

ВПЛИВ ПІДВИЩЕНОГО РІВНЯ ЕКСПОНУВАННЯ МАРГАНЦЕМ ТА НІКЕЛЕМ НА ГОРМОНИ ГІПОФІЗА В ЖІНОК ІЗ ПОЛІКІСТОЗОМ ЯЄЧНИКІВ

ВСТУП

Тривалий час в літературі обговорюється питання етіології порушення секреції гонадотропінів при полікістозі яєчників (ПКЯ). Процес нормального фолікулогенезу передбачає ритмічну секрецію лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), яка забезпечується секрецією гонадотропно-го рилізінг-гормону (ГнРГ) [1, 2].

При ПКЯ спостерігається порушення секреції ліберинів, що супроводжується збільшенням частоти й амплітуди секреції ЛГ. Внаслідок цього відбувається порушення фолікулогенезу та овуляторної функції. Збільшення секреції ЛГ і порушення її ритму стимулює продукцію андрогенів тека-клітинами яєчника [3–5].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Причиною виникнення ПКЯ також є підвищення рівня пролактину. Тривалий час вважалося, що пролактин пригнічує секрецію ГнРГ і тим самим порушує секрецію гонадотропінів. Останні дослідження показали, що пролактин дозозалежно модулює секреторну відповідь ЛГ на секрецію ГнРГ. Інгібуючий ефект пролактину на секрецію ЛГ проявлявся лише у вузькому діапазоні. У високих концентраціях пролактин здатний у 3–4 рази збільшувати рівень ЛГ. Припускають, що ефекти пролактину в гонадотропних клітинах опосередковуються через дофамін [6], який у свою чергу виконує роль інгібітора секреції гонадотропінів [7]. Крім того, пролактин підвищує чутливість наднирників до адренкортикотропного гормону (АКТГ), що приводить до збільшення секреції кортизолу навіть за низьких показників АКТГ. Збільшення секреції АКТГ викликає підвищення рівня дегідроепіандростерону (ДГЕА) та ДГЕА-сульфату, кортизолу, альдостерону і катехоламінів [8].

Проведені нами попередні дослідження показали, що в жінок із ПКЯ високі концентрації марганцю та нікелю в сироватці крові [9]. В подальших дослідженнях ми виявили, що підвищення рівня пролактину в жінок із ПКЯ може бути пов'язане з експонуванням марганцем [10]. Виходячи з даних літератури, токсичні ефекти марганцю можуть бути обумовлені впливом на медіаторні системи мозку: дофамінергічну, γ -аміномасляна кислота (ГАМК)-ергічну та глутамінергічну [11]. На

нашу думку, вплив марганцю на медіаторні системи – це один із потенційних механізмів порушення секреції гонадотропінів.

Дані літератури свідчать про те, що токсичні ефекти марганцю пов'язані з дегенеративними змінами дофамінергічних нейронів. В основі цих процесів лежить марганець-індукована аутофагія (самопоглинання) за участю механізмів оксидативного стресу [12–14]. В результаті дегенеративних змін спостерігається зменшення секреції дофаміну. Детальніші дослідження з'ясували, що марганець знижує рівень дофаміну не в усіх випадках. Як було показано експериментально, при хронічному експонуванні марганцем спостерігається біфазна реакція дофаміну – на ранніх етапах експерименту його рівень підвищується, тривалі експонування викликає зменшення секреції дофаміну.

Зниження рівня дофаміну може бути пов'язано з аномальними процесами метаболізму, що мають зв'язок зі змінами ГАМК-ергічної та глутамінергічної системи. Дофамін відіграє велику роль в регуляції секреції гормонів гіпофіза, де він виконує роль активатора гальмівних механізмів регуляції гормонів. Зменшення його кількості викликає дисфункцію секреції гормонів. Особливо це проявляється в регуляції секреції пролактину. Саме тому при експонуванні марганцем спостерігається підвищення рівня пролактину. Також марганець може безпосередньо стимулювати секрецію гонадотропінів за рахунок експресії гену ГнРГ у преоптичній області [15].

