

УДК:577.118:577.175.3:618.11-006

ПІДВИЩЕНИЙ РІВЕНЬ ЕКСПОНУВАННЯ МАРГАНЦЕМ – ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПОЛІКІСТОЗУ ЯЄЧНИКІВ

С.В. Гуньков, кандидат мед.наук

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

РЕЗЮМЕ. Автором за методом ICP-MS проведено дослідження вмісту марганцю у сироватці крові у жінок з полікістозом яєчників (ПКЯ). З'ясовано, що у жінок з ПКЯ спостерігається підвищений рівень марганцю у сироватці крові. Відомо, що марганець викликає підвищений рівень пролактину. У другій серії досліджень вивчено показники пролактину у жінок з ПКЯ. Результати показали, що у 21,5% випадка при ПКЯ спостерігається гіперпролактинемія. Серед жінок з ПКЯ, але без гіперпролактинемії рівень пролактину перевищував показник контролю. Автори дійшли висновку: підвищений рівень експонування марганцем викликає збільшення рівня пролактину і може бути віднесений до факторів ризику виникнення ПКЯ.

Ключові слова: марганець, полікістоз яєчників.

Загальновідомо, що полікістоз яєчників відноситься до мультифакторних захворювань. Серед екологічних факторів частіше за все називають біфеніли [1]. На жаль, існують лише окремі роботи, які свідчать про причетність мікроелементів до виникнення полікістозу яєчників (ПКЯ) і нерідко вони мають суперечливий характер. Наприклад, вважається, що дефіцит марганцю викликає виникнення полікістозу яєчників [2, 3]. У той же час відомо, що підвищений рівень експонування марганцем спричиняє нейротоксичні ефекти, серед яких – підвищення рівня пролактину. Саме тому пролактин пропонується використовувати як клінічний маркер підвищеного рівня експонування марганцем.

До сьогоднішнього дня залишається відкритим питання ролі пролактину щодо виникнення полікістозу яєчників. Загальновизнано, що гіперпролактинемія відноситься до факторів, які викликають ПКЯ. Але сам факт підвищення рівня пролактину (вище визначених референтних значень) далеко не завжди викликає порушення функції репродуктивної системи. В той же час немає чіткої відповіді на питання причетності пролактину до виникнення полікістозу у жінок без гіперпролактинемії [4].

Метою нашого дослідження було вивчення вмісту марганцю та пролактину в сироватці крові у жінок в нормі та при полікістозі яєчників.

Матеріал і методи. Було проведено 2 серії досліджень. У першій частині досліджень визначали вміст марганцю в сироватці крові в контрольній групі (38 жінок) та у жінок з ПКЯ (52 жінки). Вибір другої групи проводився у відповідності до критеріїв Роттердамського консенсусу (5). Визначення вмісту марганцю в сироватці крові проводили методом мас-спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою Bruker MS 820 (Австралія) з використанням спеціального програмного забезпечення ICP-

MS Expert, на базі акредитованої лабораторії Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя МОЗ України за валідованою методикою МУК 4.1.1483-03.

У другій частині досліджень проводили визначення рівня пролактину.

Перша група – контрольна (40 жінок), до якої входили здорові жінки репродуктивного віку. Друга група – це жінки з полікістозом яєчників (42 жінки). Оскільки гіперпролактинемія часто супроводжує полікістоз яєчників, ми вирішили визначити фоновий рівень пролактину у жінок з полікістозом яєчників. Саме тому третю групу становили жінки з ПКЯ і нормальним рівнем пролактину (33 жінки). Дослідження пролактину проводили у жінок з дотриманням існуючих на сьогоднішній день правил підготовки. Гіперпролактинемію визначали у відповідності до загальноприйнятих критеріїв (6). Визначення пролактину проводили хемілюмінесцентним методом на аналізаторі Access (Beckman Coulter). Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на програмному забезпеченні Statistika 6,0. Проводився розрахунок медіани, 95-го перцентилю та середньоарифметичного показника (M). Для оцінки статистичної значимості отриманих результатів (P) було застосовано критерії Манна–Уїтні, Колмогорова–Смірнова, t-Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. Існує невелика кількість робіт, присвячених вивченню ролі марганцю в патогенезі виникнення ПКЯ. Результати носять суперечливий характер. В одних роботах показано зниження рівня марганцю при ПКЯ [3], в інших – зниження рівня марганцю спостерігали тільки у жінок з резистентністю до інсуліну [7].

