HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 46

DOI: 10.33273/2663-9726-2024-60-1-46-57
УДК: 618.11:616-084

С.В. Гуньков[1], Н.В. Косей[2], С.І. Регеда[2]

[1]Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна
[2]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ В УМОВАХ ПІДВИЩЕНОГО РІВНЯ ЕКСПОНУВАННЯ НІКЕЛЕМ

Резюме. *Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) відноситься до ендокринопатій жінок репродуктивного віку. Причиною цих порушень можуть бути як ендогенні (ендокринні порушення, хронічні інфекції, стрес тощо), так і екзогенні фактори (екологічні, паління тощо).*

Мета. *Визначення показників нікелю в сироватці крові у жінок з синдромом полікістозних яєчників та дослідження механізмів, які лежать в основі токсичного впливу нікелю на репродуктивну систему. Вивчення потенційних джерел експонування нікелем та розробка рекомендацій з профілактики та лікування СПКЯ, викликаних підвищеним рівнем експонування нікелем.*

Матеріали та методи. *Дослідження проводились на базах ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Для дослідження було відібрано 52 жінки, у яких було діагностовано СПКЯ. Контрольна група складалась з 38 жінок репродуктивного віку без патології репродуктивної системи. Визначення показників нікелю в сироватці крові у жінок з СПКЯ проводилося за допомогою мас-спектрометра з індуктивно зв'язаною плазмою Bruker MS 820 (Австралія) з використанням спеціального програмного забезпечення ICP-MS Expert. Вивчення показників забруднення навколишнього середовища нікелем проводилось шляхом обробки даних, опублікованих у відкритих джерелах інформації.*

Результати. *У жінок із СПКЯ виявлено підвищені показники нікелю у сироватці крові (медіана – 0,036 мг/л, 95-процентиль – 0,194 мг/л), що суттєво перевищувало показники контрольної групи (медіана – 0,001 мг/л, 95-процентиль – 0,097 мг/л, p=0,0012). Вивчення можливих джерел експонування показало, що підвищений рівень нікелю виявлений в питній воді з поверхневих джерел водопостачання. Також виявлено забруднення поверхневих вод та ґрунтів, які використовуються в сільському господарстві.*

Авторами запропоновано комплекс заходів для профілактики та лікування ускладнень, які виникли внаслідок експонування нікелем.

Висновки. *Експонування нікелем відбувається в основному аліментарним та інгаляційним шляхом. При експонуванні нікелем спостерігається порушення функції ендокринної системі, активація запальних процесів та окислювального стресу. У жінок зі СПКЯ в умовах підвищеного рівня експонування нікелем необхідно проводити комплекс заходів, спрямованих на зменшення рівня експонування, прискорення екскреції нікелю та лікування ускладнень, що виникли.*

Ключові слова: *синдром полікістозних яєчників, нікель, експонування, принципи профілактики та лікування.*

S. Gunkov[1], N. Kosey[2], S. Regeda[2]

[1]L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine
[2] Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN THE CONDITIONS OF INCREASED LEVEL OF NICKEL EXPOSURE

Abstract. *Polycystic ovary syndrome (PCOS) refers to endocrinopathies that women of reproductive age could have. These disorders can be caused by both endogenous (endocrine disorders, chronic infections, stress, etc.) and exogenous factors (environmental, smoking, etc.).*

Aim. *Determination of serum nickel values in women with polycystic ovary syndrome and investigation of the mechanisms underlying the toxic effects of nickel on the reproductive system. Explore potential sources of nickel exposure and develop rec-*

HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 47

ommendations for the prevention and treatment of PCOS caused by increased levels of nickel exposure.
Materials and Methods. *The research was conducted on the bases of State Institution "O.M. Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine" 52 women who were diagnosed with PCOS were selected for the study. The control group consisted of 38 women of reproductive age without reproductive system pathology. Determination of serum nickel values in women with PCOS was performed using a Bruker MS 820 inductively coupled plasma mass spectrometer (Australia) using special ICP-MS Expert software. The study of indicators of environmental pollution with nickel was carried out by processing data published in open sources of information.*
Results. *Women with PCOS showed elevated serum nickel values (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 exposure possible sources showed that elevated levels of nickel were found in drinking water from surface water sources. Contamination of surface waters and soils used in agriculture was also detected.*
The authors propose a set of measures for the prevention and treatment of complications caused by nickel exposure.
Conclusions. *Nickel exposure occurs mainly by alimentary and inhalation. When exposed to nickel, there is a violation of the function of the endocrine system, activation of inflammatory processes and oxidative stress. In women with PCOS with an increased level of nickel exposure, it is necessary to carry out a set of measures aimed at reducing the level of exposure, accelerating nickel excretion and treating complications that have occurred.*
Keywords: *polycystic ovary syndrome, nickel, exposure, principles of prevention and treatment.*

Вступ. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) відноситься до ендокринопатій та є найпоширенішою причиною ановуляторного безпліддя жінок репродуктивного віку [1]. За даними окремих авторів частота цього захворювання коливається в межах 8-13 % серед жінок репродуктивного віку. Але залежно від популяції, за даними різних авторів, ці показники можуть змінюватись. Приблизно 75 % жінок з СПКЯ страждають на неплідддя, що робить СПКЯ найпоширенішою причиною ановуляторного безпліддя [1].

Встановлення діагнозу СПКЯ базується на критеріях Роттердамського консенсусу, обов'язковим критерієм якого є оліго-/ановуляція та/або наявність гіперандрогенії (клінічної та/або біохімічної), а також мультифолікулярна структура яєчників, оліго- або ановуляція.

СПКЯ – це поліетіологічне захворювання, підґрунтя якого — генетичні фактори, порушення функції ендокринних залоз, явища зовнішнього середовища, психосоціальний стан, особливості харчування, стиль життя тощо [1].

Патогенез СПКЯ пов'язаний з порушеннями процесів регуляції в системі гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Їхньою причиною можуть бути як ендогенні (ендокринні порушення, хронічні інфекції, стрес тощо), так і екзогенні фактори (екологічні, паління тощо). Подібні зміни супроводжуються негативними змінами функції нейромедіаторних систем.

В останні роки велику роль приділяють вивченню ролі хронічного запального процесу та оксидативного стресу в патогенезі СПКЯ. У жінок, які страждають на СПКЯ, виявлено підвищені маркери перекисного окислення ліпідів, підвищений рівень С-реактивного білка, запальних цитокінів, високі концентрації лімфоцитів і моноцитів у крові [2, 3].

