

# Фолікулярні кісти яєчників, лактазна персистенція і мікробіом: чи є зв'язок?

**В. В. Мохній<sup>1</sup>, О. М. Макарчук<sup>1</sup>, Ю. М. Павлушинський<sup>2</sup>, М. І. Римарчук<sup>1</sup>, І. Т. Кишакевич<sup>1</sup>, О. М. Перхулін<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

<sup>2</sup>КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради»

У гінекології актуальною проблемою залишаються кістозні утворення в яєчниках, частота яких зростає з 6–11 до 19–25%, а основну масу становлять фолікулярні кісти та кісти жовтого тіла. В останні роки збільшується кількість публікацій, які надають наукові докази впливу дисбактеріозу кишкової мікробіоти на генерацію запальних станів низької градації, здатних порушити менструальний цикл і фертильність жінки. Мікробіота кишечника також відіграє вагомую роль у реалізації непереносимості лактози, і цей процес є взаємопов'язаним.

**Мета дослідження:** оцінити значення надлишку лактози у формуванні овуляторної дисфункції у субфертильних пацієнток зі спонтанними й індукованими фолікулярними кістами та встановити залежність частоти генотипів гена *LCT* (лактазна персистенція) у жінок досліджуваної популяції.

**Матеріали та методи.** Проведено оцінювання частоти генотипів гена *LCT* у двох досліджуваних групах. До основної групи увійшло 60 пацієнток зі спонтанними та індукованими фолікулярними кістами яєчників, до контрольної – 30 жінок із фізіологічним менструальним циклом і відсутністю сонографічної картини кістозних змін яєчничкової тканини. Проведено комплексне мікробіологічне дослідження секрету піхви та цервікального каналу й дослідження генотипування енхансеру MCM6 гена *LCT*.

**Результати.** Наведено клініко-анамнестичні особливості у разі функціональних кіст яєчників (ФКЯ): переважання запальних процесів органів малого таза (68,3%), домінантними були скарги на порушення менструального циклу (36,7%) та больовий синдром (38,3%), у структурі соматичної патології – надлишкова вага й ожиріння (33,3%), патологія шлунково-кишкового тракту (30,0%) та запальні процеси сечовидільної системи (25,0%). Структура частоти генотипів гена *LCT* у жінок із ФКЯ відрізнялася домінуванням генотипу С/С 13910 (51,6% (31 жінка) проти 23,3% (7 жінок) – у контрольній групі ( $\chi^2 = 5,47$ ,  $p < 0,02$ )), а розраховане відношення шансів (ВШ) за наявності генотипу гена лактази С/С 13910 на формування ФКЯ констатує високий ризик (ВШ = 3,51; 95% довірчий інтервал [1,31–9,41];  $\chi^2 = 5,47$ ,  $p < 0,02$ ). Оцінювання стану мікробіому у випадку фолікулярних кіст без регресу протягом тривалого часу продемонструвало за критеріями Хей – Айсона переважання стану хронічного персистувального бактеріального вагінозу (53,3%), пригнічення нормальної мікробіоти слизової оболонки, дефіцит лактобактерій (53,3%) та високу частку багатоконпонентних асоціацій мікроорганізмів (41,7%) і *Candida*.

**Висновки.** Частота генотипу С/С 13910 гена *LCT*, що асоціюється з лактазною недостатністю дорослого типу, більш значуща у пацієнток зі спонтанними та індукованими фолікулярними кістами ( $\chi^2 = 5,47$ ,  $p < 0,02$ ). Симптомокомплекс синдрому подразненого кишечника, який відзначали пацієнтки основної групи у 30,0%, доцільно виділити як предиктор ризику кістозної трансформації яєчників й опосередковане підтвердження запалення низької градації та дисбалансу мікробіому кишечника. Як результат, відзначено зміни мікробіому піхви зі зниженою концентрацією лактобацил на тлі зростання анаеробної флори, збільшення кількісних характеристик контамінації піхви асоціаціями мікроорганізмів та *Candida*.

**Ключові слова:** доброякісні пухлини і кісти яєчників, мікробіом слизової оболонки піхви та кишечника, лактазна персистенція, лактазна недостатність.

## Follicular ovarian cysts, lactose persistence and microbiome: is there a connection?

**V. V. Mokhnii, O. M. Makarchuk, Yu. M. Pavlushynskiy, M. I. Rymarchuk, I. T. Kyshakevych, O. M. Perkhulyin**

In gynecology, cystic formations in the ovaries remain a pressing problem, the frequency of which has increased in recent decades from 6–11 to 19–25%, the majority of which are follicular cysts and corpus luteum cysts. In recent years, there has been an increased number of publications presenting scientific evidence of the influence of intestinal microbiota dysbiosis on the generation of low-grade inflammatory conditions, which can disrupt a woman's menstrual cycle and fertility. The intestinal microbiota also plays an important role in the development of lactose intolerance, and this process is interrelated.

**The objective:** to assess the significance of lactose excess in the development of ovulatory dysfunction in subfertile patients with spontaneous and induced follicular cysts and to establish the dependence of the frequency of *LCT* (lactase persistence) gene genotypes in women of the study population.

**Materials and methods.** The frequency of *LCT* gene genotypes was assessed in the two study groups. The main group included 60 patients with spontaneous and induced follicular ovarian cysts, while the control group included 30 women with a physiological menstrual cycle and the absence of a sonographic picture of cystic changes in ovarian tissue. A comprehensive microbiological study of vaginal and cervical discharges and genotyping of the MCM6 enhancer of the *LCT* gene were conducted.

