



С. Гуньков¹, Н. Косей², С. Регеда²

¹Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

²Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м Київ, Україна

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО МЕДИЧНОГО СУПРОВОДУ ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ В УМОВАХ ПІДВИЩЕНОГО РІВНЯ ЕКСПОНУВАННЯ МАРГАНЦЕМ

Резюме. Багатьма дослідженнями доведено, що серед різноманітних причин виникнення синдрому полікістозних яєчників окреме місце посідають фактори довкілля.

Мета. Визначення вмісту марганцю в крові жінок фертильного віку, що проживають в умовах урбанізованого регіону, а також оптимізація підходів до супроводу жінок зі синдромом полікістозних яєчників в умовах експонування марганцем.

Матеріали та методи. Аналіз даних державного моніторингу хімічного забруднення об'єктів довкілля м. Києва та Київської області. Визначення марганцю в сироватці крові у жінок здійснено за методом мас-спектрометрії з індуктивно-пов'язаною плазмою (ICP-MS). Статистичний аналіз: характеристику вибірки здійснено за показниками медіани та 95-го процентилю; аналіз зв'язку між даними у групах жінок (рівні марганцю та пролактину в крові) здійснено за методом рангової кореляції Спірмана.

Результати. За даними моніторингу встановлено, що має місце перевищення допустимих рівнів марганцю у поверхневих водах (від 3,2 до 28 разів) та у повітрі м. Києва (більше ніж у 10 разів). За результатами дослідження крові жінок з синдромом полікістозних яєчників (група дослідження, $n=52$) виявлені підвищені показники марганцю в сироватці крові (медіана – 0,0095 мг/л, 95-процентиль – 0,13 мг/л) у порівнянні з контрольною групою (здорові жінки, $n=38$), медіана – 0,0035 мг/л, 95-процентиль – 0,014 мг/л, $p=0,0012$; коефіцієнт рангової кореляції Спірмана – $r_s=0,38$, $p<0,05$. У жінок із групи дослідження виявлено позитивний кореляційний зв'язок між підвищеними показниками марганцю та рівнем пролактину крові – $r=0,4137$, $p=0,0134$.

Висновки. В умовах урбанізованого регіону існує багато потенційних джерел експонування марганцем, що підвищує ризик виникнення синдрому полікістозних яєчників, у якості біомаркери можна розглядати рівень пролактину крові. Медичний супровід жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні експонування марганцем передбачає стимуляцію детоксикаційних систем організму, профілактику оксидативного стресу та органопротекторну терапію.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, марганець, пролактин.

С. Hunkov¹, N. Kosei², S. Reheda²

¹ "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise)", Kyiv, Ukraine

² State Institution "O.M. Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

RECOMMENDATIONS FOR MEDICAL SUPPORT OF WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN THE CONDITIONS OF ELEVATED MANGANESE EXPOSURE

Abstract. A substantial body of research has demonstrated that environmental factors play a distinctive role in the aetiology of polycystic ovary syndrome, ranking among the numerous underlying causes of this condition.

Aim. To determine the manganese content in the blood of women of fertile age living in an urbanized region, and secondly, to optimise approaches to the care of women with polycystic ovary syndrome in conditions of manganese exposure.

Materials and methods. Analysis of the data from the state monitoring of chemical pollution of environmental objects in Kyiv and Kyiv region. The determination of manganese in blood serum of women was carried out by the method of inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Statistical analysis: the sample characteristics were determined by the median and

95th percentile indicators; analysis of the relationship between the data in groups of women (levels of manganese and prolactin in the blood) was performed using the Spearman rank correlation method.

Results. According to state monitoring data, it was established that the permissible levels of manganese have been surpassed in surface waters (from 3.2 to 28 times) and in the air of Kyiv (more than 10 times). According to the results of blood tests of women with polycystic ovary syndrome (study group, $n=52$), increased levels of manganese in blood serum were detected (median — 0.0095 mg/l, 95th percentile — 0.13 mg/l) compared to the control group (healthy women, $n=38$), median — 0.0035 mg/l, 95th percentile — 0.014 mg/l, $p=0.0012$; Spearman's rank correlation coefficient — $rc=0.38$, $p<0.05$. In women from the study group, a positive correlation between elevated manganese levels and blood prolactin levels — $r=0.4137$, $p=0.0134$ was found.

Conclusions. In an urbanised region, there are numerous potential sources of manganese exposure that increase the risk of polycystic ovary syndrome. Blood prolactin levels can be considered a biomarker. The medical care of women suffering from polycystic ovary syndrome who have been exposed to manganese necessitates the stimulation of the body's detoxification systems, the prevention of oxidative stress, and organoprotective therapy.

Keywords: polycystic ovary syndrome, manganese, prolactin.

Вступ. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – досить поширене захворювання і за даними різних джерел наукової інформації зустрічається у 6–20 % випадках серед жінок фертильного віку [1].

Перебіг СПКЯ характеризується порушенням процесів дозрівання фолікулів і відсутністю овуляції, що супроводжується розвитком гормонально обумовлених патологічних процесів. Згідно з критеріями Роттердамського консенсусу клінічний діагноз СПКЯ визначається за наявності: оліго-/ановуляція (обов'язковий критерій), гіперандрогенія (клінічна та/або біохімічна), мультифолікулярна структура яєчників [2].

Серед причин виникнення СПКЯ ендокринні та генетичні фактори, запальні процеси, психосоціальні фактори, особливості харчування, фактори зовнішнього середовища тощо [3]. В основі порушення процесів дозрівання фолікулів при СПКЯ лежать патологічні зміни функції ендокринної системи. Перш за все, спостерігається розрив механізмів регуляції зворотного зв'язку в системі гіпоталамус-гіпофіз-гонади, що пов'язують з дисрегуляцією частоти пульсативної секреції гонадотропінів, зміною чутливості структур гіпоталамусу та гіпофізу, порушенням функції нейромедіаторних систем [1, 3].

При СПКЯ відбувається зміна стероїдогенезу в яєчниках. На відміну від здорових, у жінок, які страждають на СПКЯ, яєчники неадекватно реагують на лютеїнізуючий гормон (ЛГ). Є припущення, що при СПКЯ дисрегуляція стероїдогенезу спостерігається не лише в тека-клітинах яєчників, а й в зона reticularis наднирників, внаслідок чого збільшується метаболізм кортизолу та підвищується секреція АКТГ та відбувається стимуляція секреції андрогенів [1, 3, 4]. Виникнення СПКЯ також пов'язують з гіперпролактинемією та порушенням функції щитовидної залози [5].

Останнім часом все більше уваги приділяється вивченню порушень метаболічних процесів та інсулінорезистентності в патогенезі виникнення СПКЯ. Припускають, що надлишок інсуліну збільшує чутливість яєчників до ЛГ. Через це збільшується стимулюючий ефект ЛГ на тека-клітини, що підвищує кількість андрогенів та викликає передчасну лютеїнізацію антральних фолікулів [1].

Introduction. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a fairly common disease and, according to various sources of scientific information, occurs in 6–20 % of cases among women of fertile age [1].

The course of PCOS is characterized by impaired follicle maturation and lack of ovulation, which is accompanied by the development of hormonally determined pathological processes. According to the Rotterdam Consensus criteria, the clinical diagnosis of PCOS is determined by the presence of: oligo-/anovulation (mandatory criterion), hyperandrogenism (clinical and/or biochemical), multifollicular structure of the ovaries [2].

Among the causes of PCOS are endocrine and genetic factors, inflammatory processes, psychosocial factors, nutritional characteristics, environmental factors, etc. [3]. Pathological changes in the function of the endocrine system are the basis for the disruption of follicle maturation processes in PCOS. First of all, there is a disruption of the feedback regulation mechanisms in the hypothalamic-pituitary-gonadal system, which is associated with dysregulation of the frequency of pulsatile secretion of gonadotropins, changes in the sensitivity of the hypothalamic and pituitary structures, and dysfunction of neurotransmitter systems [1, 3].

PCOS causes changes in steroidogenesis in the ovaries. In contrast to healthy women, in women with PCOS, the ovaries respond inadequately to luteinizing hormone (LH). It is suggested that in PCOS, dysregulation steroidogenesis is observed not only in theca cells of the ovaries, but also in the zona reticularis adrenal glands, resulting in increased cortisol metabolism and increased of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion and stimulation of androgen secretion [1, 3, 4]. The occurrence of PCOS has also been associated with hyperprolactinemia and thyroid dysfunction [5].

