворюється в андрогени - Т, ДГТ і за рахунок цього проявляються андрогенні ефекти [9]. Між тим, при наявності ПКЯ, підвищення цього андрогена має місце в 25-30 % спостережень, а ізольоване підвищення цього гормону спостерігається в 10-13,8% випадків [6]. Незважаючи на те, що при СПКЯ часто спостерігається підвищення рівня цього андрогена, Європейське товариство ендокринологів вважає недоцільним рутинне визначення цього метаболіту [4]. Однак, деякі дослідницькі центри вважають необхідним включати визначення ДЕАС у перелік обстежень жінок з ПКЯ, мотивуючи тим, що це може підвищити якість діагностики гіперандрогенії [10].

У проведених нами дослідженнях у жінок з ПКЯ підвищення ДЕАС спостерігалось в 36,59 % випадків, що приблизно відповідає даним літератури.

Висока частота підвищеного рівня ДЕАС при ПКЯ швидше за все свідчить про зміни метаболізму андрогенів. На нашу думку, при ПКЯ спостерігається порушення метаболічних процесів андрогенів, що приводить до накопичення певних метаболітів в тому числі й ДЕАС.

Підвищені рівні 17-НОР зазвичай асоціюються з неklasичною вродженою дисфункцією кори надниркових залоз (ВДКНЗ). В попередні роки в більшості випадків, при гіперандрогенії рекомендувалося проводити визначення 17-НОР для виключення дефіциту 21-гідроксилази. Однак, схоже що ставлення до цього питання дещо змінилось. В останніх рекомендаціях Американської асоціації клінічних ендокринологів і Товариства по вивченню надлишку андрогенів та ПКЯ наголошується, що визначення 17-НОР в поєднанні з антимиюллеровим гормоном є доцільним для діагностики ПКЯ, оскільки підвищення 17-НОР спостерігається, як при ПКЯ, так і при ВДКН (6). Наші дослідження показали, що більше ніж в половині випадків (56,41%), спостерігалися підвищені рівні 17-НОР. Цей показник перевищує значення Тв, Тз, ДЕАС, що підтверджує доцільність використання 17-НОР для діагностики ПКЯ.

Досить часто при обговоренні проблем біохімічної діагностики гіперандрогенії згадується ДГТ, біологічна активність якого в кілька разів перевищує активність тестостерону. Отримані нами результати виявилися дещо несподіваними, оскільки підвищення рівня ДГТ спостерігалось 62,5 % випадків.

У контрольній групі підвищений рівень андрогенів спостерігався у 15,79 % жінок. Не було зафіксовано перевищення контрольних значень Тз,

Тв та ДГТ. Лише в 1 випадку мало місце підвищення ДЕАС. Висока частота підвищеного рівня 17-НОР (15,79%) ймовірно свідчить про певні особливості популяції населення.

Оцінка показника ізольованого підвищення одного з андрогенів, дозволяє додатково виявляти гіперандрогенію в жінок з ПКЯ. Як видно з таблиці 2, в 11 випадках (25,58 %) спостерігалось підвищення лише одного з андрогенів, в 3-х випадках це був Тз (7,32 %), по 1-му випадку ДЕАС (2,44 %) та ДГТ (6,25 %) і в 6-ти випадках - 17-НОР (15,38 %).

Отримані нами результати показали, що гіперандрогенія у жінок з ПКЯ часто супроводжується накопиченням метаболітів тестостерону - 17-НОР та ДГТ. На нашу думку такі зміни обумовлені впливом високих концентрацій марганцю та нікелю. Доведена участь цих мікроелементів у каталітичних процесах цитохрому 450. Наприклад, марганець приймає участь в утворенні стероїд-марганцевого порфіринового комплексу [10]. Гіперекспресія цитохромів приводить до дизрегуляції метаболічних процесів із накопиченням певних метаболітів. Схоже, що при підвищеному рівні експонування марганцем і нікелем відбувається активізація процесів метаболізму тестостерону з накопиченням дегідротестостерону та/або 17-НОР. Крім того, ймовірно, спостерігається затримка виведення цих метаболітів з організму, оскільки під впливом марганцю спостерігається зниження діурезу. Клінічними дослідженнями було показано зниження екскреції 17-кетостероїдів у робітників на підприємстві по переробці марганцю [12].

