

РОЛЬ ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА У ВИНИКНЕННІ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ПОЛІКІСТОЗІ ЯЄЧНИКІВ

ВСТУП

Полікістоз яєчників (синдром полікістозних яєчників, СПКЯ) відноситься до мультифакторних захворювань. Виникнення СПКЯ пов'язують із гормональною дисфункцією, викликану патологією гіпофіза, щитовидної залози, наднирниками, інсулінорезистентністю (ІР) тощо. Доведена роль у патогенезі СПКЯ неспецифічного запального процесу, виникнення якого тривалий час пов'язували з ожирінням та ІР [1]. Однак маркери запального процесу були виявлені в жінок із нормальною масою тіла. В зв'язку з цим виникло питання про можливі причини, які викликають неспецифічний запальний процес у жінок із СПКЯ.

Відносно небагато відомо про роль факторів зовнішнього середовища у виникненні СПКЯ. В попередніх дослідженнях нами було доведено, що населення України має підвищений рівень експонування марганцем та нікелем [2, 3]. Відомо, що підвищений рівень марганцю та нікелю породжують оксидативний стрес, який викликає запальні процеси.

Метою даного дослідження є вивчення частоти запальних процесів у жінок із СПКЯ за умов відсутності статевих патогенних інфекцій, однакових показників індексу маси тіла (ІМТ) та з урахуванням наявних соматичних захворювань, які можуть бути причиною запального процесу. Крім того, визначалися показники марганцю, нікелю та цинку в сироватці крові у жінок із СПКЯ за відсутності кофакторів запальних процесів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідженні взяли участь дві групи жінок. Перша група – контрольна – складалась із 57 здорових жінок репродуктивного віку, в другу основну групу ввійшли 64 жінки з СПКЯ.

Для дослідження були відібрані жінки з нормальним ІМТ. Обстеження на наявність статевих патогенних інфекцій (гонококи, хламідії, трихомонади, вірус герпесу 1 та 2 типів, цитомегаловірус, *M. genitalium*) проводили в урогенітальних мазках методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням системи FEMOFLO[®] SCREEN Real-Time PCR Detection Kit (DNA-Technology LLC). Діагностика СПКЯ проводилась у відповідності до критеріїв Роттердамського консенсусу (2003). Аналіз частоти запальних процесів проводився за даними мікроскопічних характеристик мікробіоценозу піхви згідно з класифікацією Є.Ф. Кіри [4].

Оцінка достовірності результатів здійснювалась за допомогою t-критерію Ст'юдента. Оцінку коефіцієнта асоціації проводили з використанням критерію χ^2 .

Для визначення вмісту марганцю, цинку та нікелю в сироватці крові було відібрано 32 жінки з контрольної та 44 жінки з основної групи. Зразки аналізували на мас-спектрометрі з індуктивно зв'язаною плазмою Bruker MS 820 (Австралія). Проводився розрахунок медіани, 95-го процентиля, середньоарифметичного показника (М). Для оцінки статистичної значущості отриманих даних (p) було застосовано критерій U Манна-Уїтні та критерій t Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що в жінок контрольної групи домінували мазки 1-го та 2-го типів (89,48%) (табл. 1), тобто ці показники можна вважати наближеними до норми.

Ознаки запального процесу спостерігалися лише у 6 (10,52%) випадках в контрольній гру-



С.В. ГУНЬКОВ

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

С.В. БАБИЧ

молодший науковий співробітник ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. академіка Л.І. Медведя МОЗ України»
ORCID: 0000-0001-9142-4834

Контакти:

Гуцьков Сергій Васильович
ДП «НЦ превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. ак. Л.І. Медведя МОЗ України»
03127, Україна, Київ
Героїв Оборони, 6
Тел.: +38 (044) 258 41 71;
+38 (067) 403 64 73
e-mail: gunkovsv@gmail.com

Таблиця 1. Показники мікроскопічних характеристик мікробіоценозу піхви в групах дослідження

Ступінь чистоти	Контроль (1 група)		СПКЯ (2 група)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
1	27	47,38	4	6,25
2	24	42,10	6	9,37
3	6	10,52	39	60,94
4	0	-	15	23,44
Всього	57	100	64	100

пі. Кардинально протилежна картина мала місце в жінок із СПКЯ: показники відповідали нормі лише в 15,62% жінок, тоді як ознаки запального процесу спостерігались у 84,38% випадків. Таким чином, відзначено, що в жінок із СПКЯ запальні процеси спостерігаються значно частіше ($p = 0,000$).