На сьогоднішній день відсутні прямі докази впливу нікелю на гіпоталамо-гіпофізарну систему. Досить неоднозначною є оцінка ролі нікелю на секрецію пролактину. Існують дослідження, які свідчать про те, що нікель пригнічує секрецію соматотропного гормону і пролактину. Крім того, було показано, що нікель накопичується в гіпофізі та гіпоталамусі і заважає нормальній секреції пролактину, яка знижується під його впливом. В інших дослідженнях показано, що однократна ін'єкція хлориду нікелю суттєво підвищує рівень пролактину [16, 17].

На нашу думку, причина розбіжностей пов'язана з особливостями експонування. Одноразове введення великої дози нікелю викликає стресову реакцію. Як відомо, стрес підвищує

М.Г. ПРОДАНЧУК

д. мед. н., професор, член-кор.
НАМН України, директор ДП
«Науковий центр превентивної
токсикології, харчової та хімічної
безпеки ім. акад. Л.І. Медведя
МОЗ України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-9229-9761

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор,
член-кор. НАМН України,
заступник директора з наукової
роботи, зав. відділенням
ендокринної гінекології
ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової
НАМН України», зав. відділом
репродуктивного здоров'я ДНУ
«Центр інноваційних медичних
технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

С.В. ГУНЬКОВ

к. мед. н., провідний наук.
співробітник ДП «Науковий центр
превентивної токсикології,
харчової та хімічної безпеки
ім. акад. Л.І. Медведя
МОЗ України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-1921-7272

П.Г. ЖМІНЬКО

д. біол. н., керівник ДП «Науковий
центр превентивної токсикології,
харчової та хімічної безпеки
ім. акад. Л.І. Медведя МОЗ
України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7314-9947

С.І. РЕГЕДА

к. мед. н., ст. наук. співробітник
відділення ендокринної
гінекології ДУ «ПАГ ім. акад.
О.М. Лук'янової НАМН України»,
відділу репродуктивного здоров'я
ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4960-7175

Контакти:

Регада Світлана Іванівна
ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової
НАМН України», відділення
ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 272 10 72
email: regedas@gmail.com

рівень пролактину, а отже, хронічне експонування викликає порушення його секреції. Водночас це питання потребує подальших досліджень.

Нікель також здатний порушувати секрецію гонадотропінів. Нікель, мідь, цинк здатні утворювати комплекс із ГнРГ, який проявляє значно більший стимулюючий ефект по відношенню до секреції гонадотропінів, ніж природний ГнРГ [17]. Таким чином, у нас є всі підстави припустити, що підвищений рівень експонування марганцем і нікелем може викликати порушення секреції пролактину і гонадотропінів гіпофізом.

Мета дослідження: оцінити можливий вплив марганцю і нікелю на стан гонадотропної функції гіпофіза та секрецію пролактину.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводились на базі ДУ «Інститут педіатрії акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» та ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. акад. Л.І. Медведя МОЗ України». Для дослідження було вибрано 2 групи жінок репродуктивного віку: основна – 35 жінок із синдромом ПКЯ (у відповідності до критеріїв Роттердамського консенсусу) та контрольна – 38 здорових жінок. В обох групах методом полімеразної ланцюгової реакції були виключені статеві інфекції, обумовлені патогенними і умовно патогенними збудниками. Гормони визначали в сироватці крові імуноферментним методом. Визначення вмісту марганцю і нікелю в

сироватці крові проводили методом мас-спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою. Дослідження виконували в мас-спектрометрі Bruker MS 820 (Австралія) з використанням спеціального програмного забезпечення ICP-MS Expert за валідованою методикою МУК 4.1.1483-03.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на програмному забезпеченні Statistica 8.0. Для мікроелементів обчислювали показники медіани, 95-й перцентиль (95%) і середньоарифметичний показник (М). Рівень пролактину оцінювали за середньоарифметичним показником і стандартним відхиленням (SD). Для оцінки статистичної значущості отриманих даних (p) було застосовано U-критерій Манна-Уїтні і t-критерій Ст'юдента. Для проведення кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження свідчить, що в жінок із ПКЯ спостерігається збільшення рівнів вмісту марганцю та нікелю в сироватці крові (табл. 1). У них також виявлено підвищення концентрації пролактину та ЛГ (табл. 2).

