

СТАН ГІПОФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ПОЛІКІСТОЗОМ ЯЄЧНИКІВ В УМОВАХ ПІДВИЩЕНОГО РІВНЯ ЕКСПОНУВАННЯ МАРГАНЦЕМ І НІКЕЛЕМ

С.В. Гуньков, С.В. Бабич

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

Ключові слова:

гіпофіз, гормони, стрес, полікістоз яєчників, марганець, нікель.

Клінічна та експериментальна патологія Т.16, №4 (62). С.42-47.

DOI:10.24061/1727-4338.XVI.4.62.2017.51

E-mail: gsv@medved.kiev.ua

Мета. У попередніх дослідженнях виявлені токсичні концентрації марганцю і нікелю в сироватці крові у жінок із полікістозом яєчників (ПКЯ). Дослідження функції наднирників виявило особливості метаболізму гормонів, які трактуються як гормональний стрес. Мета дослідження - вивчення стану гіпофізарної системи у жінок із полікістозом яєчників в умовах підвищеного рівня експонування марганцем і нікелем.

Матеріал і методи. Для проведення дослідження виділено 2 групи жінок. До першої групи ввійшли жінки з ПКЯ. Пацієнтів із синдромом Кушинга та пролактиновою не залучали до цієї групи. Друга група - контрольна, здорові жінки репродуктивного віку. У сироватці крові, методом ІФА, в ранню фолікулярну фазу визначали лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ) та тиреотропний гормон (ТТГ). Статистична обробка результатів проводилась з використанням критерію Манна-Уїтні.

Результати. Встановлено, що показники ЛГ були вище у жінок з ПКЯ. Значення ФСГ не відрізнялись у жінок обох груп. У групі жінок з ПКЯ спостерігалася велика дисперсія показників. Такі результати вказують на ознаки дисфункції секреції гонадотропних гормонів. У жінок з ПКЯ тільки в 23,33 % співвідношення ЛГ/ФСГ перевищувало 2:1, що робить абсолютно недоцільним використання цього показника для діагностики ПКЯ. Показники ПРЛ та ТТГ були вищими у жінок з ПКЯ ($p < 0,05$). Дані літератури засвідчують про токсичний вплив марганцю на дофамінергічну систему. Автори припускають, що підвищення концентрації цих гормонів пов'язане з пошкодженням дофамінергічної системи. Виявлені зміни можуть бути наслідком гормонального стресу, викликаного токсичними концентраціями марганцю та нікелю. На думку авторів, існує як мінімум три механізми виникнення дисфункції гіпофізу: ураження дофамінергічної системи, гіперфункція наднирників в умовах стресу та прямий токсичний вплив на систему гіпоталамус-гіпофіз-гонади.

Висновок. У жінок з ПКЯ спостерігаються ознаки дисфункції секреції гонадотропнів та підвищення показників ЛГ, ПРЛ та ТТГ. Отримані результати засвідчують порушення функції гіпофізу в умовах підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем.

Ключевые слова:

гипофиз, гормоны, стресс, поликистоз яичников, марганец, никель.

Клиническая и экспериментальная патология Т.16, №4 (62). С.42-47.

СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ ЭКСПОНИРОВАНИЯ МАРГАНЦЕМ И НИКЕЛЕМ

С.В. Гуньков, С.В. Бабич

Цель. В предыдущих наших исследованиях были выявлены токсические концентрации марганца и никеля в сыворотке крови у женщин с поликистозом яичников (ПКЯ). Исследование функции надпочечников выявило особенности метаболизма гормонов надпочечников, которые трактуются как гормональный стресс. Целью настоящего исследования явилось изучение состояния гипоталамической системы у женщин с поликистозом яичников в условиях повышенного уровня экспонирования марганцем и никелем.