Встановлено, що нікель викликає порушення мікробіоти в організмі [4]. Останні дослідження показали, що це можна віднести як до самостійного фактора, так і ко-фактора в патогенезі виникнення СПКЯ.

Introduction. Polycystic ovary syndrome (PCOS) refers to endocrinopathies and is the most common cause of anovulatory infertility in women of reproductive age [1]. According to some authors, the incidence of this disease ranges from 8-13% among women of reproductive age. But depending on the population, according to different authors, these indicators may vary. Approximately 75% of women with PCOS suffer from infertility, making PCOS the most common cause of anovulatory infertility [1].

The diagnosis of PCOS is based on the criteria of the Rotterdam consensus, the mandatory criterion of which is Oligo-/anovulation and/or the presence of hyperandrogenism (clinical and/or biochemical) and the multifollicular structure of the ovaries, oligo – or anovulation.

PCOS refers to polyetiological diseases. The main etiological factors of PCOS occurrence include genetic factors, endocrine gland disorders, environmental factors, psychosocial factors, nutritional characteristics, lifestyle, etc. [1].

The pathogenesis of PCOS is associated with a violation of regulatory processes in the hypothalamus-pituitary-gonadal system. These disorders can be caused by both endogenous (endocrine disorders, chronic infections, stress, etc.) and exogenous factors (environmental, smoking, etc.). Such changes are accompanied by a violation of the function of neurotransmitter systems.

In recent years, much attention has been paid to the study of the role of chronic inflammatory process and oxidative stress in the pathogenesis of PCOS. Elevated markers of lipid peroxidation, elevated levels of C-reactive protein, inflammatory cytokines, and high concentrations of lymphocytes and monocytes in the blood were found in women suffering from PCOS [2, 3].

HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 48

ВООЗ визнала, що джерелом експонування нікелем можуть бути забруднені продукти харчування, питна вода, повітря, трансдермальний контакт тощо. Тютюнокуріння також віднесено до потужних джерел експонування органічними та неорганічними речовинами, в тому числі й нікелем [5].

У сучасних підходах до лікування СПКЯ дуже багато уваги приділяється дотриманню здорового способу життя (правильне харчування, дозовані фізичні навантаження, нормалізація ваги тіла, відмова від шкідливих звичок куріння, вживання алкоголю тощо) [1, 5] та застосуванню негормональних препаратів, дія яких спрямована на окремі патогенетичні ланки.

Мета. Визначення показників нікелю в сироватці крові у жінок з синдромом полікістозних яєчників та дослідження механізмів, що лежать в основі токсичного впливу нікелю на репродуктивну систему. Вивчення потенційних джерел експонування нікелем та розробка рекомендацій з профілактики та лікування СПКЯ, викликаних підвищеним рівнем експонування нікелем.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь дві групи жінок. 38 жінок репродуктивного віку без патології репродуктивної системи – контрольна група.

До основної групи було відібрано 52 жінки, у яких діагностовано СПКЯ за критеріями Роттердамського консенсусу. За допомогою ультразвукової діагностики проводили підрахунок кількості та розміри фолікулів (не менше 12 антральних фолікулів та відсутність домінантних), оцінювали овуляторну функцію. Крім того, проводилось обстеження для виявлення гіперандрогенії (клінічної та/або біохімічної) на клінічних базах ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ).

Визначення концентрації нікелю у сироватці крові проведено за допомогою мас-спектрометра з індуктивно зв'язаною плазмою Bruker MS 820 (Австралія) з використанням спеціального програмного забезпечення ICP-MS Expert.

При статистичній обробці результатів визначали показники медіани та 95-го процентилю. Статистичну обробку здійснювали з використанням програмного забезпечення Statistika 8.0.

Оцінювали показники забруднення довкілля в Києві шляхом вивчення інформації, опублікованої в наукових виданнях, а також з офіційних джерел.

Результати. Проведені нами дослідження зафіксували, що у жінок з СПКЯ показники нікелю в сироватці крові значно вищі порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Згідно з даними ВООЗ, референтні концентрації нікелю в сироватці становлять 0,00014-0,00065 мг/л [6]. Якщо цей показник вище 1,1 мкг/л (0,0011 мг/л), ВООЗ рекомендує відносити його до підвищеного рівня експонування. Токсичною вважається концентрація нікелю в сироватці крові – 0,005 мг/л. Як бачимо з табл. 1, медіана показників нікелю в сиро-

Aim of the study is to determine the parameters of nickel in the blood serum of women with polycystic ovary syndrome and to study the mechanisms underlying the toxic effects of nickel on the reproductive system. Explore potential sources of nickel exposure and develop recommendations for the prevention and treatment of PCOS caused by increased levels of nickel exposure.

Materials and Methods. The study involved two groups of women. Women of reproductive age without pathology of the reproductive system were presented in a control group consisting of 38 patients.

52 women diagnosed with PCOS were selected for the main group.

The Rotterdam consensus criteria were used to diagnose PCOS. Using ultrasound diagnostics, the number and size of follicles were counted (at least 12 antral follicles and no dominant follicles) and ovulatory function was evaluated. In addition, an examination was performed to detect hyperandrogenism (clinical and/or biochemical). The examinations were conducted at the clinical bases of the State Institution "O.M. Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine" (Kyiv).

Determination of serum nickel concentration was performed using a Bruker MS 820 inductively coupled plasma mass spectrometer (Australia) using special ICP-MS Expert software.

During statistical processing of the results, indicators of the median and 95th percentile were determined. Statistical processing was performed using Statistika 8.0 software.

Assessment of environmental pollution indicators in Kyiv was carried out by studying information published in scientific publications and from official sources.

Results. Our studies have shown that women with PCOS have significantly higher serum nickel values compared to the control group (Tab. 1).

According to WHO data, the reference concentrations of nickel in serum are 0.00014 – 0.00065 mg/l [6]. Serum nickel concentrations above 1.1 mcg/L (0.0011 mg/L) are recommended by WHO (World Health Organization) to be classified as elevated exposure levels. Toxic is the concentration of nickel in the blood serum – 0.005 mg/l. As can be seen in Table1, the median serum nickel values of control women are close to those of increased exposure. In women with PCOS, the median serum nickel values exceed toxic concentrations. Thus, toxic concentrations of nickel were found in the blood serum of women with PCOS.