Причини підвищення рівня пролактину при ПКЯ тривалий час обговорюються в літературі. Експериментальні дослідження показали, що марганець накопичується в структурах мозку. Крім того, він викликає дегенеративні зміни нейронів, які синтезують дофамін [18]. Останній, в свою чергу, бере участь у регуляції секреції пролактину та гонадотропінів за рахунок інгібування їхньої

секреції [19]. Ці дані свідчать про те, що підвищений рівень експонування марганцем порушує функцію медіаторних систем, у тому числі і дофамінергічної, що призводить до підвищення секреції пролактину.

Крім пролактину, в жінок із ПКЯ спостерігалось підвищення рівня ЛГ. Значення ФСГ в обох групах практично не відрізнялись. Ми також звернули увагу, що в жінок із ПКЯ спостерігаються суттєві відхилення показника середньоарифметичного відхилення порівняно з контролем. Це означає, що в умовах підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем, крім збільшення концентрації ЛГ, спостерігаються суттєві індивідуальні коливання секреції гонадотропінів і пролактину, що може свідчити про дисфункцію гіпофіза.

На нашу думку, причин виникнення дисфункції гіпофіза може бути декілька. Крім дофамінергічної системи, під впливом марганцю відбуваються зміни глутаматергічної та ГАМК-ергічної систем ЦНС. Ці медіаторні системи беруть участь у регуляції секреції гонадотропінів. Зокрема дофамін інгібує не лише секрецію пролактину, а й секрецію гонадотропінів, і зменшення його рівня може викликати підвищення їхньої концентрації. Крім того, аномальна секреція гормонів гіпофіза може бути пов'язана з патологічними процесами метаболізму, викликаними змінами ГАМК-ергічної та глутамінергічної систем. Глутамінова кислота (глутамат) належить до нейромедіаторних амінокислот, які активують нейрони, а ГАМК – до гальмівних медіаторів. Нормальна функція ЦНС обумовлена збалансованістю системи глутамін-глутамат-ГАМК. Експонування марганцем викликає порушення функції цих медіаторних систем [11, 20–22]. Саме з функціональним дисбалансом медіаторних систем мозку пов'язують порушення секреції гормонів гіпофіза [23].

Інший механізм виникнення дисфункції гіпофіза може бути пов'язаний із нейродегенеративними процесами медіаторних систем, викликаними токсичним впливом марганцю. Показано, що марганець-індуковані порушення нервової системи обумовлені окислювальним стресом і мітохондріальною дисфункцією [11, 18].

Таблиця 1. Вміст мікроелементів в сироватці крові учасниць дослідження (мг/л)

Метал	Контрольна група (n = 38)			Основна група (n = 35)			p
	Медіана	95%	М	Медіана	95%	М	
Марганець	0,0035	0,014	0,0056	0,009	0,14	0,0353	0,0093
Нікель	0,001	0,097	0,013	0,039	0,216	0,0522	0,00019

Таблиця 2. Рівень гормонів гіпофіза в сироватці крові учасниць дослідження (нг/мл)

Гормон	Контрольна група (n = 38)		Основна група (n = 35)		p
	М	SD	М	SD	
Пролактин	12,26	5,42	17,93	9,57	0,0024
ЛГ	6,11	1,41	10,81	4,87	0,0001
ФСГ	6,16	1,27	7,025	2,52	0,074

Крім медіаторної системи, на рівень гонадотропінів може впливати і пролактин. Як видно з табл. 2, в умовах підвищеного рівня експонування нікелем і марганцем у жінок із ПКЯ ми спостерігали збільшення концентрації пролактину. Встановлено, що при гіперпролактинемії має місце пригнічення пульсуючої секреції ГнРГ. Такі зміни призводять до зниження частоти імпульсів ЛГ, а також до блокування рецепторів ЛГ в яєчниках. Одночасно може спостерігатися пригнічення ФСГ-залежної оваріальної ароматази, що викликає зниження продукції естрогенів. Також порушуються процеси синтезу прогестерону в клітинах гранульози [24].

