

## РІВНІ ВМІСТУ НІКЕЛЮ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ЖІНОК З ПОЛІКІСТОЗОМ ЯЄЧНИКІВ, АНАЛІЗ МОЖЛИВИХ ДЖЕРЕЛ ЕКСПОНУВАННЯ ТА МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ

*С.В. Гуньков<sup>1</sup>, Т.Ф. Татарчук<sup>2</sup>, С.В. Регеда<sup>2</sup>*

ДП "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України", м. Київ<sup>1</sup>

ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України", м Київ<sup>2</sup>

**Ключові слова:**  
охорона здоров'я,  
інтелектуальна  
власність,  
результати  
досліджень.

Клінічна та  
експериментальна  
патологія Т.18, №2  
(68). С.30-35.

DOI:10.24061/1727-  
4338.XVIII.2.68.2019.233

E-mail: gsv@  
medved.kiev.ua

**Мета роботи** - визначити рівень експонування нікелем жінок з полікістозом яєчників (ПКЯ) та проаналізувати можливі джерела експонування та патогенетичні механізми.

**Матеріали та методи.** Контрольна група складалась із 38 жінок репродуктивного віку, які мешкали в м. Києві. Друга група складалась із 52 жінок, у яких діагностовано ПКЯ. В обох груп жінок визначення показників нікелю в сироватці крові проведено методом ІСР MS. Вивчення показників забруднення навколишнього середовища нікелем проводилось шляхом обробки даних, опублікованих у відкритих джерелах інформації.

**Результати.** У жінок з ПКЯ виявлено підвищені показники нікелю у сироватці крові (медіана - 0,036 мг/л, 95-перцентиль - 0,194 мг/л), що суттєво перевищувало показники контрольної групи (медіана - 0,001 мг/л, 95-перцентиль - 0,097 мг/л,  $p=0,0012$ ). Вивчення можливих джерел експонування показало, що питна вода та поверхневі води не могли бути причиною експонування нікелем. Землі, які використовуються в сільському господарстві, забруднені нікелем. Суперечливі дані стосовно забруднення повітря не дають можливості зробити однозначний висновок. У роботі розглядаємо патогенетичні механізми можливого впливу високих концентрацій нікелю на виникнення ПКЯ.

**Висновки.** У жінок з ПКЯ виявлені високі концентрації нікелю в сироватці крові. Існує певний ризик потрапляння нікелю в харчові продукти, вирощені на забруднених землях. Підвищений рівень експонування нікелем має патогенетичні основи для виникнення ПКЯ.

**Ключевые слова:**  
поликистоз  
яичников, никель,  
экспонирования,  
вода, воздух.

Клиническая и  
экспериментальная  
патология Т.18, №2  
(68). С.30-35.

## УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ НИКЕЛЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ, АНАЛИЗ ВОЗМОЖНЫХ ИСТОЧНИКОВ ЭКСПОНИРОВАНИЯ И МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА

*С.В. Гуньков, Т.Ф. Татарчук, С.В. Регеда*

**Цель работы** - определить уровень экспонирования никелем у женщин поликистозом яичников (ПКЯ) и проанализировать возможные источники экспонирования и патогенетические механизмы.

**Материалы и методы.** Контрольная группа состояла из 38 женщин репродуктивного возраста, которые жили в г. Киеве. Вторая группа состояла из 52 женщин, у которых был диагностирован ПКЯ. В обеих групп женщин определение показателей никеля в сыворотке крови проведено методом ІСР MS. Изучение показателей загрязнения окружающей среды никелем проводилось путем обработки данных, опубликованных в открытых источниках информации.

