

ЗАПАЛЬНІ ПРОЦЕСИ ТА УМОВНО-ПАТОГЕННА МІКРОФЛОРА ПРИ ПОЛІКІСТОЗІ ЯЄЧНИКІВ В УМОВАХ ПІДВИЩЕНОГО РІВНЯ ЕКСПОНУВАННЯ МАРГАНЦЕМ ТА НІКЕЛЕМ

С.В. Гуньков

Державне підприємство "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України", м. Київ, Україна

Ключові слова:
полікістоз
яєчників,
запалення,
мікрофлора,
марганць, нікель.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №2 (64). С.17-20.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.2.64.2018.98

E-mail: gsv@medved.kiev.ua

Мета. Вивчення частоти запальних процесів та показників умовно патогенної мікрофлори у жінок з полікістозом яєчників (ПКЯ) в умовах підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем.

Матеріал і методи. Відібрано 2 групи жінок. Перша група, контрольна, складалась із 57 здорових жінок репродуктивного віку. Друга група - 64 жінки з ПКЯ. Жінки обох груп не відрізнялися за масою тіла. Аналіз частоти запальних процесів проводився за даними мікроскопічних характеристик мікробіоценозу піхви. Методом Real-Time PCR виключено наявність патогенних інфекцій (гонококи, хламідії, трихомонади, герпес 1 та 2 типів, цитомегаловірус, *M. genitalium*) і проведено вивчення кількісних показників *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* та *Lactobacillus spp.* Оцінка достовірності результатів здійснювалась за допомогою критеріїв U- Манна-Уїтні, t - Стьюдента.

Результати. При відсутності статевих патогенних інфекцій у жінок з ПКЯ значно частіше спостерігаються ознаки запальних процесів піхви. У контролі патологічні мазки виявлені в 10,52 %, у жінок з ПКЯ - у 84,38 % ($P = 0,000$). Запальні процеси у жінок з ПКЯ супроводжуються зменшенням кількості лактобактерій і збільшенням кількості облигатно-анаеробних бактерій та мікоплазм. У жінок з ПКЯ частіше виявляються гриби роду *Candida*, але при цьому не виявлено збільшення кількісних показників.

Висновок. Запальні процеси при ПКЯ супроводжуються порушенням біоценозу піхви. Підвищений рівень експонування марганцем та нікелем може розглядатися в якості ко-фактора порушень мікрофлори в організмі.

Ключевые слова:
поликистоз
яичников,
воспаление,
микрофлора,
марганец, никель.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №2 (64). С.17-20.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОФЛОРА ПРИ ПОЛИКИСТОЗЕ ЯИЧНИКОВ В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ ЭКСПОНИРОВАНИЯ МАРГАНЦЕМ И НИКЕЛЕМ

С.В. Гуньков

Цель. Изучение частоты воспалительных процессов и показателей условно-патогенной микрофлоры у женщин с поликистозом яичников (ПКЯ) в условиях повышенного уровня экспонирования марганцем и никелем.

Материал и методы. Было отобрано 2 группы женщин. Первая группа, контрольная, состояла из 57 здоровых женщин репродуктивного возраста. Вторая группа - 64 женщины с ПКЯ. Обе группы не отличались по массе тела. Анализ частоты воспалительных процессов проводился по данным микроскопических характеристик микробиоценоза влагалища. Методом Real-Time PCR было исключено наличие патогенных инфекций (гонококки, хламидии, трихомонады, герпес 1 и 2 типов, цитомегаловирус, *M. genitalium*) и проведено изучение количественных показателей *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* и *Lactobacillus spp.* Оценка достоверности результатов осуществлялась с помощью критериев U- Манна-Уитни, t - Стьюдента.