Наявні літературні дані дають підстави припустити існування прямого механізму впливу марганцю на стимуляцію секреції гонадотропінів. Експериментальні дослідження показали, що марганець може викликати експресію ГнРГ гена, що також можна розглядати як механізм стимуляції секреції ЛГ. Було показано, що введення марганцю в шлуночки мозку викликає дозозалежне підвищення секреції ЛГ гіпофізом. Ведення марганцю через шлунок також викликає підвищення гонадотропінів та передчасне статеве дозрівання [15].

Високий рівень експонування марганцем може призводити до порушення функції гіпофіза. На нашу думку, патогенетичні механізми токсичних ефектів марганцю пов'язані з дисфункцією нейромедіаторної системи, гіперпролактинемією, нейрорегенеративними процесами та викликані оксидативним стресом і мітохондріальною дисфункцією, а також безпосередньо експресією марганцем ГнРГ гена.

Виходячи з даних літератури, на функцію гіпофіза може впливати не лише марганець. Як видно з табл. 2, в жінок із ПКЯ спостерігається підвищена концентрація нікелю, який також може бути причетним до порушення функції гіпофіза. Це може бути пов'язано з кількома факторами. З одного боку, комплекс нікель-ГнРГ є високоактивним і може значно сильніше за природний ГнРГ стимулювати секрецію ЛГ та ФСГ [17]. Досить неоднозначними є і спостереження щодо впливу нікелю на показники пролактину [16]. Крім того, токсичні ефекти нікелю проявляються не тільки на рівні гіпофіза, але й в яєчниках. Експериментальні дослідження довели, що нікель проявляє в яєчниках генотоксичні властивості, які обумовлюють дегенеративні процеси гранульозних клітин, порушення процесів стероїдогенезу та апоптозу. Це супроводжується порушенням лімфо- та кровообігу в яєчниках, лейкоцитарною інфільтрацією і запальним процесом. Такі зміни також супроводжуються порушенням механізмів регуляції системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади і можуть бути причетними до виникнення дисфункції гіпофіза [25].

Для того щоб з'ясувати, який із зазначених механізмів домінує в порушенні функції гіпофіза в жінок із ПКЯ на фоні підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем, ми провели кореляційний аналіз між показниками мікроелементів та гормонами гіпофіза (табл. 3).

В результаті у контрольній групі ми не спостерігали кореляції між показниками мікроелементів і рівнем гормонів гіпофіза. Виявлені зміни не мали статистичного підтвердження.

В групі жінок із ПКЯ виявлена кореляція лише між показниками марганець-пролактин та марганець-ЛГ. В усіх інших випадках не виявлено залежності між рівнем мікроелементів та гонадотропінів.

Це дає нам право стверджувати, що підвищений рівень експонування марганцем викликає підвищення рівня пролактину і ЛГ у жінок із ПКЯ. Показники марганцю в сироватці крові не пов'язані з рівнем ФСГ. Рівень нікелю в сироватці крові не впливає на показники ЛГ та ФСГ.

Швидше за все, такі зміни обумовлені не тільки порушенням функції медіаторних систем. Певну роль може відігравати здатність марганцю безпосередньо впливати на синтез ліберинів. Крім того, підвищення рівня пролактину може викликати як зменшення, так і збільшення концентрації ЛГ. Такі зміни в сукупності з порушенням функції медіаторної системи сприяють виникненню дисфункції гіпофіза. Це проявляється як збільшенням середніх показників ЛГ в групі жінок із ПКЯ, так і більшим відхиленням рівня ЛГ та ФСГ від середніх значень в цій групі.

