

ЗМІНИ МІКРОБІОМУ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.68.30-35>



В.В. АРТЬОМЕНКО

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса
ORCID: 0000-0003-2490-375X

Н.М. НАСТРАДІНА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса
ORCID: 0000-0001-8688-2259

Г.В. КОЖУХАР

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса
ORCID: 0000-0002-3400-3686

Контакти:

Артьюменко Володимир
Вікторович
ОНМедУ, кафедра акушерства
та гінекології
65082, Одеса, пров. Валіховський, 2
Тел.: +38 (050) 316-44-87
Email: vartymenko2017@gmail

ВСТУП

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найпоширенішим ендокринним захворюванням серед жінок репродуктивного віку і має складну етіологію та патогенез [1]. Загальна поширеність СПКЯ в популяції всього світу сягає 5–10%, а 50–70% випадків ановуляторного безпліддя пов'язані зі СПКЯ [2].

СПКЯ має добре знані симптоми, як-от надмірна секреція андрогенів, порушення овуляції та полікістозні зміни яєчників, і може супроводжуватися абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), порушенням метаболізму глюкози та дисліпідемією [3].

Короткострокові ускладнення СПКЯ включають безпліддя, мимовільні аборти, передчасні пологи та інші несприятливі наслідки вагітності. Відомо, що СПКЯ може підвищити ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, ішемічної хвороби серця, раку ендометрію та інших захворювань у довгостроковій перспективі [4].

На сьогодні більшість учених вважають, що СПКЯ – це захворювання, яке контролюється декількома генами й зумовлене багатьма чинниками. Патогенез СПКЯ досі не з'ясований, а терапевтичний ефект від лікування в багатьох пацієнток недостатній. Тому пошук новітніх етіопатогенетичних механізмів виникнення СПКЯ є актуальним як для науковців, так і для лікарів-практиків.

МІКРОБІОМ КИШЕЧНИКА У ЖІНОК ІЗ СПКЯ

Загальновідомо, що в кишечнику людини зосереджено багато мікроорганізмів. Кишкова мікробіота та хазяїн живуть разом усе життя взаємовигідно, і це є нормою. Мікробіом кишечника (МК) наразі активно вивчається в розрізі його впливу щодо розвитку онкологічної патології, імунних хвороб і порушень обміну речовин [5–7]. Останніми роками також з'явилося кілька публікацій про дослідження МК пацієнток із СПКЯ та його зв'язку з метаболічними порушеннями [8]. Дослідження показали, що МК пацієнток із СПКЯ пов'язаний із виникненням і розвитком ІР, гіперандрогенії, хронічного запалення та метаболічного синдрому. Це може впливати на клінічні прояви СПКЯ через коротколанцюгові жирні кислоти, ліпополісахариди, статеві гормони та вісь кишечника – мозок [9, 10].

Крім того, у низці клінічних досліджень намагалися використати трансплантацію фекальної мікробіоти, додавання пробіотиків і традиційну китайську медицину для регулювання кишкової мікробіоти та вивчення можливостей лікування певних захворювань [11].

Дедалі більше досліджень показують, що МК тісно пов'язаний з метаболізмом глюкози й ліпідів [12]. Коморбідні захворювання, як-от надлишкова маса тіла, ожиріння, ЦД 2-го типу та інші, впливають на склад МК [13]. Ця різноманітна, іноді патологічна, флора може брати участь у системному запаленні й запальній відповіді організму на патогенні чинники, впливати на стабільність кишкового бар'єра та змінювати загальний метаболізм [14, 15]. Натепер патогенез СПКЯ достеменно не з'ясований. У багатьох дослідженнях продемонстровано, що МК відіграє важливу роль у виникненні та розвитку СПКЯ [16].

Дослідження, яке наразі триває, надало попередні дані про те, що у тваринних моделях СПКЯ, індукованих дегідроепіандростероном та дієтою з високим вмістом жиру, у кишечнику був знижений рівень *Bacteroides* і підвищений рівень *Firmicutes* та *Proteus*. Разом із цим був встановлений кореляційний зв'язок на мишачих моделях між рівнем чинників запалення і великою кількістю кишкової мікробіоти [17]. В іншому дослідженні у щурів із СПКЯ, порівняно зі здоровою контрольною групою, було менше кишкових лактобацил, клостридій і більше *Salmonella pullorum* і *Salmonella gallinarum* [7].

Ще одне дослідження засвідчило, що жінки із СПКЯ мають дисбаланс МК, що опосередковано впливає на слизовий бар'єр кишечника [18]. Порівняно з пацієнтками без ожиріння та здоровою контрольною популяцією, в осіб із СПКЯ на тлі ожиріння збільшилася кількість ентеробактерій, зменшилася кількість лактобактерій і біфідобактерій, а зміни МК асоціювалися з рівнем запалення та ІР [19]. В. Zeng зі співавторами встановив, що існують відмінності у складі та структурі МК у пацієнток із СПКЯ з або без ІР [20]. Дослідження показали значну різноманітність МК та зміни спорідненості флори у жінок із СПКЯ. МК може змінювати стабільність слизової оболонки кишечника, а потім впливати на її метаболізм, беручи участь у виникненні запальної реакції в пацієнток із СПКЯ [20].