Материал и методы. Для проведения исследования было выделено 2 группы женщин. Первую группу составляли женщины с ПКЯ. Пациенты с синдромом Кушинга и пролактиновою не включались в эту группу. Вторая группа - контрольная, здоровые женщины репродуктивного возраста. В сыворотке крови, методом ИФА, в раннюю фолликулярную фазу определяли лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ) и тиреотропный гормон (ТТГ). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты. Установлено, что показатели ЛГ были выше у женщин с ПКЯ. Значения ФСГ не отличались в обеих группах. У женщин в группе с ПКЯ наблюдалась большая дисперсия показателей. Такие результаты указывают на признаки дисфункции секреции гонадотропных гормонов. У женщин с ПКЯ только в 23,33 % соотношение ЛГ/ФСГ превышало 2:1, что делает абсолютно нецелесообразным использование этого показателя для диагностики ПКЯ. Показатели ПРЛ и ТТГ были выше у женщин с ПКЯ ($p < 0,05$). Данные литературы свидетельствуют о токсическом влиянии марганца на дофаминергическую систему. Мы предполагаем, что повышение концентрации этих гормонов связано с повреждением дофаминергической системы. Выявленные изменения могут быть следствием гормонального стресса, вызванного токсичными концентрациями марганца и никеля. По мнению авторов, существует как минимум три механизма возникновения дисфункции гипофиза: поражение дофаминергической системы, гиперфункция надпочечников в условиях стресса и прямое токсическое воздействие на систему гипоталамус-гипофиз-гонады.

Вывод. У женщин с ПКЯ наблюдаются признаки дисфункции секреции гонадотропинов и повышение показателей ЛГ, ПРЛ и ТТГ. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении функции гипофиза в условиях повышенного уровня экспонирования марганцем и никелем.

THE STATUS OF THE PITUITARY SYSTEM IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARIES UNDER CONDITIONS OF ELEVATED EXPOSURE TO MANGANESE AND NICKEL

S. V. Gunkov, S.V. Babich

Objective. In our previous studies high concentrations of manganese and nickel in the serum of women with polycystic ovaries (PCOS) were detected. Study of the function of the adrenal glands revealed features of the adrenal hormones metabolism, which are interpreted as hormonal stress. The purpose of conducted research was to study the state of the pituitary system in women with polycystic ovary in conditions of elevated exposure to manganese and nickel. **Material and methods.** Two groups of women were involved into the research. The first group consisted of women with PCOS. Patients with Cushing's syndrome and prolactinoma were not included in this group. The second group - control group, consisted of healthy women of the reproductive age. Using ELISA, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL) and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured in the early follicular phase in the blood serum. Statistical processing of the results was performed using Student's test and Mann-Whitney. **Results.** It was found that LH and FSH values were higher in women with PCO. A significant dispersion of indices was observed in this group of women. Just because the differences did not find statistical confirmation ($p > 0.05$). Such results indicate signs of dysfunction of gonadotropic hormones secretion. For women with PCOS, LH/FSH ratio exceeded the 2: 1 ratio only in 13.89%, which makes it absolutely unnecessary to use this indicator for PCOS diagnosis. Indicators of PRL and TTH were higher in women with PCOS ($p < 0.05$). The literature data indicate the toxic influence of manganese on the dopaminergic system. The authors assume that the elevated concentration of these hormones is connected with the damaged dopaminergic system.

The revealed changes can be a consequence of hormonal stress caused by toxic concentrations of manganese and nickel. Authors state that there are at least three mechanisms of emergence of pituitary dysfunction. Those mechanisms are: damage of the dopaminergic system, hyper function of the adrenal glands during stress and direct toxic influence on the hypothalamic-pituitary-gonadal system.

Conclusions. Women with PCOS have signs of dysfunction of gonadotropin secretion and increased indexes in PRL and TTH. The obtained results testify to the disruption of the pituitary function in conditions of increased exposure to manganese and nickel.

Key words:

pituitary, hormones, stress, polycystic ovary syndrome, manganese, nickel.

