

СТАН СИСТЕМИ ГІПОФІЗ-ГОНАДИ У ЖІНОК З ПОЛІКІСТОЗОМ ЯЄЧНИКІВ ПРИ ПІДВИЩЕНОМУ РІВНІ ЕКСПОНУВАННЯ МАРГАНЦЕМ І НІКЕЛЕМ

С.В. Гуньков, С.В. Бабич

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

РЕЗЮМЕ. *Вступ.* У попередніх наших дослідженнях були виявлені високі концентрації марганцю і нікелю в сироватці крові у жінок з полікістозом яєчників (ПКЯ).

Мета. *Мета* цього дослідження – вивчення стану гіпофізарно-гонадної системи у жінок з полікістозом яєчників в умовах підвищеного рівня експонування марганцем і нікелем.

Матеріали і методи. Дослідження проводились у двох групах жінок. Першу групу – контрольну становили здорові жінки репродуктивного віку. Друга група – жінки з ПКЯ. З дослідження були виключені жінки з патологією щитовидної залози, цукровим діабетом, пролактиномами та іншими ендокринними захворюваннями.

У сироватці крові методом ІФА в ранню фолікулярну фазу визначали лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), естрадіол. Всі дослідження виконувались зі згоди пацієнта з дотриманням етичних норм.

Статистична обробка проводилась з визначенням середньоарифметичних показників, медіан. Оцінка достовірності отриманих результатів здійснювалась за допомогою показників: критерію Шапіро-Уїлка, F-критерія Фішера, U-критерію Манна-Уїтні.

Результати. Дослідження показали, що у жінок з ПКЯ спостерігається підвищення показників ЛГ ($p=0,0073$). Показники ФСГ та естрадіолу статистично не відрізняються від контрольної групи. Лише в 23,33 % випадках співвідношення ЛГ/ФСГ перевищувало 2:1. У жінок з ПКЯ зафіксовано великий діапазон відхилення показників ЛГ, ФСГ, естрадіолу від значень медіани. Такі зміни можуть бути ознакою дисфункції системи гіпофіз-гонади. Обговорюються можливі механізми негативних ефектів марганцю та нікелю на систему гіпофіз-гонади.

Висновок. Одержані результати свідчать про порушення функції системи гіпофіз-гонади в умовах підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем. У жінок з ПКЯ спостерігаються ознаки дисфункції секреції гонадотропінів та естрадіолу. Використання показника ЛГ/ФСГ для діагностики ПКЯ є недоцільним.

Ключові слова: гіпофіз, яєчники, гормони, полікістоз яєчників, марганець, нікель.

Функція яєчників контролюється гіпоталамо-гіпофізарною системою за допомогою зворотного зв'язку. У нормі пульсативна секреція гонадотропін-релізінг гормону (ГН-РГ) забезпечує ритмічну секрецію лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Саме під їхнім впливом відбувається зростання та дозрівання фолікулів, овуляція та функціонування жовтого тіла. Зміна частоти секреції ГН-РГ впливає не тільки на кількість ЛГ та ФСГ, а й на співвідношення цих гормонів.

При полікістозі яєчників (ПКЯ) спостерігається гіперсекреція ГН-РГ та збільшення частоти імпульсної секреції ГН-РГ. Такі зміни супроводжуються підвищенням секреції ЛГ, порушенням співвідношення ЛГ/ФСГ. Щоправда, останнім часом переглядається ставлення до використання співвідношення ЛГ/ФСГ як діагностичного критерію ПКЯ. У жінок з ПКЯ має місце порушення функції яєчників. У нормі ЛГ стимулює секрецію естрогенів у

фолікулах розміром 9-10 мм. При ПКЯ під впливом ЛГ секреція естрогенів починається раніше, ще в антральних фолікулах розміром до 4 мм. А при розмірах фолікулів 6-8 мм показники естрадіолу наближаються до передовуляторних значень. Такі зміни пригнічують секрецію ФСГ і зупиняють подальший розвиток фолікулів. Але показники естрадіолу при ПКЯ практично не змінюються або мають невеликі відхилення [1].