Давно відомі антидіуретичні властивості іонів нікелю. Припускають існування, як мінімум двох механізмів андидиуретичної дії. З одного боку, під впливом нікелю спостерігається збільшення секреції антидіуретичного гормону, а з іншого - зміна осморегулюючих властивостей нирок під впливом пролактину. Комбінований вплив іонів марганцю і нікелю підсилює ефект затримки діурезу [13].

Таким чином, стає зрозумілим, що при підвищеному рівні експонування марганцем і нікелем, спостерігається з одного боку, активізація процесів метаболізму тестостерону, а з іншого - накопичення метаболітів тестостерону в організмі. Виходячи з наших результатів можна зробити висновок, що при ПКЯ клінічна і біохімічна гіперандрогенія викликана в більшій мірі андрогенними ефектами метаболітів. Цілком логічно виникає питання необхідності оптимізації алгоритму діагностики біохімічних критеріїв гіперандрогенії в умовах підвищеного рівня експонування

марганцем і нікелем.

Наші результати повністю підтвердили рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ) і Товариства по вивченню надлишку андрогенів та ПКЯ (АЕС), про доцільність включення 17-НОР в перелік досліджень біохімічного скринінгу для діагностики ПКЯ.

Однією з причин частого підвищення 17-НОР при ПКЯ можуть бути певні особливості зв'язування цього гормону. На відміну від тестостерону, 17-НОР в основному зв'язується альбуміном (55 %) і глобуліном що зв'язує котикостероїди (41 %) і практично не зв'язується ГЗСС. Можливо саме тому, в умовах підвищеного рівня експонування марганцем і нікелем показник ІВТ виявився абсолютно неефективним, оскільки його розрахунок базується на визначенні Тз та ГЗСС. При експонуванні марганцем і нікелем, метаболізм тестостерону прискорений і лише частина його зв'язується з ГЗСС. Ефекти гіперандрогенії обумовлені не дією тестостерону, а ефектами його метаболітів. Тому ми вважаємо недоцільним скринінгове визначення ГЗСС та ІВТ.

Загальний тестостерон дає більше третини позитивних результатів. В 7,3% випадках, спостерігається ізольоване підвищення цього гормону, що дозволяє додатково виявити жінок із гіперандрогенією. Ми теж вважаємо доцільним проведення цього дослідження.

У клінічній практиці застосування маспектрометричних методик для визначення Тв - є проблематичним. Результати імуноферментних методик не впливають на кількість випадків виявлених гіперандрогенії. Ми вважаємо недоцільним визначення Тв для діагностики ПКЯ в клінічній практиці.

ДЕАС є метаболітом дегідроепіандростерону і синтезується переважно в наднирниках. Його відносять до прогормонів, які можуть в подальшому перетворюватись в активні андрогени такі, як тестостерон і ДГТ [9]. ДЕАС не активує рецептори андрогенів. Хоча в 25 - 35 % при ПКЯ спостерігається підвищення ДЕАС. Ізольоване підвищення цього андрогену спостерігалось лише в 5 % випадків [6]. Причина такого підвищення може бути пов'язана з гіперсекрецією АКТГ у жінок з ПКЯ [14]. Тривалий час дискутується питання доцільності проведення рутинного дослідження цього метаболіту. Існуючі нормативні документи не акцентують увагу на діагностичну значимість ДЕА або ДЕАС при постановці діагнозу ПКЯ. Наші дослідження підтвердили обмежене діагностичне значення ДЕАС в діагностиці ПКЯ.