Clinical and experimental pathology. Vol. 16, №4 (62). P.42-47.

Вступ

Процеси дозрівання фолікулів, овуляція та функціонування роботи жовтого тіла забезпеч ритмічною секрецією гормонів гіпофізу: лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого гормонів (ФСГ) та пролактину (ПРЛ). У свою чергу, секреція гонадотропних гормонів залежить від гонадотропін рилізінг-гормону (Гн-РГ),

який виробляється в медіабазальному гіпоталамусі. Порушення циклічності, амплітуди секреції або співвідношення ЛГ/ФСГ може стати причиною порушення нормального фолікулогенезу і формування полікістозу яєчників (ПКЯ). Оптимальним вважається співвідношення ЛГ/ФСГ не більше 2:1. ПРЛ інгібує секрецію гонадотропних гормонів, регулює роботу жовто-

го тіла, бере участь у регуляції секреції андрогенів у наднирниках та їх метаболізм та інші функції. Регуляція секреції тиреотропного гормону (ТТГ) відбувається під контролем тиреоліберину, який потенційно є регулятором не лише секреції ТТГ, але і ПРЛ. Посилення секреції ТТГ при гіпотиреозі супроводжується посиленням секреції гонадотропінів.

Попередніми дослідженнями нами показано, що у жінок з ПКЯ спостерігаються високі концентрації марганцю (Mn) та нікелю (Ni) в сироватці крові [1]. На підставі експериментальних досліджень ВООЗ віднесла марганець до ендокринних дизрапторів [2]. Проведені дослідження фактично підтвердили ці данні та дають нам підставу стверджувати, що підвищений рівень експонування Mn і Ni викликає гормональний стрес в організмі у жінок з полікістозом яєчників (ПКЯ). Гіперандрогенія при ПКЯ може бути пов'язана зі змінами метаболізму андрогенів у наднирниках, що є проявом гормонального стресу. Оскільки функція наднирників і яєчників регулюється гіпоталамо-гіпофізарною системою (ГГС), ми вирішили вивчити особливості секреції гормонів гіпофізу у жінок з ПКЯ в умовах підвищеного рівня експонування марганцем (Mn) і нікелем (Ni) [3].

Мета роботи

Вивчення стану гіпофізарної системи у жінок з полікістозом яєчників в умовах підвищеного рівня експонування марганцем і нікелем.

Матеріал і методи дослідження

Для проведення дослідження виділено 2 групи жінок. До першої групи зараховано жінок із ПКЯ. У дослідження не залучали пацієнтів, у яких діагностова-

но хворобу Кушинга, патологію щитовидної залози, пролактиному. Друга група, контрольна, складалась із здорових жінок репродуктивного віку. У ранню фолікулярну фазу проводили дослідження гормонів у сироватці крові з використанням ІФА методик: ЛГ, ФСГ, ТТГ, ПРЛ. У певних випадках було не доцільним або неможливим визначення всіх згаданих вище гормонів. З цієї причини кількість спостережень стосовно певних гормонів може відрізнятися.

Статистична обробка проводилась із використанням програмного забезпечення STATISTICA. Перевірку нормальності розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Однорідність дисперсії перевіряли за допомогою F-критерія Фішера. Оцінка достовірності результатів здійснювалась за допомогою U-критерію Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Діагностична значимість ЛГ та ФСГ під час постановки діагнозу ПКЯ, тривалий час обговорюється спеціалістами. Документах Роттердамського консенсусу зазначається, що у жінок з ПКЯ може спостерігатися підвищення рівня ЛГ та змінюватися співвідношення ЛГ/ФСГ. Наводяться данні про те, що перевищення нормативних показників ЛГ спостерігається у 60% жінок, а співвідношення ЛГ/ФСГ може бути підвищеним приблизно у 95% жінок з ПКЯ.

Дослідження показали, що у жінок із ПКЯ показники ЛГ були вищими порівняно з контролем (див. таблицю № 1).