Результаты. При отсутствии половых патогенных инфекций у женщин с ПКЯ значительно чаще наблюдаются признаки воспалительных процессов влагалища. В контроле патологические образцы обнаружены в 10,52%, у женщин с ПКЯ - в 84,38% ($P = 0,000$). Воспалительные процессы у женщин с ПКЯ сопровождаются уменьшением количества лактобактерий и увеличением количества облигатно-анаэробных бактерий и микоплазм. У женщин с ПКЯ чаще выявляются грибы рода *Candida*, но при этом не выявлено увеличение количественных показателей.

Вывод. Воспалительные процессы при ПКЯ сопровождаются нарушением биоценоза влагалища. Повышенный уровень экспонирования марганцем и никелем может рассматриваться в качестве ко-фактора нарушений микрофлоры в организме.

Key words:

polycystic ovary,
inflammation,
microflora,
manganese,
nickel.

Clinical and
experimental
pathology. Vol.17,
№2 (64). P.17-20.

**INFLAMMATORY PROCESSES AND POTENTIALLY PATHOGENIC MICROFLORA AT
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME UNDER CONDITIONS OF INCREASED EXPOSURE
BY MANGANESE AND NICKEL**

S.V.Gunkov

Objective. Investigation of the frequency of inflammatory processes and indices of potentially pathogenic microflora in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) under conditions of increased exposure of manganese and nickel.

Material and methods. Two groups of women were selected. The first control group consisted of 57 healthy women of reproductive age. The second group is 64 women with PCOS. Both groups did not differ in body weight. The analysis of the frequency of inflammatory processes was carried out according to the microscopic characteristics of vagina's microbiocenosis. The presence of pathogenic infections (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydiales*, *Trichomoniasis*, *Herpes 1 and 2 types*, *Cytomegalovirus*, *M. genitalium*) was excluded using the Real-Time PCR method and quantitative evaluation of the *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* and *Lactobacillus spp.* was conducted. The validity of the results was evaluated using the criteria of U-Mann-Whitney and t-Student.

Results. In the absence of sexual pathogenic infections in women with PCOS, signs of inflammatory processes of the vagina are much more common. In control, pathological samples were found in 10.52%, in women with PCOS - 84.38% ($P = 0.000$). Inflammatory processes in women with PCOS are accompanied by a decrease in the number of lactobacillus and an increase in the number of obligate anaerobic bacteria and Mycoplasmas. In women with PCOS, fungi of the genus *Candida* are more often detected, but no increase in quantitative indicators was found.

Conclusion. Inflammatory processes with PCOS are accompanied by violations of vaginal biocenosis. The elevated exposure level of manganese and nickel can be considered as a cofactor of microflora disturbances in the body.

Вступ

Тривалий час обговорюється питання причин хронічного запального процесу в жінок з полікістозом яєчників (ПКЯ). Існуючі результати досліджень підтверджують порушення біоценозу піхви при ПКЯ. Не виключають роль патогенної інфекції у виникненні ПКЯ. Склад біоценозу піхви і домінування тієї чи іншої мікрофлори залежить від багатьох факторів. У роботі ми унеможливили вплив статевих патогенних інфекцій та хронічних соматичних захворювань.

У літературі практично відсутні роботи з вивчення факторів впливу зовнішнього середовища та їх ролі щодо виникнення запальних процесів та ПКЯ. У попередніх дослідженнях ми виявили у жінок з ПКЯ підвищені рівні експонування марганцем та нікелем [1].

Існує кілька шляхів метаболізму марганцю в організмі: ферментативний і неферментативний. Марганець бере участь у роботі багатьох ферментів, антиоксидантної системи організму хазяїна тощо. Окрім того, марганець необхідний для життєдіяльності мікроорганізмів, які існують в організмі людини. Наприклад, марганець бере участь у формуванні бактеріальних продуктів, у тому числі антибіотиків, і сприяє стабілізації мікроорганізмів. Бактерії теж використовують марганець для захисту від несприятливих умов шляхом створення антиоксидантного, ферментативного захисту, антибіотикорезистентності. В організмі бактерій відбувається окиснення марганцю до токсичних форм Mn^{3+} , що викликає інтоксикацію в організмі хазяїна та оксидативний стрес [2]. Припускають, що підвищені концентрації нікелю здатні пригнічувати функціональ-

ну активність макрофагів та натуральних кілерів і теж викликати запальний процес, інгібувати функціональну активність макрофагів та натуральних кілерів [3].