Recently, more and more attention has been paid to the study of metabolic disorders and insulin resistance in the pathogenesis of PCOS. It is assumed that excess insulin increases the sensitivity of the ovaries to LH. Due to this, the stimulating affect of LH on theca cells increases, which increases the amount of androgens and causes premature luteinisation of antral follicles [1].

Сучасна концепція виникнення СПКЯ передбачає наявність хронічного запального процесу в організмі. Жінки, які страждають на СПКЯ, мають підвищені маркери перекисного окислення ліпідів, підвищений рівень С-реактивного білка, запальних цитокінів, а також більш високі концентрації лімфоцитів і моноцитів у крові [6]. До виникнення хронічного запального процесу можуть бути причетні не тільки автоімунні захворювання або інсулінорезистентність, а також інфекційні процеси в організмі, адже ліпополісахариди бактеріального походження можуть викликати окислювальний стрес та гіперандрогенію [7]. До того ж репродуктивна система надзвичайно чутлива до порушення балансу окислювальної та антиоксидантної систем. Дослідження останніх років показали, що окислювальний стрес відіграє велику роль у патогенезі СПКЯ [8].

Порушення стану мікробіому кишечника розглядають як самостійний фактор або ко-фактор, що обумовлює виникнення СПКЯ. Серед можливих патогенетичних механізмів – дисбаланс метаболічних процесів, порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника, піхви та імунні реакції організму у відповідь на ліпополісахариди бактерій. Крім того, нещодавно було виявлено безпосередній вплив мікробіому кишечника на функцію системи кишечник-мозок [9]. Висловлюється припущення стосовно впливу мікробіоти організму на регуляторну функцію гіпофізу за рахунок впливу на медіаторні системи [10].

Мета. Дослідження потенційних джерел експонування марганцем; визначення вмісту марганцю у крові жінок фертильного віку, що проживають в умовах урбанізованого регіону, а також оптимізація підходів щодо супроводу жінок зі синдромом полікістозних яєчників в умовах експонування марганцем.

Матеріали та методи. Стан екологічної ситуації у м. Києві оцінений за даними державного моніторингу. Групу дослідження становили жінки (n=52) репродуктивного віку, яким, у відповідності до критеріїв Роттердамського консенсусу, було діагностовано діагноз СПКЯ. Усі жінки – мешканки м. Києва і Київської області; контрольну групу становили жінки (n=38) без патології репродуктивної системи. Обстеження жінок обох груп було здійснено на клінічних базах ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Статистичний аналіз: характеристики вибірки здійснено за показниками медіани та 95-го перцентилі; аналіз зв'язку між даними у групах дослідження (рівні марганцю та пролактину у крові жінок) – за методом рангової кореляції Спірмана.

Дослідження виконані відповідно до плану науково-дослідної роботи Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» (держав-

The modern concept of PCOS occurrence assumes the presence of a chronic inflammatory process in the body. Women suffering from PCOS demonstrate increased markers of lipid peroxidation, increased levels of C-reactive protein, inflammatory cytokines, as well as higher concentrations of lymphocytes and monocytes in the blood [6]. The occurrence of a chronic inflammatory process may be caused not only by autoimmune diseases or insulin resistance, but also by infectious processes in the body, since lipopolysaccharides of bacterial origin can cause oxidative stress and hyperandrogenism [7]. In addition, the reproductive system is extremely sensitive to imbalances in the oxidative and antioxidant systems. Recent studies have shown that oxidative stress plays a major role in PCOS pathogenesis [8].

Disturbances in the gut microbiome are considered as an independent factor or co-factor in the development of PCOS. Possible pathogenetic mechanisms include metabolic imbalance, disruption of the intestinal and vaginal mucosal barrier function, and immune responses to bacterial lipopolysaccharides. In addition, a direct effect of the gut microbiome on the function of the gut-brain system has recently been demonstrated [9]. It has been suggested that the microbiota of the body may influence the regulatory function of the pituitary gland through its effects on mediator systems [10].

Aim. To investigate potential sources of manganese exposure; to determine the manganese content in the blood of women of fertile age living in an urbanized region, and also, to optimise approaches to the care of women with polycystic ovary syndrome in conditions of manganese exposure.

Materials and Methods. The ecological situation in Kyiv was assessed according to the state monitoring data. The study group consisted of women (n=52) of reproductive age who were diagnosed with PCOS in accordance with the Rotterdam Consensus criteria. All women were residents of Kyiv and Kyiv region; the control group consisted of women (n=38) without reproductive system pathology. The examination of women in both groups was carried out at the clinical bases of the State Institution Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Statistical analysis: the sample characteristics were determined using median and 95th percentile indicators; analysis of the relationship between the data in the study groups (manganese and prolactin levels in the blood of women) was performed using the Spearman rank correlation method.

The studies were carried out in accordance with the Research Plan of the State Enterprise Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety named after Academician L. I. Medved of the Ministry of Healthcare of Ukraine (state registration

ний реєстраційний номер – 0123U102087) за кошти підприємства і схвалені Комісією з питань етики медичних та біологічних досліджень.

Результати. На першому етапі дослідження був здійснений аналіз екологічної ситуації у м. Києві та Київській області щодо наявності джерел експонування марганцем, враховуючи, що експонування марганцем може відбуватись оральним, інгаляційним та трансдермальним шляхами. Згідно з даними Державної установи «Київський міський лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України» показники вмісту марганцю в водопровідній воді відповідають нормі і не перевищують 0,001 мг/дм³. Отже, питна вода в регіоні дослідження не може бути джерелом експонування марганцем [11].

Джерелом експонування марганцем можуть бути поверхневі води, що використовуються для сільськогосподарських потреб на полях, фермах, рибному господарстві, присадибних ділянках. Так, згідно з даними Департаменту екології та природних ресурсів Київської області в річках Київщини зафіксовано перевищення безпечних концентрацій у 3,2-8,5 раза, а в окремих випадках спостерігалось перевищення у 10-28 разів [22]. Дані щодо рекомендованих нормативів марганцю у питній воді наведено у таблиці (табл. 1).

Таким чином, джерелом експонування марганцем можуть бути колодязна вода, що використовується без належного очищення у домогосподарствах. Крім того, існує ризик, що сільгосппродукція, вирощена на територіях, де для поливу використовується вода зі забруднених річок, може служити джерелом підвищеного рівня експонування марганцем.

Важливо зазначити, що відсутні нормативи вмісту марганцю в харчових продуктах, отже, такі дослід-

number — 0123U102087) at the expense of the enterprise and were approved by the Commission on Ethics of Medical and Biological Research.

Results. At the first stage of the study, an analysis of the ecological situation in Kyiv and Kyiv region was carried out regarding the presence of sources of manganese exposure, taking into account that manganese exposure can occur by oral, inhalation and transdermal routes. According to the data of the State Institution Kyiv City Laboratory Centre of the Ministry of Healthcare of Ukraine, the manganese content in tap water meets the norm and does not exceed 0.001 mg/dm³. Therefore, drinking water in the study region cannot be a source of manganese exposure [11].

The source of manganese exposure can be surface waters used for agricultural needs in fields, farms, fisheries, and homesteads. Thus, according to the Department of Ecology and Natural Resources of Kyiv Oblast, exceedances of safe concentrations were recorded in the rivers of Kyiv Oblast by 3.2–8.5 times, and in some cases, by 10–28 times [22]. Data on recommended standards for manganese in drinking water are given in the table (Table 1).

Thus, well water used without proper treatment in households may be a source of exposure to manganese. In addition, there is a risk that agricultural products grown in areas where water from polluted rivers is used for irrigation may serve as a source of elevated levels of manganese exposure.

It is important to note that there are no standards for manganese content in food products, therefore, such studies are not performed. Consumption of products grown in contaminated areas is considered to be the

Таблиця 1/ Table 1

Нормативи вмісту марганцю в питній воді /
Standards for manganese content in drinking water

Розробник стандарту / Standard developer	Нормативний показник, мг/л / Normative value, mg/l	Допустимий показник / Acceptable indicator
ВООЗ / WHO* [18]	0,05	0,4
ДСТУ/ DSTU** 7525 2014 [19] /	0,05	0,5
FDA [20] /	0,05	—
EPA [21] /	0,05	0,3 (постійне споживання) / (constant consumption) 1,0 (споживання протягом 1-10 днів) / (consumption within 1–10 days)

Примітка / Note:

* ВООЗ /WHO — Всесвітня організація охорони здоров'я / World Health Organization

** ДСТУ/DSTU — Державний стандарт України / Ukrainian Standards

***FDA — Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів / Food and Drug Administration

****EPA — Управління з охорони довкілля США / US Environmental Protection Agency

ження не проводяться. Споживання продуктів, вирощених на забруднених територіях, розглядаються як причини підвищеного рівня експонування населення марганцем.