Серед факторів, які можуть порушувати секрецію гонадотропінів, називають стрес, який викликає активізацію гіпоталамо-гіпофізарної системи і змінює секрецію ГН-РГ. Подібні ефекти можуть спричиняти екзогенні ендокринні дизраптори. Крім порушення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, ендокринні дизраптори порушують фолікулогенез та стероїдогенез в яєчниках.

Нашими дослідженнями було показано, що у жінок з ПКЯ спостерігаються зави-

шені показники марганцю та нікелю в сироватці крові [2].

ВООЗ віднесла марганець до ендокринних дизрапторів [3]. Нікель є відомим металоестрогеном, здатним порушувати функцію гіпофізу та яєчників [4].

Таким чином, у нас є підстави припускати, що марганець і нікель можуть бути причетними до виникнення ПКЯ. В попередніх дослідженнях ми з'ясували, що підвищений рівень експонування марганцем та нікелем супроводжується ознаками гормонального стресу [5]. Отже, у цьому дослідженні ми розглядаємо можливі патогенетичні наслідки підвищеного рівня експонування марганцем і нікелем на функцію системи гіпофіз-гонади у жінок з ПКЯ.

Метою цього дослідження було вивчення стану гіпофізарно-гонадної системи у жінок з полікістозом яєчників в умовах підвищеного рівня експонування марганцем і нікелем.

Матеріал і методи дослідження. Для проведення дослідження було виділено 2 групи жінок. Перша група – жінки з ПКЯ. До дослідження не були виключені пацієнтки, у яких діагностовано хворобу Кушинга, патологію щитовидної залози, пролактиному. Другу групу – контрольну – становили здорові жінки репродуктивного віку. В ранню фолікулярну фазу проводили дослідження гормонів у сироватці крові з використанням ІФА методик: ЛГ, ФСГ, естрадіол. У певних випадках було не доцільним або неможливим визначення всіх згаданих вище гормонів. З цієї причини кількість спостережень по певних гор-

монах може відрізнитись. Всі дослідження виконувались зі згоди пацієнток із дотриманням етичних норм.

Статистична обробка проводилась з 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. За даними Роттердамського консенсусу, майже 95 % осіб з ПКЯ мають підвищене співвідношення ЛГ/ФСГ. Вже тривалий час обговорюється питання діагностичного значення цього показника для постановки діагнозу ПКЯ. Але на останньому Європейському товаристві ендокринологів йшлося про недоцільність використання співвідношення ЛГ/ФСГ для діагностики ПКЯ.

Проведені нами дослідження показали, що у жінок з ПКЯ спостерігається збільшення показників ЛГ порівняно з контролем. Показники ФСГ в обох групах жінок відрізнялись не суттєво (див. таблицю).

Незважаючи на високі показники ЛГ, у жінок з ПКЯ співвідношення ЛГ/ФСГ у більшості випадків не перевищувало 1:2. Лише в 7 випадках (23,33 %) цей показник був вищим. Отже, наші результати підтверджують думку про недоцільність використання співвідношення ЛГ/ФСГ для діагностики ПКЯ.

Ми звернули увагу на те, що у жінок з ПКЯ, на відміну від контролю, мав місце

Таблиця

Показники ЛГ, ФСГ та естрадіолу в групі контролю та при полікістозі яєчників

| Назва гормону | Контроль | | | | Полікістоз яєчників | | | | p |
|-------------------|----------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|--------|
| | n | M | SD | Med. | n | M | SD | Med. | |
| ЛГ(мМО/мл) | 30 | 5,41 | 1,96 | 5,71 | 42 | 9,48 | 6,66 | 6,96 | 0,0073 |
| ФСГ(мМО/мл) | 30 | 6,15 | 1,65 | 6,00 | 42 | 6,95 | 2,89 | 6,4 | 0,5137 |
| Естрадіол (пг/мл) | 31 | 65,29 | 40,95 | 55,00 | 51 | 64,11 | 41,48 | 56,00 | 0,9574 |

p – U-критерій Манна-Уїтні

n – кількість спостережень

M – середньоарифметичний показник

SD – стандартне відхилення

Med. – медіана

великий діапазон відхилення показників ЛГ та ФСГ від значень медіани (див рис. 1 і 2). На нашу думку, такі зміни можуть бути