Мета роботи

Вивчити частоту запальних процесів та кількісні показники умовно патогенної інфекції у жінок з ПКЯ, оцінити можливу причетність марганцю і нікелю до змін мікробіоти піхви та виникнення запального процесу.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь дві групи жінок. Перша група, контрольна, складалась із 57 здорових жінок репродуктивного віку. До другої групи увійшли 64 жінки з ПКЯ. Жінки обох груп мали приблизно однакову масу тіла. Діагностика ПКЯ проводилась відповідно до критеріїв Роттердамського консенсусу (2003). Аналіз частоти запальних процесів проводився за даними мікроскопічних характеристик мікробіоценозу піхви згідно з класифікацією Кіра Є.Ф. (1994).

Для дослідження відібрані жінки з нормальним індексом маси тіла. Обстеження на наявність статевих патогенних (гонококи, хламідії, трихомонади, герпес 1 та 2 типів, цитомегаловірус, *M.genitalium*), умовно-патогенних інфекцій (*Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.*, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*) та *Lactobacillus spp.* проводили в уrogenітальних мазках методом Real-time ПЛР з використанням системи "FEMOFLOR® SCREEN Real-Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №2 (64)

Time PCR Detection Kit" (DNA-Technology LLC). Кількісні характеристики умовно-патогенної мікрофлори та лактобактерій представлені в логарифмах геномних еквівалентів (Log GE). Оцінка достовірності результатів здійснювалась за допомогою критеріїв U- Манна-Уїтні та t- Стьюдента.

Результати та їх обговорення

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

Лише у 6 випадках контрольної групи (10,52 %) були ознаки запального процесу. Кардинально протилежна картина мала місце в жінок з ПКЯ. Нормальна картина в цій групі мала місце в 15,62 % жінок, ознаки запального процесу спостерігались у 84,38 % випадків. Таким чином, у жінок з ПКЯ значно частіше спостері-

гаються запальні процеси ($P = 0,000$).

Відомо, що лактобацили є домінуючими представниками нормальної мікрофлори піхви і становлять основу її біоценозу. Саме лактобактерії визначають ступінь неспецифічного захисту піхвової мікробіоти, забезпечуючи продукцію перекису водню і підтримку кислого середовища піхви, стимуляцію факторів місцевого імунітету, і подавляють патогенну мікрофлору.

Проведені дослідження засвідчили, що частота вияву лактобактерій була в обох групах приблизно однаковою, але в 2 випадках при ПКЯ *Lactobacillus* spp. не були виявлені (3,13 %). Аналіз кількісних показників засвідчив, що у жінок контрольної групи кількість *Lactobacillus* spp. була більшою, ніж у жінок з ПКЯ (табл. 2) Зменшення кількості лактобактерій призводить до зниження кислотності та створює умови для розвитку анаеробної та іншої мікрофлори.

Життєдіяльність лактобактерій потребує значної

Таблиця 1

Показники мікроскопічних характеристик мікробіоценозу піхви в контрольній групі та у жінок з полікістозом яєчників (ПКЯ)

Ступінь чистоти	Контроль		ПКЯ	
	кількість	відсоток %	кількість	відсоток %
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

Таблиця 2

Характеристики лактобактерій та представників умовно-патогенної мікрофлори у жінок з ПКЯ та в контролі