На сьогодні відомо, що МК є ендокринним органом, який відіграє важливу роль у підтримці здоров'я людини. МК впливає на репродуктивну ендокринну систему, взаємодіючи з естрогеном, андрогеном, інсуліном тощо [21]. Типові характеристики СПКЯ включають аномальний рівень статевих гормонів, IP, полікістозні зміни яєчників, хронічне субклінічне запалення тощо [22]. Порушення МК задіяне в процесах ендотоксемії, виробленні коротколанцюгових жирних кислот, метаболізмі жовчних кислот, аномальній секреції кишкових пептидів тощо. Вищезазначені фізіологічні та патологічні процеси пов'язані з проявами СПКЯ, такими як гіперандрогенія, IP, хронічна запальна реакція тощо [23]. Отже, кишкова мікробіота може впливати на розвиток фолікулів, статеві гормони та метаболічні процеси через гіперандрогенію, IP, хронічне запалення, вісь мозок – кишечник, а також брати участь у патогенезі СПКЯ.

IP є однією з найпоширеніших коморбідних ендокринних патологій у жінок із СПКЯ [24]. За статистичними даними, 50–70% пацієнок із СПКЯ мають IP різного ступеня, особливо жінки з надлишковою масою тіла або ожирінням. IP та ожиріння можуть посилити порушення метаболізму глюкози, ліпідів і андрогенів у пацієнок із СПКЯ [25]. Дисбаланс МК може змінити вміст коротколанцюгових жирних кислот, особливо в осіб із СПКЯ на тлі IP.

B. Zeng зі співавторами порівняли МК пацієнок із СПКЯ та IP з МК здорових жінок та виявили, що в перших кількість *Prevotella* зменшилася, а *Bacteroides* збільшилася [20].

МК може впливати на метаболізм жовчних кислот і призводити до IP. Дослідження показали, що кількість звичайних *Bacteroides* в осіб із СПКЯ значно збільшена, що може бути спричинено зниженням рівня інтерлейкіну (IL) типу 22, IP та, зрештою, СПКЯ через вплив на рівень синтезу жовчних кислот [26, 27].

Гіперандрогенія відіграє одну з ключових патофізіологічних ролей у патогенезі СПКЯ [28]. Її загальними клінічними проявами є гірсутизм та акне в комбінації або окремо. Дослідження показали, що гіперандрогенія також може бути пов'язана з МК [29]. F. Zhang у своєму дослідженні виявив, що в мишей із СПКЯ, індукованих дигідротестостероном, спостерігалось збільшення кількості хламідій, але зменшення кількості *Escherichia coli*, що вплинуло на загальну масу тіла та жирову масу. Це свідчить про те, що МК пов'язана з рівнем гіперандрогенії в мишей [30]. M. Markle зі співавторами понад 20 років тому показали, що гіперандрогенія здатна спричинити IP та метаболічні аномалії у жінок із СПКЯ, що може бути зумовлено зміною кишкових бактерій [31].

У жінок із СПКЯ спостерігається хронічне системне запалення [32]. При дослідженні можна побачити велику кількість макрофагів, які проникають у тканину яєчників хворих на СПКЯ та відіграють ключову роль у запаленні [33]. Крім того, у пацієнок із СПКЯ у крові зростає концентрація основних чинників запалення, зокрема чинника некрозу пухлин α , С-реактивного білка, IL-1, IL-6. Інші дослідження показали, що кількість Т-хелперів (Th) в осіб із СПКЯ більша, ніж у соматично здорових жінок [34]. Під впливом чинників запалення, таких як IL-6, Th-17 можуть секретувати прозапальні чинники, індукувати запальний стан організму та

призводити до несприятливих наслідків гіперандрогенії, IP і порушень овуляції [35]. X. Qi та інші дослідники виявили, що кількість *Bacteroides vulgatus* у кишечнику пацієнок із СПКЯ зростає, а рівень жовчних кислот, урсодезоксихолевої та глікодезоксихолевої кислот, метаболітів кишкових бактерій зменшується, а також знижується рівень кишкового імунного чинника IL-22 [36]. Припускають, що механізм дії IL-22, який зменшує IP при СПКЯ та покращує функцію яєчників, може бути пов'язаний із пригніченням запальної відповіді гранульозних клітин яєчників.

ЛІКУВАННЯ СПКЯ НА ОСНОВІ ЗМІН МК

Трансплантація фекальної мікробіоти

Трансплантація фекальної мікробіоти є новим методом лікування запальних захворювань кишечника. Зараз дуже поширена думка, що трансплантація фекалій від здорових людей у кишковий тракт пацієнтів допомагає досягти мети лікування захворювань шляхом покращення та відновлення мікробіоти кишечника [37]. Попереднє дослідження продемонструвало, що трансплантація фекальної флори здорових мишей і *Lactobacillus* може покращити структуру МК та мати позитивний терапевтичний ефект при СПКЯ [38]. У мишей із СПКЯ, які зазнали впливу здорової МК, поліпшився гормональний, вуглеводний та ліпідний обмін, знизився рівень тестостерону, лютеїнізувального гормону, рівні глюкози в крові та інсуліну натще, а також зменшилась IP. Регулювання МК для покращення метаболізму СПКЯ може бути одним із потенційних варіантів майбутнього лікування СПКЯ, але конкретний механізм його дії ще належить дослідити поглиблено [39].