Ми також не виключаємо наявності опосередкованих ефектів, обумовлених дією марганцю або нікелю на секрецію гормонів гіпофіза – наприклад, порушень, пов'язаних із функцією наднирників, яєчників, оксидативним стресом або мітохондріальною дисфункцією тощо. Це питання потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

1. У жінок із ПКЯ виявлені підвищені рівні марганцю та нікелю в сироватці крові.
2. Підвищення показників пролактину та ЛГ у жінок із ПКЯ може бути пов'язано зі збільшеним рівнем експонування марганцем.
3. Підвищений рівень експонування нікелем не впливає на концентрацію гонадотропінів та пролактину в жінок із ПКЯ.

Таблиця 3. Показники кореляції між мікроелементами та гормонами гіпофіза учасниць дослідження

Показники	Контрольна група (n = 38)		Основна група (n = 35)	
	Коефіцієнт Спірмена	p	Коефіцієнт Спірмена	p
Марганець і пролактин	0,1536	0,3571	0,4137	0,0134
Нікель і пролактин	0,1525	0,3606	0,1369	0,4329
Марганець і ЛГ	-0,1715	0,3033	0,4961	0,0024
Нікель і ЛГ	0,0251	0,8812	0,0439	0,8019
Марганець іФСГ	-0,1769	0,2879	-0,1639	0,3469
Нікель і ФСГ	-0,0635	0,7047	0,7351	0,6747

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Oyola, M.G. "Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity," *Handa Stress* 20.5 (2017): 476–94. DOI: 10.1080/10253890.2017.1369523
2. Plant, T.M. "The hypothalamo-pituitary-gonadal axis." *J Endocrinol* 226.2 (2015): T41–T54. DOI: 10.1530/JOE-15-0113
3. Rosenfield, R.L., Ehrmann, D.A. "The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism." *Revisited Endocr Rev* 37.5 (2016): 467–520. DOI: 10.1210/er.2015-1104
4. 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* 21.11 (2015): 1291–300. DOI: 10.4158/EP15748.DSC
5. Witchel, S.F., Oberfield, S.E., Peña, A.S. "Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls." *J Endocr Soc* 3.8 (2019): 1545–73. DOI: 10.1210/ys.2019-00078
6. Tortorese, D.J. "Intra-pituitary Mechanisms Underlying the Control of Fertility: Key Players in Seasonal Breeding." *Domest Anim Endocrinol* 56 (Suppl) (2016): 191–203. DOI: 10.1016/j.domaniend.2016.01.002
7. Bryant, A.S., Greenwood, A.K., Juntti, S.A., et al. "Dopaminergic inhibition of gonadotropin-releasing hormone neurons in the cichlid fish *Astatotilapia burtoni*." *J Exp Biol* 219.24 (2016): 3861–5. DOI: 10.1242/jeb.147637
8. Levine, S., Muneyyirci-Delale, O. "Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach." *Obstet Gynecol Int* (2018): 9253083. DOI: 10.1155/2018/9253083
9. Гуньков, С.В. Дослідження балансу есенціальних макро- та мікроелементів у жінок з полікістозом яєчників/ С.В. Гуньков, Т.Ф. Татарчук, В.О. Вихор та ін. //