**Результаты.** У женщин с ПКЯ выявлено повышенные урону никеля в сыворотке крови (медіана - 0,036 мг/л, 95-перцентиль - 0,194 мг/л), что существенно превышало показатели контрольной группы (медіана - 0,001 мг/л, 95-перцентиль - 0,097 мг/л,  $p = 0,0012$ ). Изучение возможных источников экспонирования показало, что питьевая вода и поверхностные воды не могли быть причиной экспонирования никелем. Земли, используемые в сельском хозяйстве, загрязнены никелем. Противоречивые данные по загрязнению воздуха не дают возможности сделать однозначный вывод. В работе рассматриваются патогенетические механизмы возможного влияния высоких концентраций никеля на возникновение ПКЯ.

**Выводы.** У женщин с ПКЯ обнаружены высокие концентрации никеля в сыворотке крови. Существует определенный риск попадания никеля в пищевые продукты, выращенные на загрязненных землях. Повышенный уровень экспонирования никелем имеет патогенетические основы для возникновения ПКЯ.

**Key words:**

polycystic ovary,  
nickel, exposure,  
water, air.

Clinical and  
experimental  
pathology. Vol.18,  
№2 (68). P.30-35.

**LEVELS OF SERUM NICKEL IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME, ANALYSIS OF POSSIBLE SOURCES OF EXPOSURE AND MECHANISMS OF PATHOGENESIS**

**S. Gunkov, T. Tatarchuk, S. Regeda**

**The goal of the work.** To determine the level of nickel exposure of women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and analyze the possible sources of exposure and pathogenetic mechanisms.

**Material and methods.** The control group consisted of 38 women of reproductive age who live in Kyiv, Ukraine. The second group consisted of 52 women who had been diagnosed PCOS. In both groups of women, the determination of nickel in serum was done by the ICP MS method. The study of environmental pollution by nickel was carried out by processing data published in open sources of information.

**Results.** In women with PCOS, elevated levels of nickel were detected (median-0.036 mg/l, 95 percentile-0.194 mg/l), which significantly exceeded the control group (median-0.001 mg/l, 95 percentile-0.097 mg/l,  $p=0.0012$ ). The study of possible sources of exposure showed that drinking and surface water could not be the cause of exposure to nickel. The lands used in agriculture are nickel-polluted. Controversial data on air pollution do not give possibility to make a clear conclusion. The work considers pathogenetic mechanisms of the possible influence of high concentrations of nickel on the occurrence of PCOS.

**Conclusion.** In women with PCOS high concentrations of nickel in serum were detected. There is a certain risk of nickel entering foods grown on contaminated lands. The elevated level of exposure to nickel has pathogenetic foundations for the occurrence of PCOS.

**Вступ**

У літературі активно обговорюється питання етіології виникнення полікістозу яєчників (ПКЯ). Серед можливих причин виникнення захворювання називають гормональні порушення в організмі, які викликають дисфункцію гіпофізу, запальні процеси, спосіб життя, дієта тощо [1]. На жаль, у літературі практично відсутня інформація про роль екологічних факторів у виникненні ПКЯ.

Відомо, що нікель належить до металоестрогенів. Він здатний зв'язуватися з рецепторами естрогену, імітувати дію естрогенів і тим самим порушувати функцію гіпофізу та яєчників. Це дає підстави припустити, що нікель може бути причетним до виникнення ПКЯ.

Найбільш високі рівні концентрації нікелю виявлено в легенях, щитовидній залозі та наднирниках. При парентеральному введенні високі концентрації виявлені в нирках, легенях, гіпофізі [2].

Експонування людини може відбуватись оральним, інгаляційним та трансдермальним шляхами. Поглинання нікелю організмом залежить не лише від шляху експонування, а і від розчинності різних його сполук. Активність адсорбції залежить від джерела нікелю (вода, їжа) і може коливатись від 1 до 40%. Найбільше поглинання відбувається за рахунок розчинних форм нікелю, які містяться в питній воді, значно з продуктами харчування. При вдиханні повітря близько 20-35% нікелю затримується легеньми і потрапляє у кров. Основна частина елемента виводиться з сечею і незначна - з калом. Період напіввиведення нікелю з сечею становить 24-28 годин. При забрудненні шкіри нікелем значна його частина затримується в ній і лише незначна частина потрапляє у кров [3,4].