Показники ІМТ в нашому дослідженні були майже ідентичними ($p = 0,198$) і складали в контрольній групі $21,50 \pm 1,51$ кг/м² та $21,87 \pm 1,64$ кг/м² в групі жінок із СПКЯ.

Хронічні запальні процеси можуть бути одним із чинників формування оваріальної дисфункції в пацієнток із СПКЯ при нормальній масі тіла. Тому наступним етапом нашої роботи було вивчення соматичних захворювань в обох групах жінок (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, в жінок із СПКЯ частіше зустрічалися соматичні захворювання. Однак статистична обробка результатів показала, що відмінності не досягали статистичної значущості. Таким чином, можна стверджувати, що в жінок із СПКЯ має місце тенденція до вищої частоти соматичних захворювань, роль яких у виникненні СПКЯ потребує подальшого вивчення.

Серед причин виникнення запальних процесів у жінок із СПКЯ називають високі показники ІМТ, ІР, хронічні інфекції носоглотки, сечового міхура, статеві інфекції, соматичні захворювання. Проведені нами дослідження показали, що навіть за відсутності всіх вищеперерахованих чинників СПКЯ перебігає з ознаками запального процесу уrogenітального тракту. Отримані результати дозволяють припустити, що крім загальновідомих чинників, у жінок із СПКЯ існують інші причини виникнення запального процесу. Подібні висновки все частіше зустрічаються в літературі [5], проте питання щодо причин розвитку запального процесу та оксидативного стресу в жінок із СПКЯ залишається відкритим.

Роль екологічних факторів у виникненні СПКЯ достатньо мало вивчена. На нашу думку, не останнє значення тут має підвищений рівень експонування мікроелементами. Парадокс полягає в тому, що марганець і цинк є есенціальними

мікроелементами, а нікель – умовно есенціальним. Але у високих дозах вони можуть проявляти токсичні властивості. Оскільки всі ці елементи можуть бути причетними до виникнення запального процесу, нами було проведено вивчення вмісту марганцю, нікелю та цинку в сироватці крові жінок обох груп (табл. 3).

Певна категорія людей в популяції має аномальні показники відхилення накопичення речовини в організмі. Показник медіани є більш стійким при аномальних відхиленнях в порівнянні з середнім показником. Тому, оцінюючи результати дослідження, ми спиралися переважно на показники медіани, а показник 95 процентиля свідчить про ступінь аномальних відхилень у вибраній нами групі [6].

Як показали отримані результати, в жінок із СПКЯ спостерігаються підвищені рівні вмісту зазначених мікроелементів. Якщо показники цинку в обох групах знаходяться у межах регламентованих норм, то вміст марганцю та нікелю свідчить про високі рівні експонування [2, 3]. ВООЗ віднесла марганець до ендокринних дисрапторів [7]. Нікель, зв'язуючись з рецепторами естрогенів, викликає їх експресію, тому його відносять до металоестрогенів [8].

Існує висока ймовірність причетності цих елементів до порушення гормональної функції в жінок із СПКЯ. Як свідчать дані літератури, крім можливих ендокринних порушень, марганець і нікель при високому рівні експонування можуть викликати оксидативний стрес і виникнення запальних процесів в організмі. Наприклад, показано, що експонування марганцем викликає запальні процеси легенів, нирок, підвищення маркерів оксидативного стресу та запалення в тканинах головного мозку [9].

Ми припускаємо наявність кількох механізмів, завдяки яким марганець може бути причетним до виникнення СПКЯ. Перший пов'язаний із запальними процесами в центральній нервовій системі, порушенням її функції, в тому числі механізмів регуляції циклічної секреції гонадотропінів, дофамінергічної регуляції тощо. Другий механізм пов'язаний зі здатністю марганцю змінювати структуру мі-

Таблиця 2. Частота виявлення соматичних захворювань в групах дослідження

Захворювання	Контроль (1 група)		СПКЯ (2 група)		p
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Тонзиліт	6	9,37	9	15,79	0,2852
Бронхіт	3	4,69	5	8,77	0,3638
Гайморит	1	1,56	2	3,51	0,4919
Цистит	3	4,69	6	10,53	0,102
Гастрит	8	12,5	9	15,79	0,6558
Поєднання кількох захворювань	15	23,44	17	29,82	0,4205