проявом дисфункції гіпоталамо-гіпофізарної системи у жінок з ПКЯ. Найвні літературні данні свідчать про те,

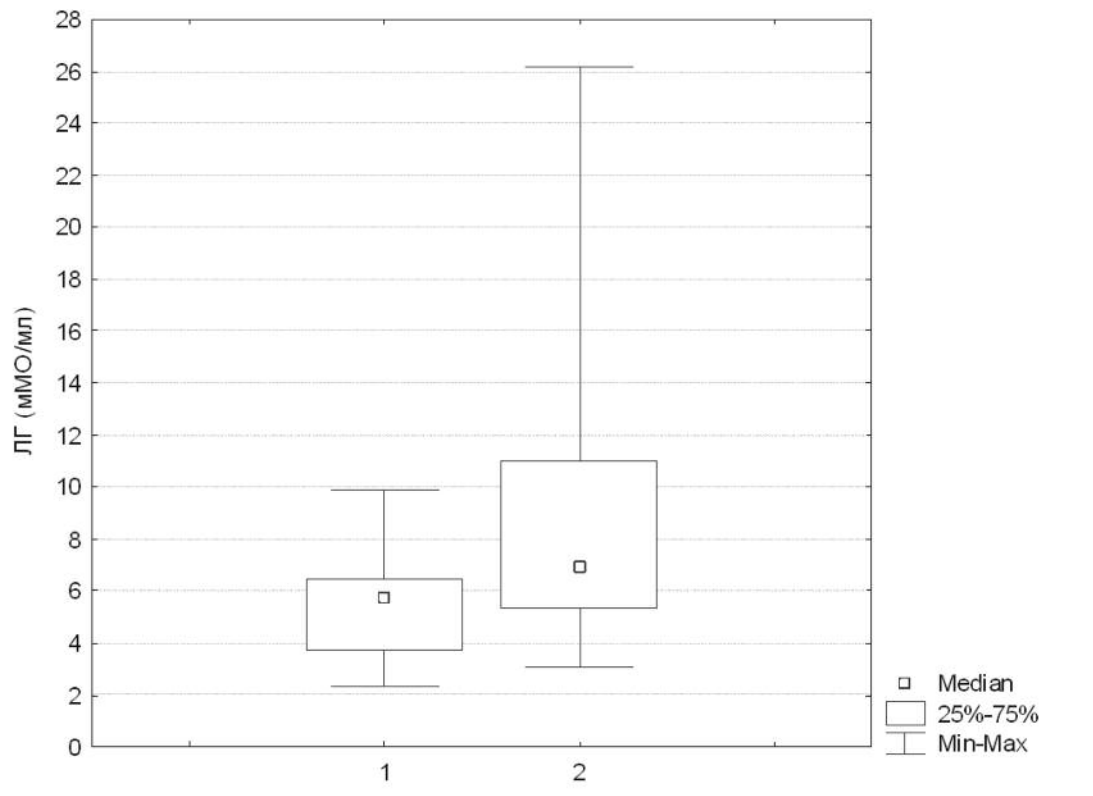


Рис. 1. Показники ЛГ у контрольній групі (1) та при полікістозі яєчників (2)