**Results.** Clinical and anamnestic features in patients with functional ovarian cysts (FOC) are presented: the prevalence of inflammatory processes of the pelvic organs (68.3%), complaints of menstrual cycle disorders (36.7%) and pain syndrome (38.3%) were dominant; in the structure of somatic pathology – overweight and obesity (33.3%), gastrointestinal tract pathology (30.0%) and inflammatory processes of the urinary system (25.0%). The frequency structure of *LCT* gene genotypes in women with FOC was dominated by the C/C 13910 genotype (51.6% (31 women)) versus to 23.3% (7 women) in the control group ( $\chi^2 = 5.47$ ,  $p < 0.02$ ), and odds ratio (OR) for the presence of the lactase gene genotype C/C 13910 for the formation of FOC indicates a high risk (OR = 3.51; 95% confidence interval [1.31–9.41];  $\chi^2 = 5.47$ ,  $p < 0.02$ ). Assessment of the microbiome in cases of follicular cysts without regression over a long period of time demonstrated, according to Hey–Ison criteria, the prevalence of chronic persistent bacterial vaginosis (53.3%), suppression of normal mucosal microbiota, lactobacillus deficiency (53.3%), and a high proportion of multicomponent associations of microorganisms (41.7%) and *Candida*.

**Conclusions.** The frequency of the C/C 13910 genotype gene *LCT*, which is associated with adult-type lactase deficiency, is more significant in patients with spontaneous and induced follicular cysts ( $\chi^2 = 5.47$ ,  $p < 0.02$ ). The symptoms of irritable bowel syndrome, which was noted by patients in the main group in 30%, should be highlighted as a predictor of the risk of cystic transformation of the ovaries, which may be indirect confirmation of low-grade inflammation and imbalance of the intestinal microbiome. As a result, changes in the vaginal microbiome with a reduced concentration of lactobacilli against a background of growth of anaerobic flora, increased quantitative characteristics of vaginal contamination with microbial associations and *Candida* were found.

**Keywords:** benign tumours and ovarian cysts, vaginal and intestinal mucosal microbiome, lactase persistence, lactase deficiency.

У гінекології актуальною проблемою залишаються кістозні утворення в яєчниках, частота яких зростає в останні десятиліття з 6–11 до 19–25%, а основну масу становлять фолікулярні кісти та кісти жовтого тіла [2, 6, 11, 12]. За даними В. І. Пирогової та співавт., поширеність функціональних кіст яєчників (ФКЯ) у жінок, які не мають клінічних проявів, але з відповідними ультразвуковими знахідками, становить 78,7%. При цьому переважають фолікулярні кісти (66,4%). У 23,8% випадках діагностують безпліддя, а у 34,5% – порушення менструального циклу [6]. У 19% спостережень кісти виникають у жінок із надлишковою масою тіла [5]. На думку авторів, причинами формування ФКЯ є стресові ситуації, спайковий процес, як наслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза та хірургічних втручань, і зовнішній генітальний ендометріоз, тобто активація прозапального пулу біологічно активних речовин є домінантною [6]. На думку Л. І. Зварич та співавт., найчастішою патологією, на тлі якої діагностували ФКЯ, були запальні процеси в придатках матки (44,44%), лейоміома матки (30,92%), гіперпластичні процеси ендометрія (11,11%), коморбідність гінекологічної патології (13,53%) [2]. На сьогодні цей стан розглядають як пограничний, який, з одного боку, не потребує лікування, спонтанно регресує, а з іншого – створює складнощі у програмах стимуляції овуляції, здатний знижувати репродуктивний потенціал жінки, і, за певних умов, вимагає оперативного втручання [2]. Слід зазначити, що не завжди традиційна корекція комбінованими пероральними контрацептивами прискорює регрес ФКЯ [18, 38].

У більшості випадків жіноча інфертильність пояснюється порушенням овуляції, матковим, шийковим або трубним фактором, ендометріозом, імунними чинниками та/або мікст-інфекцією органів малого таза [30]. Водночас у понад 30% пацієнток верифікують ідіопатичне безпліддя [11, 29]. В останні роки збільшується кількість публікацій, які наводять наукові докази впливу дисбактеріозу мікробіоти піхви та кишкової мікробіоти на генерацію запальних станів низької градації [8, 9, 40], здатних порушити менструальний цикл і фертильність жінки.

Нещодавні досягнення наголошують на критичній ролі гомеостазу кишкової мікробіоти для здоров'я

жінок. Виокремлено три потенційні механізми, через які дисбактеріоз кишкової мікробіоти може впливати на розвиток захворювань у жінок: імунна система, вісь «кишкова мікробіота – естроген» та шлях метаболітів [7, 8, 10]. Ще один шлях пов'язаний зі зміною імунної функції, підвищеним синтезом прозапальних цитокінів і зміною профілю імунних клітин, що супроводжують хронічний стан запалення [8, 10] та генерують середовище, яке може бути сприятливим для посилення адгезії та дисбалансу ангіогенезу.

Низка дослідницьких публікацій та поданих результатів вказують на зв'язок надлишкового надходження лактози з одночасним зниженням активності лактази, у тому числі й віковим, що може збільшити ймовірність імунно-опосередкованих захворювань людини, зокрема ожиріння [1, 14, 27]. За даними літератури, непереносимість лактози розвивається у 28–74% населення світу і може бути пов'язана з різними генетичними чинниками, при цьому вагому роль відіграє мікробіота кишечника [33]. Е. Lerchbaum та співавт. виявили, що гіполактазія дорослого типу є більш поширеною у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) (29,8 проти 23,5% у контролі) [25]. Схожі результати опубліковані в роботах інших дослідників [23].