Since the main sources of nickel exposure are contaminated food, drinking water, and air pollution, we analyzed the relevant current international and domes-

HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 49

Таблиця 1 / Table 1

Вміст нікелю в сироватці крові (мг/л) / Serum nickel content (mg/l)

Група / Group	Кількість / Number	Медіана / Median	95 процентиль / 95 percentile	Середнє арифметичне / Average	p
Контроль / Control	38	0,001	0,097	0,013	< 0,001
СПКЯ / PCOS	52	0,036	0,194	0,056	

ватці крові жінок контрольної групи наближається до показників підвищеного рівня експонування. У жінок з СПКЯ медіана показників нікелю в сироватці крові перевищує токсичні концентрації. Таким чином, у жінок з СПКЯ в сироватці крові були виявлені токсичні концентрації нікелю.

Оскільки основними джерелами експонування нікелем є забруднені продукти харчування, питна вода, забруднене повітря, ми провели аналіз відповідних чинних міжнародних і вітчизняних нормативних актів.

Як видно з табл. 2, існують нормативні та допустимі показники вмісту нікелю в воді, які мають досить широкий діапазон відхилень.

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

tic regulations.

As can be seen from Table 2 there are standard and permissible indicators of nickel content in water, which have a fairly wide range of deviations.

Studies conducted in Kyiv have shown that high levels of nickel content are found in well water (0.16 + 0.036 mg/l). In artesian water, the indicators were (0.065 + 0.017 mg/l). Although the indicators in artesian water exceed the permissible standards of SSTU 7525:2014, they are within the limits of indicators that do not cause toxic effects. Similar nickel concentrations were found in surface waters (0.047±0.013 mg/l). Thus, the analysis of available data on the level of water pollution with nickel shows that water could not be the main source of increased exposure about women with PCOS living in Kyiv.

According to the Ministry of Ecology and natural resources, there is nickel contamination of soils in Ukraine. This means that there is a certain risk of nickel entering food grown on contaminated land.

Although the alimentary exposure pathway is the main source of nickel ingestion, exposure can also occur by inhalation.

Таблиця 2 / Table 2

Порівняння діючих нормативів вмісту нікелю в питній воді / Comparison of current standards for nickel content in drinking water

Розробник стандарту / Standard developer	Нормативний показник, не більше (мг/л) / Standard indicator, max (no more than) (mg/l)	Допустимий показник не більше (мг/л) / Acceptable indicator, max (no more than) (mg/l)	
ВООЗ [9] / WHO [9]	0,02	0,07	
ДСТУ 7525 2014 / SSTU (State Standard of Ukraine) 525 2014	≤ 0,02	—	
EPA / EPA (Environmental Protection Agency)	0,1 0,7*	Експонування	1 день – 1,0 10 днів – 1,0 Постійно – 0,1
Директива Ради ЄС 2020/2184 / EU Council Directive 2020/2184	0,02	—	

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

* Drinking Water Equivalent Level – concentration of a substance in drinking water that does not create side effects for human health.

HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 50

Таблиця 3 / Table 3

Нормативи рівнів вмісту нікелю в повітрі / Standards for the level of nickel content in the air

Розробник стандарту / Standard developer	**Гранично допустимі концентрації (середньодобова, мг/м^3) / Maximum permissible concentrations (average daily, mg/m^3)**
Наказ МОЗ 14.01.2020 № 52 / Order of the Ministry of Health 14.01.2020 № 52	- Нікель металевий середньодобова - 0,001 - Нікель, розчинні солі (у перерахунку на нікель): - разова 0,002 мг/м^3; - середньодобова - 0,0002 мг/м^3; - Нікель сірчанокислий (у перерахунку на нікель): - разова 0,002 мг/м^3; - середньодобова - 0,001 мг/м^3; - Нікелю оксид (у перерахунку на нікель) - середньодобова - 0,001 мг/м^3 - Metal nickel average daily-0.001 - Nickel, soluble salts (in terms of nickel): - single dose 0.002 mg/m^3; - average daily-0.0002 mg/m^3; - Nickel sulfate (in terms of nickel): - single dose 0.002 mg/m^3; - average daily-0.001 mg/m^3; - Nickel oxide (in terms of nickel) - average daily dose-0.001 mg/m^3
ВООЗ [8] / WHO [8]	3.8 × 10^{-4} (мкг/м^3)$^{-1}$
ATSDR [10] (MRL – мінімальний рівень ризику для людини) / ATSDR [10] (MRL – maximum residue limits)	Помірна тривалість експонування - 0.0002 мг/м^3 (6 годин 5 днів на тиждень, 13 тижнів) Постійне експонування - 0.00009 (6 годин 5 днів на тиждень 2 роки) Moderate exposure time – 0.0002 mg/m^3 (6 hours 5 days a week, 13 weeks) Permanent exposure – 0.00009 (6 hours 5 days a week, 2 years)
OEHHA (RELs – референсні рівні) OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) (RELs – reference levels)	Нікель та його сполуки (крім оксиду нікелю) Макс. разова 0,0002 мг/м^3 8-годинне - 0.00006 мг/м^3 Хронічне - 0.000014 мг/м^3 Нікелю оксид (хронічне) - 0.00002 мг/м^3 Nickel and its compounds (except nickel oxide) Maximum single dose 0.0002 mg/m^3 8-hour – 0.00006 mg/m^3 Chronic – 0.000014 mg/m^3 Chronic nickel oxide – 0.00002 mg/m^3
Директива ЄС 2004/107/EC / EU Council Directive 2004/107/EC	0,00002 мг/м^3

лом підвищеного рівня експонування жінок з ПКЯ, які мешкають в м. Києві.

За даними Міністерства екології та природних ресурсів в Україні має місце забруднення ґрунтів нікелем. Це означає, що існує певний ризик потрапляння нікелю в харчові продукти, вирощені на забруднених землях.

As can be seen from Table 3, the current standards in Ukraine for permissible concentrations of nickel in the air are ten times higher than foreign standards.

To assess the situation in the city of Kyiv, we analyzed freely available data on nickel air pollution. The existing information is quite contradictory, which is associated with the use of different research methods.

HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 51

Хоча аліментарний шлях є основним джерелом потрапляння нікелю в організм, експонування може відбуватись також інгаляційним способом.

Як видно з табл. 3, діючі в Україні нормативи щодо допустимих концентрацій нікелю в повітрі вдесятеро перевищують закордонні нормативи.