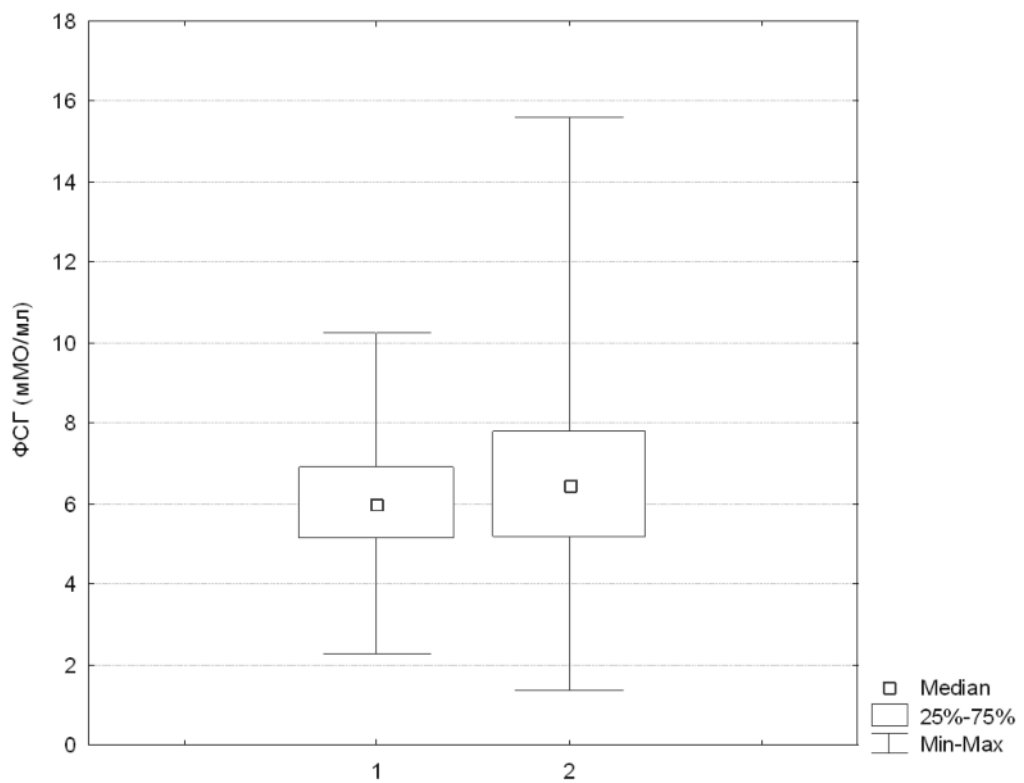


Рис. 2. Показники ФСГ у контрольній групі (1) та при полікістозі яєчників (2)

що експонування марганцем і нікелем можуть викликати порушення гонадотропної функції гіпофіза. Так, в експерименті було показано, що марганець викликає збільшення рівня гонадотропінів та естрадіолу [6]. Експонування нікелем також збільшує секрецію гонадотропінів, але зменшує показники естрадіолу [4]. Ці ефекти є дозозалежними. За низьких доз експонування відбувається збільшення секреції ЛГ, за більш високих доз підвищення ЛГ не спостерігається. Ефекти марганцю на гіпофіз опосередковуються через гіпоталамус, а не гіпофіз. Марганець акумулюється в преоптичній ділянці та медіобазальному гіпоталамусі. Показано, що при цьому відбувається блокада рецепторів ГН-РГ у гіпоталамусі та збільшення секреції ГН-РГ [7].

Ми не знайшли робіт, присвячених вивченню ефектів марганцю та нікелю на гонадотропну функцію гіпофіза у жінок. Але дані щодо чоловіків засвідчили: експонування низькими дозами марганцю супроводжується підвищенням рівня ЛГ [8]. Збільшення показників ЛГ та ФСГ зафіксовані у гальванщиків, експонованих нікелем [9].