- Сучасні проблеми токсикології харчової та хімічної безпеки. — 2015. — Т. 72, № 4. — С. 51–53.
- Gunkov, S.V., Tatarchuk, T.F., Vykhov, V.O., et al. "Provision of the balance of essential macro- and microelements in women with polycystic ovary." *Modern problems of toxicology of food and chemically safe* 72.4 (2015): 51–3.
10. Гуньков, С.В. Влияние марганца и никеля на показатели пролактина у женщин с поликистозом яичников / С.В. Гуньков, Т.Ф. Татарчук, П.Г. Жиминько, С.И. Регада // *Georgian medical news*. — 2019. — Т. 289, № 4. — С. 21–25. Gunkov, S.V., Tatarchuk, T.F., Zhminko, P.G., Regeda, S.I. "The effect of manganese and nickel on prolactin in women with polycystic ovary." *Georgian medical news* 289.4 (2019): 21–5.
 11. Costa, L.G., Aschner, M.; Royal Society of Chemistry. *Manganese in Health and Disease*. Cambridge (2015): 632 p. DOI: 10.1039/9781782622383.
 12. Zhang, J., et al. "The role of autophagy dysregulation in manganese-induced dopaminergic neurodegeneration." *Neurotox Res* 24.4 (2013): 478–90. DOI: 10.1007/s12640-013-9392-5
 13. Chen, P., Totten, M., Zhang, Z. "Iron and manganese-related CNS toxicity: mechanisms, diagnosis and treatment." *Expert Rev Neurother* 19.3 (2019): 243–60. DOI: 10.1080/14737175.2019.1581608
 14. Aivazidis, S., Anderson, C.C., Roede, J.R. "Toxicant-mediated redox control of proteostasis in neurodegeneration." *Curr Opin Toxicol* 13 (2019): 22–34. DOI: 10.1016/j.cotox.2018.12.007
 15. Dees W.L., Hiney, J.K., Srivastava, V.K. "Influences of Manganese on Pubertal Development." *J Endocrinol* 235.1 (2017): R33–R42. DOI: 10.1530/JOE-17-0237
 16. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHA). Proposition 65. Evidence on the developmental and reproductive toxicity of Nickel and Nickel Compounds, July 2018. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch, OEHA, California Environmental Protection Agency. Available from: <https://oehha.ca.gov/media/downloads/cnr/nihid072718.pdf>.

17. Forgacs, Z., Massányi, P., Lukac, N., Somosy, Z. "Reproductive toxicology of nickel – review." *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 47.9 (2012): 1249–60. DOI: 10.1080/10934529.2012.672114
18. Kim, D.S., Jin, H., Anantharam, V., et al. "p73 gene in dopaminergic neurons is highly susceptible to manganese neurotoxicity." *Neurotoxicology* 59 (2017): 231–9.
19. Liu, X., Herbison, A.E. "Dopamine Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Excitability in Male and Female Mice." *Endocrinology* 154.1 (2013): 340–50. DOI: 10.1210/en.2012-1602
20. Lee, E., Karki, P., Johnson, J. Jr, et al. "Manganese Control of Glutamate Transporters' Gene Expression." *Adv Neurobiol* 16 (2017): 1–12. DOI: 10.1007/978-3-319-55769-4_1
21. Ma, R.E., Ward, E.J., Yeh C.L., et al. "Thalamic GABA levels and occupational manganese neurotoxicity: Association with exposure levels and brain MRI." *Neurotoxicology* 64 (2018): 30–42. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.08.013
22. Edmondson, D.A., Ma, R.E., Yeh, C.L., et al. "Reversibility of neuroimaging markers influenced by lifetime occupational manganese exposure." *Toxicol Sci* 172.1 (2019): 181–90. DOI: 10.1093/toxsci/kfz174
23. Chaudhari, N., Dawalbhakta, M., Nampoothiri, L. "GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile." *Reprod Biol Endocrinol* 16.1 (2018): 37. DOI: 10.1186/s12958-018-0354-x
24. Татарчук, Т.Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т.Ф. Татарчук, С.В. Гуньков, О.А. Ефименко // *Репродуктивная эндокринология*. — 2012. — № 1 (3). — С. 26–44. Tatarchuk, T.F., Gunkov, S.V., Yefimenko, O.A. "Modern approaches to the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia." *Reproductive endocrinology* 1.3 (2012): 26–44. DOI: 10.18370/2309-4117.2012.3.26-44
25. Kong, L., Tang, M., Zhang, T., et al. "Nickel nanoparticles exposure and reproductive toxicity in healthy adult rats." *Int J Mol Sci* 15.11 (2014): 21253–69. DOI: 10.3390/ijms15112125