На відміну від показників ЛГ, при визначенні ФСГ ми не виявили відмінностей у показниках контрольної групи та групи жінок із ПКЯ. Ми звернули увагу на те,

Таблиця

Показники гормонів гіпофізу в контрольній групі та у жінок із полікістозом яєчників

	Контроль			ПКЯ			p
	n	M	SD	n	M	SD	
ЛГ (мМО/мл)	30	5,41	1,96	42	9,49	6,66	0,0073
ФСГ (мМО/мл)	30	6,00	1,65	42	6,95	2,89	0,5137
ПРЛ (нг/мл)	47	12,55	5,64	51	19,62	14,32	0,0179
ТТГ (мкМО/мл)	36	1,39	0,64	46	2,07	1,05	0,0006

p - U-критерій Манна-Уїтні; n – кількість спостережень; M – середньо арифметичний показник; SD – стандартне відхилення.

що у групі жінок з ПКЯ спостерігалась велика дисперсія як ЛГ показників, так і ФСГ (див. рис. № 1 і № 2).

Ми припускаємо, що це може бути ознакою дисфункції гіпофізу. Для того, щоб переконатися в цьому, ми провели вивчення співвідношення ЛГ та ФСГ. Дослідження показали, що у жінок з ПКЯ спостерігається підвищення ЛГ на 75,42 % при тому, що показники ФСГ збільшуються всього на 15,83 %. Цілком логічним було б очікувати підвищення співвідношення між ЛГ/ФСГ. Але, за нашими даними, у більшості випадків співвідношення ЛГ/ФСГ у жінок із ПКЯ не перевищувало 1:2. Підвищений показник ЛГ/ФСГ спостерігався у 7 жінок із ПКЯ, що становило лише 23,33 %.

Таким чином, в умовах підвищеного рівня експонування

Mn і Ni, спостерігаються ознаки дисфункції гіпофізу, а використання співвідношення ЛГ/ФСГ для діагностики ПКЯ є недоцільним.

Вплив Ni на секрецію гонадотропінів у жінок вивчено недостатньо. В основному, наявні клінічні дослідження присвячені обстеженню чоловіків зварювальників та полісменів. В експериментальних дослідженнях показано, що наночастини Ni викликають підвищення ЛГ та ФСГ і зниження естрадіолу у самок щурів. Пов'язують ці ефекти з впливом Ni на фолікулярний апарат, а збільшення гонадотропінів розцінюється як реакція на зменшення естрогенів [4].

Даних про можливий вплив підвищених концентрацій марганцю або нікелю на показники ФСГ у жінок Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №4 (62)

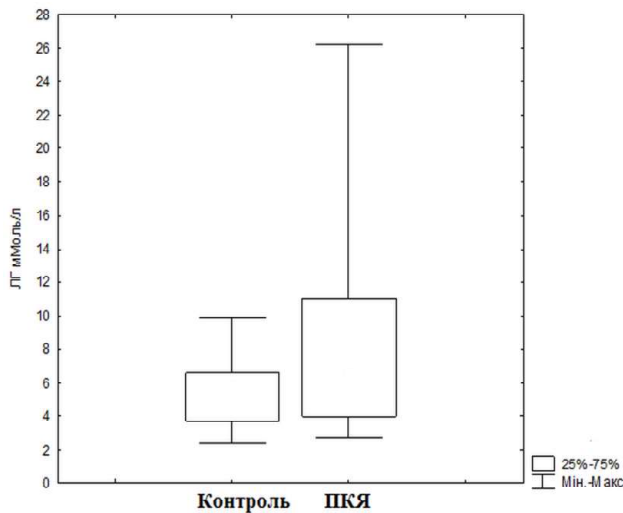


Рисунок 1. Показники лютеїнізуючого гормону (мМоль/л)

ми не знайшли в літературі. Експериментальні дослідження показали, що ефект марганцю на секрецію ЛГ є дозозалежним. У низьких дозах марганець збільшує секрецію ЛГ, у високих - проявляє токсичний ефект, що супроводжується зменшення секреції ЛГ. Можливо, велика дисперсія показників ЛГ та ФСГ, яку ми спостерігали у жінок із ПКЯ, пояснюється різною дозою експонування.