Цілком логічним було б припущення, що підвищення рівня гонадотропінів викликає підвищення секреції естрадіолу. Крім того, в експерименті було показано, що марганець збільшує показники естрадіолу [6]. Але як видно з таблиці, в наших дослідженнях показники естрадіолу практично не відрізнялись в обох групах жінок.

Ми звернули увагу на те, що крім підвищення рівня ЛГ у жінок з ПКЯ, показники естрадіолу та гонадотропінів мали великі відхилення від медіани (рис. 3). Такі відхилення підтверджують наше припущення щодо дисфункції системи гіпофіз-гонади у жінок в умовах підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем. Як правило, дисфункція гіпофіза супроводжується порушеннями ритмічності секреції гонадотропінів. Саме ритмічність секреції гонадотропінів є необхідною умовою нормального фолікулогенезу і забезпечення організму потрібною кількістю естрадіолу.

Порушення фолікулогенезу у жінок з ПКЯ посилюється токсичними властивостями нікелю. Експериментально було показано, що нікель проявляє генотоксичні властивості в клітинах яєчників *in vitro*. Як наслідок, спостерігаються дегенератив-

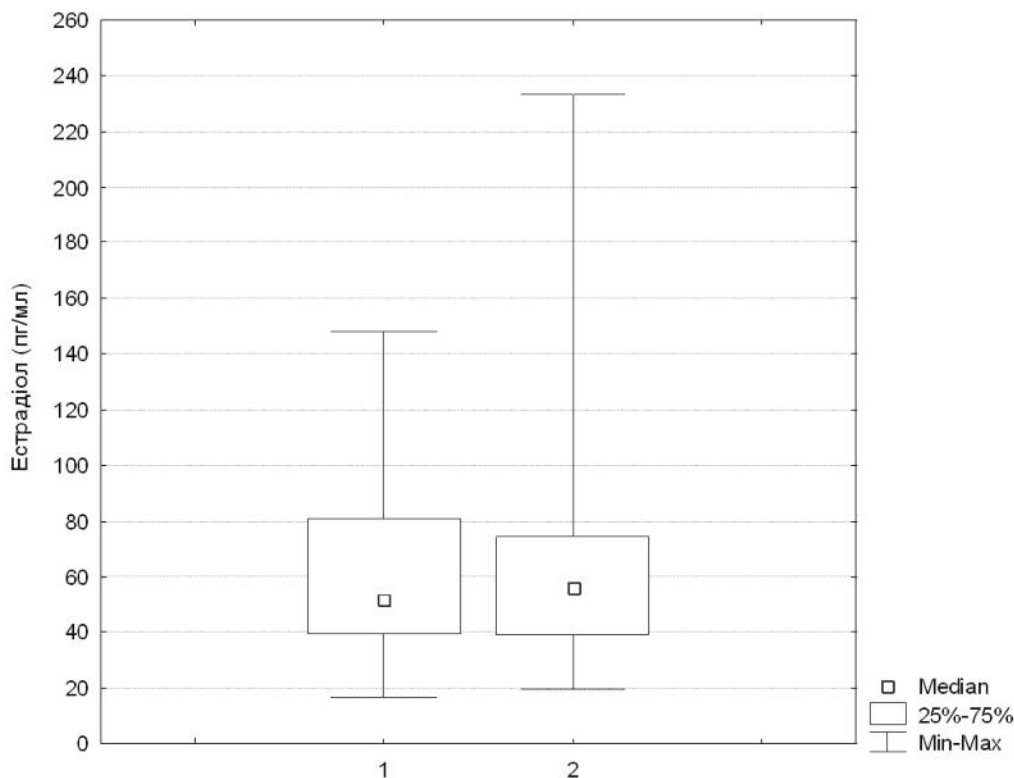


Рис. 3. Показники естрадіолу у контрольній групі (1) та при полікістозі

ні процеси гранульозних клітин, порушуються стероїдогенез та процеси апоптозу [10]. Експонування наночастками нікелю викликає зменшення показників естрадіолу в експонованих щурів, причому ефект є дозозалежним. Гістологічно було показано, що експонування наночастками нікелю викликає порушення лімфо- та кровообігу в яєчниках, лейкоцитарну інфільтрацію, запалення. На думку авторів, такі зміни здатні порушувати продукцію естрогенів яєчниками [4].