**Мета роботи**

Визначити рівень експонування нікелем жінок з ПКЯ, проаналізувати можливі джерела експонування та визначити патогенетичні механізми його участі у виникненні ПКЯ.

**Матеріали та методи**

Для дослідження відібрано дві групи жінок. Контрольна група складалась із 38 пацієток репродуктивного віку без патології репродуктивної системи. У другій групі було 52 жінки, у яких діагностовано ПКЯ у відповідності з критеріями Роттердамського консенсусу. Обстеження проводились на клінічних базах ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України", (м. Київ) після отримання на це згоди.

Визначення концентрації нікелю у сироватці крові проведено методом мас-спектрометрії із індуктивно зв'язаною плазмою Bruker MS 820 (Австралія) з програмним забезпеченням ICPMS Expert. Дослідження проводилося на базі акредитованої лабораторії ДП "Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя" МОЗ України, м. Київ.

Під час статистичної обробки результатів визначали показники медіани та 95-го перцентилу. Статистична обробка проводилась із використанням програмного забезпечення Statistika 8.0.

Вивчення показників забруднення навколишнього середовища в м. Києві проводилось шляхом обробки даних, опублікованих у наукових виданнях та відкритих джерелах інформації.

**Результати та їх обговорення**

У таблиці №1 представлені результати дослідження

Вміст нікелю в сироватці крові (мг/л)

Група	Кількість	Медіана	95 %	Середнє арифметичне	p
Контроль	38	0,001	0,097	0,013	0,000011
ПКЯ	52	0,036	0,194	0,056	

рівнів вмісту нікелю в сироватці крові у здорових жінок та у жінок з ПКЯ.

Як видно з таблиці №1, порівняно з контролем у жінок з ПКЯ показники нікелю в сироватці крові значно вищі. Згідно з даними ВООЗ референтні концентрації нікелю в сироватці становлять 0,00014-0,00065 мг/л [2]. Підвищеним рівнем експонування ВООЗ рекомендує вважати концентрації вищі за 1,1 мкг/л (0,0011 мг/л). Токсичною була визнана концентрація в сироватці крові 0,005 мг/л. Порівнюючи наші результати з даними ВООЗ, можна зробити висновок, що мешканці м. Києва мають досить високий рівень експонування нікелем. Особливо це помітно у жінок з ПКЯ, у яких рівні вмісту нікелю в сироватці крові перевищують токсичні.

#### Джерела експонування

Для вивчення можливих джерел експонування ми провели зіставлення вимог чинних міжнародних і вітчизняних нормативних актів. Як видно з таблиці № 2, нормативні і допустимі показники вмісту нікелю у воді мають досить широкий діапазон.

Дослідження, проведені в м. Києві, показали, що високі рівні вмісту нікелю виявлені у колодязній (0,16 + 0,036 мг/л) та артезіанській воді (0,065 + 0,017 мг/л). Вони перевищують допустимі стандарти ДСТУ 7525:2014, але знаходяться в межах показників, які не спричиняють токсичний вплив. Близькі за рівнем концентрації нікелю виявлені в поверхневих водах (0,047±0,013 мг/л). Таким чином, аналіз наявних даних про рівень забруднення води нікелем засвідчують, що вода не могла бути

Таблиця 2

Порівняння діючих нормативів вмісту нікелю в питній воді

Розробник стандарту	Нормативний показник, не більше (мг/л)	Допустимий показник, не більше (мг/л)
ВООЗ [5]	0.02	0.07 До 1,0
ДСТУ 7525 2014	□ 0,02	-
ЕРА[6]	0.1 0.7 (DWEL)*	1 день - 1,0 10 днів - 1,0 Постійно - 0,1

\*Drinking Water Equivalent Level - концентрація речовини в питній воді, яка не створює побічних ефектів для здоров'я людини

основним джерелом підвищеного рівня експонування жінок з ПКЯ.