Доказано існування взаємозв'язку між активацією гіпоталамо-гіпофізано-наднирничкової системи і порушенням секреції гонадотропінів. На показники ЛГ впливають також глюкокортикоїди, які пригнічують секрецію ЛГ. У наших попередніх дослідженнях показано, що експонування Mn і Ni викликають гормональний стрес, який супроводжується збільшенням секреції кортизолу [3]. Кортизол, як відомо, називають гормоном стресу. У оварієктомірованих овець в умовах стресу відбувається збільшення рівня кортизолу в крові і зменшення амплітуди та частоти секреції Гн-РГ. Такі зміни одночасно супроводжуються зниженням чутливості до Гн-ГР. Припускають, що цей ефект опосередкований рецепторами глюкокортикоїдів 2-го типу в гіпофізі. При цьому в умовах стресу спостерігається пригнічення функції репродуктивної системи [5]. Ці дані літератури пояснюють причину дисфункції гіпофізу у жінок, які зазнали підвищеного рівня експонування Mn і Ni.

Гіперпролактинемія розглядається як один з факторів виникнення ПКЯ. Відомо, що у жінок з ПКЯ показники пролактину можуть доходити до верхніх границь норми або перевищувати референтні значення. За даними різних авторів, частота гіперпролактинемії при ПКЯ коливається від 13 % до 80 %. У нашому дослідженні лише в 11,76 % випадків спостерігалась гіперпролактинемія. Між тим, у жінок з ПКЯ середні показники ПРЛ були вищими на 56.33 % порівняно з контролем ($p < 0,017$).

Як відомо, експонування Mn викликає низку порушень функціонування центральної нервової системи, в тому числі й нейроендокринних порушень. Встановлено, що Mn впливає на дофамінергічну систему, яка ре-

Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №4 (62)

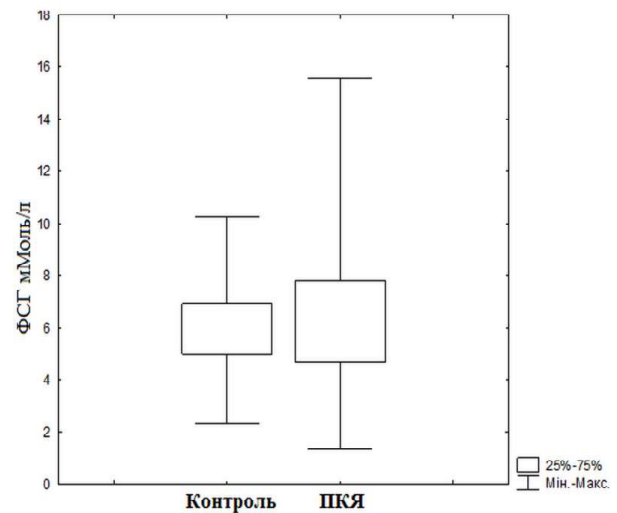


Рисунок 2. Показники фолікулостимулюючого гормону (мМоль/л)

гує секрецію дофаміну. У свою чергу, дофамін пригнічує секрецію ПРЛ. Визначення рівня ПРЛ розглядається в якості клінічного маркера підвищеного рівня експонування Mn [6]. Крім того, відомо, що підвищений рівень пролактину викликає порушення пульсуючої секреції ГнРГ, який, у свою чергу, знижує частоту імпульсів ЛГ, а також блокує рецептори ЛГ в яєчниках, посилюючи процес дисфункції гіпофізу. В цілому, отримані нами результати відповідають даним наших колег, які показали, що при професійному експонуванні Mn спостерігаються підвищення рівнів пролактину і кортизолу при відсутності змін у секреції ЛГ та ФСГ [6].