Повітря також можна віднести до небезпечних джерел експонування марганцем, проте щодо допустимих концентрацій марганцю в повітрі існують різні дані (табл. 2).

Вивчення стану якості повітря в м. Києві показало: вміст марганцю в атмосферному повітрі міста у сотні разів перевищує безпечні концентрації (медіана показників знаходиться в межах 0,01–0,04 мг/м³, а максимальні концентрації – 0,02–0,07 мг/м³) [27, 28]. Найбільш забрудненими територіями виявилися зони активного автомобільного руху та промислові зони.

Високі рівні марганцю у повітрі робочої зони можуть бути на промислових виробництвах, пов'язаних з металургією, зварювальними роботами, копальнями, як правило, в цих випадках експо-

cause of increased exposure of the population to manganese.

Air can also be considered a hazardous source of manganese exposure, but there are different data on permissible concentrations of manganese in the air (Table 2).

A study of the air quality in Kyiv showed that the manganese content in the city's ambient air is hundreds of times higher than safe concentrations (the median values are within 0.01–0.04 mg/m³, and the maximum concentrations are 0.02–0.07 mg/m³) [27, 28]. The most polluted areas were areas of active automobile traffic and industrial zones.

It has been established that elevated concentrations of manganese are present in the atmosphere of workplaces engaged in industrial activities associated with metallurgy, welding, and mining. It is generally accepted that exposure occurs through dust, evaporation, and other such means. Furthermore, a significant

Таблиця 2 / Table 2
**Нормативні показники вмісту марганцю в атмосферному повітрі за даними
різних джерел офіційної інформації /
Normative indicators of manganese content in atmospheric air according
to various sources of official information**

Розробник стандарту (показник) / Standard developer (indicator)	Значення (мг/м³) / Value (mg/m³)
ВООЗ* / WHO* [23]	0,00015
ЕРА** (RfC – референсна концентрація) / EPA** (RfC — reference concentration) [24]	0,00005
АТSDR*** (MRL – мінімальний рівень ризику для людини) / ATSDR*** (MRL — minimal risk level for humans) [11]	0,0003 (365 днів і більше) / (365 days or more)
ОЕННА**** (RELs – референсні рівні) / ОЕННА**** (RELs — reference levels) [25]	0,00009 – постійно / constantly 0,0001 (7 – 8 годин на день) / (7–8 hours per day)
Наказ МОЗ України 10.05.2024 № 813 «Про затвердження державних медико-санітарних норма- тивів допустимого вмісту хімічних і біологічних речо- вин в атмосферному повітрі населених місць» (Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 24 травня 2024 р. за № 763/42108) / Order Ministry of Healthcare of Ukraine of 10.05.2024 No. 813 On Approval of State Medical and Sanitary Standards for the Permissible Content of Chemical and Biological Substances in the Atmospheric Air of Populated Areas (Registered with the Ministry of Justice of Ukraine of May 24, 2024 under No. 763/42108) [43]	0,01 (разова) / (one-time) 0,001 (добова) / (daily)

Примітка / Note:

* ВООЗ /WHO — Всесвітня організація охорони здоров'я / World Health Organization

** ЕРА —Управління з охорони довкілля США / US Environmental Protection Agency

*** АТSDR —Агентство по реєстрації токсичних речовин та захворювань США / US Agency for Toxic Substances and Disease Registry

**** ОЕННА — Департаментом оцінки екологічної безпеки для здоров'я США / US Office of Environmental Health Hazard Assessment

нування відбувається через пил, випаровування тощо. До того ж, велика кількість токсичних речовин утворюється при згоранні палива в автомобілях. Це також можна вважати потужним джерелом експонування, що підтверджується попередніми дослідженнями [11]. Таким чином встановлено, що активним джерелом експонування марганцем може бути забруднене повітря м. Києва.

На другому етапі дослідження було здійснено вимірювання вмісту марганцю у крові жінок із СПКЯ та у жінок контрольної групи (n=38).

Оцінюючи рівні марганцю у крові, ми посилалися на дані Агентства реєстрації токсичних речовин і захворювань США (ATSDR), що рекомендує вважати нормальними концентрації марганцю в сироватці крові 0,0004 – 0,0008 мг/л [11]. Проте, за даними інших джерел, допустимий діапазон може становити 0,0005 – 0,0013 мг/л; про підвищений рівень експонування марганцем свідчить концентрація марганцю в сироватці крові 0,0054 мг/л [12]. Різні джерела наукової інформації пропонують вважати нормальними рівні марганцю в крові, що дорівнюють 4,0 – 15 мкг/л, у сечі 1,0 – 8,0 мкг/л та у сироватці крові 0,4 – 0,85 мкг/л. Перевищення цих показників свідчить про підвищений рівень експонування. За іншими даними, нормальними вважаються показники марганцю в крові – 4,0 –15,0 мкг/л, в сечі – 1,0 – 8,0 мкг/л та в сироватці крові – 0,4 – 0,85 мкг/л, а перевищення цих показників свідчить про підвищений рівень експонування [11, 13, 34].

Вимірювання вмісту марганцю в сироватці крові показали, що жінки з СПКЯ мали підвищені показники марганцю у порівнянні з контрольною групою (табл. 3), що свідчить про високий рівень експонування марганцем.

Дослідження рівнів пролактину у жінок з СПКЯ та у жінок контрольної групи (табл. 4) виявило вищі показники пролактину серед жінок із СПКЯ у порівнянні з контрольною групою, що підтверджує дані, що накопичення марганцю в організмі може викликати підвищення рівню пролактину у крові [11, 17].

Досліджувався кореляційний зв'язок між рівнем експонування марганцем та показниками пролактину в обох групах жінок (табл. 5).

Встановлено, що у жінок контрольної групи не виявлено достовірного зв'язку між концентрацією

quantity of toxic substances is produced during the combustion process in automobiles. It is evident that this may also be regarded as a significant source of exposure, a notion that has been corroborated by preceding studies [11]. Consequently, it was determined that air in Kyiv, which is characterised by its high levels of manganese, can serve as an active source of exposure.

In the second stage of the study, manganese levels were measured in the blood of women with PCOS and in women in the control group (n=38).

When assessing manganese levels in the blood, we referred to the data from the US Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), which recommends that normal serum manganese concentrations be 0.0004–0.0008 mg/L [11]. However, other sources suggest that the acceptable range may be 0.0005–0.0013 mg/L; elevated manganese exposure is indicated by a serum manganese concentration of 0.0054 mg/L [12]. Various scientific sources suggest that normal blood manganese levels are 4.0–15 µg/L, urine levels 1.0–8.0 µg/L, and serum levels 0.4–0.85 µg/L. The surpassing of these values indicates elevated exposure. According to other data, normal levels of manganese in the blood are 4.0–15.0 µg/l, in urine 1.0–8.0 µg/l, and in serum 0.4–0.85 µg/l, and an increase in these levels indicates an increased level of exposure [11, 13, 34].

Serum manganese measurements showed that women with PCOS had elevated manganese levels compared with controls (Table 3), indicating high levels of manganese exposure.

A study of prolactin levels in women with PCOS and in women in the control group (Table 4) revealed higher prolactin levels among women with PCOS compared to the control group, which confirms the data that manganese accumulation in the body can cause an increase in prolactin levels in the blood [11, 17].

The correlation between the level of manganese exposure and prolactin levels in both groups of women was investigated (Table 5).