Експресія гена *LCT* (лактазної персистенції), який кодує фермент лактазу, регулюється кількома факторами. В осіб із персистенцією лактази ця ділянка залишається активною протягом усього життя, що дозволяє їм продовжувати виробляти лактазу в дорослому віці. Навпаки, в осіб із недостатністю лактази з віком знижується експресія гена *LCT* і вироблення ферменту лактази, що призводить до непереносимості лактози [14, 27]. Зміни в мікробіоті кишечника та її функції можуть бути пов'язані зі змінами в експресії гена *LCT* та активності лактази, підкреслюючи багатофакторність непереносимості лактози [14, 27]. Окрім генетичних факторів, на експресію гена *LCT* також можуть впливати такі чинники навколишнього середовища, як дієта та кишкова мікробіота, зокрема споживання молочних продуктів. Запальний процес у кишечнику може сприяти альтерації клітин, що виробляють лактазу, запуску аномальної імунної відповіді та зниженню здатності до перетравлення лактози, викликаючи симптоми подразнення кишечника. Крім

того, сам ген *LCT* і непереносимість лактози можуть чинити непрямий вплив на запальний статус низької градації у кишечнику [14, 27].

В останні роки зростає кількість доказів, що підтверджують взаємозв'язок між мікробіомом піхви, кишечника та овуляторною дисфункцією [7, 22, 31, 34]. Нещодавні дослідження виявили певні закономірності в бактеріальному складі, демонструючи вплив мікробіому та системи естроген – кишечник на розлади, спричинені естрогеном (рак ендометрія, ендометріоз), і розлади, пов'язані з дефіцитом естрогену (СПКЯ) [30, 31], що дало змогу розробити так звану «дієту для фертильності» [13, 24]. Аналіз літературних джерел демонструє, що мікробіом кишечника та його метаболіти відіграють важливу роль у регуляції пов'язаної із СПКЯ дисфункції яєчників і резистентності до інсуліну [3, 4, 39–41]. Ожиріння та СПКЯ також справляють зворотний вплив на зміну складу кишкового мікробіому. Це може порушити функцію яєчників, погіршити якість ооцитів і зумовити хронічне запалення, що призводить до зниження фертильності [32, 35]. У цьому аспекті слід припустити, що хронічний запальний процес може стати предиктором дисбалансу гормональних взаємовідношень, що зумовлює формування хронічного стану ановуляції та розвиток фолікулярних кіст.

Мікробіом піхви й кишечника відносять до категорії особливого ендокринного органа, який відіграє важливу роль у функціонуванні репродуктивної системи, впливаючи на коливання статевих гормонів через механізми модуляції секреції β-глюкуронідази. Це може призвести до коливань циркулювальних естрогенів, здатності ініціювати розвиток ожиріння, метаболічного синдрому, раку, гіперплазії ендометрія, ендометріозу, СПКЯ та безпліддя [30, 31]. Саме естрогени є основним регулятором кишкового мікробіому. Водночас кишкові бактерії відіграють важливу роль у метаболізмі естрогенів, свідченням чого є спостереження щодо зниження рівня естрогену в разі застосування антибіотиків. Відомо, що зменшення циркулювальних естрогенів змінює активацію рецепторів естрогенів і може призвести до гіперестрогенних патологій: ожиріння, метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань і зниження когнітивних функцій. Збільшення кількості бактерій, що продукують β-глюкуронідазу, може спричинити підвищення рівня циркулювальних естрогенів, а також розвиток захворювань, зокрема ендометріозу та раку. Крім того, рівень естрогену також може впливати на такі клінічні стани, як СПКЯ, гіперплазія ендометрія та, зрештою, на фертильність [35, 43]. Нещодавно було повідомлено, що мікробіом кишечника опосередковує профілактичний і антиоксидантний ефект естрадіолу проти метаболічної ендотоксемії та хронічного запалення низького ступеня [28, 35, 43, 44]. Естроген або естроген-подібні сполуки можуть зменшувати ліпополісахариди, що виробляються кишковим мікробіомом, і кишкову проникність, ініціюючи зниження метаболічної ендотоксемії [10, 28, 44].

Таким чином, дослідження останніх десятиріч демонструють сильний зв'язок між чинниками, здатними змінити баланс мікробіому, та хронічними гінекологічними захворюваннями. Саме метаболізм і баланс ста-

тевих гормонів в організмі відіграють важливу роль у репродуктивній ендокринній системі, впливаючи на фертильність та репродуктивні порушення, створюючи передумови для маніфестації клінічної картини таких захворювань, як СПКЯ, ендометріоз, ановуляторне безпліддя [15, 29]. Аналіз літературних джерел вказує, що поєднання надлишку лактози й зниження активності лактази дорослого типу збільшує ризик розвитку метаболічних та імунологічно обумовлених станів, а також запального процесу низької градації у кишечнику, що спонукало оцінити частоту генотипів лактазної персистенції у пацієток з інфертильністю та спонтанними й індукованими функціональними кістами. Спричинений цим аспектом медичний, економічний та соціальний тягар вимагає розширення наукового пошуку дослідження, розуміння патогенетичних механізмів, що лежать в їх основі, та розробки програми адекватної терапії.