Щоб оцінити ситуацію у м. Києві ми провели аналіз існуючих у вільному доступі даних щодо забрудненя повітря нікелем. Існуюча інформація досить суперечлива, що пов'язано з використанням різних методик дослідження. Співробітники Київського національного університету імені Тараса Шевченка та Центральної геофізичної обсерваторії вивчили якість повітря в 7 пунктах спостереження в різних частинах міста в період з 06.2015 по 08.2016. Отримані результати показали, що медіана рівнів вмісту нікелю в повітрі знаходилась у межах 0,01 – 0,02 мг/м^3, а максимальні значення досягали 0,05 – 0,07 мг/м^3 [9]. Наведені показники істотно перевищують існуючі нормативи. Дані, наведені Управлінням екології та природних ресурсів виконавчого органу Київської міської ради за 2021 рік свідчать, що середньорічна концентрація нікелю в повітрі дорівнює 0.00003 мг/м^3 а максимальна 0,00014 мг/м^3 [10]. Виходячи з одержаних даних, незважаючи на істотні коливання показників з різних джерел, ми можемо говорити про підвищений рівень нікелю, який міститься в атмосферному повітрі. Розбіжності цих показників можна пов'язати з різними часовими періодами вимірювання. Трансдермальний шлях експонування не розглядається в якості можливого істотного шляху потрапляння нікелю в кров. Значна частина нікелю затримується шкірою і лише незначна його частина всмоктується в кров [7, 8, 12].

Обговорення. Нікель за даними ВООЗ віднесено до переліку мікроелементів, які є потенційно есенціальними. До цієї категорії нікель потрапив через те, що він є складовою низки ферментів: уреаза, гідрогеназа, метилкоензим М-редуктаза, монооксид вуглецю дегідрогеназа. Нікель бере участь у багатьох метаболічних процесах організму [11].

Також було встановлено, що нікель, як і деякі метали (сурма, алюміній, миш'як, барій, кадмій та інші), здатний зв'язуватись з рецепторами естрогенів, імітуючи естрогенні ефекти. Тому цю групу металів назвали металоестрогенами. Здатність нікелю проявляти естрогенні властивості є підґрунтям для проведення ряду досліджень щодо впливу нікелю на репродуктивну систему. Вони вивчають вплив нікелю на ендокринну систему, мають в основному експериментальний характер. У 2021 році ВООЗ визнала, що критичним ефектом для характеристики ризику хронічного перорального впливу нікелю є репродуктивна токсичність і токсичні ефекти на процеси ембріогенезу. Саме ці критерії були покладені в основу при розробці нормативів нікелю в питній воді ВООЗ [7].

Employees of Taras Shevchenko National University of Kyiv and the Central Geophysical Observatory conducted a study of air quality at 7 observation points in different parts of the city in the period from 06.2015 to 08.2016. The results showed that the median levels of nickel content in the air were in the range of 0.01 – 0.02 mg/m^3, and the maximum values reached 0.05 – 0.07 mg/m^3 [9]. These indicators significantly exceed the existing standards. Data provided by the Department of Ecology and Natural Resources of the executive body of the Kyiv City Council for 2021 indicate that the average annual concentration of nickel in the air is 0.00003 mg/m^3 and the maximum is 0.00014 mg/m^3 [10]. Based on the available data, despite significant fluctuations in indicators from various sources, we can talk about an increased level of nickel, which is contained in the atmospheric air. Discrepancies in these indicators may be related to different measurement time periods. The transdermal exposure pathway is not considered as a possible significant pathway for nickel to enter the bloodstream. A significant part of nickel is retained by the skin, and only a small part of this nickel is absorbed into the blood [7, 8, 12].

Discussion. According to WHO, nickel is included in the list of trace elements that are potentially essential. Nickel fell into the category of potentially essential due to the fact that it is a part of a number of enzymes: urease, hydrogenase, methyl-coenzyme M-reductase, carbon monoxide dehydrogenase. The participation of nickel in a number of metabolic processes of the body has been proven [11].

It was also found that nickel, like some metals (antimony, aluminum, arsenic, barium, cadmium, etc.), is able to bind to estrogen receptors, mimicking estrogenic effects. Therefore, this group of metals was called metalloestrogens. The ability of nickel to exhibit estrogenic properties has led to a number of studies on the effects of nickel on the reproductive system.

The available studies on the effects of nickel on the endocrine system are mostly experimental in nature. In 2021, WHO noted that reproductive toxicity and toxic effects on embryogenesis are a critical effect for characterizing the risk of chronic oral exposure to nickel. These criteria were used as the basis for the development of WHO standards for nickel in drinking water [7].

For example, chronic exposure causes nickel buildup in the pituitary gland. There is a decrease in prolactin secretion. Meanwhile, under other experimental conditions, it has been shown that a single injection of a high dose of nickel chloride, on the contrary, increases prolactin values [13].

Individual human studies are associated with emergencies and industrial accidents. Female workers at the nickel processing plant showed an increase in the

HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 52

Так, хронічне експонування викликає накопичення нікелю в гіпофізі. Спостерігається зниження секреції пролактину. Але за інших умов експерименту показано, що разова ін'єкція високої дози хлориду нікелю, навпаки, збільшує показники пролактину [13].

Поодинокі дослідження на людині пов'язані з надзвичайними ситуаціями та аваріями на виробництві. У працівниць на виробництві з переробки нікелю спостерігалось збільшення частоти спонтанних абортів (на 15,9 %). На гальванічному виробництві були виявлені високі показники нікелю в сечі. Працівники скаржились на сексуальні розлади. При обстеженні виявлено високі показники ЛГ та ФСГ [8].

Обстеження, проведене китайськими вченими, показало: у жінок з СПКЯ показники нікелю в крові були значно вищими, ніж у контрольній групі. Висловлювалося припущення, що нікель може відігравати роль у патогенезі СПКЯ і впливати на рівень репродуктивних гормонів. В іншому досліджені було показано, що більш високі концентрації нікелю в сечі у матері пов'язані з підвищеним ризиком передчасних пологів та з вадами розвитку плоду [14]. Пояснили такі зміни в репродуктивній системі експериментальні дослідження: наночастинки нікелю причетні до появи ознак запального процесу в яєчниках, де спостерігалась лімфоцитарна інфільтрація, збільшення кількості апоптотичних клітин. Всі ці зміни структури яєчників супроводжувались збільшенням показників ФСГ, ЛГ та зниженням естрадіолу. Це свідчить про те, що має місце токсичний вплив нікелю на гонади, який супроводжується порушенням функції яєчників. Збільшення показників ЛГ та ФСГ можна розцінювати як компенсаторну реакцію гіпофізу на зменшення секреції естрадіолу.