It was found that in women of the control group, there was no significant relationship between the concentra-

Таблиця 3 / Table 3

**Вміст марганцю в сироватці крові у жінок із СПКЯ та у контрольній групі /
Serum manganese levels in women with PCOS and in the control group**

Група / Group	Марганець (мг/л) / Manganese (mg/l)	Медіана / Median	95 %	Середнє арифметичне / Arithmetic mean	p
Контроль / Control	38	0,0035	0,014	0,0056	0,0012
СПКЯ / PCOS	52	0,0095	0,13	0,035	

Таблиця 4 / Table 4

**Показники пролактину у жінок з СПКЯ та у контрольній групі /
Prolactin levels in women with PCOS and in the control group**

Гормон / Hormone	Контроль / Control (n=38)		СПКЯ / PCOS (n=35)		p
	M	SD	M	SD	
Пролактин (нг/мл) / Prolactin (ng/ml)	12,26	5,42	17,93	9,57	0,0024

Таблиця 5 / Table 5

**Кореляційний зв'язок між показниками вмісту марганцю в сироватці крові та рівню пролактину
в групі жінок із СПКЯ та у контрольній групі / Correlation between serum manganese levels
and prolactin levels in women with PCOS and controls**

Групи дослідження / Research groups	Контроль / Control			СПКЯ / PCOS		
Показники / Indicators	n	коефіцієнт Спірмана / Spearman's coefficient	p	n	коефіцієнт Спірмана / Spearman's coefficient	p
Mn & Пролактин / Mn & Prolactin	38	0,1536	0,3571	35	0,4137	0,0134

пролактину та марганцю в сироватці крові ($p=0,3571$), натомість у жінок із СПКЯ такий зв'язок був встановлений ($p=0,0134$).

Було визначено критичне значення коефіцієнту рангової кореляції Спірмана — r_c для 52 жінок з СПКЯ, що становило 0,38 ($p<0,05$).

Таким чином, результати досліджень демонструють, що у жінок з СПКЯ спостерігається підвищений рівень експонування марганцем з одночасним підвищенням рівня пролактину, який може розглядатися як чутливий клінічний біомаркер експонування марганцем.

Не можна виключити, що саме експонування марганцем є причиною підвищення рівня пролактину, який свідчить про порушення функції дофамінергічної системи та регуляції функції гіпофізу, що є патогенетичним чинником розвитку СПКЯ.

Обговорення. Можливість моніторингу марганцю біологічними тестами залишається обмеженою. За даними наукової літератури, існує певна кореляція між рівнем експонування та нейрофункціональними тестами [11, 13]. Існують дані, що в умовах підвищеного експонування марганцем у жінок спостерігається підвищення рівня пролактину, що пояснюється зниженням секреції дофаміну. Отже, визначення пролактину окремими авторами розглядається як клінічний біомаркер щодо підвищеного рівня експонування марганцем [11].

Серед інших біомаркерів розглядаються марганець-залежні ферменти: MnSOD, аргіназа, глутамінсинтетаза, фосфогенілпіруват декарбоксилаза, піруваткарбоксилаза, але їхнє визначення потребує спеціального обладнання, яке не завжди доступне

tion of prolactin and manganese in the blood serum ($p=0,3571$), while in women with PCOS, such a relationship was established ($p=0,0134$).

Spearman rank correlation coefficient — r_c — was determined for fifty two women with PCOS, it was 0.38 ($p<0,05$).

The results of the study demonstrate that women with PCOS have increased levels of manganese exposure, which is concomitant with an increase in prolactin levels. This can be considered a sensitive clinical biomarker of manganese exposure.

It cannot be dismissed that manganese exposure is the cause of increased prolactin levels, which indicates a dysfunction of the dopaminergic system and regulation of pituitary function. This is a pathogenetic factor in the development of PCOS.

Discussion. The capacity to monitor manganese using biological tests remains constrained. The scientific literature indicates a correlation between the level of exposure and neurofunctional tests [11, 13]. The present study provides evidence to suggest that in conditions of increased manganese exposure in women, there is an observed increase in prolactin levels. This phenomenon can be explained by a decrease in dopamine secretion. Consequently, the assessment of prolactin is regarded by certain authors as a clinical biomarker for elevated manganese exposure [11].

Among the various biomarkers under consideration, manganese-dependent enzymes have been identified as a significant factor. The determination of MnSOD, arginase, glutamine synthetase, phosphoenolpyruvate decarboxylase, and pyruvate carboxylase

зкладам охорони здоров'я. Крім того, на активність зазначених ферментів можуть впливати інші фактори, наприклад, мітохондріальна дисфункція різного ґенезу. Тому використання ферментних біомаркерів для діагностики експонування марганцем має допоміжний характер. Останнім часом зустрічається інформація про використання магнітно-резонансної томографії головного мозку (МРТ) для діагностики накопичення марганцю у структурах ЦНС, але цей метод діагностики не є поширеним [13].

Метаболізм марганцю та прояви токсичності.

Близько 90 % марганцю виводиться з жовчю, сечею, потом та грудним молоком, але в значно менших кількостях. У людей, які приймали радіоактивний марганець, період його напіввиведення становив 13–37 днів. За іншими даними повне виведення марганцю з організму сягає 38 днів у жінок і 48 у чоловіків, але з тканин мозку виведення може тривати декілька місяців [11, 13, 31]. На показники марганцю у крові людини може впливати порушення обміну заліза. Так, у пацієнтів із залізодефіцитними анеміями спостерігаються підвищені показники марганцю в крові, що пов'язано з конкурентним зв'язуванням марганцю та заліза в транспортних системах. Через низькі концентрації заліза відбувається збільшення поглинання марганцю [13].

При високих концентраціях марганцю в організмі може спостерігатися різноманітна неврологічна симптоматика. Наприклад, при сироваткових концентраціях марганцю 0,009 мг/л фіксували порушення пам'яті, при 0,0075 мг/л – спостерігався підвищений рівень стурбованості, дратівливості, емоційні розлади, агресія, зниження координації руху. Діти виявилися більш чутливими до підвищених концентрацій марганцю, так показник марганцю в сироватці крові 0,0045 мг/л може супроводжуватися неухабністю, гіперактивністю [12].

Оцінюючи вплив марганцю на здоров'я людини, слід враховувати не тільки показники марганцю в біологічному середовищі, а також спосіб експонування та наявність супутніх захворювань. Оскільки марганець виводиться з організму переважно через жовч, то дисфункція печінки та холестази відносяться до факторів ризику збільшення накопичення марганцю у тканині мозку. Відомо, що в дорослих пацієнтів із хронічною печінковою енцефалопатією спостерігається підвищений рівень марганцю в базальних гангліях. Пацієнти з портокавальними шунтами та діти з атрезією жовчних шляхів виявляють підвищені рівні марганцю крові навіть за відсутності підвищеного рівня його споживання. Накопичення марганцю також може бути пов'язане з порушенням його виведення з організму. Наприклад, у новонароджених, які знаходяться на парентеральному вигодовуванні, марганець в організм потрапляє разом з поживними сумішами. У немовлят нерідко має місце порушення дефекації, жовчовиділення і холестази, дисфункція печінки,

requires specialised equipment, which is not universally available in healthcare institutions. Furthermore, the activity of these enzymes can be influenced by other factors, including mitochondrial dysfunction of various origins. Consequently, the utilisation of enzyme biomarkers for the diagnosis of manganese exposure is of an auxiliary nature. Recent studies have indicated the potential of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain as a diagnostic tool for manganese accumulation in the structures of the central nervous system (CNS). However, it should be noted that this method is not yet widely available [13].

Manganese metabolism and toxicity. It has been established that approximately 90 % of manganese is excreted in bile, urine, sweat, and breast milk, albeit in much smaller amounts. In human subjects who ingested radioactive manganese, the half-life of the isotope was found to range from 13 to 37 days. As indicated by the available data, the complete elimination of manganese from the body is achieved within 38 days in women and 48 days in men. However, from brain tissue, elimination can persist for several months [11, 13, 31]. Manganese levels in human blood can be affected by iron metabolism disorders. For example, patients with iron deficiency anaemia have elevated blood manganese levels, which is associated with competitive binding of manganese and iron in transport systems. Due to low iron concentrations, manganese absorption increases [13].

The presence of elevated concentrations of manganese within the body has been demonstrated to induce a range of neurological symptoms. For instance, at serum concentrations of manganese of 0.009 mg/l, memory impairment was recorded, while at 0.0075 mg/l, increased levels of anxiety, irritability, emotional disorders, aggression, and decreased motor coordination were observed. It has been demonstrated that children are more susceptible to the effects of elevated concentrations of manganese. Consequently, a serum manganese level of 0.0045 mg/l may be accompanied by symptoms of inattention and hyperactivity [12].