Фітотерапія в лікуванні СПКЯ на основі змін МК

Останніми роками актуальним напрямом досліджень став пошук доказів ефективності різних комбінацій фітотерапії, націленої на кишкову мікробіоту. А втім, китайські трав'яні формули та активні інгредієнти використовують для лікування СПКЯ протягом тривалого часу [40]. Ці рослинні ліки та їхні інгредієнти мають здатність регулювати МК. Попереднє дослідження продемонструвало, що китайський відвар Banxia Xiexin може зменшити прояви СПКЯ шляхом регулювання кишкової мікробіоти [7]. А китайський засіб Guizhi Fuling Wan здатен пригнічувати чутливість до інсуліну у тваринних моделях СПКЯ шляхом регулювання МК [41, 42]. Тож китайська медицина та комплексна медицина, спрямовані на кишкову мікробіоту, забезпечують нові цілі в терапії метаболічних захворювань, як-от ожиріння, IP, ЦД, і пропонують нові напрями досліджень для клінічної діагностики й лікування СПКЯ.

Пробіотики та пребіотики в лікуванні СПКЯ

Останніми роками завдяки постійному збільшенню знань щодо участі МК у розвитку різних захворювань велику увагу привертає використання мікробних агентів у терапевтичних цілях [43]. Дедалі більше доказів свідчать, що пробіотики, пребіотики та синбіотики є ефективними варіантами лікування хворих на СПКЯ [44]. Дослідження демонструють, що пробіотики можуть відновити різноманітність кишкової мікробіоти мишей із СПКЯ, зменшити порушення флори та покращити репродуктивну функцію мишей [45].

Дослідження за участю 60 пацієнок із СПКЯ, які були випадковим чином розподілені на дві групи (жінки основної групи отримували пробіотичні добавки (біфідобактерії, молочнокислі бактерії тощо), а контрольної групи – плацебо), за 12 тижнів показало, що білок, який зв'язує статеві гормони, в основній групі підвищився, чутливість до інсуліну зросла, а рівень ліпопротеїну знизився, тобто інтервенційне лікування пробіотиками мало певний позитивний ефект у пацієнок із СПКЯ.

У мишей, яким дієтою індукували ЦД та ожиріння, штам *Bifidobacterium lactis* B420 допомагав знизити ІР та рівень жиру [46]. У клінічних дослідженнях було виявлено, що використання *Bifidobacterium lactis* може покращити рівень статевих гормонів у пацієнтів із СПКЯ. Отже, у майбутньому пробіотики можуть стати важливим методом лікування ожиріння, пов'язаного зі СПКЯ.

Терапевтичні підходи до корекції МК у хворих із СПКЯ наведено в таблиці [59–63].

МІКРОБІОМ ПІХВИ У ЖІНОК ІЗ СПКЯ

Окрім кишечника, важливою мікробною нішею у жінок є піхва. Дисбактеріоз мікробіому нижніх відділів жіночої репродуктивної системи причетний до різноманітних патологій, таких як передчасні пологи [47], інфекції, що передаються статевим шляхом, запальні захворювання органів малого таза та гінекологічний рак [48, 49]. Нещодавні дослідження також почали вивчати роль вагінального мікробіому (ВМ) у жінок із СПКЯ.

Порушений мікробіом нижніх статевих шляхів при СПКЯ може спричинити зміни, асоційовані з рівнем гормонів протягом менструального циклу [50]. У низці досліджень показано, що ВМ жінок із СПКЯ відрізняється від здорових осіб: у перших домінують *Mycoplasma*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Actinomyces*, *Enterococcus* та *Atopobium* [51]. Рівень *Lactobacillus* був нижчий у жінок із СПКЯ порівняно з контрольною групою пацієнок без СПКЯ [51, 52]. Крім того, перехресне дослідження за участю 89 жінок продемонструвало, що 15% хворих на СПКЯ мали бактеріальний вагініт і вульвовагінальні інфекції [51]. Дослідження хламідійної інфекції з використанням полімеразної ланцюгової реакції виявили вищу частоту хламідійної інфекції у жінок із СПКЯ.

Отже, дослідження ВМ при СПКЯ свідчать про відмінності мікробного складу при цьому синдромі: зменшення кількості *Lactobacillus* спостерігалось найчастіше. Проте це попередні результати, дослідження ВМ у жінок із СПКЯ потребують продовження.

МІКРОБІОМ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ЖІНОК ІЗ СПКЯ

Мікробіом ротової порожнини (МРП) є важливим компонентом мікрооточення в організмі людини, і нещодавно було встановлено, що ротова порожнина (РП) є потенційним джерелом мікробів, які можуть впливати на гомеостаз кишечника та призводити до запальних захворювань [53]. Насправді все більше доказів пов'язує МРП та мікробіом слини зі СПКЯ [54]. Як свідчать результати досліджень, рівень жіночих статевих гормонів пов'язаний зі складом МРП, що асоціюється з такою патологією РП, як пародонтоз. Дослідження патогенних мікроорганізмів у періодонті та їхньої поширеності серед жінок із СПКЯ показало, що здорові жінки мали вищі рівні *Peptostreptococcus*; також виявлено більший відсоток жінок, інфікованих таким парадонтопатогеном, як *Treponema denticola* [54]. Метагеномні дослідження мікробіому порожнини рота показали, що жінки із СПКЯ мали знижену відносну кількість *Actinobacteria* [55] і збільшену кількість *Fusobacterium*.

З погляду показників різноманітності поки що немає консенсусу щодо того, чи існують відмінності між жінками зі СПКЯ та без нього. Неузгодженість результатів різних досліджень може бути наслідком використання різних методологій. Для всебічного розуміння впливу МРП на СПКЯ необхідні добре сплановані дослідження з більшим розміром вибірки й детальний аналіз РП, а саме різних ендогенних та екзогенних чинників здоров'я РП (гігієна, дієта, куріння, вживання алкоголю та лікування РП).