За даними Міністерства екології та природних ресурсів, в Україні має місце забруднення ґрунтів нікелем [7]. Це означає, що існує певний ризик потрапляння

нікелю в харчові продукти, вирощені на забруднених землях. Але, на жаль, нормативи щодо вмісту нікелю в харчових продуктах - відсутні. Спеціальні дослідження не проводились.

Як видно з таблиці № 3, діючі в Україні нормативи

Таблиця 3

Нормативи рівнів вмісту нікелю в повітрі

Розробник стандарту	Гранично допустимі концентрації
ГДСЛ від 03.03.2015*	Нікель металічний середньодобова - 0,001 Нікель, розчинні солі (у перерахунку на нікель): - разова 0,002 мг/м <sup>3</sup> ; - середньодобова - 0,0002 мг/м <sup>3</sup> ; Нікель сірчаноокислий (у перерахунку на нікель): - разова 0,002 мг/м <sup>3</sup> ; середньодобова - 0,0001 мг/м <sup>3</sup> ; Нікелю оксид (у перерахунку на нікель) середньодобова - 0,001 мг/м <sup>3</sup>
ВООЗ [2]	$3.8 \times 10^{-4}$ (мкг/м <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup>
ATSDR [3]	Помірна тривалість експонування - 0.0002 мг/м <sup>3</sup> (6 годин 5 днів на тиждень, 13 тижнів) Постійне експонування - 0.00009 (6 годин 5 днів на тиждень 2 роки)
ОЕННА[8] (RELS - референсні рівні)	Нікель та його сполуки (крім оксиду нікелю) Макс. разова 0,0002 мг/м <sup>3</sup> 8-годинне - 0.00006 мг/м <sup>3</sup> Хронічне - 0.000014 мг/м <sup>3</sup> Нікелю оксид Хронічне - 0.00002 мг/м <sup>3</sup>
Директива ЄС 2004/107/ЄС [9]	0,00002 мг/м <sup>3</sup>

\*Постанова Головного державного санітарного лікаря України від 03.03.2015. «Гранично допустимі концентрації хімічних і біологічних речовин в атмосферному повітрі населених місць»

стосовно допустимих концентрацій нікелю в повітрі в десятки разів перевищують закордонні нормативи.

Щоб оцінити ситуацію у м. Києві, ми провели аналіз існуючих у вільному доступі даних щодо забруднення повітря нікелем. Існуюча інформація досить суперечлива, що пов'язано з використанням різних методик. Співробітниками Київського національного університету імені Т.Г. Шевченка та Центральною Геофізичною Обсерваторією проведено вивчення якості повітря в 7 пунктах спостереження в різних частинах міста в період з 06.2015 по 08.2016. Отриманні результати показали, що медіана рівнів вмісту нікелю в повітрі знаходилась в межах 0,01 - 0,02 мг/м<sup>3</sup>, а максимальні значення досягали 0,05 - 0,07 мг/м<sup>3</sup> [10]. Наведені показники суттєво перевищують існуючі нормативи. Данні, наведені Управлінням екології та природних ресурсів виконавчого органу Київської міської ради за 2018 рік, засвідчують, що середньорічна концентрація нікелю в повітрі дорівнює 0,00001 мг/м<sup>3</sup>, а максимальна 0,00005 мг/м<sup>3</sup> [11]. Виходячи з наявних даних, ми не можемо зробити однозначний висновок стосовно можливості підвищеного рівня експонування нікелем, який міститься в повітрі.

**Патогенез.** На жаль, в літературі практично відсутня інформація про можливий вплив підвищеного рівня експонування нікелем на виникнення ПКЯ. Більшість досліджень присвячені вивченню наслідків професійного експонування нікелем працівників металургійних підприємств, шахт, де, як правило, працюють чоловіки. Показано, що підвищені рівні експонування нікелем викликають зниження секреції пролактину та підвищення рівня ЛГ та ФСГ [12]. Крім того, спостерігали зниження потенції та погіршення якості сперми [3].