When evaluating the impact of manganese on human health, it is imperative to consider not only the indicators of manganese in the biological environment, but also the method of exposure and the presence of concomitant diseases. As manganese is primarily excreted from the body via bile, liver dysfunction and cholestasis have been identified as risk factors for increased accumulation of manganese in brain tissue. It is known that adult patients suffering from chronic hepatic encephalopathy exhibit elevated levels of manganese in the basal ganglia. Patients with portocaval shunts and children with biliary atresia exhibit elevated levels of manganese in the blood, even in the absence of increased levels of its consumption. The accumulation of manganese has also been linked to impaired excretion from the body. To illustrate this point, consider the case of new-borns receiving parenteral nutrition,

тому за таких умов парентеральне вигодовування може сприяти експонуванню марганцем. Підвищені рівні марганцю можуть формуватися на фоні дисфункції нирок, наявності цукрового діабету та метаболічного синдрому [11].

Гострі отруєння найчастіше виникають внаслідок потраплянням високих концентрацій пилу марганцю через дихальні шляхи, що викликає запальну реакцію в легенях з подальшим порушенням їхньої функції у вигляді підвищеної чутливості до інфекцій, бронхітів і специфічної «марганцевої пневмонії». У більшості випадків зустрічається хронічне експонування марганцем, клінічні прояви характеризуються симптомами ураження ЦНС. Рівень, при якому вплив марганцю викликає патологічні неврологічні ефекти у людини, досі не встановлений. Клінічними ознаками ураження ЦНС марганцем є тремор, утруднення ходьби та спазми м'язів обличчя. В літературі для визначення цього симптомокомплексу використовують термін «марганцевий паркінсонізм». Припускають, що хвороба Паркінсона пов'язана з руйнівним впливом марганцю на дофамінергічну систему мозку [13]. Зазначеним симптомам часто передують дратівливість, зміни настрою, агресивність, галюцинації, загальна слабкість, вегетативна лабільність, втомлюваність, потовиділення тощо. Деякі дослідження показують, що інгаляційне експонування марганцем може призвести до несприятливих когнітивних ефектів, включаючи порушення концентрації уваги та пам'яті [11, 13].

Марганець впливає на стан мікробиоти в організмі людини, оскільки багато патогенних бактерій використовують марганець як поживне середовище, що іноді призводить до збільшення їхньої кількості та вірулентності. Також марганець може викликати реакції імунної системи, що створює умови для виникнення запальних процесів. Припускають, що внаслідок взаємодії марганцю з бактеріальною флорою, відбувається активізація окислювальних процесів, зміни нуклеотидного метаболізму та посилення резистентності бактерій. Всі ці фактори сприяють виникненню запального процесу [13]. Тому відновлення мікробіому кишечника розглядається як нова терапевтична стратегія для профілактики патологічних станів і захворювань, викликаних впливом марганцю [33].

Токсичні ефекти марганцю на репродуктивну систему пов'язані з впливом на медіаторні системи мозку: дофамінергічну, ГАМК-ергічну та глутамінергічну. Зазначені медіаторні системи беруть участь у регуляції системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади, тому порушення їхньої функції може стати причиною виникнення СПКЯ [13, 31]. Сьогодні найбільш вивчено токсичний вплив марганцю на дофамінергічну систему, доведено, що марганець викликає дегенеративні зміни в дофамінергічних нейронах, які беруть участь у гальмівних механізмах регуляції гормонів. Також існують дані, що у жінок зі СПКЯ

where manganese is introduced into the body concomitantly with nutritional mixtures. Infants frequently exhibit impaired defecation, biliary excretion and cholestasis, and liver dysfunction. Consequently, par-enteral nutrition may contribute to manganese exposure in such cases. Elevated manganese levels have been observed in patients with renal dysfunction, diabetes mellitus and metabolic syndrome [11].

Acute poisoning most often occurs as a result of inhaling high concentrations of manganese dust. This causes an inflammatory reaction in the lungs, impairing their function and increasing sensitivity to infections, bronchitis and a condition known as 'manganese pneumonia'. Chronic exposure to manganese is more common, and clinical manifestations are characterised by symptoms of CNS damage. The level of exposure to manganese that causes pathological neurological effects in humans has not yet been established. Clinical signs of CNS damage caused by manganese include tremor, difficulty walking, and facial muscle spasms. In the literature this symptom complex is referred to as 'manganese Parkinsonism'. It is assumed that Parkinson's disease is associated with manganese's destructive effect on the brain's dopaminergic system [13]. These symptoms are often preceded by irritability, mood swings, aggression, hallucinations, general weakness, autonomic instability, fatigue and sweating. Some studies suggest that exposure to manganese through inhalation can lead to adverse cognitive effects, including impaired concentration and memory [11, 13].

Manganese affects the state of the microbiota in the human body. Many pathogenic bacteria use manganese as a nutrient, which can lead to an increase in their number and virulence. Manganese can also trigger immune system responses, creating conditions that facilitate inflammatory processes. It is thought that manganese interacts with bacterial flora, leading to the activation of oxidative processes, changes in nucleotide metabolism, and increased bacterial resistance. All these factors contribute to the inflammatory process [13]. Therefore, the restoration of the intestinal microbiome is considered as a new therapeutic strategy for the prevention of pathological conditions and diseases caused by the influence of manganese [33].

The toxic effects of manganese on the reproductive system are associated with the effect on the brain mediator systems: dopaminergic, GABAergic and glutaminergic. These mediator systems are involved in the regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal system, so their dysfunction can cause PCOS [13, 31]. Today, the toxic effect of manganese on the dopaminergic system is the one which is most studied; it has been proven that manganese causes degenerative changes in dopaminergic neurons, which are involved in the inhibitory mechanisms of hormone regulation. There is also evidence that in women with PCOS, the level of prolactin approaches the upper limit of refer-

рівень пролактину наближається до верхньої межі референтних значень або перевищує їх [11, 17]. Тому патогенетична терапія пацієнтів із СПКЯ в умовах підвищеного рівня експонування марганцем має бути спрямованою на нормалізацію показників пролактину та відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Реалізація токсичних ефектів марганцю пов'язана з мітохондріальною дисфункцією та порушенням енергетичного балансу клітин, прискореним окисленням медіаторів, утворенням токсичних метаболітів. Все це викликає порушення функції антиоксидантної та ферментативної систем [13]. У гліальних клітинах має місце накопичення марганцю, що супроводжується зростанням кількості активних кисневих та азотних форм, запальних цитокінів. Саме ці механізми лежать в основі неврологічної дисфункції під впливом токсичних концентрацій марганцю [13, 32]. Тому жінкам зі СПКЯ доречно призначення антиоксидантної терапії.

Рекомендації до медичного супроводу жінок із синдромом полікістозних яєчників в умовах підвищеного рівня експонування марганцем. Рекомендації щодо лікування жінок із СПКЯ у світі постійно оновлюються, зокрема звертається увага на фонову патологію, що впливає на розвиток СПКЯ. Це захворювання щитовидної залози, що супроводжується гіперпролактинемією або інсулінорезистентністю тощо. Останнім часом стратегія медикаментозного лікування СПКЯ змінилася. Основна увага приділяється здоровому способу життя.

1. Рекомендації щодо здорового способу життя охоплюють збалансоване харчування та регулярні фізичні навантаження, покращення стану психічного здоров'я. Харчування передбачає різноманітні збалансовані дієтичні підходи: зменшення споживання енергії; самоконтроль харчування для зменшення ваги у жінок з ожирінням; фізичні навантаження у дорослих від 18 до 64 років передбачають мінімум 150 хв. на тиждень фізичної активності середньої інтенсивності або 75 хв./тиждень енергійної інтенсивності або еквівалентна комбінація обох, включаючи заходи щодо зміцнення м'язів. Стан психологічного здоров'я залежить від проявів тривожності, симптомів депресії, проблем із сприйняттям власного тіла, розладів харчової поведінки, приділяється увага самоконтролю, а також контролю стилів, постановці цілей тощо [2].

2. Рекомендації щодо зменшення рівня експонування марганцем перед усім спрямовані на зменшення рівня експонування, прискорення виведення марганцю з організму та лікування ускладнень, які виникли. Зменшення рівня експонування населення пов'язане з поліпшенням екологічної ситуації на рівні державних органів. Проте, слід враховувати потенційні джерела експонування. Наприклад, сільгосппродукція, яка виробляється на територіях, де

енце values or exceeds them [11, 17]. Therefore, pathogenetic therapy of patients with PCOS in conditions of increased manganese exposure should be aimed at normalizing prolactin levels and restoring the function of the hypothalamic-pituitary system.

The toxic effects of manganese are associated with mitochondrial dysfunction, disruption to cellular energy balance, accelerated mediator oxidation and formation of toxic metabolites. This all causes a disruption to the function of antioxidant and enzymatic systems [13]. Manganese accumulates in glial cells, which is accompanied by an increase in the number of reactive oxygen and nitrogen species, inflammatory cytokines. These mechanisms are the basis of neurological dysfunction under the influence of toxic concentrations of manganese [13, 32]. Therefore, antioxidant therapy is appropriate for women with PCOS.