У нас відсутні підстави припускати суттєвий вплив підвищеного рівня наднирничкових андрогенів у жінок із ПКЯ на секрецію ПРЛ, оскільки згідно з останніми даними, 17-ОП та тестостерон не впливають на рівень ПРЛ [3]. Стосовно ДЕАС думки дещо розходяться. Вважається, що ДЕАС не впливає на показники пролактину або може викликати невелике збільшення кількості пролактину [7]. Якщо дійсно на підвищення рівня ПРЛ вплинуло зниження рівня дофаміну, то варто очікувати змін секреції ТТГ, який регулюється дофаміном.

Відомо, що стресори, незалежно від типу, активують гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему, що викликає низку ендокринних порушень, враховуючи гіпоталамічний гіпотиреоз, який причетний до збереження і перерозподілу енергетичних ресурсів організму [7]. Саме тому ми провели дослідження секреції ТТГ у жінок з ПКЯ. З нашого дослідження вилучені жінки з патологією щитовидної залози. Проведені результати показали, що у жінок з ПКЯ рівень ТТГ у крові був вищим за контрольну групу ($P = 0,029$). У двох випадках (4,35 %) виявлено невелике перевищення референтних значень рівня ТТГ при відсутності дисфункції щитовидної залози.

На нашу думку, порушення секреції ТТГ, як і інших гормонів, може бути пов'язано зі змінами дофамінергічної системи під впливом токсичних концентрацій Mn та Ni. У нормі дофамін інгібує секрецію пролактину і ТТГ [6]. Наше припущення підтверд-

жують данні про те, що інтоксикація Mn і Ni викликає оксидативний стрес, наслідками якого є дегенерація дофамінергічних нейронів і виснаження депо дофаміну [8]. При зменшенні кількості дофаміну послаблюється інгібіруючий контроль за секрецією гормонів, що викликає дисфункцію гіпофізу [9].

В умовах екологічного стресу, викликаного експонуванням Mn та Ni, спостерігається порушення секреції гормонів гіпофізу. Такі зміни зумовлені захистно-адаптаційними реакціями організму на несприятливі зовнішні фактори. Як мінімум, ми розглядаємо три можливі механізми порушення секреції гормонів гіпофізу. Один з них пов'язаний з прямим токсичним впливом на гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну систему. Другий - викликаний наслідками гормонального стресу і змінами метаболізму гормонів в наднирниках. Третій - пов'язаний із порушенням функції дофамінергічної системи, що викликає гіперсекрецію пролактину та ТТГ. У свою чергу, підвищення рівня ПРЛ призводить до зменшення секреції Гн-РГ та гонадотропнів, зміни частоти і амплітуди пульсативної їх секреції, що посилює процеси дисфункції гіпофізу.

Висновок

Таким чином, проведені нами дослідження довели, що у жінок з ПКЯ має місце порушення функції гіпофізу. Спостерігаються ознаки дисфункції секреції гонадотропнів та підвищення показників ЛГ, ПРЛ та ТТГ. Такі зміни можуть бути наслідком гормонального стресу, викликаного токсичними концентраціями марганцю та нікелю.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжуватися дослідження у вибраному науковому напрямку.

Список літератури

- 1.Гуцьков СВ, Татарчук ТФ, Вихор ВО, Ветох ГВ. Дослідження балансу есенціальних макро- та мікроелементів у жінок з полікістозом яєчників. Сучасні проблеми токсикології харчової та хімічної безпеки. 2015;72(4):51-3.
- 2.Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA Zoeller TR, editors. The State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012 [Internet]. Geneva: United Nations Environment Programme and the World Health Organization; 2013 [cited 2017 Aug 15]. 260 p. Available from: file:///C:/Users/1/Downloads/9789241505031_eng.pdf
- 3.Гуцьков СВ. Гіперандрогенія при полікістозі яєчників, що пов'язана зі стресом, викликаним експонуванням марганцем і нікелем. Запорозький медичинський журнал. 2017;19(4):462-6.
- 4.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 Nov 17;15(11):21253-69. doi: 10.3390/ijms151121253.