У літературі практично відсутні дослідження, присвячені вивченню впливу високих концентрацій нікелю на репродуктивну систему жінок. Дослідження китайських вчених показали, що збільшення концентрації нікелю в крові супроводжується зниженням рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони [13]. У кількох епідеміологічних дослідженнях показано збільшення кількості самовільних викиднів та передчасних пологів [4].

Експериментальні дослідження значно розширюють уяву про можливу участь нікелю в патогенезі СПКЯ. Наприклад, у тварин зафіксовані порушення естрального циклу та нормальне функціонування жовтого тіла. Більш детальні дослідження показали, що комплекс нікель-Гн-РГ значно сильніше за Гн-РГ стимулює секрецію ЛГ та ФСГ [14]. Крім збільшення секреції гонадотропінів під впливом нікелю, спостерігається зменшення секреції естрадіолу. Нікель може викликати зміни у структурі яєчників. Показано, що нікель проявляє генотоксичні властивості в яєчниках. Як наслідок, спостерігаються дегенеративні процеси гранульозних клітин, порушується стероїдогенез та процеси апоптозу. Гістологічними дослідженнями показано, що експонування наночастками нікелю викликає порушення лімфо- та кровообігу в яєчниках, лейкоцитарну інфільтрацію і запалення. На думку авторів, такі зміни здатні порушувати продукцію естрогенів яєчниками [15].

Як відомо, наднирники відіграють значну роль у регуляції гормонального гомеостазу в організмі. Гіперпродукція наднирникових андрогенів, кортизолу може бути причиною виникнення ПКЯ. Експериментально показано, що експонування тварин нікелем може викликати гіперплазію мозкової речовини наднирників, яка синтезує кортикостероїди і катехоламіни [3]. Останні беруть участь в регуляції системи гіпоталамус-гіпофіз.

У патогенезі виникнення ПКЯ значна роль відводиться запальним процесам. Експонування нікелем викликає порушення функції імунної системи, що супроводжується збільшенням чутливості до інфекцій та виникненням запальних процесів [3]. У попередніх наших дослідженнях у жінок з ПКЯ, крім високої частоти запальних процесів, виявлено збільшення в крові рівня маркерів запального процесу і оксидативного стресу (інтерлейкіну-18 та мієломероксидази) [16].

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що у жінок з ПКЯ спостерігається підвищений рівень експонування нікелем. Основні шляхи його потрапляння в організм - це оральний та інгаляційний. Аналіз екологічної ситуації у м. Києві вказує, що в питна вода в м. Києві не може бути причиною експонування. Суперечливі данні стосовно вмісту нікелю в повітрі не дають нам підстави зробити однозначний висновок про можливість експонування нікелем через повітря. Існує певний ризик потрапляння нікелю в харчові продукти, вирощені на забруднених землях. За даними літератури, особливістю токсичної дії нікелю є порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи та системи наднирники-гіпофіз. Крім того, токсичні ефекти нікелю можуть бути пов'язані з активацією процесів апоптозу в яєчниках, що негативно впливає на фолікулогенез. Також нікель здатний викликати порушення функції імунної системи, що супроводжується зниженням резистентності організму та запальними процесами.

## Висновки

1. У жінок з ПКЯ виявлені високі концентрації нікелю в сироватці крові.
2. Існує певний ризик потрапляння нікелю в харчові продукти, вирощені на забруднених землях.
3. Підвищений рівень експонування нікелем можна віднести до факторів, або ко-факторів ризику виникнення ПКЯ.