Фактично стимулюючий ефект марганцю на секрецію естрадіолу нівелюється дегенеративними процесами в яєчниках, викликаних нікелем. Можна припустити, що в результаті конкурентних ефектів марганцю та нікелю на секрецію естрадіолу, ми не спостерігали відмінностей у показниках контрольної та дослідної групи.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що підвищений рівень експонування марганцем і нікелем може бути причиною дисфункції гіпофізарно-оваріальної системи. Порушення функції

системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади у жінок з ПКЯ можуть бути пов'язані з прямим токсичним впливом на структури гіпоталамуса і яєчників. Крім того, підсилювати процеси дисфункції можуть прояви гормонального стресу, викликаного підвищеним рівнем експонування марганцем і нікелем. Як нами було показано раніше, у жінок з ПКЯ спостерігаються ознаки гормонального стресу, що проявляється підвищенням рівня наднирникових андрогенів, кортизолу, а також гіперпролактинемією [5].

Наші дослідження довели, що у жінок з ПКЯ має місце підвищення показників ЛГ. Показники ФСГ та естрадіолу не відрізняються від контрольної групи. Але на відміну від контрольної групи, у жінок з ПКЯ має місце великий діапазон відхилення показників ЛГ, ФСГ, естрадіолу від значень медіани. Такі зміни можуть бути ознакою дисфункції системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Згідно з нашими даними використання показника ЛГ/ФСГ для діагностики ПКЯ є недоцільним.

ЛІТЕРАТУРА

1. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology / G. Conway, D. Dewailly, E. Diamanti-Kandarakis [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – V.171, № 4. – P.1–29.
2. 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.
3. The State-of-the-Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012.WHO (World Health Organization) / A. Bergman, J.J. Heindel, S. Jobling [et al.] // UNEP: Geneva: UNEP/WHO. – 2013. – 260 p.
4. Nickel nanoparticles exposure and reproductive toxicity in healthy adult rats / L. Kong, M. Tang, T. Zhang [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – V.15, № 11. – P. 21253–21269.
5. Гуньков С. В. Гіперандрогенія при полікістозі яєчників, що пов'язана зі стресом, викликаним експонуванням марганцем і нікелем / С.В. Гуньков // Запорозький медичний журнал. – 2017. – № 4. – С.462–466.
6. Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health. –World Health Organization: Geneva, Switzerland. – 2012. – 83 p.
7. Costa L.G. Manganese in Health and Disease / L.G. Costa, M. Aschner // Royal Society of Chemistry, 2015 – 654 p.
8. Wang C. Effects of low level manganese exposure on the serum neuroendocrine hormones in the welders / C. Wang, J.P. Lu, Y.M. Jiang //Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. – 2011. – V.29, № 2. – P.94 – 97.
9. Beshir S. Hormonal Perturbations in Occupationally Exposed Nickel Workers / S. Beshir, K.S. Ibrahim, W. Shaheen, E.M. Shahy //Open Access Maced. J. Med. Sci. – 2016. – V.4, № 2. – P.307–3011.
10. Nickel-induced structural and functional alterations in porcine granulosa cells in vitro / J. Kročkovb, P. Massányi, A.V. Sirotkin [et al.] //Biol. Trace Elem. Res. - 2013. – V.154, № 2. – P.190 – 195.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ У ЖЕНЩИН С ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПОВЫШЕННОМ УРОВНЕ ЭКСПОНИРОВАНИЯ МАРГАНЦЕМ И НИКЕЛЕМ

С.В. Гуньков, С.В. Бабич

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Введение. В предыдущих наших исследованиях были обнаружены токсические концентрации марганца и никеля в сыворотке крови у женщин с поликистозом яичников (ПКЯ).