ВПЛИВ ПІДВИЩЕНОГО РІВНЯ ЕКСПОНУВАННЯ МАРГАНЦЕМ ТА НИКЕЛЕМ НА ГОРМОНИ ГИПОФІЗА В ЖІНОК ІЗ ПОЛІКІСТОЗОМ ЯЄЧНИКІВ

М.Г. Проданчук, д. мед. н., професор, член-корр. НАМН України, директор ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. акад. Л.І. Медведя МОЗ України», м. Київ
Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-корр. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділом репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
С.В. Гуньков, к. мед. н., провідний наук. співробітник ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. акад. Л.І. Медведя МОЗ України», м. Київ
П.Г. Жиминько, д. біол. н., керівник ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. акад. Л.І. Медведя МОЗ України», м. Київ
С.І. Регада, к. мед. н., ст. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Мета роботи: оцінити можливий вплив марганцю та нікелю на стан гонадотропної функції гіпофіза і секрецію пролактину.

Матеріали та методи. Для дослідження було відібрано 2 групи жінок. Контрольну групу склали 38 жінок репродуктивного віку без патології репродуктивної системи. Основну групу склали 52 жінки, в яких було діагностовано полікістоз яєчників (ПКЯ) у відповідності до критеріїв Роттердамського консенсусу. В обох групах жінок методом мас-спектрометрії проводили визначення показників марганцю, нікелю в сироватці крові, фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів та пролактину в сироватці крові виконували імуноферментним методом. Для оцінки статистичної значущості отриманих даних (p) було застосовано U критерій Манна-Уїтні та t-критерій Ст'юдента. Для проведення кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Спірмена.

Результати. Проведені дослідження показали, що порівняно з контрольною групою в жінок із ПКЯ спостерігалися збільшені показники марганцю ($p = 0,0093$) та нікелю ($p = 0,00019$) в сироватці крові. Також у групі жінок із ПКЯ були підвищені показники пролактину ($p = 0,0024$) та ЛГ ($p = 0,0001$). Рівень ФСГ в обох групах жінок практично не відрізнявся ($p = 0,074$). В основній групі спостерігалися суттєві індивідуальні коливання секреції гонадотропнів та пролактину. На думку авторів дослідження, це може бути ознакою дисфункції гіпофіза. В групі жінок із ПКЯ виявлена кореляція лише між показниками марганець-пролактин і марганець-ЛГ. В інших випадках не виявлено залежності між рівнем мікроелементів та гормонів.

Висновки. У жінок із ПКЯ виявлена підвищена концентрація марганцю та нікелю в сироватці крові. Збільшення рівня пролактину та ЛГ у жінок із ПКЯ може бути пов'язане з підвищеним рівнем експонування марганцем. Експонування нікелем не впливає на показники гонадотропнів та пролактину в жінок із ПКЯ.

Ключові слова: марганець, нікель, полікістоз яєчників, гіпофіз, гонадотропіни.

ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ ЭКСПОНИРОВАНИЯ МАРГАНЦЕМ И НИКЕЛЕМ НА ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА У ЖЕНЩИН С ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ

Н.Г. Проданчук, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, директор ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев
Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, зам. директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», зав. отделом репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев
С.В. Гуньков, к. мед. н., ведущий науч. сотрудник ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев
П.Г. Жиминько, д. биол. н., руководитель ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев
С.И. Регада, к. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», отдела репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев

Цель работы: оценить возможное влияние марганца и никеля на состояние гонадотропной функции гипофиза и секрецию пролактина.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны 2 группы женщин. Контрольную группу составили 38 женщин репродуктивного возраста без патологии репродуктивной системы. Основную группу составили 52 женщины, у которых был диагностирован поликистоз яичников (ПКЯ) в соответствии с критериями Роттердамского консенсуса. У обеих групп женщин методом масс-спектрометрии проводили определение показателей марганца и никеля в сыворотке крови. Определены уровни лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и пролактина в сыворотке крови выполняли иммуноферментным методом. Для оценки статистической значимости полученных данных (p) был использован U-критерий Манна-Уитни и t-критерий Стюдента. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена.