МІКРОБІОМ КРОВІ У ЖІНОК ІЗ СПКЯ

Сучасні дані свідчать, що кров містить власний мікробіом і що варіації мікробного складу крові можуть бути пов'язані з неінфекційними захворюваннями [56]. В одному з небагатьох досліджень, яке вивчало зміни мікробіому крові у жінок із СПКЯ [57], було встановлено зменшення альфа-різноманітності мікробіому крові у жінок із СПКЯ, а аналіз бета-різноманітності показав відмінності між мікробними спільнотами

Таблиця. Терапевтичні підходи до корекції МК у жінок із СПКЯ

| Терапія | Модель | Ефекти |
|-------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пробіотики | Людина | Позитивний вплив на глікемічний контроль зі зниженням рівня інсуліну та на ліпідний обмін завдяки підвищенню концентрації ліпопротеїдів високої щільності та зниженню рівня тригліцеридів у сироватці крові; позитивний контроль гормональних і запальних показників |
| Пребіотики | Людина | Позитивний вплив на метаболічні маркери та імуномодулювальні властивості; значне зниження рівня глюкози в плазмі натще, сироваткових тригліцеридів, загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності, а також значне підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності |
| Трансплантація фекальної мікробіоти | Миші | Метаболічні покращення у щурів із СПКЯ порівняно з групою без лікування, зниження рівня андрогенів, підвищення концентрації естрадіолу та естрогену, нормалізація функції яєчників |
| ІЛ-22 | Миші | Зменшення ІР, покращення естрального циклу і морфології яєчників |

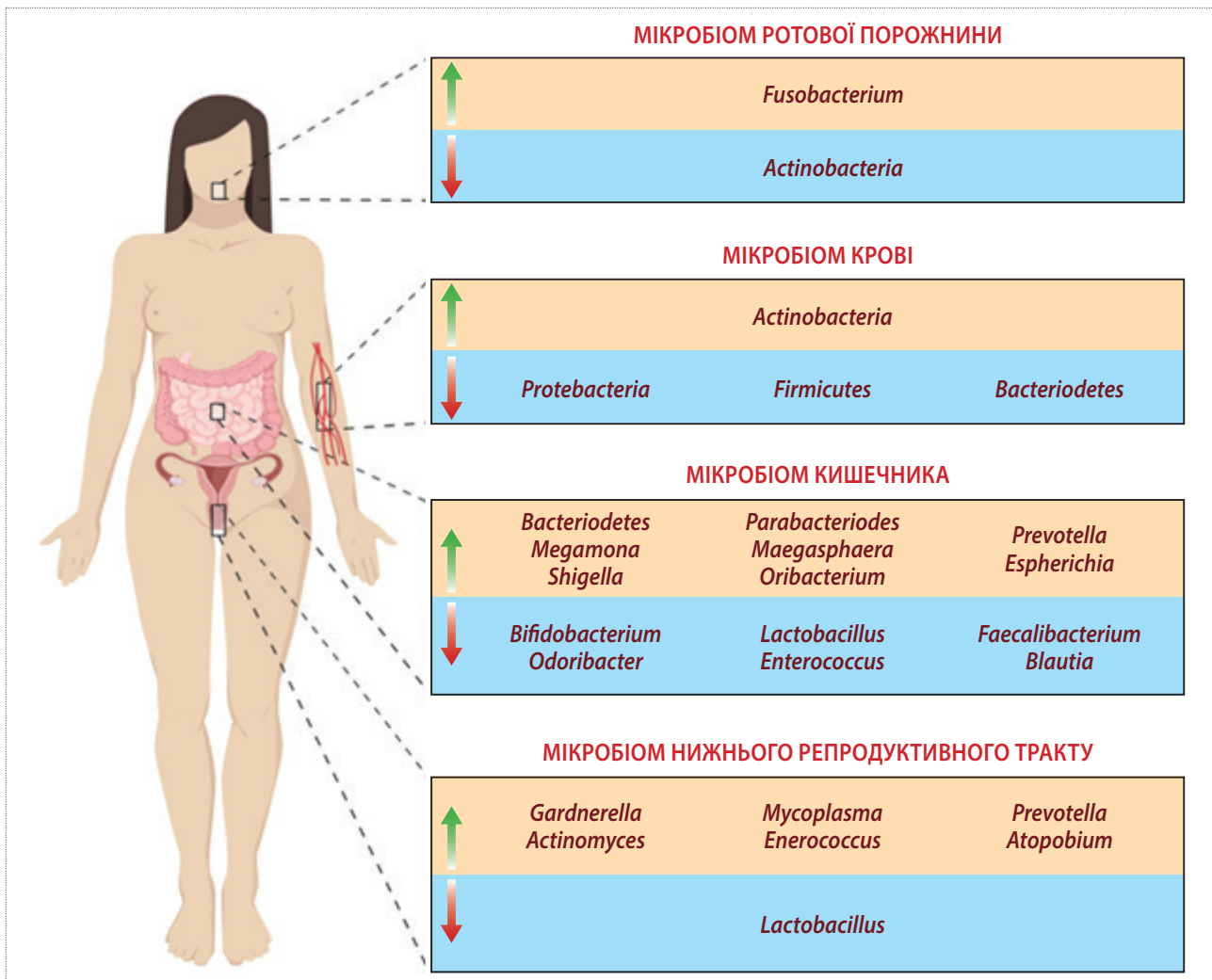


Рисунок. Зміни мікробіому у жінок із СПКЯ [64]

в пацієнок зі СПКЯ та жінок контрольної групи. Відносна чисельність *Proteobacteria*, *Firmicutes* і *Bacteroidetes* було нижчою, тоді як *Actinobacteria* була вищою у жінок із СПКЯ порівняно з контрольною групою (рисунок). Глибше розуміння мікробіому крові, пов'язаного з етіологією СПКЯ, слід розглянути в майбутніх дослідженнях.