**Мета дослідження:** оцінити значення надлишку лактози у формуванні овуляторної дисфункції у субфертильних пацієток зі спонтанними та індукованими фолікулярними кістами, встановити залежність частоти генотипів гена *LCT* у жінок досліджуваної популяції.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ми провели оцінювання частоти генотипів гена *LCT* у двох досліджуваних групах. У першу включили 60 пацієток зі спонтанними та індукованими ФКЯ (основна група), у другу групу (контрольну) – 30 жінок із фізіологічним менструальним циклом і відсутністю ультразвукових ознак кістозних змін яєчничкової тканини. Критеріями включення в основну групу стали: репродуктивний вік жінки, первинне або вторинне безпліддя, наявність функціонального кістозного утворення за даними ультразвукового дослідження (УЗД) протягом більше ніж 3 міс., поінформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: гострі запальні захворювання органів малого таза, резекція яєчника або одностороння оваріектомія, кістозні утворення яєчників нефункціонального характеру, тяжкі соматичні захворювання, онкологічна патологія, відмова від участі в дослідженні.

Аналітичне опрацювання анамнестичних параметрів здійснювали шляхом оцінювання даних медичної документації (виписка з амбулаторних карт, протоколи візуальних методів дослідження – УЗД, магнітно-резонансна томографія тощо). УЗД виконували на апаратах експертного класу Voluson E8 VT15 (General Electric, США) з використанням мультисекторного трансвагінального та конвексного датчика 3,5 МГц. Підбір пацієток, комплекс лабораторних та інструментальних методів дослідження проведено у Комерційному підприємстві «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради» за період 2022–2025 рр. з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень (2013) та Добровільних настанов ICH GCP (1996), згідно з біометричними нормами, з дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг із протоколу № 128/23 засідання комісії з питань біоетики від 29.11.2023 р. Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України).

Дослідження є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи кафедр акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового й акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269, терміни виконання 2021–2026 рр.), де автор є співвиконавцем. Комплексне мікробіологічне дослідження включало мікроскопію мазків із піхви та цервікального каналу, пофарбованих за Грамом, культуральне дослідження секрету піхви й цервікального каналу, оцінювання мікробіому за допомогою критеріїв Хей – Айсона та з використанням системи «Фемофлор-16» на ампліфікаторі ДТ-96 (у режимі реального часу) реагентами «Фемофлор» відповідно до інструкції виробника. Дослідження генотипування енхансеру MCM6 гена *LCT* у сироватці крові проведено в сертифікованій лабораторії ТОВ «Сінево – Україна» методом полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу за допомогою комплексу реагентів «АмліПрайм ДНК-сорб В» згідно з інструкцією виробника.

Для проведення статистичної обробки було використано програмний пакет STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для порівняння середніх значень величин застосовували параметричний t-критерій Стьюдента, для порівняння частот – критерій  $\chi^2$  Пірсона з урахуванням статистично значущих відмінностей при рівні  $p < 0,05$ . Зв'язок незалежних змінних зі станом наведено з урахуванням відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки обох груп були репрезентативні за віком, який становив  $27,8 \pm 2,4$  та  $29,2 \pm 2,6$  року відповідно. В основній групі частка спонтанних та індукованих ФКЯ була приблизно однаковою (29 (48,3%) та 16 випадків (51,7%) відповідно). За характером новоутворення в усіх випадках це були ФКЯ.

Серед клініко-анамнестичних особливостей (таблиця) у пацієнток основної групи слід відзначити переважаючі запальні процеси нижнього та верхнього відділу репродуктивного тракту (більше як у половині спостережень – 41 (68,3%)), сонографічну картину мультифолікулярної кістозної трансформації (53,3%), домінуючими були скарги на порушення менструального циклу (36,7%) та больовий синдром (38,3%). У структурі соматичної патології вагомими клінічними станами були надлишкова вага й ожиріння (33,3%), патологія шлунково-кишкового тракту (30,0%) та запальні процеси сечовидільної системи (25,0%). Також пацієнтки з фолікулярними кістами мали несприятливий профіль фертильності. Доцільно виділити комплекс симптомів синдрому подразненого кишечника, які відмічали пацієнтки основної групи в третині випадків, що може бути опосередкованим підтвердженням запалення низької градації та дисбалансу мікробіому кишечника.

Розподіл генотипів гена *LCT* у пацієнток досліджуваних груп наведено на рис. 1. Структура частоти генотипів гена *LCT* у досліджуваних групах продемонструвала у жінок контрольної групи найвищу частку генотипу Т/Т 13910 – у 14 (46,7%) проти 10 випадків (16,7%) в основній групі, тоді як показники генотипування *LCT* у жінок із ФКЯ відрізнялися домінуванням генотипу