Результаты. Проведенные исследования показали, что по сравнению с контрольной группой у женщин с ПКЯ наблюдались увеличенные показатели марганца ($p = 0,0093$) и никеля ($p = 0,00019$) в сыворотке крови. Также в группе женщин с ПКЯ были повышены показатели пролактина ($p = 0,0024$) и ЛГ ($p = 0,0001$). Уровень ФСГ в обеих группах женщин практически не отличался ($p = 0,074$). В основной группе наблюдались существенные индивидуальные колебания секреции гонадотропнинов и пролактина. По мнению авторов исследования, это может быть признаком дисфункции гипофиза.

В группе женщин с ПКЯ обнаружена корреляция только между показателями марганец-пролактин и марганец-ЛГ. В других случаях не обнаружено зависимости между уровнем микроэлементов и гормонов.

Выводы. У женщин с ПКЯ выявлена повышенная концентрация марганца и никеля в сыворотке крови. Увеличение уровня пролактина и ЛГ у женщин с ПКЯ может быть связано с повышенным уровнем экспонирования марганцем. Экспонирование никелем не влияет на показатели гонадотропинов и пролактина у женщин с ПКЯ.

Ключевые слова: марганец, никель, поликистоз яичников, гипофиз, гонадотропины.

IMPACT OF AN INCREASED EXPOSURE WITH MANGANESE AND NICKEL ON PITUITARY HORMONES IN WOMEN WITH OVARIAN POLYCYSTOSIS

M.G. Prodanchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, director of the SE "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the MoH of Ukraine", Kyiv
T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Department of Reproductive Health, SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv
S.V. Gunkov, PhD, leading researcher, SE "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the MoH of Ukraine", Kyiv
P.G. Zhminko, MD, head of SE "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the MoH of Ukraine", Kyiv
S.I. Regeda, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Department of Reproductive Health, SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv

Objective of the study: to evaluate the possible impact of manganese and nickel on the state of gonadotropin pituitary function and prolactin secretion.

Materials and methods. For the study 2 groups of women were selected. The control group consisted of 38 women of reproductive age without reproductive system pathology. The main group consisted of 52 women who were diagnosed with polycystic ovarian syndrome (PCOS) in accordance with the Rotterdam Consensus criteria. Mass spectrometry was used in both groups to determine the indicators of manganese and nickel in serum. Evaluation of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and prolactin in serum was performed by the enzyme immunoassay. To assess the statistical significance of data (p) we used the Mann-Whitney U-test and Student's t-test. Spearman's coefficient was used for correlation analysis.

Results. Studies have shown that women with PCOS compared with the control group showed increased manganese levels ($p = 0,0093$) and nickel levels ($p = 0,00019$) in serum. Prolactin ($p = 0,0024$) and LH levels ($p = 0,0001$) were increased in the group of women with PCOS too. FSH in both groups practically did not differ ($p = 0,074$). Significant individual fluctuations in the secretion of gonadotropins and prolactin were observed in the main group. In authors' opinion, this may be a sign of pituitary dysfunction. Only correlation between manganese-prolactin and manganese-LH levels was found in the group of women with PCOS. There was no relationship between level of trace elements and hormones in all other cases.

Conclusion. Increased levels of manganese and nickel in serum were found in women with PCOS. Elevated prolactin and LH levels in women with PCOS may be associated with increased manganese exposure. Nickel exposure does not affect gonadotropin and prolactin levels in women with PCOS.

Keywords: manganese, nickel, polycystic ovaries, pituitary gonadotropins.