Цель. Целью настоящего исследования явилось изучение состояния гипофизарно-гонадной системы у женщин с поликистозом яичников в условиях повышенного уровня экспонирования марганцем и никелем.

Матеріали и методи. Исследования проводились в двух группах женщин. Первая группа – контрольная – здоровые женщины репродуктивного возраста. Вторая группа – женщины с ПКЯ. Из исследования были исключены женщины с патологией щитовидной железы, сахарным диабетом, пролактиномами и другими эндокринными заболеваниями.

В сыворотке крови методом ИФА в раннюю фолликулярную фазу определяли лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол. Все исследования выполнялись с согласия пациенток с соблюдением этических норм.

Статистическая обработка проводилась с определением среднеарифметических показателей, медиан. Оценка достоверности полученных результатов осуществлялась с помощью показателей: критерия Шапиро-Уилки, F-критерия Фишера, U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. Исследования показали, что у женщин с ПКЯ наблюдается повышение показателей ЛГ ($p = 0,0073$). Показатели ФСГ и эстрадиола статистически не отличаются от контрольной группы. Только в 23,33% случаях соотношение ЛГ/ФСГ превышало 2:1. У женщин с ПКЯ зафиксировано большой диапазон отклонения показателей ЛГ, ФСГ, эстрадиола от значений медианы. Такие изменения могут быть признаком дисфункции системы гипофиз-гонады. Обсуждаются возможные механизмы негативных эффектов марганца и никеля на систему гипофиз-гонады.

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении функции системы гипофиз-гонады в условиях повышенного уровня экспонирования марганцем и никелем. У женщин с ПКЯ наблюдаются признаки дисфункции секреции гонадотропинов и эстрадиола. Использование показателя ЛГ / ФСГ для диагностики ПКЯ нецелесообразно.

Ключевые слова: гипофиз, яичники, гормоны, поликистоз яичников, марганец, никель.

STATE OF HYPOPHYSIS-GONADE SYSTEM IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME DURING HIGH LEVEL OF EXPOSURE WITH MANGANESE AND NICKEL

S. Gunkov, S. Babich

I.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Introduction. The authors in previous studies have found a high level of exposure to manganese and nickel in women with polycystic ovary (PCOS).

Goal of research The purpose of conducted research was to assess the pituitary-gonadal system in women with polycystic ovary during high level of exposure with manganese and nickel

Material and methods. Studies were conducted for two groups of women. The first group - control consisted of healthy women of reproductive age. The second group consisted of women with PCOS. From study were excluded women with thyroid disease, diabetes, prolactinomas and other endocrine diseases.

Using ELISA, in the early follicular phase measured in serum luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol. All studies were performed with the consent of the patient and with compliance with ethical standards.

Statistical processing was carried out with the definition of arithmetic mean, median. The validity of the obtained results was evaluated using following indicators: Shapiro-Wilka test, Fisher's F-test, Mann-Whitney's U-test.

Results. Studies have shown that in women with PCOS there is an increase in LH ($p = 0.0073$). FSH and estradiol are not statistically different from the control group. Only in 23.33% of cases the ratio of LH/FSH breached the ratio of 2:1. In women with PCOS, a large range of deviation of LH, FSH, and estradiol values from median values was recorded. Such changes can indicate pituitary-gonad system dysfunction. Possible mechanisms of negative effects of manganese and nickel on the pituitary gonad system are still under discussion.

Conclusion. The obtained results indicate dysfunction of the pituitary gonad system during high level of exposure with manganese and Nickel. In women with PCOS there are signs of dysfunction of the secretion of gonadotropins and estradiol. The use of LH / FSH for PCOS diagnostics is inappropriate.

Key words: pituitary, ovary, hormones, polycystic ovary syndrome, manganese, nickel.

Надійшла до редакції 31.10.17