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи вищезазначене, можна дійти таких висновків:

1. Науковці всього світу отримують дедалі більше доказів, які свідчать про зміни мікробіому організму пацієнок із СПКЯ.

2. На сьогодні є широко дослідженою зміна МК при СПКЯ, але необхідно знати та пам'ятати, що також змінюється ВМ, МРП та є дані про зміни мікробіому крові у жінок із СПКЯ.

3. Новітні погляди на лікування жінок із СПКЯ дедалі більше вказують на важливість урахування змін мікробіому та відкривають нові терапевтичні можливості для лікарів усього світу.

4. Дослідження мікробіому тривають, і для уточнення мікробного складу в осіб із СПКЯ необхідні додаткові дослідження з більшим розміром вибірки та однорідний добре контрольований дизайн дослідження.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Singh, S., Pal, N., Shubham S., et al. "Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics." *J Clin Med* 12.4 (2023): 1454. DOI: 10.3390/jcm12041454

2. Shaw, N., Rosenfield, R.L. "Definition, clinical features, and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents." Available from: [https://www.uptodate.com/contents/definition-clinical-features-and-differential-diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents?search=acne&topicRef=2163&source=see_link], last accessed May 18, 2023.

3. Froment, P., Plotton, I., Giulivi, C., et al. "At the crossroads of fertility and metabolism: The importance of AMPK-dependent signaling in female infertility associated with hyperandrogenism." *Hum Reprod* 37.6 (2022): 1207–28. DOI: 10.1093/humrep/deac067

4. Barber, T.M., Franks, S. "Obesity and polycystic ovary syndrome." *Clin Endocrinol* 95.4 (2021): 531–41. DOI: 10.1111/cen.14421. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.14421].

5. Hu, X., Guo, J., Zhao, C., et al. "The gut microbiota contributes to the development of staphylococcus aureus-induced mastitis in mice." *PLoS One* 14.7 (2020): 1897–910. DOI: 10.1038/s41396-020-0651-1

6. Zhao, M.K., Jiang, G., Zhou, H., et al. "Gut microbiota: a potential target for improved cancer therapy." *J Cancer Res Clin Oncol* 149.1 (2023): 541–52. DOI: 10.1007/s00432-022-04546-5

7. Zhao, H.Y., Chen, R.F., Zheng, D.X., et al. "Modified banxia xiexin decoction ameliorates polycystic ovarian syndrome with insulin resistance by regulating intestinal microbiota." *Front Cell Infect Microbiol* 12 (2022): 854796. DOI: 10.3389/fcimb.2022.854796

8. Siddiqui, R., Makhlof, Z., Alharbi, A.M., et al. "The gut microbiome and female health." *Biology (Basel)* 11.11 (2022): 1683. DOI: 10.3390/biology11111683