Recommendations for medical support of women with polycystic ovary syndrome in conditions of increased manganese exposure. Recommendations for the treatment of women with PCOS in the world are regularly updated; in particular, attention is paid to the background pathology that affects the development of PCOS. These are thyroid diseases accompanied by hyperprolactinemia or insulin resistance, etc. Recently, the strategy of drug treatment of PCOS has changed. The main attention is paid to a healthy lifestyle.

1. Recommendations for a healthy lifestyle include a balanced diet and regular physical activity, and improved mental health. Nutrition involves a variety of balanced dietary approaches: reducing energy intake; self-monitoring of food intake for weight loss in obese women; physical activity for adults aged 18 to 64 years includes at least 150 minutes per week of moderate-intensity physical activity or 75 min/week of vigorous-intensity physical activity, or an equivalent combination of both, including muscle-strengthening activities. Psychological health depends on the manifestations of anxiety, symptoms of depression, issues with body image, eating disorders; attention is paid to self-control, as well as stimulus control, goal setting, etc. [2].

2. Recommendations for reducing exposure to manganese are primarily aimed at reducing exposure, accelerating the excretion of manganese from the body, and treating complications that have arisen. Reducing the level of exposure of the population is associated with improving the environmental situation at the level of state bodies. However, potential sources of exposure should be taken into account. For example, agricultural products produced in areas where water from polluted rivers is used for irrigation are likely to serve as a source of increased exposure. In addition, consumption of fish from polluted reservoirs is

для поливу використовується вода зі забруднених річок, швидше за все може служити джерелом підвищеного рівня експонування. Крім того, споживання риби забруднених водоймищ теж є джерелом надходження марганцю [22]. Існують також проблеми забезпечення населення питною водою. Вода, яка постачається централізовано, відповідає санітарним нормам. Але викликає нарікання на її якість із свердловин, де були виявлені підвищені показники марганцю [35]. Виходячи з наведеної інформації, слід звернути увагу на споживання питної води з перевірених джерел водопостачання. Зменшення рівня експонування марганцем залежить не тільки від стану екології, а також від способу життя та шкідливих звичок. До таких звичок необхідно віднести тютюнокуріння. За нашими даними, серед жінок, що курять, значно частіше зустрічається СПКЯ. Тому відмова від тютюнокуріння має бути рекомендована жінкам з СПКЯ. Варто звернути увагу на особливості харчування. Люди, котрі споживають велику кількість їжі з високим вмістом марганцю, також зазнають підвищеного рівня експонування. До цієї групи можна віднести вегетаріанців, у раціоні яких більша частка зерен, бобових та горіхів, також п'ють багато чаю. Хоча надходження марганцю при вегетаріанській дієті може перевищувати показники щоденного споживання їжі, слід враховувати, що біодоступність марганцю з рослинних джерел істотно знижується за рахунок таких дієтичних компонентів, як клітковина та фітинова кислота. Дієти з високим вмістом рафінованих зерен, м'яса та молочних продуктів знижують ризик підвищеного експонування марганцем [11]. В організмі людини марганець і залізо конкурують за місця зв'язування в транспортних системах. Швидкість поглинання марганцю зростає при дефіциті заліза. Було показано, що додавання заліза разом з хелатними сполуками покращує неврологічну симптоматику, викликану високими концентраціями марганцю. Тому при інтоксикаціях марганцем показане застосування препаратів заліза та хелатів (парааміносаліцилової кислоти, ЕДТА) [11, 36].

3. Рекомендації щодо зменшення оксидативного стресу та покращення функції гепатобіліарної системи ґрунтуються на тому, що марганець безпосередньо причетний до виникнення оксидативного стресу, який призводить до порушень функції яєчників, гіпофізу, печінки, нирок тощо [13]. Роль оксидативного стресу в патогенезі СПКЯ не викликає сумнівів [37, 38]. Тому ми вважаємо доцільним призначення антиоксидантної терапії жінкам зі СПКЯ. Наслідки інтоксикації залежать не тільки від поглинутої дози речовини, а також від активності процесів детоксикації. Основна частина марганцю виводиться з організму через жовч. При наявності захворювань гепатобіліарної системи має місце порушення виведення марганцю з організму [31]. Призначення жінкам зі СПКЯ терапії, спрямованої

also a source of manganese intake [22]. There are also problems with providing the population with drinking water. Water that is supplied centrally meets sanitary standards. However, the quality of the water in wells with elevated levels of manganese is called into question [35]. Based on the information provided, attention should be paid to the consumption of drinking water from verified water supply sources. Reducing manganese exposure depends on both the state of the environment and lifestyle factors, such as harmful habits like smoking. According to our data, PCOS is much more prevalent among women who smoke. Therefore, quitting smoking should be recommended to women with PCOS. It is worth paying attention to the peculiarities of nutrition. People who consume large amounts of food with high manganese content also experience an increased level of exposure. This group includes vegetarians, whose diet includes a larger proportion of grains, legumes and nuts, and who also drink a lot of tea. Although the intake of manganese in a vegetarian diet may exceed the daily food intake, it should be taken into account that the bioavailability of manganese from plant sources is significantly reduced due to such dietary components as fibre and phytic acid. Diets high in refined grains, meat and dairy products reduce the risk of increased manganese exposure [11]. In the human body, manganese and iron compete for binding sites in transport systems. The rate of manganese absorption increases with iron deficiency. Iron supplementation with chelating agents has been shown to improve neurological symptoms caused by high manganese concentrations. Therefore, iron preparations and chelating agents (para-aminosalicylic acid, EDTA) are recommended for manganese intoxication [11, 36].

3. Recommendations for reducing oxidative stress and improving the function of the hepatobiliary system are based on the fact that manganese is directly involved in the occurrence of oxidative stress, which leads to dysfunction of the ovaries, pituitary gland, liver, kidneys, etc. [13]. The role of oxidative stress in the pathogenesis of PCOS is beyond doubt [37, 38]. Therefore, we consider it advisable to prescribe antioxidant therapy to women with PCOS. The consequences of intoxication depend not only on the absorbed dose of the substance, but also on the activity of detoxification processes. The main part of manganese is excreted from the body through bile. In the presence of diseases of the hepatobiliary system, manganese excretion from the body is impaired [31]. The appointment of therapy to women with PCOS aimed at improving the function of the hepatobiliary system and increasing bile secretion will contribute to improving manganese excretion from the body. For this purpose,

на покращення функції гепатобіліарної системи та посилення жовчовиділення, сприятиме поліпшенню виведення марганцю з організму. З цією метою рекомендоване застосування гепатопротекторів, жовчогінних препаратів. Клінічні дослідження, проведені в Україні, показали високу ефективність гепатопротекторів, які мають антиоксидантні властивості (ессенціале, гептрал, препарати α -ліпоевої кислоти, карсил, тіотріазолін, глутаргін тощо). Ці препарати стабілізують клітинні мембрани, підвищують резистентність гепатоцитів, сприяють відновленню функції печінки [39].

4. Рекомендації щодо покращення функції нервової системи ґрунтуються на здатності надлишку марганцю викликати такі розлади, як дратівливість, порушення сну тощо, тому доцільно при обстеженні жінок звертати увагу на подібні симптоми, в разі необхідності призначати лікарські засоби, що належать до групи нейропротекторів та антигіпоксантив [39]. Ефективними можуть бути фітопрепарати з подібними ефектами, наприклад, препарат «Тазалок», який окрім заспокійливої дії бере участь у нормалізації ритму і секреції гонадотропних гормонів, усуває дисбаланс між естрадіолом та прогестероном. Компоненти препарату також забезпечують проти-запальну, протинабрякову дію. Крім того, показано застосування вітамінів, препаратів магнію, тощо [40, 41].

5. Рекомендації щодо контролю рівню пролактину у жінок з СПКЯ як біомаркеру підвищеного рівня експонування марганцем. Марганець викликає порушення дофамінергічної системи, що призводить до появи гальмівних механізмів секреції пролактину, тому підвищення пролактину до верхніх меж норми, або вище є особливістю перебігу СПКЯ в умовах підвищеного рівня експонування марганцем. У таких випадках доцільно призначати лікарські засоби на основі Вітексу священного (лат. Chasteberry Fruit) який, за даними Комітету з рослинних лікарських препаратів Європейського агентства з лікарських засобів, проявляє інгібіторний вплив на вивільнення пролактину та дофамінергічний (дофамін-агоністичний) ефекти [42].