	Контроль (57 жінок)			ПКЯ 64 (жінки)			P
	n	Log GE	%	n	Log GE	%	
<i>Lactobacillus</i> spp.	57	8,16+0,77	100	62	7,37+0,94	96,88	0,00528
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	32	4,48±1,26	56,14	59	5,43±1,68	92,19	0,00863
<i>Candida</i> spp.	23	4,09+1,14	40,35	35	4,15+1,33	54,69	0,8514
<i>Ureaplasma</i> spp.	12	4,42+1,38	21,05	23	5,67+0,82	35,94	0,0114
<i>Mycoplasma hominis</i>	3	1,4+0,17	5,26	4	4,25+1,53	6,25	0,0256

кількості марганцю. Але при надмірному збільшенні Mn в оточуючому середовищі відбувається блокування транспортних систем лактобактерій [2]. Ми не виключаємо, що саме з цим ефектом може бути пов'язано зниження кількісних показників лактобактерій у жінок з ПКЯ за умов майже однакових показників частоти виявлення лактобактерій.

Зменшення кількості лактобактерій послаблює кислотність середовища і створює умови для колонізації піхви облигатно-анаеробними бактеріями. У нашому дослідженні облигатно-анаеробні мікроорганізми представлені *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp. Саме вони становлять основу мікрофлори під час виникнення бактеріального вагінозу. У жінок з ПКЯ представники облигатно-анаеробної мікрофлори виявлялися на 39,1 % частіше, ніж у контролі. Таким чином, цілком логічним виглядає збільшен-

ня кількості анаеробної мікрофлори у жінок з ПКЯ на фоні зменшення кількості лактобактерій.

До умовних патогенів відносяться гриби роду *Candida*. За даними літератури, у 10-45 % випадків трапляється безсимптомне носійство грибів цього роду. Відмінності в статистиці пов'язані з чутливістю методик обстеження.

Метаболізм марганцю деякими бактеріями супроводжується процесами окислення Mn^{2+} до токсичного Mn^{3+} . Окиснення відбувається за участі multicopper oxidase [2]. Ген multicopper oxidase виділено із патогенних штамів людської *Candida albicans*. Експериментально виявлено, що у самок шурів, експонованих марганцем Mn^{2+} , спостерігалось збільшення гена, який кодує multicopper oxidase. Пояснюється це тим, що життєдіяльність дріжджів вимагає значної кількості марганцю.

Проведені дослідження засвідчили, що у жінок за відсутності патогенних статевих інфекцій *Candida* spp. наявна у 40,35 % жінок. При цьому запальні процеси виявлені у 6 жінок (10,52 %). У жінок з ПКЯ гриби роду *Candida* траплялися на 26,22 % частіше, ніж у контрольній групі. У той же час, кількісні показники цих бактерій в обох групах практично не відрізнялися.

На нашу думку, в умовах підвищеного рівня експонування марганцем створюються умови для існування дріжджів. Саме цим можна пояснити збільшення частоти виявлення *Candida* spp. у жінок з ПКЯ. Тоді активізація окислювальних процесів марганцю сприяє накопиченню токсичних форм Mn^{3+} в організмі хазяїна. Це може бути причиною виникнення запального процесу у жінок з ПКЯ на фоні однакових кількісних показників порівняно з контрольною групою.

Мікоплазми роду *Ureaplasma* та *Mycoplasma hominis* теж відносять до умовно патогенних інфекцій. Вони можуть бути представниками нормальної мікробіоти піхви, але інколи можуть викликати запальні процеси. В нормі їх кількість не має перевищувати 104 ГО/мл. Виникає думка, що екологічні фактори відіграють не останню роль стосовно патогенних властивостей мікоплазм.

У наших дослідженнях у 21,05% жінок контрольної групи помічено уреаплазми. У жінок з ПКЯ показники частоти вияву уреаплазм були вищими на 58,57%. Дослідження засвідчили, що частота виявлення *M.hominis* була в обох групах невисокою - 5,26 % у контрольній групі та 6,25% у групі жінок з ПКЯ. Стосовно кількісних показників уреаплазми і *M.hominis*, то вони були вищими у жінок з ПКЯ.