### Клініко-анамнестичні характеристики жінок досліджуваних груп, абс. ч. (%)

Параметри	Основна група, n = 60	Контрольна група, n = 30	$\chi^2$ , p < 0,05
Середній вік, роки	27,8 ± 2,4	29,2 ± 2,6	p > 0,05
Безпліддя первинне	26 (43,3)	–	$\chi^2 = 16,23$ , p < 0,01
Невдалі спроби запліднення <i>in vitro</i>	11 (18,3)	–	$\chi^2 = 4,67$ , p < 0,03
Хронічні запальні процеси органів малого таза	37 (61,7)	7 (23,3)	$\chi^2 = 0,28$ , p < 0,001
Дисбіоз слизової оболонки піхви	41 (68,3)	7 (23,3)	$\chi^2 = 14,51$ , p < 0,001
Патологія шийки матки	31 (51,7)	7 (23,3)	$\chi^2 = 5,47$ , p < 0,01
Мультикістозна трансформація яєчників	32 (53,3)	5 (16,7)	$\chi^2 = 9,64$ , p < 0,001
Гіперплазія ендометрія	14 (23,3)	1 (3,3)	$\chi^2 = 4,41$ , p < 0,04
Розлади менструального циклу	22 (36,7)	4 (13,3)	$\chi^2 = 4,23$ , p < 0,04
Дисменорея	21 (35,0)	3 (10,0)	$\chi^2 = 5,18$ , p < 0,02
Міжменструальні аномальні маткові кровотечі	22 (36,7)	1 (3,3)	$\chi^2 = 9,99$ , p < 0,001
Больовий синдром	23 (38,3)	3 (10,0)	$\chi^2 = 6,50$ , p < 0,01
Дискомфорт у нижніх відділах живота, здуття	16 (26,7)	1 (3,3)	$\chi^2 = 5,67$ , p < 0,01
Запальні процеси органів сечовидільної системи	15 (25,0)	1 (3,3)	$\chi^2 = 5,03$ , p < 0,02
Захворювання органів ШКТ, синдром подразненого кишечника	18 (30,0)	1 (3,3)	$\chi^2 = 7,01$ , p < 0,01
Надлишкова вага та ожиріння	20 (33,3)	2 (6,7)	$\chi^2 = 6,32$ , p < 0,01
Оперативні втручання на органах малого таза	14 (23,3)	–	$\chi^2 = 6,61$ , p < 0,01

Примітка: ШКТ – шлунково-кишковий тракт.



C/C 13910 (31 (51,6%) проти 7 випадків (23,3%) у контрольній групі ( $\chi^2 = 5,47, p < 0,02$ )), а розподіл генотипів C/T не демонстрував статистичних відмінностей (19 (31,7%) та 9 (30,0%) відповідно).

Генотип C/C 13910 асоціюється з лактазною недостатністю дорослого типу і переважно верифікується у пацієток із функціональними фолікулярними кістами, тоді як два інші варіанти (генотипи C/T 13910 і T/T 13910), які визначають стан гетерозиготної та гомозиготної лактазної персистенції, не демонструють статистичних міжгрупових відмінностей проти даних контролю ( $p > 0,05$ ).

Розраховане ВПШ впливу різних генотипів гена лактази на формування ФКЯ констатує високий ризик за наявності генотипу гена лактази C/C 13910 (ВПШ = 3,51; 95% ДІ [1,31–9,41];  $\chi^2 = 5,47, p < 0,02$ ).

Оцінювання стану мікробіому у випадку фолікулярних кіст без регресу протягом тривалого часу продемонструвало за критеріями Хей – Айсона переважання стану хронічного персистувального бактеріального вагінозу – 32 (53,3%) проти 6 (20,0%) у контрольній групі (рис. 2).

В основній групі встановлено негативний результат у 7 випадках (11,7%) проти 13 (43,3%) у контрольній, проміжний результат – у 16 (26,7%) проти

10 (33,3%) у контрольній, частка аеробного вагініту становила 5 (8,3%) та 1 (3,3%) в основній та контрольній групах відповідно.

Результати мікроскопічного дослідження вагінального біотопу в разі ФКЯ демонструють пригнічення нормальної мікрофлори, дефіцит лактобактерій – 32 (53,3%), високу частку багатокомпонентних асоціацій мікроорганізмів – 25 (41,7%) (рис. 3).

Останні досягнення свідчать про те, що гомеостаз кишкової мікробної системи є важливим для репродуктивного здоров'я, а порушення кишкової мікробіоти можуть призвести до репродуктивних патологій [15]. У. Ту та співавт. проаналізували взаємозв'язок між особливостями мікробіому та клініко-анамнестичними даними (менструальний цикл, кількість вагітностей в анамнезі, індекс маси тіла, рівень тестостерону, наявність в анамнезі запальних захворювань органів малого таза) [39]. Встановлено, що особливості мікробіому нижніх статевих шляхів мали значну кореляцію з гінекологічними захворюваннями, тривалістю менструального циклу й наявністю в анамнезі бактеріального вагінозу [19, 39, 42]. Також цікавим є дослідження, в якому автори виявили вплив кишкової мікробіоти на секрецію статевих гормонів у пацієток із СПКЯ та при синдромі тазового болю [41–43].

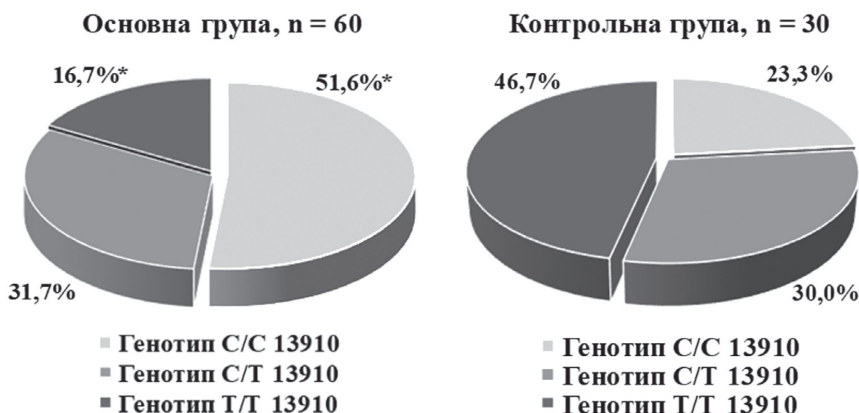


Рис. 1. Розподіл генотипів гена LCT, %

Примітка: \* – статистична різниця проти даних контрольної групи,  $p < 0,05$ .