У літературі досить обережне ставлення до

використання ДГТ в якості діагностичного маркера гіперандрогенії при ПКЯ. ДГТ так, як і 17-НОР є метаболітом тестостерону, але зв'язування з рецептором андрогенів у нього триває довше ніж у тестостерону. З цим пов'язують його більшу активність і відносять до "активних" андрогенів. У наших дослідженнях, у контрольній групі не було зафіксовано підвищення ДГТ, проте у жінок з ПКЯ, підвищення цього андрогена спостерігалось в 10 випадках з 16 досліджень 62,5 %. У той же час ізольоване підвищення ДГТ спостерігалось в лише одному випадку. Швидше за все в умовах підвищеного рівня експонування марганцем і нікелем спостерігається прискорення метаболізму тестостерону, внаслідок цього в організмі накопичується як мінімум два метаболіти - ДГТ і 17-ОП, які можуть створювати гіперандрогенію. Недостатня кількість спостережень не дозволяє зробити однозначний висновок стосовно доцільності включення ДГТ в перелік скринінгових обстежень для виявлення біохімічної гіперандрогенії при ПКЯ.

Таким чином, в умовах підвищеного рівня експонування марганцем і нікелем, відбувається активізація процесів метаболізму тестостерону, що приводить до накопичення 17-НОР та ДГТ в організмі. Внаслідок цього кількість метаболітів в кілька разів перевищує показники Тз і Тв.

Населення України зазнає підвищеного рівня експонування марганцем і частково нікелем. Наші дослідження показали, що існують певні особливості метаболізму андрогенів. Останні рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів і Товариства по вивченню надлишку андрогенів та ПКЯ засвідчили, що скринінгові дослідження для діагностики біохімічної гіперандрогенії при ПКЯ, мають базуватися на визначенні метаболітів андрогенів. На нашу думку в цих умовах для діагностики біохімічної гіперандрогенії до переліку лабораторних досліджень варто включити 17-ОП, Тз. Ми не виключаємо, що визначення ДГТ, теж може бути корисним при діагностиці ПКЯ, але це питання потребує подальшого вивчення. Визначення Тв маспектрометричними методами є ідеальним, але проблематичним, тому ми не включили це дослідження в перелік. Визначення ДЕАС та індексу вільного тестостерону є недоцільним.

## Висновки

1. Підвищений рівень експонування марганцем і нікелем, приводить до накопичення в організмі метаболітів тестостерону.

2. Діагностика біохімічної гіперандрогенії у жінок з ПКЯ, має базуватися на визначенні 17-ОП,

Тз.

3. Визначення ДГТ, може бути корисним при діагностиці гіперандрогенії, але це питання потребує подальшого вивчення.

### Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки у вибраному науковому напрямку.

**Література.** 1. The Rotterdam ESHRE/ASRM - sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Hum. Reprod. - 2004. - Vol. 19, №1. - P. 41 - 47. 2. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F.P., Merriam G.R., editors. Polycystic Ovary Syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. pp. 377-384. 3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report//Fertil. Steril. - 2009. - Vol. 9, № 2. - P. 456-488. 4. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology// Eur. J. Endocrinol. - 2014. - Vol. 171, № 4. - P. 1 - 29. 5. Legro R. S., Arslanian S. A., Ehrmann D. A. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline// Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2013. - Vol. 98, № 12. - P. 2013-2350. 6. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., et al. 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. - Vol. 21, № 11. - P.1291-300. 7. Гуньков С.В., Татарчук Т.Ф., Вихор В.О. та інші. Дослідження балансу есенціальних макро- та мікроелементів у жінок з полікістозом яйників//Сучасні проблеми токсикології харчової та хімічної безпеки. - 2015. - Т.72, № 4. - С.51 - 53. 8. Гуньков С.В., Макаров О.О. Дослідження рівня експонування населення марганцем// Клінічна та експериментальна патологія. - 2016. - Т.15, № 1. - С. 47 - 50. 9. Wierman M.E., Arlt W., Basson R. Et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline//J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 99, № 10. - P. 3489-3510. 10. Huang A., Brennan K., Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria// Fertil. Steril. - 2010. - Vol. 93, № 6. - P. 1938-41. 11. Ortiz de Montellano, Paul R. Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry. - 3rd edition. - New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005. - 689 p. 12. IPCS International Program on Chemical Safety. Environmental health criteria 17. Manganese. Geneva: World Health Organization; 1981. 13. Minigaliev I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I. et al. Attenuation of Combined Nickel(II) Oxide and Manganese(II, III) Oxide Nanoparticles Adverse Effects with a Complex of Bioprotectors// Int. J. Mol. Sci. - 2015. - Vol. 16, № 9. - P. 22555-22583. 14. Kortenkamp A., Evans R., Martin O., et al. State of the art assessment of endocrine disruptors. Final Report. Annex 1. Summary of the state of the science. Revised version. Brussels: European Commission, DG Environment, 29 January 2012.

### БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ ПРИ ПОВЫШЕННОМ УРОВНЕ ЭКСПОНИРОВАНИЯ МАРГАНЦЕМ И НИКЕЛЕМ

С.В. Гуньков

**Резюме.** Возникновение поликистоза яичников (ПКЯ) может быть связано с высоким уровнем экспонирования

марганцем и никелем. Эти микроэлементы способны изменять метаболизм андрогенов.

**Цель исследования.** Определение биохимических маркеров гиперандрогении у женщин с ПКЯ в условиях повышенного экспонирования марганцем и никелем.

**Методы исследования.** Было обследовано 43 женщины с ПКЯ. Контрольную группу составили 27 здоровых женщин репродуктивного возраста. В сыворотке крови, хемилуминесцентным методом, определяли общий (Т<sub>о</sub>) и свободный (Т<sub>с</sub>) тестостерон, дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерон (17-НОР), дигидротестостерон (ДГТ), глобулин связывающий половые гормоны (ГСПГ) и делали расчет индекса свободного тестостерона (ИСТ).

**Результаты исследований.** У женщин с ПКЯ в 16,27% случаев гиперандрогении не наблюдалось. Выявлено повышение уровня Т<sub>о</sub> (36,59%), Т<sub>с</sub> (30%), ДЭА-С (36,59%), 17-НОР (56,41%), ДГТ (62,5%), ИСТ (3,85%). Наблюдалось повышение только одного андрогена: 17-НОР (15,38%), Тз (7,32%), ДГТ (6,25%) и ДЭА-С (2,44%).

**Выводы.** Повышенный уровень экспонирования марганцем и никелем, приводит к накоплению в организме метаболитов тестостерона. Диагностика биохимической гиперандрогении при ПКЯ должна базироваться на определенных 17-НОР, Т<sub>о</sub> и возможно ДГТ.

**Ключевые слова:** поликистоз яичников, андрогены, метаболизм, экспонирование, марганец, никель.

### BIOCHEMICAL MARKERS OF HYPERANDROGENISM IN CONDITIONS OF INCREASED EXPOSURE OF MANGANESE AND NICKEL.

S. V. Gun'kov

**Abstract.** The etiology of polycystic ovaries syndrome (PCOS) may be associated with high levels of exposure manganese and nickel. These trace elements can change the metabolism of androgens

**Objectives.** Determination of biochemical markers of hyperandrogenism in women with PCOS in conditions with elevated levels of manganese and nickel.

**Methods.** 43 women with PCOS were examined. The control group consisted of 27 healthy women of reproductive age. In serum, using chemiluminescent immunoassay method were determined the total (TT) and free (TF) testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), 17-hydroxyprogesterone (17-HOP), dihydrotestosterone (DHT), Sex hormone-binding globulin (SHBG) and calculated Free Androgen Index (FAI).

**Results.** In 16.27% of women with PCOS hyperandrogenism was not observed. Detected increased levels of TT (36.59%), TF (30%), DHEA-S (36.59%) 17 - HOP (56.41%), DHT (62.5%), FAI (3.85%). There was only one increase of androgen 17-HOP (15.38%), TT (7.32%), DHT (6.25%) and DHEA-S (2.44%).

**Conclusions.** Elevated levels of manganese and nickel cause accumulation of metabolites of testosterone in the body. Diagnostics of biochemical hyperandrogenism should be based on determination 17-HOP, TT and perhaps DHT.

**Key words:** polycystic ovaries syndrome, androgens, metabolism, exposure, manganese, nickel.

*Clin. and experim. pathol.* - 2016. - Vol.15, №2 (56).p.1.-P.54-58.

Надійшла до редакції 10.04.2016  
Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький  
© С.В. Гуньков, 2016