У численних експериментах та клінічних дослідженнях спостерігався вплив високого рівеня нікелю на розвиток оксидативного стресу, запального процесу, виникнення порушень в імунній системі та системи мікробіоти в кишківнику.

Таким чином, можна розглядати такі патогенетичні механізми формування СПКЯ в умовах підвищеного рівня експонування нікелем:

1. Здатність нікелю зв'язуватись з рецепторами естрогенів. Порушувати на центральному рівні регуляцію секреції гонадотропінів. В органах-мішенях імітувати дію естрогенів, стимулюючи проліферативні процеси.

2. Виникнення оксидативного стресу в організмі і, як наслідок, хронічного запального процесу.

3. Порушення функції імунної системи та системи мікробіоти організму.

Рекомендації з профілактики та лікування. У зв'язку з актуальністю питання лікування та профілактики СПКЯ останніми роками розробляється значна кількість рекомендацій щодо курації жінок з цією патологією та відновленню репродуктивної функції. Якщо в попередні роки в цих рекомендаціях основним лейтмотивом було застосування гор-

frequency of spontaneous abortions (by 15.9%). High levels of nickel in the urine were found in electroplating production. Employees complained of sexual disorders. The examination revealed high levels of LH (Luteinizing Hormone) and FSH (Follicle-stimulating Hormone) [8].

A survey of women with PCOS conducted by Chinese scientists showed that women with PCOS had significantly higher levels of nickel in their blood than those in the control group. It has been suggested that nickel may play a role in the pathogenesis of PCOS and affect the level of reproductive hormones. Another study showed that higher concentrations of nickel in maternal urine were associated with an increased risk of preterm birth and fetal malformations [14]. The explanation for such changes in the reproductive system was given in an experimental study. It was shown that nickel nanoparticles are involved in the appearance of signs of an inflammatory process in the ovaries, where lymphocytic infiltration was observed, an increase in the number of apoptotic cells. All these changes in ovarian structure were accompanied by an increase in FSH, LH and a decrease in estradiol. This indicates that there is a toxic effect of nickel on the gonads, which is accompanied by impaired ovarian function. An increase in LH and FSH values can be regarded as a compensatory response of the pituitary gland to a decrease in estradiol secretion.

In numerous experiments and clinical studies, high levels of nickel have also been shown to affect the development of oxidative stress, the inflammatory process, and the occurrence of disorders in the immune system and the gut microbiota system.

Thus, the following pathogenetic mechanisms of PCOS formation can be considered under conditions of increased nickel exposure:

1. The ability of nickel to bind to estrogen receptors; to disrupt the regulation of gonadotropin secretion at the central level; in target organs, to mimic the action of estrogens, stimulating proliferative processes.

2. The occurrence of oxidative stress in the body and, as a result, a chronic inflammatory process.

3. The impaired function of the immune system and the body microbiota system.

Recommendations for prevention and treatment. Due to the high relevance of PCOS treatment and prevention, a large number of recommendations have been developed in recent years to curate women with this pathology and restore reproductive function. If in previous years in these recommendations the main leitmotif was the use of hormonal drugs, then in recent recommendations the emphasis is on the normalization of lifestyle [1].

In these recommendations, first of all, attention is paid to the need for a healthy diet, regular physical

HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 53

мональних препаратів, то останнім часом робиться акцент на нормалізації способу життя [1].

У цих рекомендаціях перед усім звертають увагу на необхідність здорового харчування, регулярних фізичних навантажень, покращення стану психічного здоров'я. Основні принципи здорового харчування спрямовані на нормалізацію ваги тіла та передбачають зменшення споживання енергії у людей з високою масою тіла. Крім збалансованої дієти, велика увага приділяється фізичній активності середньої інтенсивності.

Останніми роками в українських виданнях з'явився ряд публікацій про застосування різних негормональних препаратів для лікування СПКЯ. Враховуючи досвід вітчизняних колег, ми звертаємо увагу на препарати, ефективність яких було доведено в Україні.

Порушення стану психологічного здоров'я віднесено до ймовірних причин виникнення СПКЯ. Рекомендується приділяти увагу нормалізації психологічного стану, а саме: проявам тривожності, депресії, проблемам із сприйняттям власного тіла, розладам харчової поведінки тощо. Також необхідно вчитися самоконтролю, контролю стимулів, постановці цілей тощо [1].

За наявності вищевказаної симптоматики рекомендують приймати заспокійливі препарати, наприклад Ноофен, який усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх, емоційну лабільність, дратівливість, покращує сон. За нашим досвідом, ефективним є вживання гомеопатичних препаратів та вітамінно-мінеральних комплексів, наприклад Нотта та препарат вітчизняного виробництва Магнікум [15].

Якість життя залежить і від довкілля. Саме потрапляння до організму людини токсичних речовин може стати однією з причин виникнення СПКЯ. Проведені нами дослідження показали, що у жінок з СПКЯ спостерігаються підвищені рівні експонування нікелем [16]. У подальшому було встановлено, що це явище може бути пов'язаним з вживанням забруднених харчових продуктів та вдиханням забрудненого повітря [17]. Тому за таких умов необхідно робити все можливе, аби зменшити потрапляння нікелю до організму людини, прискорити його виведення з організму.

Дані літератури свідчать, що в Україні перевищення нормативів вмісту нікелю спостерігається в поверхневих водах, ґрунтах, повітрі. Зменшення рівня експонування, безпосередньо пов'язане з покращенням екологічної ситуації та має вирішуватись місцевими органами влади.

Куріння – це потужне джерело експонування не тільки нікелем, а й багатьма іншими токсичними речовинами. Тому відмову від тютюнокуріння можна назвати однією з умов успішного лікування СПКЯ.

Вчені, гігієністи, медики обговорюють питання щодо доцільності дієт з низьким вмістом нікелю. Це

activity, and improving mental health. The basic principles of healthy eating are aimed at normalizing body weight and provide for reducing energy consumption in people with high body weight. In addition to a balanced diet, much attention is paid to moderate-intensity physical activity.

In recent years, a number of studies have appeared in Ukrainian publications about the use of various non-hormonal drugs for the treatment of PCOS. Taking into account the experience of our domestic colleagues, we pay attention to drugs whose effectiveness has been proven in Ukraine.

Violation of the state of psychological health is attributed to the probable causes of PCOS. It is recommended to pay attention to the issue of normalization of the psychological state, namely: manifestations of anxiety, depression, problems with the perception of one's own body, eating disorders, etc. It is also necessary to pay attention to issues of self-control, incentive control, goal setting, etc. [1].