9. Gu, Y.Y., Zhou, G.N., Zhou, F.Y., et al. "Gut and vaginal microbiomes in PCOS: Implications for women's health." *Front Endocrinol* 13 (2022): 808508. DOI: 10.3389/fendo.2022.808508
10. Zhang, M.M., Hu, R.A., Huang, Y.J., et al. "Present and future: Crosstalks between polycystic ovary syndrome and gut metabolites relating to gut microbiota." *Front Endocrinol* 13 (2022): 933110. DOI: 10.3389/fendo.2022.933110
11. Quaranta, G., Sanguinetti, M., Masucci, L. "Fecal microbiota transplantation: A potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases." *Front Immunol* 10 (2019): 2653. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02653
12. Roesler, J., Leistner, D.M., Landmesser, U., Haghighi, A. "Modulatory role of gut microbiota in cholesterol and glucose metabolism: Potential implications for atherosclerotic cardiovascular disease." *Atherosclerosis* 359 (2022): 1–12. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.08.018
13. Liu, B., Liu, X., Liang, Z., Wang, J. "Gut microbiota in obesity." *World J Gastroenterol* 27.25 (2021): 3837–50. DOI: 10.3748/wjg.v27.i25.3837
14. Moser, B., Milligan, M.A., Dao, M.C. "The microbiota–Gut–Brain axis: Clinical applications in obesity and type 2 diabetes." *Rev Invest Clin* 74.4 (2022): 302–13. DOI: 10.24875/RIC.22000197
15. Sugawara, Y., Kanazawa, A., Aida, M., et al. "Association of gut microbiota and inflammatory markers in obese patients with type 2 diabetes mellitus: Post hoc analysis of a symbiotic interventional study." *Biosci Microbiot Food Health* 41.3 (2022): 103–11. DOI: 10.12938/bmfh.2021-081
16. Duan, L.Y., An, X.D., Zhang, Y.H., et al. "Gut microbiota as the critical correlation of polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus." *BioMed Pharmacother* 142 (2021): 112094. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112094
17. Lin, W., Wen, L.Y., Wen, J.P., Xiang, G.D. "Effects of sleeve gastrectomy on fecal gut microbiota and short-chain fatty acid content in a rat model of polycystic ovary syndrome." *Front Endocrinol* 12 (2021): 747888. DOI: 10.3389/fendo.2021.747888
18. Lindheim, L., Bashir, M., Munzker, J., et al. "Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A pilot study." *PLoS One* 12.1 (2017): e0168390. DOI: 10.1371/journal.pone.0168390
19. Zhou, L., Ni, Z., Cheng, W., et al. "Characteristic gut microbiota and predicted metabolic functions in women with PCOS." *Endocr Connect* 9.1 (2020): 63–73. DOI: 10.1530/EC-19-0522
20. Zeng, B., Lai, Z., Sun, L., et al. "Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study." *Res Microbiol* 170.1 (2019): 43–52. DOI: 10.1016/j.resmic.2018.09.002
21. Qi, X., Yun, C., Pang, Y., Qiao, J. "The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system." *Gut Microbes* 13.1 (2021): 1–21. DOI: 10.1080/19490976.2021.1894070
22. Szukiewicz, D., Trojanowski, S., Kociszewska, A., Szewczyk, G. "Modulation of the inflammatory response in polycystic ovary syndrome (PCOS)—searching for epigenetic factors." *Int J Mol Sci* 23.23 (2022): 14663. DOI: 10.3390/ijms232314663
23. Li, M.W., Chi, X.W., Wang, Y., et al. "Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy." *Signal Transduct Tar* 7.1 (2022): 216. DOI: 10.1038/s41392-022-01073-0
24. Petrillo, T., Semprini, E., Tomatis, V., et al. "Putative complementary compounds to counteract insulin-resistance in PCOS patients." *Biomedicines* 10.8 (2022): 1924. DOI: 10.3390/biomedicines10081924
25. Amisi, C.A. "Markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome women: An update." *World J Diabetes* 13.3 (2022): 129–49. DOI: 10.4239/wjcd.v13.i3.129
26. Qi, X., Yun, C., Liao, B., et al. "The therapeutic effect of interleukin-22 in high androgen-induced polycystic ovary syndrome." *J Endocrinol* 245.2 (2020): 281–9. DOI: 10.1530/JOE-19-0589
27. Qi, X., Yun, C., Sun, L., et al. "Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome." *Nat Med* 25.8 (2019): 1225–33. DOI: 10.1038/s41591-019-0509-0
28. Witchel, S.F., Azziz, R., Oberfield, S.E. "History of polycystic ovary syndrome, premature adrenarche, and hyperandrogenism in pediatric endocrinology." *Horm Res Paediatr* 95.6 (2022): 557–67. DOI: 10.1159/000526722
29. Torres, P.J., Ho, B.S., Arroyo, P., et al. "Exposure to a healthy gut microbiome protects against reproductive and metabolic dysregulation in a PCOS mouse model." *Endocrinology* 160.5 (2019): 1193–204. DOI: 10.1210/en.2019-00050
30. Zhang, F.F., Mao, T., Cui, P., et al. "Diversity of the gut microbiota in dihydrotestosterone-induced PCOS rats and the pharmacologic effects of Diane-35, probiotics, and berberine." *Front Microbiol* 10 (2019): 175. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00175
31. Markle, M.E. "Polycystic ovary syndrome: implications for the advanced practice nurse in primary care." *J Am Acad Nurse Pract* 13.4 (2001): 160–3. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2001.tb00240.x
32. Escobar-Morreale, H.F., Luque-Ramirez, M., Gonzalez, F. "Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: A systematic review and metaanalysis." *Fertil Steril* 95.3 (2011): 1048–58. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.036
33. Tedesco, S., Adorni, M.P., Ronda, N., et al. "Activation profiles of monocyte-macrophages and HDL function in healthy women in relation to menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome patients." *Endocrine* 66.2 (2019): 360–9. DOI: 10.1007/s12020-019-01911-2
34. Yang, Y.Q., Xia, J., Yang, Z., et al. "The abnormal level of HSP70 is related to Treg/Th17 imbalance in PCOS patients." *J Ovarian Res* 14.1 (2021): 155. DOI: 10.1186/s13048-021-00867-0
35. Nasri, F., Dorouchi, M., Jahromi, B.N., Ghaheri-Fard, B. "T Helper cells profile and CD4(+)CD25(+)Foxp3(+)Regulatory T cells in polycystic ovary syndrome." *Iran J Immunol* 15 (2018): 175–85. DOI: 10.22034/IJI.2018.39387
36. Qi, X.Y., Yun, C.Y., Sun, L.L., et al. "Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome." *Nat Med* 25.8 (2019): 1225–33. DOI: 10.1038/s41591-019-0509-0
37. Hamamah, S., Gheorghita, R., Lobiuc, A., et al. "Fecal microbiota transplantation in non-communicable diseases: Recent advances and protocols." *Front Med (Lausanne)* 9 (2022): 1060581. DOI: 10.3389/fmed.2022.1060581
38. Guo, Y.J., Qi, Y., Yang, X.F., et al. "Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota." *PLoS One* 11.4 (2016): e0153196. DOI: 10.1371/journal.pone.0153196
39. Corrie, L., Gulati, M., Vishwas, S., et al. "Combination therapy of curcumin and fecal microbiota transplant: Potential treatment of polycystic ovarian syndrome." *Med Hypotheses* 154 (2021): 110644. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110644
40. Li, J., Zheng, R.Q., Lin, Z.X., et al. "Impact of Chinese herbal medicine on glucolipid metabolic outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis." *Evid-Based Compl Alt* 2022 (2022): 3245663. DOI: 10.1155/2022/3245663
41. Zhu, Y., Li, Y., Liu, M., et al. "Chinese Herbal medicine, ameliorates insulin sensitivity in PCOS model rats with insulin resistance via remodeling intestinal homeostasis." *Front Endocrinol* 11 (2020): 575. DOI: 10.3389/fendo.2020.00575
42. Liu, M., Zhu, H.Q., Zhu, Y., Hu, X.D. "Guizhi fuling wan reduces autophagy of granulosa cell in rats with polycystic ovary syndrome via restoring the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway." *J Ethnopharmacol* 270 (2021): 113821. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113821
43. Zhao, C., Hu, X., Bao, L., et al. "Aryl hydrocarbon receptor activation by lactobacillus reuteri tryptophan metabolite alleviates escherichia coli-induced mastitis in mice." *PLoS Pathog* 17.7 (2021): e1009774. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009774
44. Miao, C., Guo, Q., Fang, X., et al. "Effects of probiotic and synbiotic supplementation on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis." *J Int Med Res* 49.7 (2021): 3000605211031758. DOI: 10.1177/03000605211031758
45. Li, T., Zhang, Y., Song, J., et al. "Yogurt enriched with inulin ameliorated reproductive functions and regulated gut microbiota in dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome mice." *Nutrients* 14.2 (2022): 279. DOI: 10.3390/nu14020279
46. Yde, C.C., Jensen, H.M., Christensen, N., et al. "Polydextrose with and without bifidobacterium animalis ssp. lactis 420 drives the prevalence of akkermansia and improves liver health in a multi-compartmental obesogenic mice study." *PLoS One* 16.12 (2021): e0260765. DOI: 10.1371/journal.pone.0260765
47. Fettweis, J.M., Serrano, M.G., Brooks, J.P., et al. "The vaginal microbiome and preterm birth." *Nat Med* 25.6 (2019): 1012–21. DOI: 10.1038/s41591-019-0450-2
48. Łaniewski, P., Barnes, D., Goulder, A., et al. "Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women." *Sci Rep* 8.1 (2018): 7593. DOI: 10.1038/s41598-018-25879-7
49. Nené, N.R., Reisel, D., Leimbach, A., et al. "Association between the cervicovaginal microbiome, BRCA1 mutation status, and risk of ovarian cancer: a case-control study." *Lancet Oncol* 20.8 (2019): 1171–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30340-7
50. Gu, Y., Zhou, G., Zhou, F., et al. "Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health." *Front Endocrinol (Lausanne)* 13 (2022): 808508. DOI: 10.3389/fendo.2022.808508
51. Hong, X., Qin, P., Huang, K., et al. "Association between polycystic ovary syndrome and the vaginal microbiome: a case-control study." *Clin Endocrinol* 93 (2020): 52–60. DOI: 10.1111/cen.14198
52. Amabebe, E., Anumba, D.O.C. "The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli." *Front Med (Lausanne)* 5 (2018): 181. DOI: 10.3389/fmed.2018.00181
53. Sanders, D.J., Inniss, S., Sebepos-Rogers, G., et al. "The role of the microbiome in gastrointestinal inflammation." *Biosci Rep* 41.6 (2021): BSR20203850. DOI: 10.1042/BSR20203850