## Список літератури

1. 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. Hum Reprod. 2018; 33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256
2. WHO Regional Office for Europe. Air Quality Guidelines for Europe. 2nd ed. WHO Regional Office for Europe; Copenhagen, Denmark: 2000. [(accessed on 18 July 2018)]. (WHO Regional Publications, European Series). No. 91. Available online CD ROM version: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0014/123080/AQG2ndEd\\_6\\_10Nickel.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0014/123080/AQG2ndEd_6_10Nickel.pdf)
3. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2005. Toxicological profile for nickel. Atlanta, Georgia: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf> [accessed 18 July 2018].
4. Haber LT, Bates HK, Allen BC, Vincent MJ, Oller AR.

Derivation of an oral toxicity reference value for nickel. Regul Toxicol Pharmacol. 2017;87 Suppl 1: S1-S18. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.03.011.

5. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum. WHO; 2017. 631 p. ISBN 978-92-4-154995-0

6. Environmental Protection Agency. 2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories. Office of Water U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. March 2018 - 20 p. Available online: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-03/documents/dwtable2018.pdf>

7. Міністерство екології та природних ресурсів України. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 2015 році. - К.: ФОП Гринь ДС; 2017. 308 с.

8. The Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHA). OEHA Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Level (REL) Summary. June 2016 Available online: <https://oehha.ca.gov/air/general-info/oehha-acute-8-hour-and-chronic-reference-exposure-level-rel-summary>

9. EU, 2004, Directive 2004/107/EC of the European Parliament and of the Council of 15 December 2004 relating to arsenic, cadmium, mercury, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air (OJL 23, 26.1.2005, p. 3-16) [(accessed on 24.01.2019)] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0107&from=DE>

10. Tsiupa I., Bondar K., Korol A., Stakhiv I. Evaluation of atmospheric dust pollution in Kyiv, according to absorption spectral analysis and magnetic susceptibility measurements of air filters [Електронний ресурс] // Archives / EAGE. - 16th International Conference on Geoinformatics - Theoretical and Applied Aspects (15 may 2017) DOI: 10.3997/2214-4609.201701908 Режим доступу: <http://earthdoc.eage.org/publication/publication-details/?publication=89576>

11. Управління екології та природних ресурсів виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації). Екологічний паспорт, місто Київ 2018 рік [https://ecodep.kyivcity.gov.ua/files/2019/1/22/eco\\_pasport\\_2017.pdf](https://ecodep.kyivcity.gov.ua/files/2019/1/22/eco_pasport_2017.pdf)

12. Beshir S., Ibrahim K.S., Shaheen W. Shahy E.M. Hormonal Perturbations in Occupationally Exposed Nickel Workers // Open Access Maced. J. Med. Sci. - 2016. - V.4, № 2. - P.307-311.

13. Zheng G, Wang L, Guo Z, Sun L, Wang L, Wang C, et al. Association of Serum Heavy Metals and Trace Element Concentrations with Reproductive Hormone Levels and Polycystic Ovary Syndrome in a Chinese Population. Biol Trace Elem Res. 2015 Sep;167(1):1-10. doi: 10.1007/s12011-015-0294-7.

14. Forgacs Z1, Mass'nyi 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.

15. 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/ijms15112125

16. Косей Н В, Хоминская ЗБ, Ветох ГВ, Березовская ЕИ, Татарчук ТФ. Провоспалительные цитокины и синдром поликистозных яичников. Репродуктивная эндокринология. 2015;(25) 5:56 - 60.

## Reference

1. 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. Hum Reprod. 2018; 33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256

2. WHO Regional Office for Europe. Air Quality Guidelines for Europe. 2nd ed. WHO Regional Office for Europe; Copenhagen, Denmark: 2000. [(accessed on 18 July 2018)]. (WHO Regional

Publications, European Series). No. 91. Available online CD ROM version: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0014/123080/AQG2ndEd\\_6\\_10Nickel.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0014/123080/AQG2ndEd_6_10Nickel.pdf)

3. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2005. Toxicological profile for nickel. Atlanta, Georgia: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf> [accessed 18 July 2018].