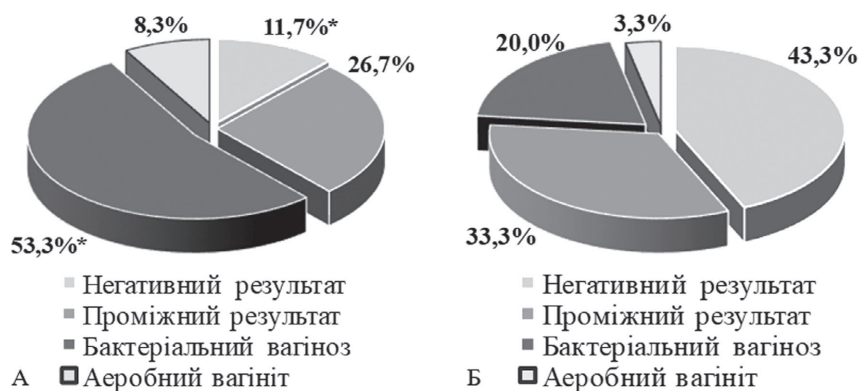


Рис. 2. Характеристика мікробіому піхви у жінок досліджуваних груп за критеріями Хей – Айсона: А – основна група, n = 60; Б – контрольна група, n = 30

Примітка: \* – різниця достовірна проти даних контрольної групи,  $p < 0,05$ .



**Рис. 3. Результати мікроскопічного дослідження мікробіоти піхви у жінок досліджуваних груп, абс. ч. (%)**

Примітка: \* – різниця достовірна проти даних першої групи,  $p < 0,05$ .

Взаємодія між мікробіомом і репродуктивним здоров'ям набуває дедалі більшої актуальності в наукових дослідженнях, оскільки дисбаланс мікробіому жіночих статевих органів може суттєво вплинути на метаболізм амінокислот, вуглеводів та ліпідів, підвищуючи сприйнятливість до запальних захворювань репродуктивних шляхів, як-от вагініту, хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, ендометріозу, СПКЯ та розладів менструального циклу [7, 16, 17, 42]. Водночас дослідження цих механізмів залишаються обмеженими. У літературі наведені патогенетичні механізми розвитку хронічного ендотоксикозу та їх морфологічні прояви, метаболічні особливості, аспекти вегетативної дисрегуляції, де в основі лежить неконтрольований вплив ендогенних токсичних речовин у помірних концентраціях із пошкодженням клітин-мішеней і тканин [3, 8, 10, 15]. На сьогодні виділяють дві взаємопов'язані ланки: 1) власне токсичний вплив на ендотелій судин, клітини паренхіматозних органів і позаклітинний матрикс, де домінує ендотоксикозна агресія як наслідок зростання концентрації ліпополісахаридів та порушення антиендотоксикозного імунітету; 2) цитокинова агресія – системний запальний компонент відповіді на ендогенну інтоксикацію [10, 13]. Розуміння цього двоспрямованого зв'язку може призвести до розробки нових й ефективних стратегій профілактики, діагностики та лікування захворювань, пов'язаних із жіночими репродуктивними органами [15]. У низці досліджень зроблено спробу встановити взаємозв'язок між дисбактеріозом кишечника та патогенезом яєчникової дисфункції у структурі захворювань жіночої статевої сфери [15]. Зміни в мікробіомі, зокрема кишковому, чинять специфічний вплив на репродуктивну ендокринну систему, і корекція мікробіомних порушень може сприяти покращенню репродуктивних результатів [16].

У результаті проведеного аналізу встановлено, що найбільш значущими гормонами, дефіцит яких негативно відображається на вираженості ендогенної інтоксикації й тяжкості хронічного ендотоксикозу, є кортизол, інсулін і естрадіол. Останніми роками також з'явилися дослідження кишкової мікробіоти па-

цієнток із СПКЯ та її зв'язку з метаболічними порушеннями [34], які показали, що кишкова мікробіота пацієнток із СПКЯ пов'язана з виникненням і розвитком інсулінорезистентності, гіперандрогенії, хронічного запалення та метаболічного синдрому, й може впливати на клінічні прояви СПКЯ через коротколанцюгові жирні кислоти, ліпополісахарид, статеві гормони та вісь «мозок – кишечник» [17, 41]. Дослідники розглянули взаємозв'язок між СПКЯ та мікробіомами, включно зі складом кишкового/вагінального мікробіому, механізм дії мікробіомів, а також презентували нові уявлення про терапевтичні стратегії лікування СПКЯ в майбутній клінічній практиці. За даними авторів цих публікацій, СПКЯ визначається як вид ендокринного й метаболічного розладу, який розвивається у жінок репродуктивного віку та стає все більш поширеним у наш час [36].