In the presence of the above symptoms, it is recommended to take sedatives, such as Noofen, which eliminates psycho-emotional tension, anxiety, fear, emotional lability, irritability, and improves sleep. In our experience, the use of homeopathic medicines and vitamin and mineral complexes, for example, Notta and the drug of domestic production Magnicum, is effective [15].

The quality of life also depends on environmental factors. It is the ingestion of toxic substances in the human body that can be one of the causes of PCOS. Our studies have shown that women with PCOS have elevated levels of nickel exposure [16]. Subsequently, it was found that increased exposure to nickel may be associated with the use of contaminated food and inhalation of polluted air [17]. Therefore, in conditions of increased exposure to nickel, great attention should be paid to measures to reduce the ingress of nickel into the human body, accelerate its elimination from the body, and treat and prevent complications caused by toxic effects of this metal.

Available literature data indicate that in Ukraine, excess of nickel content standards is observed in surface waters, soils, and air. Some of the issues related to reducing the level of exposure are directly related to improving the environmental situation and should be resolved by local authorities.

Smoking is a powerful source of exposure not only to nickel, but also to many other toxic substances. Therefore, quitting smoking can be called one of the conditions for successful treatment of PCOS.

The feasibility of low-nickel diets is currently being debated. This is due to the fact that not only nickel, but also other essential trace elements get along with food. According to WHO, people's total consumption of nick-

HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 54

пов'язане з тим, що разом з продуктами харчування потрапляє не тільки нікель, а також й інші есенціальні мікроелементи. Згідно з інформацією ВООЗ загальне споживання нікелю людьми з їжею залежить від кількості та пропорції їжі тваринного (з низьким вмістом нікелю) або рослинного походження (з високим вмістом нікелю), а також від кількості рафінованих або оброблених продуктів у раціоні [11]. Агентство з реєстрації токсичних речовин і захворювань США (ATSDR) наводить дані про харчові продукти з високим вмістом нікелю. Найвищі концентрації нікелю виявлені в асорті з горіхів, вівсяних крупах, шоколадному сиропі, мюслі та арахісі. Інші продукти з високим вмістом нікелю – це бобові, крупи, що містять переважно цільну пшеницю, кукурудзу, овес або рис, шоколадні вироби, а також консервовані персики та ананасовий сік [8]. Слід також враховувати, що підвищена кількість нікелю буде міститися в сільгосппродукції, вирощеній на забруднених територіях, або при використанні в сільськогосподарському виробництві забруднених поверхневих вод.

Основний шлях виведення нікелю з організму – це нирки, а також шлунково-кишковий тракт. Нікель може спричиняти токсичний вплив на тканини нирок. Саме тому порушення функції нирок може викликати накопичення нікелю в організмі. Проявляючи ліпотропні властивості, він накопичується в клітинних мембранах різних органів [18]. Цим пояснюється досить тривалий період виведення з організму малорозчинних сполук нікелю.

Знаючи особливості екскреції нікелю з організму в умовах підвищеного рівня експонування, при лікуванні пацієнтів з СПКЯ необхідно проводити дослідження функції нирок. В разі необхідності потрібно проводити терапію, спрямовану на нормалізацію функції нирок.

Європейським товариством ендокринологів рекомендовано застосування Спіронолактону (антагоніст альдостерону з антиандрогенним ефектом) для лікування СПКЯ. Крім антиандрогенної дії, він посилює сечовиділення, сприяючи виведенню важких металів з організму. Тому за відсутності ознак порушення функції нирок має бути застосованим у жінок з СПКЯ в умовах підвищеного рівня експонування нікелем [1].

Альбумін є основним транспортним білком нікелю в організмі, крім того альбумін зв'язує велику кількість андрогенів. Синтез альбуміну відбувається в печінці. Тому для прискорення елімінації нікелю з організму та зменшення ефектів андрогенів доцільно призначати жінкам з СПКЯ терапію, спрямовану на покращення функції гепатобіліарної системи. Для нормалізації роботи печінки, покращення детоксикації використовують гепатопротектори.

Перебіг СПКЯ супроводжується мітохондріальною дисфункцією та оксидативним стресом, адже інтоксикація нікелем сприяє його посиленню. Такі

el in food varies greatly depending on the amount and proportion of animal (low nickel) or plant (high nickel) food, as well as the amount of refined or processed foods in the diet [11]. The U.S. Agency of Toxic Substances and Diseases Registration (ATSDR) provides data on foods with a high nickel content. The highest concentrations of nickel were found in assorted nuts, oatmeal, chocolate syrup, muesli, and peanuts. Other foods with a high nickel content are legumes, cereals containing mainly whole wheat, corn, oats or rice, chocolate products, as well as canned peaches and pineapple juice [8]. It should also be taken into account that an increased amount of nickel will be contained in agricultural products grown in contaminated areas, or when using contaminated surface water in agricultural production.

The main route of nickel elimination from the body is the kidneys, some of this metal is also excreted through the gastrointestinal tract. Nickel can cause toxic effects on kidney tissue. This is why impaired kidney function can cause nickel buildup in the body. Since nickel exhibits lipotropic properties, it accumulates in the cell membranes of various organs [18]. This explains its rather long period of elimination of poorly soluble nickel compounds from the body.

Based on the peculiarities of nickel excretion from the body in conditions of increased exposure, it is necessary to conduct a study of renal function in the treatment of patients with PCOS. If necessary, it should be decided on therapy aimed at normalizing renal function.

The European Society of endocrinologists has recommended the use of spironolactone (an aldosterone antagonist with an antiandrogenic effect) for the treatment of PCOS. In addition to its antiandrogenic effect, it increases urination and thereby promotes the removal of heavy metals from the body. Therefore, in the absence of signs of impaired renal function, it should be used in women with PCOS in conditions of increased exposure to nickel [1].

Albumin is the main transport protein of nickel in the body, in addition, albumin binds a large number of androgens. Albumin synthesis occurs in the liver. Therefore, to accelerate the elimination of nickel from the body and reduce the effects of androgens, it is advisable to prescribe therapy to women with PCOS aimed at improving the function of the hepatobiliary system. Hepatoprotectors are used to normalize liver function and improve detoxification function.