Таблиця 3. Вміст мікроелементів у сироватці крові жінок груп дослідження, мг/л

	Контроль, n = 32			СПКЯ, n = 44			p
	Медіана	95%	M	Медіана	95%	M	
Марганець	0,0035	0,013	0,0052	0,0095	0,13	0,0321	0,0013
Нікель	0,001	0,097	0,0155	0,0422	0,187	0,0556	0,000199
Цинк	0,4406	0,65	0,4563	0,63	1,62	0,7456	0,00269

крофлори організму, впливати на її патогенність та реакції імунної системи, що створює умови для виникнення запальних процесів [9].

Подібні реакції виявлені і при експонуванні нікелем [10]. Припускають, що підвищені концентрації нікелю викликають запальний процес і пригнічують функціональну активність макрофагів та натуральних кілерів. Крім того, нікель впливає на функцію яєчників. Експериментально було показано, що нікель проявляє генотоксичні властивості в яєчниках. Як наслідок, спостерігаються дегенеративні процеси гранульозних клітин, порушується стероїдогенез та процеси апоптозу [11]. Таким чином, підвищений рівень експонування марганцем та нікелем створює умови для виникнення оксидативного стресу та розвитку запального процесу.

Підвищення вмісту цинку в сироватці крові жінок із СПКЯ, швидше за все, є наслідком запального процесу, оскільки прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α) сприяють накопиченню цинку [12].

Отримані нами результати показали наявність запального процесу в жінок із СПКЯ за відсутності статевих інфекцій, ожиріння, соматичних захворювань. Ми припускаємо, що запальний процес у таких жінок може бути обумовлений

підвищеним рівнем експонування марганцем та нікелем. Висловлене припущення підкріплюється даними наших колег про збільшення рівня маркерів запального процесу та оксидативного стресу (інтерлейкіну-18 та мієломероксидази) при СПКЯ в жінок із нормальною масою тіла за відсутності запальних процесів органів малого таза [13]. Наше дослідження і дослідження наших колег проводились в одній популяції жінок із однаковим рівнем експонування населення.

ВИСНОВОК

Таким чином, проведені дослідження показали, що за однакової маси тіла, відсутності патогенної флори (гонококи, хламідії, трихомонади, вірус герпесу 1-го та 2-го типів, цитомегаловірус, *M. genitalium*) і практично однакового соматичного анамнезу в жінок із СПКЯ значно частіше спостерігаються ознаки запального процесу. Це дає підстави для припущення, що такі фактори зовнішнього середовища, як підвищений рівень експонування марганцем та нікелем, можуть бути причетними до розвитку хронічного запального процесу в жінок із полікістозом яєчників. На нашу думку, подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення стану мікрофлори в організмі жінок із СПКЯ.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Conway, G., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., et al. "The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology." *European Journal of Endocrinology* 4 (2014): 1–29.
- Гуцьков, С.В. Підвищений рівень експонування марганцем як фактор ризику полікістозу яєчників / С.В. Гуцьков // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2016. – №1 (73). – С. 77–79. Gunkov, S.V. "Increased exposure to manganese as a risk factor for ovarian polycystic syndrome." *Modern problems of toxicology, food and chemical safety* 1.73 (2016): 77–9.
- Гуцьков, С.В. Вивчення рівня експонування населення України нікелем / С.В. Гуцьков, О.О. Макаров // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2016. – №2 (74). – С. 62–65. Gunkov, S.V., Makarov, O.O. "Study of the level of exposure of the Ukraine population by nickel." *Modern problems of toxicology, food and chemical safety* 2.74 (2016): 62–5.
- Кира, Е.Ф. Клиника и диагностика бактериального вагиноза / Е.Ф. Кира // Акушерство и гинекология. – 1994. – №2. – С. 32–35. Kira, E.F. "Clinic and diagnosis of bacterial vaginosis." *Obstetrics and Gynecology* 2 (1994): 32–5.
- Boots, C.E., Jungheim, E.S. "Inflammation and Human Ovarian Follicular Dynamics." *Semin Reprod Med* 33.4 (2015): 270–5.
- Гуцьков, С.В. Сучасні підходи щодо статистичної обробки результатів епідеміологічних досліджень при визначенні макро- та мікроелементів і токсичних речовин в організмі людини / С.В. Гуцьков, М.Г. Проданчук, Г.М. Проданчук // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2015. – №3. – С. 65–70. Gunkov, S.V., Prodanchuk, M.G., Prodanchuk, G.M. "Modern approaches to the statistical processing of the results of epidemiological studies in the determination of macro- and trace elements and toxic substances in the human body." *Modern problems of toxicology, food and chemical safety* 3 (2015): 65–70.
- The State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012. Geneva. United Nations Environment Programme and the WHO (2013): 296 p.
- Aquino, N.B., Sevigny, M.B., Sabangan, J., et al. "The role of cadmium and nickel in estrogen receptor signaling and breast cancer: metalloestrogens or not?" *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 30.3 (2012): 189–224.
- Manganese in Health and Disease. Ed. by L.G. Costa, M. Aschner-Cambridge: The Royal Society of Chemistry (2015): 654 p.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Nickel*. U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia (2005): 351 p.
- Kročková, J., Massányi, P., Sirotkin, A.V., et al. "Nickel-induced structural and functional alterations in porcine granulosa cells in vitro." *Biol Trace Elem Res* 154.2 (2013): 190–5.
- Чекнев, С.Б. Выработка IL-18 в присутствии металлокомплексов γ -глобулина / С.Б. Чекнев, М.А. Аapresова, И.Е. Ефремова // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, №1. – С. 13–20. Cheknev, S.B., Apresova, M.A., Efremova, I.E. "The production of IL-18 in the presence of γ -globulin metal complexes." *Medical immunology* 15.1 (2013): 13–20.
- Косей, Н.В. Провоспалительные цитокины и синдром поликистозных яичников / Н.В. Косей, З.Б. Хоминская, Г.В. Ветох и др. // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – №5. – С. 56–60. Kosei, N.V., Khominska, Z.B., Vetokh, G.V., et al. "Proinflammatory cytokines and polycystic ovary syndrome." *Reproductive endocrinology* 5 (2015): 56–60.