Мікробіом людини викликає підвищений інтерес у науковців протягом останніх років через тісний взаємозв'язок із репродуктивним здоров'ям [20, 21]. Автори вивчили вагінальний мікробіом пацієнток із СПКЯ та жінок із нормальним менструальним циклом методом секвенування 16S рРНК. Встановлено, що альфа-різноманіття (внутрішньогрупове різноманіття мікробіоти) у хворих із СПКЯ було значно більшим, нижчою – відносна чисельність лактобактерій, вищою – відносна чисельність бактерій родів *Mycoplasma* і *Prevotella*, ніж у контрольній групі. Це дало змогу авторам вважати мікоплазму потенційним біомаркером мікробіому СПКЯ при перевищенні 0,02%. Аналогічна картина була виявлена для *L. crispatus* і *Prevotella* spp. Якщо відносна кількість *L. crispatus* становить менше ніж 13%, а *Prevotella* spp. – більше ніж 0,25%, у пацієнтки з високою ймовірністю буде діагностовано СПКЯ [21].

У кількох дослідженнях повідомлялося про зв'язок між СПКЯ та хронічним запаленням низького ступеня, де констатовано кореляцію між підвищеним рівнем С-реактивного білка, інтерлейкіну-18, фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6, кількості лейкоцитів і запального білка макрофагів-1α у жінок із СПКЯ порівняно з контрольною групою того ж віку та індексу маси тіла [32].

Усе вищевикладене вимагає аналітичного опрацювання причинно-наслідкових зв'язків для глибшого розуміння механізму впливу зміненого мікробіому кишечника на овуляторну дисфункцію та оптимізації терапевтичних стратегій, спрямованих на його корекцію [20, 26, 33, 37]. Отже, визначені результати впливу порушень менструального циклу на мікробіом піхви наголошують на необхідності проведення подальших досліджень у пацієнок з овуляторною дисфункцією різного генезу, а також розроблення методів корекції виявлених порушень, що успішно може бути використано для поліпшення репродуктивних результатів.

### ВИСНОВКИ

Частота генотипу C/C 13910 гена *LCT*, що асоціюється з лактазною недостатністю дорослого типу, бу-

ла більш значущою у пацієнок зі спонтанними та індукованими фолікулярними кістами ( $\chi^2 = 5,47$ ,  $p < 0,02$ ). Симптомокомплекс синдрому подразненого кишечника, який відзначали пацієнтки основної групи у 30%, є предиктором ризику кістозної трансформації яєчників і опосередкованим підтвердженням запалення низької градації та дисбалансу мікробіому кишечника. Як результат, відзначено зміни мікробіому піхви зі зниженою концентрацією лактобацил на тлі зростання анаеробної флори, збільшення кількісних характеристик контамінації піхви асоціаціями мікроорганізмів та *Candida*.

Перспективними є подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти роль мікробіому та його взаємодію з жіночим організмом у профілактиці та лікуванні розладів репродуктивної сфери.

### Відомості про авторів

- Мохній Вікторія Василівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (095) 477-36-85. E-mail: [vs4825@gmail.com](mailto:vs4825@gmail.com)  
ORCID: 0009-0007-5238-1852
- Макарчук Оксана Михайлівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 521-01-92. E-mail: [o\\_makarchuk@ukr.net](mailto:o_makarchuk@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-5423-4377
- Павлушинський Юрій Миколайович** – КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради»; тел.: (067) 255-83-21. E-mail: [ifperinatal@gmail.com](mailto:ifperinatal@gmail.com)  
ORCID: 0009-0004-2474-2858
- Римарчук Маріяна Іванівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 177-40-50. E-mail: [mariyana@meta.ua](mailto:mariyana@meta.ua)  
ORCID: 0000-0002-4678-8193
- Кишакевич Ірина Тарасівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 764-30-95. E-mail: [iryana.ky@gmail.com](mailto:iryana.ky@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-7555-0694
- Перхулін Оксана Мирославівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (097) 647-18-55. E-mail: [operhulyn@gmail.com](mailto:operhulyn@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-0033-5156

### Information about the authors

- Mokhnii Viktoriia V.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (095) 477-36-85. E-mail: [vs4825@gmail.com](mailto:vs4825@gmail.com)  
ORCID: 0009-0007-5238-1852
- Makarchuk Oksana M.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 521-01-92. E-mail: [o\\_makarchuk@ukr.net](mailto:o_makarchuk@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-5423-4377
- Pavlushynskiy Yurii M.** – MNPE “Ivano-Frankivsk Regional Perinatal Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council”; tel.: (067) 255-83-21. E-mail: [ifperinatal@gmail.com](mailto:ifperinatal@gmail.com)  
ORCID: 0009-0004-2474-2858
- Rymarchuk Mariana I.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 177-40-50. E-mail: [mariyana@meta.ua](mailto:mariyana@meta.ua)  
ORCID: 0000-0002-4678-8193
- Kyshakevych Iryna T.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 764-30-95. E-mail: [iryana.ky@gmail.com](mailto:iryana.ky@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-7555-0694
- Perkhulyn Oksana M.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (097) 647-18-55. E-mail: [operhulyn@gmail.com](mailto:operhulyn@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-0033-5156