Як видно з табл. 1, у наших дослідженнях у жінок з ПКЯ рівень Mn у сироватці крові суттєво перевищує показники контрольної групи, що, на перший погляд, повністю суперечить дослідженням інших авторів.

Таблиця 1

Вміст марганцю в сироватці та цільній крові (мг/л)

Група	Медіана	95 %	М	Р
Контроль (сироватка)	0,0035	0,014	0,0056	0,0012
ПКЯ (сироватка)	0,0095	0,13	0,035	

Отримані нами результати показали, що в контрольній групі медіана знаходилась на рівні 0,0035 мг/л, а при ПКЯ – 0,0095 мг/л. Показники 95-перцентилу були значно вищими – 0,014 мг/л, та 0,13 мг/л відповідно.

Для того, щоб з'ясувати ситуацію, ми порівняли одержані результати з показниками рівня марганцю в сироватці крові з популяційними показниками інших країн. Агентство токсичних речовин і реєстрації захворювань США вважає нормальними показники марганцю в сироватці крові в межах 0,0004 – 0,0008 мг/л [8]. На думку Burtis et al. [9], діапазон нормальних концентрацій марганцю в сироватці дещо більший і знаходиться в межах 0,0005 – 0,0013 мг/л. Автори зазначають, що перевищення показників сироватки понад за 0,0054 мг/л свідчить про підвищений рівень експонування.

Таким чином, стає зрозумілим, що рівень експонування марганцем жінок контрольної групи значно вищий за загальноприйнятні показники інших країн. Більше того, високий показник 95-перцентилу (0,014 мг/л) свідчить про наявність у популяції осіб з високим рівнем експонування. Фактично ми маємо визнати, що в популяції, яку ми вибрали для дослідження, спостерігається високий рівень експонування населення марганцем, що принципово відрізняє наше дослідження від аналогічних, проведених в інших країнах.

Як відомо, експонування марганцем викликає низку порушень функціонування центральної нервової системи, в тому числі й нейроендокринних порушень. Встановлено, що марганець впливає на тубероінфундибулярну дофамінергічну систему, яка регулює секрецію дофаміну [8]. В свою чергу дофамін регулює секрецію пролактину [6]. Саме тому визначення рівня пролактину розглядається в якості клінічного маркера підвищеного рівня експонування [8].

Загальновідомо, що гіперпролактинемія відноситься до факторів, які викликають ПКЯ. Саме тому визначення рівня пролактину рекомендовано жінкам з ПКЯ. У той же час сам факт підвищення рівня пролактину (вище визначених референтних значень) далеко не завжди викликає порушення функції репродуктивної системи. Залишається відкритим і питання причетності пролактину до виникнення полікістозу у жінок з нормальними рівнями пролактину [10].

Саме тому наступним етапом досліджень було визначення рівня пролактину. Дослідження рівня ПРЛ показали (табл. 2), що у жінок контрольної групи медіана ПРЛ знаходилась на рівні 11,4 нг/мл. Цілком очікуваним було суттєве збільшення рівня пролактину у жінок другої групи, куди увійшли жінки як з нормальним рівнем пролактину, так і з гіперпролактинемією.

У II групі показники медіани знаходились на рівні 16,29 нг/мл, а показник 95-перцентилу знаходився на рівні 33,8 нг/мл і суттєво перевищував допустимі показники норми. У 9-и випадках (21,5 %) у жінок спостерігалась гіперпролактинемія. Для того, щоб з'ясувати фоновий рівень пролактину у жінок з ПКЯ за відсутності гіперпролактинемії, ми виділили окрему групу (група III).

Як показали наші дослідження, у жінок III групи теж спостерігалось підвищення рівня ПРЛ порівняно з контролем (медіана 13,87 нг/мл). Достовірність відмінностей була статистично підтверджена. Показник 95-перцентилу знаходився на рівні 24,4 нг/мл. Таким чином, нами було виявлено підвищення пролактинового фону у жінок з ПКЯ. Швидше за все саме підвищений фоновий рівень пролактину в сукупності з іншими факторами (запальними процесами, гіперандрогенією тощо) викликає порушення репродуктивної функції організму.

Таблиця 2

Результати дослідження рівня пролактину в сироватці крові (нг/мл)

Група	№	Медіана	95 %	М	Р
I (контроль)	40	11,4	20,01	11,65	
II (ПКЯ)	42	16,29	33,8	19,89	0,0008
III (ПКЯ без гіперпролактинемії)	33	13,87	24,4	15,8	0,046

У зв'язку з цим нам представляється цілком обґрунтованим призначення інгібіторів секреції пролактину (на основі фітопрепаратів) жінкам з ПКЯ. За наявності гіперпролактинемії у жінок з ПКЯ доцільне призначення допамінергічних препаратів [11].