РОЛЬ ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА У ВИНИКНЕННІ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ПОЛІКІСТОЗІ ЯЄЧНИКІВ

С.В. Гуньков, к. мед. н., провідний науковий співробітник ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. академіка Л.І. Медведя МОЗ України»

С.В. Бабич, мол. наук. співробітник ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. академіка Л.І. Медведя МОЗ України»

Мета. Вивчити показники запального процесу в жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) за однакових індексів маси тіла, відсутності патогенних інфекцій і практично однакового соматичному анамнезі, а також визначити вміст мікроелементів – нікелю, марганцю та цинку.

Матеріал і методи. В дослідженні взяли участь 2 групи жінок. Перша група (контрольна) складалась із 57 здорових жінок репродуктивного віку, друга (основна) група – з 64 жінок із СПКЯ. Методом полімеразної ланцюгової реакції було виключено наявність патогенних інфекцій. Аналіз частоти запальних процесів проводився за даними мікроскопічних характеристик мікробіоценозу піхви. Для вивчення вмісту марганцю, нікелю, цинку в сироватці крові було відібрано 32 жінки з контрольної групи та 44 жінки з основної групи. Зразки аналізували на мас-спектрометрі з індуктивно зв'язаною плазмою. Оцінка достовірності результатів здійснювалась за допомогою критерію U Манна-Уїтні, t-критерію Ст'юдента та критерію χ^2 .

Результати. За відсутності статевих патогенних інфекцій та однакових показників індексу маси тіла в жінок із СПКЯ значно частіше спостерігаються ознаки запальних процесів піхви. В контрольній групі патологічні зразки виявлені в 10,52%, у жінок із СПКЯ – у 84,38% випадків ($p = 0,000$). При цьому в жінок із СПКЯ спостерігалась тенденція до збільшення частоти соматичних захворювань, однак відмінності не знайшли статистичного підтвердження. Виявлено підвищений рівень експонування марганцем та нікелем у жінок із СПКЯ. Збільшення вмісту цинку в сироватці крові автори дослідження пов'язують із запальним процесом.

Висновок. У жінок із синдромом полікістозних яєчників за відсутності патогенних статевих інфекцій та однакових показників індексу маси тіла значно частіше спостерігаються ознаки запального процесу. На думку авторів дослідження, певну роль у порушенні мікробіоценозу піхви і запальних процесах може відігравати високий рівень експонування марганцем і нікелем.