The course of PCOS is accompanied by mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Nickel intoxication increases the manifestations of oxidative stress in the body. Such changes are accompanied by impaired function of many organs and systems, and thus the manifestations of PCOS will increase. For this reason,

HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 55

зміни супроводжуються порушеннями функції багатьох органів і систем, і тим самим посилюватимуться прояви СПКЯ. З цієї причини жінкам з СПКЯ показано призначення антиоксидантної терапії. Ціла низка гепатопротекторів, які застосовують для нормалізації функції печінки, мають антиоксидантні властивості (есенціале, гептрал, препарати α-ліпоєвої кислоти, карсил, тіотріазолін, глутаргін тощо). Ці препарати підвищують резистентність гепатоцитів, підсилюють їх детоксикаційні властивості, сприяють відновленню печінки, стабілізацію мембран клітин [15]. Крім вище названих препаратів в якості антиоксидантної терапії, показано застосування метіоніну, цистеїну, вітаміну Е, вітаміну Р, рутину, кверцетину тощо.

Інтоксикація нікелем може супроводжуватись порушенням функції гіпофізу, яєчників, наднирників. За наявності патології ендокринної системи питання лікування ускладнень, викликаних інтоксикацією нікелем, має вирішуватись у індивідуальному порядку з урахуванням діючих рекомендацій.

У лікуванні СПКЯ в наших умовах добре себе зарекомендував Нормоцикл. Препарат усуває гіперестрогенію за рахунок того, що сприяє перетворенню в печінці естрадіолу в естрон. Нормалізує секрецію гонадотропінів, сприяє відновленню морфологічної структури яєчників та їх чутливості до гормонів. Антиандрогенні ефекти цього препарату пов'язані з пригніченням ферменту 17-гідроксистероїддегідрогенази, яка каталізує перетворення андростендіону на тестостерон [15].. Також в Україні пройшов випробування для лікування СПКЯ препарат Тазалок. Це не гормональний, комплексний рослинний препарат. Механізм його дії обумовлений нормалізацією ритму і співвідношенням секреції гонадотропних гормонів. В наслідок цього відбувається нормалізація другої фази менструального циклу, і тим самим усувається дисбаланс між естрадіолом та прогестероном. Крім того, компоненти препарату забезпечують протизапальну, протинабрякову, заспокійливу та загальнозміцнюючу дію.

Одна з можливих причин порушення функції ендокринної системи пов'язана зі здатністю нікелю впливати на мікробіоту організму. З цієї причини порушення мікробіоти кишечнику відносять до фактора або кофактора щодо виникнення СПКЯ. Тому жінкам з СПКЯ в умовах підвищеного рівня експонування нікелем необхідно призначати пробіотики [5, 6].

За наявності ознак запального процесу рекомендують проводити місцеву терапію комбінованим препаратом Поліжинакс, який має широку антимікробну дію, не впливаючи на лактобактерії. Після застосування Поліжинаксу застосовують лактобактерії (гінофлор, гінолакт тощо). Препарати лактобактерій викликають активізацію природних механізмів захисту піхви від мікробів за рахунок збільшення синтезу молочної кислоти, збільшення кис-

women with PCOS are indicated for antioxidant therapy. A number of hepatoprotectors that are used to normalize liver function have antioxidant properties (Essentiale, Heptral, alpha-lipoic acid preparations, Karsil, Thiotriazoline, Glutargine, etc.). These drugs increase the resistance of hepatocytes, enhance their detoxification properties, promote liver repair, and stabilize cell membranes [15]. In addition to the abovementioned drugs, the use of Methionine, Cysteine, vitamin E, vitamin P, Rutin, Quercetin, etc.is indicated as antioxidant therapy.

Nickel intoxication can be accompanied by a violation of the function of the pituitary gland, ovaries, and adrenal glands. In the presence of pathology of the endocrine system, the issue of treatment of complications caused by nickel intoxication should be decided on an individual basis, taking into account the current recommendations.

Normocycle has proven itself well in the treatment of PCOS in our conditions. The drug eliminates hyperestrogenism due to the fact that it promotes the conversion of estradiol to estrone in the liver. It normalizes the secretion of gonadotropins, helps restore the morphological structure of the ovaries and their sensitivity to hormones. The antiandrogenic effects of this drug are associated with inhibition of the enzyme 17-hydroxysteroid dehydrogenase, which catalyzes the conversion of androstenedione to testosterone [15]. Also, in Ukraine, the drug Tazalok was been tested for the treatment of PCOS. This is not a hormonal, complex herbal preparation. The mechanism of its action is due to the normalization of the rhythm and ratio of gonadotropic hormone secretion. As a result, the second phase of the menstrual cycle normalizes, and thus the imbalance between estradiol and progesterone is eliminated. In addition, the components of the drug provide anti-inflammatory, decongestant, soothing and restorative effects.

One of the possible causes of endocrine dysfunction is related to the ability of nickel to affect the body microbiota. For this reason, a violation of the gut microbiota is attributed to a factor or co-factor in the occurrence of PCOS. Therefore, women with PCOS in conditions of increased nickel exposure should be prescribed probiotics [5, 6].

If there are signs of an inflammatory process, it is recommended to conduct local therapy with the combined drug Polizhinax, which shows a broad antimicrobial effect, while it does not affect lactobacilli. After applying Polizhinax, lactobacilli (ginoflor, ginolact, etc.) are used. Lactobacillus preparations cause activation of the natural mechanisms of protection of the vagina from microbes by increasing the synthesis of lactic acid, increasing the acidity of the environment, and so on. In addition, to pre-

HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 56

лотності середовища тощо. Крім того, для запобігання запальним процесам використовують вагінальні супозиторії Апі-норм на основі природних компонентів. Цей препарат сприяє нормалізації захисних сил організму, проявляючи противірусну, антибактеріальну та антисептичну дію [15].

Висновки

1. Експонування нікелем відбувається в основному аліментарним та інгаляційним шляхом.

2. При експонуванні нікелем спостерігається порушення функції ендокринної системи, активація окислювального стресу та запальних процесів.

3. У жінок з СПКЯ в умовах підвищеного рівня експонування нікелем необхідно проводити комплекс заходів, спрямованих на зменшення рівня експонування, прискорення екскреції нікелю та лікування ускладнень, що виникли.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

vent inflammatory processes, API-norm vaginal suppositories based on natural components are used. This drug contributes to the normalization of the body defenses, showing antiviral, antibacterial and antiseptic effects [15].

Conclusions

1. Nickel exposure occurs mainly by alimentary and inhalation.

2. When exposed to nickel, there is a violation of the endocrine system function, activation of oxidative stress and inflammatory processes.