Враховуючи тривалість виведення марганцю з організму, детоксикаційна терапія має тривати кілька місяців. Питання лікування та профілактики ускладнень, викликаних інтоксикацією марганцем, в тому числі, відновлення функції системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади, треба розглядати індивідуально, спираючись на діючі національні та міжнародні рекомендації.

Висновки

1. В умовах урбанізованого регіону існує багато джерел експонування марганцем, до яких належать: повітря, ґрунтові води, продукти харчування, виготовлені на забруднених територіях. За даними державного моніторингу встановлено, що має місце

the use of hepatoprotectors, choleretic drugs is recommended. Clinical studies conducted in Ukraine have shown high effectiveness of hepatoprotectors that have antioxidant properties (Essentiale, Heptral, α -lipoic acid preparations, Carsil, Thiotriazolin, Glutargin, etc.). These drugs stabilize cell membranes, increase hepatocyte resistance, and promote liver function restoration [39].

4. Recommendations for improving the function of the nervous system are based on the ability of excess manganese to cause such disorders as irritability, sleep disorders, etc., therefore, it is advisable to pay attention to such symptoms when examining women, and if necessary, prescribe drugs belonging to the group of neuroprotectors and antihypoxants [39]. Phytopreparations with similar effects can be effective, for example, the drug Tazalok, which, in addition to its calming effect, is involved in the normalization of the rhythm and secretion of gonadotropic hormones, eliminates the imbalance between estradiol and progesterone. The components of the drug also provide anti-inflammatory, anti-edematous effects. In addition, the use of vitamins, magnesium preparations, etc. is recommended [40, 41].

5. Recommendations for monitoring prolactin levels in women with PCOS as a biomarker of elevated manganese exposure. Manganese causes disruption of the dopaminergic system, which leads to the appearance of inhibitory mechanisms of prolactin secretion, therefore, an increase in prolactin to the upper limits of normal or higher is a feature of the course of PCOS in conditions of elevated manganese exposure. In such cases, it is advisable to prescribe medicines based on Vitex agnus-castus (Latin Chasteberry Fruit) which, according to the Committee on Herbal Medicinal Products of the European Medicines Agency, exhibits inhibitory effects on prolactin release and dopaminergic (dopamine-agonist) effects [42].

Given the duration of manganese excretion from the body, detoxification therapy should last several months. The issues of treatment and prevention of complications caused by manganese intoxication, including restoration of the function of the hypothalamic-pituitary-gonadal system, should be considered individually, based on current national and international recommendations.

Conclusions

1. In an urbanized region, there are many sources of manganese exposure, including: air, groundwater, and food produced in contaminated areas. According to state monitoring data, it has been established that permissible levels of manganese are surpassed in surface waters (3.2 to 28 times) and in the air of Kyiv (more

перевищення допустимих рівнів марганцю у поверхневих водах (від 3,2 до 28 разів) та у повітрі м. Києва (більше ніж у 10 разів). Проте, сьогодні відсутні вимоги до контролю вмісту марганцю в харчових продуктах. Такі дослідження не проводяться.

2. Вимірювання вмісту марганцю в сироватці крові показали, що жінки із СПКЯ мали вищі показники марганцю у порівнянні з контрольною групою ($p=0,0012$). За результатами дослідження крові жінок фертильного віку з СПКЯ встановлений прямий кореляційний зв'язок (Спірмана) між рівнями пролактину та марганцю у сироватці крові ($p=0,0134$).

3. Сучасні рекомендації з медичного супроводу жінок із СПКЯ в умовах підвищеного рівня експонування марганцем спрямовані на: зменшення експонування та прискорення виведення марганцю з організму з одночасним контролем функції нервової, гепатобіліарної системи і показників оксидативного стресу.

Конфлікт інтересів. Автори зазначають про відсутність конфлікту інтересів.

than 10 times). However, today there are no requirements for controlling the content of manganese in food products. Such studies are not conducted.

2. Serum manganese measurements showed that women with PCOS had higher manganese levels compared to controls ($p=0.0012$). Blood samples from women of childbearing age with PCOS showed a direct correlation (Spearman's method) between serum prolactin and manganese levels ($p=0.0134$).

3. Current recommendations on medical support of women with PCOS in conditions of increased manganese exposure are aimed at: reducing exposure and accelerating the elimination of manganese from the body while simultaneously monitoring the function of the nervous, hepatobiliary systems and oxidative stress indicators.

Conflict of Interest. The authors note that there is no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467–520. Epub 2016 Jul 26. DOI: 10.1210/er.2015-1104.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098. PMID: 14688154.
- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 18;108(10):2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463. PMID: 37580314; PMCID: PMC10505534
- Kakuta H, Iguchi T, Sato T. The Involvement of Granulosa Cells in the Regulation by Gonadotropins of Cyp17a1 in Theca Cells In Vivo. 2018;32(6):1387–1401. Published online 2018 Nov 3. doi: 10.21873/in vivo.11391.
- Khadilkar SS. Can Polycystic Ovarian Syndrome be cured? Unfolding the Concept of Secondary Polycystic Ovarian Syndrome! *J Obstet Gynaecol India.* 2019;69(4):297–302. doi: 10.1007/s13224-019-01253-z. Epub 2019 Jul 18.
- Mobeen H, Afzal N, Kashif M. Polycystic ovary syndrome may be an autoimmune disorder. *Scientifica.* 2016. 4071735. doi:10.1155/2016/4071735.
- Fox CW, Zhang L, Sohni A, Doblado M, Wilkinson MF, Chang RJ, et al. Inflammatory Stimuli Trigger Increased Androgen Production and Shifts in Gene Expression in Theca-Interstitial Cells. *Endocrinology.* 2019;160(12):2946–2958. doi: 10.1210/en.2019-00588.
- Mohammadi M. Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review. *Int J Prev Med.* 2019;10:86. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_576_17. eCollection 2019.
- Zhao X, Jiang Y, Xi H, Chen L, Feng X. Exploration of the Relationship Between Gut Microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(2):161–71. doi:10.1055/a-1081-2036.
- Jena A, Montoya CA, Mullaney JA, et al. Gut-Brain Axis in the Early Postnatal Years of Life: A Developmental Perspective. *Front Integr Neurosci.* 2020;14:44. doi:10.3389/fnint.2020.00044.
- 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. Available online: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151.pdf>.
- Burtis CA., Bruns DE Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics 7th Edition. Elsevier Health Sciences; 2014. 1104 p.
- Costa LG, Aschner M, editors. Manganese in Health and Disease. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2015. 654p. <http://dx.doi.org/10.1039/9781782622383>.
- Wang FF, Pan JX, Wu Y, Zhu YH, Hardiman PJ, Qu F. American, European, and Chinese practice guidelines or consensus of polycystic ovary syndrome: a comparative analysis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2018 May;19(5):354-363.
- Гуницький СВ, Татарчук ТФ, Вихор ВО, Капшук ІМ, Ветох ГВ, Бабич СВ. Дослідження балансу есенційних макро- та мікроелементів у жінок з полікістозом