Ключові слова: СПКЯ, полікістоз яєчників, запалення, марганець, нікель, цинк.

РОЛЬ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ПОЛИКИСТОЗЕ ЯИЧНИКОВ

С.В. Гуньков, к. мед. н., ведущий научный сотрудник ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. ак. Л.И. Медведя МЗ Украины»

С.В. Бабич, мл. науч. сотрудник ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. ак. Л.И. Медведя МЗ Украины»

Цель. Изучить показатели воспалительного процесса у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) при одинаковых индексах массы тела и отсутствии патогенных инфекций, а также определить содержание микроэлементов – марганца, цинка, никеля.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 2 группы женщин. Первая группа (контрольная) состояла из 57 здоровых женщин репродуктивного возраста, вторая (основная) группа – из 64 женщин с СПКЯ. Методом полимеразной цепной реакции было исключено наличие патогенных инфекций. Анализ частоты воспалительных процессов проводился по данным микроскопических характеристик микробиоценоза влагалища. Для изучения содержания марганца, никеля и цинка в сыворотке крови были отобраны 32 женщины из контрольной группы и 44 женщины из основной группы. Образцы анализировали на масс-спектрометре с индуктивно связанной плазмой. Оценка достоверности результатов осуществлялась с помощью критерия U Манна-Уитни, t-критерия Стюдента и критерия χ^2 .

Результаты. При отсутствии патогенных инфекций половой сферы и одинаковых показателях индекса массы тела у женщин с СПКЯ значительно чаще наблюдаются признаки воспалительных процессов влагалища. В группе контроля патологические образцы обнаружены в 10,52%, у женщин с СПКЯ – в 84,38% случаев ($p = 0,000$). У женщин с СПКЯ наблюдалась тенденция к увеличению частоты соматических заболеваний, однако различия не нашли статистического подтверждения. Вывявлен повышенный уровень экспонирования марганцем и никелем у женщин с СПКЯ. Увеличение содержания цинка в сыворотке крови авторы исследования связывают с воспалительным процессом.

Вывод. У женщин с синдромом поликистозных яичников при отсутствии патогенных инфекций половой сферы и одинаковых показателях индекса массы тела значительно чаще наблюдаются признаки воспалительного процесса. По мнению авторов исследования, определенную роль в нарушении микробиоценоза влагалища и воспалительных процессах может играть высокий уровень экспонирования марганцем и никелем.

Ключевые слова: СПКЯ, поликистоз яичников, воспаление, марганец, никель, цинк.

ROLE OF THE ENVIRONMENT FACTORS WITHIN INFLAMMATORY PROCESSES DURING POLYKISTOSIS OF OVARIES

S.V. Gunkov, PhD, leading researcher at the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, MOH of Ukraine

S.V. Babich, junior researcher at the L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, MOH of Ukraine

Objective. To study the indicators of inflammatory process in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) having equal body mass indices and in the absence of pathogenic infections, and to determine the content of trace elements.

Material and methods. Two groups of women were selected. The first (control) group consisted of 57 healthy women of reproductive age. In the second (main) group were 64 women with PCOS. Using PCR method excluded the presence of pathogenic infections. The analysis of the frequency of inflammatory processes was based upon microscopic characteristics of vaginal microbiocenosis.

For studying levels of manganese, nickel, zinc in serum, were selected 32 women from the control group and 44 women from the main group. Samples were analyzed on a mass spectrometer with an inductively coupled plasma. Validity of results was verified using Mann-Whitney U test, Student's t-test and χ^2 .

Results. In the absence of sexually transmitted infections and equal body mass index, signs of inflammatory processes of vagina are much more common for women with PCOS. In control group, pathological samples were found in 10.52%, when as in group of women with PCOS – 84.38% ($p = 0.000$). For women with PCOS there was a tendency toward increase in the frequency of somatic diseases, but differences did not find statistical confirmation. The elevated levels of manganese and nickel exposure have been observed for women with PCOS. Authors associate elevated levels of zinc in the blood serum with the inflammatory process.

Conclusion. In women with PCOS in absence of sexually transmitted infections and equal body mass index, signs of inflammation are much more common. Some role in vaginal microbiocenosis and inflammatory processes can play exposure to high levels of manganese and nickel.

Keywords: PCOS, polycystic ovary syndrome, inflammation, manganese, nickel.