54. Wendland, N., Opydo-Szymaczek, J., Mizgier, M., Jarzabek-Bielecka, G.
“Subgingival microflora in adolescent females with polycystic ovary syndrome and its association with oral hygiene, gingivitis, and selected metabolic and hormonal parameters.” *Clin Oral Investig* 25.3 (2021): 1485–96.
DOI: 10.1007/s00784-020-03456-5
55. Lindhiem, O., Bennett, C.B., Orimoto, T.E., Kolk, D.J.
“A Meta-Analysis of Personalized Treatment Goals in Psychotherapy: A Preliminary Report and Call for More Studies.” *Clin Psychol (New York)* 23.2 (2016): 165–76.
DOI: 10.1111/cpsp.12153
56. Potgieter, J.-M., Swanepoel, D.W., Myburgh, H.C., Smits, C.
The South African English Smartphone Digits-in-Noise Hearing Test: Effect of Age, Hearing Loss, and Speaking Competence. Available from: [https://www.academia.edu/41542343/Potgieter_et_al_E_and_H].
57. Wang, X., Eguchi, A., Yang, Y., et al.
“Key role of the gut-microbiota-brain axis via the subdiaphragmatic vagus nerve in demyelination of the cuprizone-treated mouse brain.” *Neurobiol Dis* 176 (2023): 105951. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105951
58. Artyomenko, V.V., Velychko, V.I., Lahoda, D.O.
“New approaches to early detection of polycystic ovary syndrome in obese women.” *Reproductive endocrinology* 4.66 (2022): 20–5. DOI: 10.18370/2309-4117.2022.66.20-25
59. Zhao, X., Jiang, Y., Xi, H., et al.
“Exploration of the Relationship Between Gut Microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Review.” *Geburtshilfe Frauenheilkd* 80 (2020): 161–71.
60. Della Corte, L., Foreste, V., Barra F., et al.
“Current and experimental drug therapy for the treatment of polycystic ovarian syndrome.” *Expert Opin Investig Drugs* 29 (2020): 819–30. DOI: 10.1080/13543784.2020.1781815
61. Guerner, F., Khan, A.G., et al.
“World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.” *J Clin Gastroenterol* 46 (2012): 468–81.
62. Ahmadi, S., Jamilian, M., et al.
“Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.” *Hum Fertil* 20 (2017): 254–61.
63. Askari, G., Shoaie, T., Tehrani, H.G., et al.
“Effects of probiotic supplementation on pancreatic β -cell function and C-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial.” *Int J Prev Med* 6 (2015): 27.
DOI: 10.4103/2008-7802.153866
64. Sola-Leyva, A., Pérez-Prieto, I., Molina, N.M., et al.
“Microbial composition across body sites in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.” *Reprod BioMed Online*. Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472648323001992].