- яєчників. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015;4:51-53. [Gunkov SV, Tatarchuk TF, Vykhov VO, Kapshuk IM, Vetokh GV, Babich SV. Study of the balance of essential macro- and microelements in women with polycystic ovary syndrome. Current problems of toxicology, food and chemical safety. 2015;4:51-53].
16. Проданчук МГ, Татарчук ТФ, Гуцьков СВ, Жмійко ПГ, Регеда СІ. Роль макро- та мікроелементів у патогенезі полікістозу яєчників. Репродуктивна ендокринологія. 2019;48(4):22-25. [Prodanchuk MG, Tatarchuk TF, Gunkov SV, Zhminko PG, Regeda SI. The role of macro- and microelements in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. Reproductive endocrinology 2019;48 (4):22-25].
 17. Гуцьков СВ, Татарчук ТФ, Жмійко ПГ, Регеда СІ. Влияние марганца и никеля на показатели пролактина у женщин с поликистозом яичников. Georgian Medical News. 2019;289(4):21-25. [Gunkov SV, Tatarchuk TF, Zhminko PG, Regeda SI. The influence of manganese and nickel on prolactin parameters in women with polycystic ovary syndrome. Georgian Medical News. 2019;289(4):21-25].
 18. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum. WHO;2017.631 p. ISBN 978-92-4-154995-0
 19. ДСТУ 7525:2014 Вода питна. Вимоги та методи контролювання якості. [DSTU 7525:2014 Drinking water. Requirements and methods of quality control].
 20. FDA. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. 21 CFR 165.110 - Bottled water. 2012 Available online: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2012-title21-vol2/pdf/CFR-2012-title21-vol2-sec165-110.pdf>
 21. Environmental Protection Agency. 2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories. Office of Water U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. March 2018 – 20 p. Available online: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-03/documents/dwtable2018.pdf>
 22. Міністерство екології та природних ресурсів України. Про стан навколишнього природного середовища Київської області у 2015 році. Регіональна доповідь. Київ: Департамент екології та природних ресурсів Київської обласної державної адміністрації. 2016. 233 с. [Ministry of Ecology and Natural Resources of Ukraine. On the state of the natural environment of the Kyiv region in 2015. Regional report.- Kyiv: Department of Ecology and Natural Resources of the Kyiv Regional State Administration. 2016. 233 p.].
 23. WHO Regional Office for Europe . Air Quality Guidelines for Europe. 2nd ed. WHO Regional Office for Europe; Copenhagen, Denmark: 2000. [(accessed on 27 November 2017)]. (WHO Regional Publications, European Series). No. 91. Available online: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf
 24. United States Environmental Protection Agency; EPA Inhalation Health Effect Reference Values for Manganese (CASRN 7439-96-5 Manganese) and Compounds (CASRN 1344-43-0; 1317-35-7; and 1129-60-5), National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development, 2012. Available online: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P100KJKC.PDF?Dockey=P100KJKC.PDF>
 25. The Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHA). OEHA Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Level (REL) Summary. June 2016 Available online: <https://oehha.ca.gov/air/general-info/oehha-acute-8-hour-and-chronic-reference-exposure-level-rel-summary>.
 26. Наказ, МОЗ №52 від 14.01.2020. Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин в атмосферному повітрі населених місць. [Order, Ministry of Health No. 52 dated 01/14/2020. On approval of hygienic regulations for the permissible content of chemical and biological substances in the atmospheric air of populated areas].
 27. Tsiupa I., Bondar K., Korol A., Stakhiv I. Evaluation of atmospheric dust pollution in Kyiv, according to absorption spectral analysis and magnetic susceptibility measurements of air filters [Електронний ресурс] Archives / EAGE. – 16th International Conference on Geoinformatics - Theoretical and Applied Aspects (15 may 2017) DOI: 10.3997/2214-4609.201701908 Режим доступу: <http://earthdoc.eage.org/publication/publicationdetails/?publication=89576>
 28. Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України. Екологічні лабораторні вишукування з проведенням експертизи водних об'єктів, ґрунту та стану атмосферного повітря на території Дарницького району міста Києва (заключний звіт). - 2017. Дніпро. Державний заклад "Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України". [Електронний ресурс]. Доступно: <https://darn.kyivcity.gov.ua/files/2017/12/21/zzvviitt.pdf>. [Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine. Ecological laboratory surveys with an examination of water bodies, soil and the state of atmospheric air in the territory of the Darnytskyi district of the city of Kyiv (final report). - 2017. Dnipro. State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine".]
 29. Kwak Y, Kim Y, Baek KA. Prevalence of irregular menstruation according to socioeconomic status: A population-based nationwide cross-sectional study. PLoS One. 2019;14(3):e0214071. doi:10.1371/journal.pone.0214071.
 30. Гуцьков СВ, Регеда СІ. Паління, як фактор ризику виникнення полікістозу яєчників. Український журнал сучасних проблем токсикології. 2019;87(3):56-61. [Gunkov SV, Regeda SI. Smoking as a risk factor for polycystic ovary syndrome. Ukrainian Journal of Modern Problems of Toxicology. 2019;87 (3):56 – 61].
 31. Walter E, Alsaffar S, Livingstone C, Ashley SL.

- Manganese toxicity in critical care: Case report, literature review and recommendations for practice. J Intensive Care Soc. 2016;17(3):252–257. doi: 10.1177/1751143715622216. Epub 2015 Dec 10.
32. Skalnaya MG, Skalny AV. Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University; 2018. 224p.
 33. Wang H, Yang F, Xin R, Cui D, He J, Zhang S, et al. The gut microbiota attenuate neuroinflammation in manganese exposure by inhibiting cerebral NLRP3 inflammasome. Biomed Pharmacother. 2020;129:110449. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110449.
 34. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for manganese and in organic manganese compounds, SCOEL/SUM/127 Adopted by the European Commission, June 2011.
 35. Барабаш ОВ. Оцінка рівня екологічної безпеки водних об'єктів м. Києва. Вісник (Національного транспортного університету). 2014;30(1):31-38. [Barabash OV. Assessment of the level of ecological safety of water bodies in Kyiv. Bulletin (National Transport University). 2014;30(1):31-38].
 36. Ye Q, Park JE, Gughani K, Betharia S, Pino-Figueroa A, Kim J. Influence of iron metabolism on manganese transport and toxicity. Metallomics. 2017;9(8):1028–1046. doi:10.1039/c7mt00079k.
 37. Abbasihormozi SH, Babapour V, Kouhkan A, Niasari Naslji A, Afraz K, Zolfaghary Z, et al. Stress Hormone and Oxidative Stress Biomarkers Link Obesity and Diabetes with Reduced Fertility Potential. Cell J. 2019;21(3):307–313. doi: 10.22074/cellj.2019.6339.
 38. Duong P, Tenkorang MAA, Trieu J, McCuiston C, Rybalchenko N, Cunningham RL. Neuroprotective and neurotoxic outcomes of androgens and estrogens in an oxidative stress environment. Biol Sex Differ. 2020;11(1):12.
 39. Косей НВ, Лісяна ТО, Вєтох ГВ. Особливості лікування запальних захворювань органів малого таза в жінок із синдромом полікістозних яєчників. Репродуктивна ендокринологія. 2016;(2):60–67. [Kosei NV, Lisyana TO, Vetokh GV. Features of the treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs in women with polycystic ovary syndrome. Reproductive Endocrinology. 2016;(2):60–67].
 40. Tonick S, Muneyyirci-Delale O. Magnesium in Women's Health and Gynecology. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016;(6):325–33.
 41. Roseff S, Montenegro M. Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary. Int J Endocrinol. 2020;2020:6461254. doi:10.1155/2020/6461254. PMID: 32308679; PMCID: PMC7140126.
 42. Committee on Herbal Medicinal Products. Final list of references supporting the assessment of Vitex agnus-castus L., fructus. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/795807/2017. Adopted: 10-10-2018. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/agni-casti-fructus>.
 43. Наказ МОЗ України 10.05.2024 № 813 «Про затвердження державних медико-санітарних нормативів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин в атмосферному повітрі населених місць» (Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 24 травня 2024 р. за № 763/42108). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0763-24#Text> [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 10.05.2024 No. 813 "On approval of state medical and sanitary standards for the permissible content of chemical and biological substances in the atmospheric air of populated areas" (Registered with the Ministry of Justice of Ukraine on May 24, 2024 No. 763/42108). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0763-24#Text>]

Відомості про авторів

Сергій Гуцьков^{A,B,C,D,E,F} – кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна. ORCID: 0000-0002-1921-7272.

Наталія Косей^{A,B,C,E,F,G} – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Київ, Україна. ORCID: 0000-0003-3085-3285.

Світлана Рєгєда^{A,B,C,E,F,G} – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка гінекологічного відділення ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ. ORCID: 0000-0002-4960-7175.

A – концепція роботи і дизайн; B – проведення досліджень; C – аналіз, попередня підготовка; D – програмне забезпечення, статистичний аналіз; E – написання статті; F – редагування; G – фінальне схвалення статті

Стаття надійшла до редакції 17.07.2025 р.

Information about the authors

Serhiy Hunkov^{A,B,C,D,E,F,G} – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6, Heroiv Oborony St., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-1921-7272.

Natalia Kosey^{A,B,C,E,F,G} – 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". Address: 8, St. Platona Maiborody, Kyiv, 04050, Ukraine. ORCID: 0000-0003-3085-3285.

Svitlana Reheda^{A,B,C,E,F} – 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". Address: 8, St. Platona Maiborody, 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.

A – work concept and design; B – investigation; C – analysis, rough preparation; D – software, statistical analysis;

E – writing article; F – editing; G – final approval of the article

Received July, 17, 2025