4. Haber LT, Bates HK, Allen BC, Vincent MJ, Oller AR. Derivation of an oral toxicity reference value for nickel. Regul Toxicol Pharmacol. 2017;87 Suppl 1: S1-S18. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.03.011.

5. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum. WHO; 2017. 631 p. ISBN 978-92-4-154995-0

6. Environmental Protection Agency. 2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories. Office of Water U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. March 2018 - 20 p. Available online: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-03/documents/dwtable2018.pdf>

7. Міністерство екології та природних ресурсів України. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 2015 році. [Ministry of Ecology and Natural Resources of Ukraine. National report on the state of the environment in Ukraine in 2015]. Kyiv: FOP Hrin DS; 2017. 308 p.

8. The Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHA). OEHA Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Level (REL) Summary. June 2016 Available online: <https://oehha.ca.gov/air/general-info/oehha-acute-8-hour-and-chronic-reference-exposure-level-rel-summary>

9. EU, 2004, Directive 2004/107/EC of the European Parliament and of the Council of 15 December 2004 relating to arsenic, cadmium, mercury, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air (OJL 23, 26.1.2005, p. 3-16) [(accessed on 24.01.2019)] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0107&from=DE>

10. Tsiupa I., Bondar K., Korol A., Stakhiv I. Evaluation of atmospheric dust pollution in Kyiv, according to absorption spectral analysis and magnetic susceptibility measurements of air filters [Електронний ресурс] // Archives / EAGE. - 16th International Conference on Geoinformatics - Theoretical and Applied Aspects (15 may 2017) DOI: 10.3997/2214-4609.201701908 Режим доступу: <http://earthdoc.eage.org/publication/publication-details/?publication=89576>

11. Управління екології та природних ресурсів виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації). Екологічний паспорт, місто Київ 2018 рік [Environmental passport, city of Kyiv 2018 ]. [https://ecodep.kyivcity.gov.ua/files/2019/1/22/eco\\_pasport\\_2017.pdf](https://ecodep.kyivcity.gov.ua/files/2019/1/22/eco_pasport_2017.pdf)

12. Beshir S., Ibrahim K.S., Shaheen W. Shahy E.M. Hormonal Perturbations in Occupationally Exposed Nickel Workers // Open Access Maced. J. Med. Sci. - 2016. - V.4, № 2. - P.307-311.

13. Zheng G, Wang L, Guo Z, Sun L, Wang L, Wang C, et al. Association of Serum Heavy Metals and Trace Element Concentrations with Reproductive Hormone Levels and Polycystic Ovary Syndrome in a Chinese Population. Biol Trace Elem Res. 2015 Sep;167(1):1-10. doi: 10.1007/s12011-015-0294-7.

14. Forgacs Z1, Mass'nyi 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.

15. 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/ijms15112125

16. Косей Н В, Хоминская ЗБ, Ветох ГВ, Березовская ЕИ, Татарчук ТФ. Провоспалительные цитокины и синдром поликистозных яичников. [Proinflammatory cytokines and polycystic ovary syndrome]. Репродуктивная эндокринология. 2015;(25) 5:56 - 60.

## 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  
Татарчук Т. Ф. - член-кореспондент НАМН України, доктор мед. наук, професор. ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України", м Київ

Регада С. І. - к.мед.н., старший науковий співробітник ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України", 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", Киев

Татарчук Т. Ф. - член-корреспондент НАМН України, доктор мед. наук, професор. ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України", м Київ

Регада С. І. - к. мед. н., старший научный сотрудник ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України", м Київ

**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.

Tatarchuk T. F.- MD, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine.Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

Regeda S.- PhD, senior scientist of Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine

*Стаття надійшла до редакції 2.03.2019*

*Рецензент – проф. О.В. Кравченко*

*© С.В. Гуцьков, Т.Ф. Татарчук, С.В. Регада, 2019*