Таким чином, одержані нами результати дають підстави стверджувати, що в Україні, принаймні частина населення зазнає, підвищеного рівня експонування марганцем. У свою чергу, під впливом марганцю відбувається підвищення фоновому рівня пролактину, який може виступати як в ролі кофактора, а в разі гіперпролактинемії – як самостійного фактора виникнення полікістозу яєчників.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що не тільки дефіцит, але й підви-

щений рівень експонування марганцем можна віднести до факторів ризику виникнення ПКЯ.

Висновки

1. Підвищений рівень експонування марганцем можна віднести до факторів ризику виникнення ПКЯ.

2. Експонування марганцем супроводжується підвищенням фоновому рівня пролактину у жінок з ПКЯ.

3. Призначення допамінергічних препаратів на основі рослин є патогенетично обумовленим, навіть при відсутності гіперпролактинемії.

ЛИТЕРАТУРА

1. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012, United Nations Environmental Programme and the World Health Organisation, 2013.
2. Altered trace mineral milieu might play an aetiological role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome / P. Chakraborty, S. Ghosh, S.K. Goswami [et al.] // Biol. Trace. Elem. Res. – 2013. – Vol.152, № 1. – P. 9–15.
3. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome / Z. Kurdoglu, M. Kurdoglu, H. Demir [et al.] // Hum. Exp. Toxicol. – 2012. – № 31, Vol.5. – P. 452–456.
4. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCOS) / K. Szosland, P. Pawlowicz, A. Lewiński // Neuro Endocrinol Lett. – 2015–№36(1). – P.53–8.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm healthrisks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19. – P. 41–47.
6. Татарчук Т.Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т.Ф. Татарчук, С.В. Гуньков, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – №1. – С. 26–44.
7. Altered trace mineral milieu might play an aetiological role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome / P. Chakraborty, S. Ghosh, S.K. Goswami [et al.] // Biol. Trace. Elem. Res. – 2013. – Vol.152, № 1. – P. 9–15.
8. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2012. Toxicological Profile for Manganese. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. September, 2012.
9. Tietz fundamentals of clinical chemistry / C.A. Burtis, E.R. Ashwood, D.E. Bruns [et al.] // 6th ed. St. Louis, Missouri. – Saunders Elsevier. – 2008. – 976 p.
10. Szosland K. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCOS) / K. Szosland, P. Pawlowicz, A. Lewiński // Neuro Endocrinol. Lett. – 2015. – Vol.36, № 1. – P. 53–58.
11. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline / S. Melmed, F.F. Casanueva, A.R. Hoffman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 273–288.

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЭКСПОНИРОВАНИЯ МАРГАНЦЕМ – КАК ФАКТОР РИСКА ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ

С.В. Гуньков

РЕЗЮМЕ. Авторами методом ICP-MS проведено исследование содержания марганца в сыворотке крови у женщин с поликистозом яичников (ПКЯ). Обнаружено, что у женщин с ПКЯ наблюдается повышенный уровень марганца в сыворотке крови. Известно, что марганец вызывает повышение уровня пролактина. Во второй серии исследований проведено изучение показателей пролактина у женщин с ПКЯ. Результаты показали, что в 21,5% случаев при ПКЯ наблюдается гиперпролактинемия. Среди женщин с ПКЯ, но без гиперпролактинемии уровень пролактина превышал показатели контроля.

Авторы приходят к выводу, что повышенный уровень экспонирования марганцем, вызывает повышение уровня пролактина и может быть отнесенным к факторам риска возникновения ПКЯ.

Ключевые слова: марганец, поликистоз яичников.

INCREASED LEVEL OF MANGANESE EXPOSURE – AS A RISK FACTOR OF DEVELOPMENT OVARY POLYCYSTIC SYNDROME

S. Gunkov

SUMMARY. The manganese content in the blood of women suffering from ovary polycystic disease has been studied, using the ICP-MS method. Women with PCOS showed increased manganese level in blood serum.

In the second series of studies, prolactin levels in women with PCOS were investigated. The results showed that in 21.5% of cases in women with PCOS showed hyperprolactinemia. Among women with PCOS, but without hyperprolactinemia, prolactin levels exceeded control indices.

The authors conclude, that the increased levels of manganese exposure, causes an increase in prolactin levels and can be referred as a risk factor of PCOS.

Key words: manganese, ovary polycystic.

Надійшла до редакції 25.01.2016 р.