3. For women suffering PCOS with an increased level of nickel exposure, it is necessary to carry out a set of measures aimed at reducing the level of exposure, accelerating nickel excretion and treating complications that have occurred.

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, Hart R, Johnson L, Jordan C, Legro RS, Norman RJ, Mocanu E, Qiao J, Rodgers RJ, Rombauts L, Tassone EC, Thangaratinam S, Vanky E, Teede HJ; International PCOS Network. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. Hum Reprod Open. 2019;2019(1):hoy021. Published 2019 Jan 4. doi:10.1093/hropen/hoy021.
2. Levine S, Muneyyirci-Delale O Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. Obstet Gynecol Int. 2018 Dec 3;2018:9253083. doi: 10.1155/2018/9253083
3. Mohammadi M. Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review. Int J Prev Med. 2019 May 17;10:86. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_576_17. eCollection 2019.
4. Richardson JB, Dancy BCR, Horton CL, Lee YS, Madejczyk MS, Xu ZZ, Ackermann G, Humphrey G, Palacios G, Knight R, Lewis JA. Exposure to toxic metals triggers unique responses from the rat gut microbiota. Sci Rep. 2018 Apr 26;8(1):6578. doi: 10.1038/s41598-018-24931-w. PMID: 29700420; PMCID: PMC5919903.
5. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010. Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/pdf/Bookshelf_NBK53017.pdf [accessed 18 May 2023].
6. WHO Regional Office for Europe . Air Quality Guidelines for Europe. 2nd ed. WHO Regional Office for Europe; Copenhagen, Denmark: 2000. [(accessed on 18 May 2023)]. (WHO Regional Publications, European Series). No. 91. Available online: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0014/123080/AQG2ndEd_6_10Nickel.pdf.
7. World Health Organization. (□2021)□. Nickel in drinking water: background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. №WHO/HEP/ECH/WSH/2021.6 Available online: https://apps.who.int/iris/handle/10665/350934.
8. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2005. Toxicological profile for nickel. Atlanta, Georgia: Available online: https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf [accessed 18 May 2023].
9. 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.
10. Upravlinnia ekolohii ta pryrodnykh resursiv vykonavchoho orhanu Kyivskoi miskoi rady (Kyivskoi miskoi derzhavnoi administratsii). Ekolohichnyi pasport, misto

HAR1-2024_HAR1-2-2011.qxd 2024-06-05 3:07 PM Page 57

Kyiv 2021 rik https://ecodep.kyivcity.gov.ua/files/2022/12/30/ekopasport2021.pdf.
11. World Health Organization, International Atomic Energy Agency & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (□1996)□. Trace elements in human nutrition and health. World Health Organization. Available online: https://apps.who.int/iris/handle/10665/37931 [accessed May 2023].
12. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, Del Mazo J, Grasl-Kraupp B, Hogstrand C, Hoogenboom LR, Leblanc JC, Nebbia CS, Ntzani E, Petersen A, Sand S, Schwerdtle T, Vleminckx C, Wallace H, Guérin T, Massanyi P, Van Loveren H, Baert K, Gergelova P, Nielsen E. Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water. EFSA J. 2020 Nov 5;18(11):e06268. doi: 10.2903/j.efsa.2020.6268. PMID: 33193868; PMCID: PMC7643711.
13. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). Proposition 65. Evidence on the developmental and reproductive toxicity of Nickel and Nickel Compounds, July 2018. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency Available online: https://oehha.ca.gov/media/downloads/crnr/nihid072718.pdf [accessed 18 May 2023].
14. Zhang N, Chen M, Li J, Deng Y, Li SL, Guo YX, Li N, Lin Y, Yu P, Liu Z, Zhu J. Metal nickel exposure increase the risk of congenital heart defects occurrence in offspring: A case-control study in China. Medicine (Baltimore). 2019 May;98(18):e15352. doi: 10.1097/MD.0000000000015352. PMID: 31045777; PMCID: PMC6504320.
15. Kosei NV, Lisiana TO, Vetokh HV. Osoblyvosti likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan orhaniv maloho taza v zhinok iz syndromom polikistoznykh yaiechnykiv. Reproduktyvna endokrynolohiia. 2016;(2):60-67.
16. Hunkov SV, Tatarchuk TF, Vykhor VO, Kapshuk IM, Vetokh HV, Babych SV. Doslidzhennia balansu esentsiinykh makrota mikroelementiv u zhinok z polikistozom yaiechnykiv. Suchasni problemy toksykolohii, kharchovoi ta khimichnoi bezpeky.2015;(4): 51-53.
17. Hunkov SV, Tatarchuk TF, Reheda SV. Rivni vmistu nikeliu v syrovattsi krovi u zhinok z polikistozom yaiechnykiv, analiz mozhlyvykh dzherel eksponuvannia ta mekhanizmy patohenezu. Klinichna ta eksperymentalna patolohiia. 2019;18(2):30-35.
18. Briffa J, Sinagra E, Blundell R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. Heliyon. 2020 Sep 8;6(9):e04691. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04691.

Інформація про внесок кожного автора / Information on contribution of each author
С.В. Гуньков / S. Gunkov [A, B, C, D, E, F, G]
Н.В. Косей / N. Kosey [F, G]
С.І. Регеда / S. Regeda [B, G]

Інформація про авторів
Гуньков Сергій Васильович – кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», вул. Героїв Оборони, 6, м. Київ, 03127, Україна. ORCID: 0000-0002-1921-7272.
Косей Наталія Василівна – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна. ORCID: 0000-0003-3085-3285.
Регеда Світлана Іванівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна, завідувачка гінекологічного відділення ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Вознесенський узвіз, 22, м. Київ, 04053, Україна. ORCID: 0000-0002-4960-7175.

Стаття надійшла до редакції 10.10.2023

Information about the authors
Serhii Hunkov – Candidate of Medical Sciences, leading researcher, State Enterprise "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine (State Enterprise)", 6 Heroiv Oborony st., 03127, Kyiv, Ukraine.ORCID: 0000-0002-1921-7272.
Natalia Kosey – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief researcher of the Department of Endocrine Gynecology, State Institution "O.M. Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine", St. Platona Maiborody, 8, Kyiv, 04050, Ukraine. ORCID: 0000-0003-3085-3285.
Svitlana Reheda – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Endocrine Gynecology, State Institution "O.M. Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine", St. Platona Maiborody, 8, Kyiv, 04050; Ukraine; head of the gynecological Department of SNU "Center for innovative medical technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-4960-7175.

Received October,10, 2023.