Відомості про автора:

Гуцьков С. В., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник, Державне підприємство "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України", Київ.
Бабич С.В., молодший науковий співробітник. Державне підприємство "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України",

Сведения об авторе:

Гуцьков С. В., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, ГП "Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины", Киев.
Бабич С. В., младший научный сотрудник, ГП "Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической

5.Ackerman KE, Patel KT, Guereca G, Pierce L, Herzog DB, Misra M. Cortisol secretory parameters in young exercisers in relation to LH secretion and bone parameters. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2013 Jan;78(1):114-9. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04458.x.

6.Williams M, Todd GD, Roney N, Crawford J, Coles C, McClure PR, et al. Toxicological Profile for Manganese. Atlanta (GA); 2012. 506 p.

7.Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 May 1;102(5):1413-39. doi: 10.1210/je.2017-00131.

8.Neal AP, Guilarte TR. Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicol Res. (Camb).* 2013 Mar 1;2(2):99-114. doi: 10.1039/C2TX20064C.

9.Olguín HJ, Guzmán DC, García HE, Mejía GB. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Aug 25];2016:9730467. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/9730467/>

References

- 1.Hun'kov SV, Tatarchuk TF, Vykhov VO, Vetokh HV. Doslidzhennia balansu esentsial'nykh makro- ta mikroelementiv u zhinok z polikistozom yaiechnykyv [Investigation of the balance of essential macro- and micronutrients in women with ovarian polycystic ovary]. *Suchasni problemy toksykologii kharchovoi ta khimichnoi bezpeky.* 2015;72(4):51-3. (in Ukrainian).
- 2.Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA Zoeller TR, editors. The State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012 [Internet]. Geneva: United Nations Environment Programme and the World Health Organization; 2013 [cited 2017 Aug 15]. 260 p. Available from: file:///C:/Users/1/Downloads/9789241505031_eng.pdf
- 3.Hun'kov SV. Hiperandroheniia pry polikistozii yaiechnykyv, scho pov'iazana zi stresom, vyklykanym eksponuvanniam marhantsem i nikel'em [Hyperandrogenism in polycystic ovaries associated with stress caused by exposure to manganese and nickel]. *Zaporozhskyyi medytsynskyyi zhurnal.* 2017;19(4):462-6. (in Ukrainian).
- 4.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 Nov 17;15(11):21253-69. doi: 10.3390/ijms151121253.
- 5.Ackerman KE, Patel KT, Guereca G, Pierce L, Herzog DB, Misra M. Cortisol secretory parameters in young exercisers in relation to LH secretion and bone parameters. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2013 Jan;78(1):114-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04458.x.
- 6.Williams M, Todd GD, Roney N, Crawford J, Coles C, McClure PR, et al. Toxicological Profile for Manganese. Atlanta (GA); 2012. 506 p.
- 7.Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 May 1;102(5):1413-39. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
- 8.Neal AP, Guilarte TR. Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicol Res. (Camb).* 2013 Mar 1;2(2):99-114. doi: 10.1039/C2TX20064C.
- 9.Olguín HJ, Guzmán DC, García HE, Mejía GB. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Aug 25];2016:9730467. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/9730467/>

безпеки імені академіка Л.І Медведя МЗ України", Київ
Бабич С.В., молодший науковий співробітник. Державне підприємство "Науковий центр превентивної токсикології,
харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України"

Information about author:

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.

Babich S.V. Junior research associate, L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, SE, Kyiv.

Стаття надійшла до редакції 15.10.2017

Рецензент – проф. Л.І. Власик

© С.В. Гуньков, С.В Бабич, 2017