Підвищений рівень експонування мікроелементами може бути причиною активізації патогенних властивостей мікоплазм. Наприклад, засвідчено, що у тварин з бронхопневмонією на фоні *Mycoplasma bronchopneumonia*, спостерігаються підвищені концентрації марганцю і цинку [4].

Здатність уреаплазм окислювати марганець застосовується в культуральних діагностичних системах. У той же час деякі оксиди марганцю є токсичними і здатні викликати запальний процес. Солі нікелю також можуть стимулювати продукцію цитокінів, створюючи

передумови для виникнення запального процесу.

Висновок

Проведені дослідження засвідчили, що у жінок із ПКЯ частіше спостерігаються ознаки запального процесу піхви. Запальні процеси у жінок з ПКЯ супроводжуються зменшенням кількості лактобактерій та збільшенням кількості облигатно-анаеробних бактерій та мікоплазм. Окрім того, у жінок з ПКЯ частіше виявляються гриби роду *Candida*, але при цьому не виявлено збільшення кількісних характеристик. Вказані зміни можуть бути пов'язані з підвищеним рівнем експонування марганцем та нікелем.

Список літератури

- 1.Гулько С.В., Татарчук Т.Ф., Вихор В.О., Капшук І.М., Ветох Г.В., Бабич С.В. Дослідження балансу есенціальних макро- та мікроелементів у жінок з полікістозом яєчників. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015;4:51-3.
- 2.Costa LG, Aschner M, editors. Manganese in Health and Disease. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2015. 654 p. doi: <http://dx.doi.org/10.1039/9781782622383>
- 3.Krocková J, Massányi P, Sirotkin AV, Lukác N, Kovácik A. Nickel-induced structural and functional alterations in porcine granulosa cells in vitro. *Biol Trace Elem Res.* 2013;154(2):190-5. doi: 10.1007/s12011-013-9733-5
4. Suzuki K, Higuchi H, Iwano H, Lakritz J, Sera K, Koiwa M, et al. Analysis of trace and major elements in bronchoalveolar lavage fluid of *Mycoplasma bronchopneumonia* in calves. *Biol Trace Elem Res.* 2012;145(2):166-71. doi: 10.1007/s12011-011-9180-0

References

- 1.Hun'kov SV, Tatarchuk TF, Vykhov VO, Kapshuk IM, Vetokh HV, Babych SV. Doslidzhennia balansu esentsiinykh makro- ta mikroelementiv u zhinok z polikistozom yaiechnykyv [Research of the balance of essential macro- and microelements for women with polycystic ovary]. *Suchasni problemy toksykologhii, kharchovoi ta khimichnoi bezpeky.* 2015;4:51-3. (in Ukrainian).
- 2.Costa LG, Aschner M, editors. Manganese in Health and Disease. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2015. 654 p. doi: <http://dx.doi.org/10.1039/9781782622383>
- 3.Krocková J, Massányi P, Sirotkin AV, Lukác N, Kovácik A. Nickel-induced structural and functional alterations in porcine granulosa cells in vitro. *Biol Trace Elem Res.* 2013;154(2):190-5. doi: 10.1007/s12011-013-9733-5
4. Suzuki K, Higuchi H, Iwano H, Lakritz J, Sera K, Koiwa M, et al. Analysis of trace and major elements in bronchoalveolar lavage fluid of *Mycoplasma bronchopneumonia* in calves. *Biol Trace Elem Res.* 2012;145(2):166-71. doi: 10.1007/s12011-011-9180-0

Відомості про автора:

Гулько С. В., канд. мед. 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.

Сведения об авторе:

Гулько С. В., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, ГП "Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины", Киев.

Information about author:

Gunkov S. V., Candidate of Medicine, Leading researcher, L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, SE, Kyiv.

Стаття надійшла до редакції 25.03.2018

Рецензент – проф. О.В. Кравченко

© С.В. Гулько, 2018