ЗМІНИ МІКРОБІОМУ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Огляд літератури

V.V. Артьоменко, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса

Н.М. Настрадіна, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса

Г.В. Кожухар, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса

Мікробіом кишечника (МК) активно вивчається в розрізі його впливу на розвиток онкологічної патології, імунних захворювань і порушень обміну речовин. Жінки із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) мають дисбаланс МК, що опосередковано впливає на слизовий бар'єр кишечника. Порівняно з пацієнтками без ожиріння та здоровою контрольною популяцією, в осіб із СПКЯ на тлі ожиріння збільшується кількість ентеробактерій, зменшується кількість лактобактерій та біфідобактерій, а зміни МК пов'язані з рівнем запалення та резистентністю до інсуліну.

Трансплантація фекальної мікробіоти є новим методом лікування запальних захворювань кишечника. Регулювання МК для покращення метаболізму СПКЯ може бути одним із потенційних варіантів майбутнього лікування СПКЯ, але конкретний механізм його дії ще належить дослідити поглиблено.

Дедалі більше доказів свідчать, що пробіотики, пребіотики та синбіотики є ефективними варіантами лікування пацієнток із СПКЯ. Дослідження показують, що пробіотики можуть відновити різноманітність кишкової мікробіоти мишей із СПКЯ, зменшити порушення флори та покращити репродуктивну функцію мишей.

Змінений мікробіом нижніх статевих шляхів при СПКЯ може спричинити зміни, які пов'язані з рівнем гормонів протягом менструального циклу. Дослідження свідчать, що вагінальний мікробіом жінок із СПКЯ відрізняється від здорових жінок тим, що в ньому домінують *Mycoplasma*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Actinomyces*, *Enterococcus* та *Atopobium*. Рівень жіночих статевих гормонів пов'язаний зі складом мікробіому ротової порожнини, яка асоціюється з такою патологією порожнини рота, як пародонтоз. Дослідження патогенних мікроорганізмів у періодонті та їхньої поширеності у жінок із СПКЯ показало, що здорові жінки мають вищі рівні *Peptostreptococcus* а також виявлено більший відсоток жінок, інфікованих *Treponema denticola*.

Новітні погляди на лікування жінок із СПКЯ дедалі більше вказують на важливість урахування змін мікробіому та відкривають нові терапевтичні можливості. Дослідження в цій сфері тривають, а для уточнення мікробного складу у жінок із СПКЯ необхідні додаткові дослідження.

Ключові слова: мікробіом, синдром полікістозних яєчників, піхва, кишечник.

CHANGES IN THE MICROBIOME IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Literature review

V.V. Artyomenko, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department, Odesa National Medical University, Odesa

N.M. Nastradina, PhD, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University, Odesa

H.V. Kozhukhar, PhD, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University, Odesa

The gut microbiome (GM) is actively studied in terms of its impact on the development of oncological pathology, immune diseases, and metabolic disorders. Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have an imbalance of GM, which indirectly affects the intestinal mucosal barrier. Compared with non-obese patients and a healthy population, obese individuals with PCOS have increased numbers of *Enterobacteriaceae*, decreased numbers of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, and changes in GM are associated with inflammation and insulin resistance.

Fecal microbiota transplantation is a new method of treating inflammatory bowel diseases. GM regulation to improve the metabolism of PCOS may be one of the potential options for the future treatment of PCOS, but the specific mechanism of its action remains to be investigated.

There is increasing evidence that probiotics, prebiotics, and synbiotics are effective treatment options for PCOS patients. Studies show that probiotics can restore the diversity of the GM of mice with PCOS, reduce the disruption of the flora and improve the reproductive function of the mice.

The altered microbiome of the lower genital tract in PCOS can cause changes that are related to hormone levels during the menstrual cycle. Studies show that the vaginal microbiome of women with PCOS differs from healthy women due to the domination of *Mycoplasma*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Actinomyces*, *Enterococcus*, and *Atopobium*.

The level of female sex hormones is associated with the composition of the oral cavity microbiome, which is associated with such oral pathology as periodontal disease. A study of periodontal pathogens and their prevalence in women with PCOS found that healthy women had higher levels of *Peptostreptococcus* and a higher percentage of women infected with *Treponema denticola*. New views on the management of women with PCOS indicate the importance of considering microbiome changes and open up new therapeutic opportunities. Research in this area is still ongoing, and additional studies are needed to clarify the microbial composition in women with PCOS.

Keywords: microbiome, polycystic ovary syndrome, vagina, intestine.