### ПОСИЛАННЯ

- Sorokman T, Popelyuk N, Shvygar L. Indicators of cytokines in children with hepatobiliary pathology combined with parasitosis. *Gastroenterol.* 2021;52(1):19-25. doi: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130775.
- Zvorych LI, Lutsenko NS, Shapoval OS, Ganzhiy IY, Plotnikova VM. Frequency of functional ovarian cysts in women of reproductive age in the structure of gynecological pathology. *Modern Med Technol.* 2015;(2-3):79-83.
- Kozar W, Yeriomenko RF, Dolzhykova OV, Gorbenko NI, Kudrya MY, Yaremenko FG. Indicators of metabolic endotoxemia in ovariole-omized rats with metabolic syndrome during pharmacological correction. *Ukr J Med Biol Sports.* 2017;5(7):33-8. doi: 10.26693/JMBS02.05.033.
- Liholat TY, Liholat AA. The effect of synthetic estrogens on the prooxidant-antioxidant system of rat organs of different ages in IN VITRO experiments. *Biol Systems.* 2016;8(1):8-14.
- Pavlushynskiy Y, Makarchuk O, Kyshakevych I, Ostrovska O. “Perinatal portrait”, reproductive health parameters and risk factors for fat metabolism disorders in young overweight women. *Reprod Health Woman.* 2024;(4):22-31. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.308992.
- Pyrokhova V, Ferents M. Clinical and anamnestic characteristics of patients with functional ovarian cysts (retrospective study). *Reprod Health Woman.* 2024;(7):60-4. doi: 10.30841/2708-8731.7.2024.315440.
- Pryimak OO, Henyk NI, Vdovychenko YuP, Prudnikov PM, Lasytchuk OM, Snizhko TB, et al. Obesity: Dietary strategies and therapeutic options in the program of regulation and correction of intestinal microflora and reducing the percentage of recurrences of vaginal dysbiosis. *Probl Endocrine Pathol.* 2023;80(2):31-7. doi: 10.21856/j-PEP.2023.2.04.
- Sirchak Y. Modern approaches to the treatment of irritable bowel syndrome through the prism of the “intestine – brain” axis. *Gastroenterol.* 2021;52(3):157-67. doi: 10.22141/2308-2097.52.3.2018.141845.

9. Terletska N, Deneff OV, Khmil SV, Kramar SB. The role of inflammation in ovarian pathology as a predictor of the development of sterility and its correction by inositol medications. *Bukovinian Med Herald*. 2023;27(3):57-64. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.10.10. Fadiencko GD, Gridnyev OY, Gridnieva SV. Endotoxin and metabolically associated pathology. *Modern Gastroenterol*. 2020;(4):84-9. doi: 10.30978/MG-2020-4-80.
11. Shapoval OS, Vorontsova LL. The state of the immune system in patients with functional ovarian cysts. *Modern Med Technol*. 2022;(4):27-31. doi: 10.34287/MMT.4(55).2022.5.
12. Shapoval OS. Ovarian cysts. Analysis of the structure of pathology in women of reproductive age. *ScienceRise*. 2016;9(5):75-9.
13. Aziz T, Khan AA, Tzora A, Voidarou CC, Skoufos I. Dietary implications of the bidirectional relationship between the gut microflora and inflammatory diseases with special emphasis on irritable bowel disease: current and future perspective. *Nutrients*. 2023;15(13):2956. doi: 10.3390/nu15132956.
14. Brüßow H. Nutrition, population growth and disease: a short history of lactose. *Environ Microbiol*. 2013;15:2154-61. doi: 10.1111/1462-2920.12117.
15. Cao W, Fu X, Zhou J, Qi Q, Ye F, Li L, et al. The effect of the female genital tract and gut microbiome on reproductive dysfunction. *Biosci Trends*. 2024;17(6):458-74. doi: 10.5582/bst.2023.01133.
16. Chadchan SB, Singh V, Kommagani R. Female reproductive dysfunctions and the gut microbiota. *J Mol Endocrinol*. 2022;69(3):81-94. doi: 10.1530/JME-21-0238.
17. Gu Y, Zhou G, Zhou F, Li Y, Wu Q, He H, et al. Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:808508. doi: 10.3389/fendo.2022.808508.
18. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD006134. doi: 10.1002/14651858.
19. Han Y, Liu Z, Chen T. Role of vaginal microbiota dysbiosis in gynecological diseases and the potential interventions. *Front Microbiol*. 2021;12:643422. doi: 10.3389/fmicb.2021.643422.
20. Hillestad EMR, van der Meeren A, Nagaraja BH, Bjørsvik BR, Haleem N, Benitez-Paez A, et al. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):412-31. doi: 10.3748/wjg.v28.i4.412.
21. Hong X, Ma J, Yin J, Fang S, Geng J, Zhao H, et al. The association between vaginal microbiota and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(3):569-78. doi: 10.1007/s00404-020-05675-3.
22. Hong X, Qin P, Huang K, Ding X, Ma J, Xuan Y, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the vaginal microbiome: A case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(1):52-60. doi: 10.1111/cen.14198.
23. Janiszewska J, Ostrowska J, Szostak-Węgierek D. Milk and dairy products and their impact on carbohydrate metabolism and fertility – a potential role in the diet of women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*. 2020;12(11):3491. doi: 10.3390/nu12113491.
24. Jurczewska J, Szostak-Węgierek D. The influence of diet on ovulation disorders in women – a narrative review. *Nutrients*. 2022;14(8):1556. doi: 10.3390/nu14081556.
25. Lerchbaum E, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Adult-type hypolactasia and calcium intake in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(6):834-43. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04334.x.
26. Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut-brain axis. *Annu Rev Med*. 2022;73:439-53. doi: 10.1146/annurev-med-042320-014032.
27. Misselwitz B, Pohl D, Frühau H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(3):151-9. doi: 10.1177/2050640613484463.
28. Nilsson BO. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endometrium and its interactions with leukocytes. *Inflamm Res*. 2007;56(7):269-73. doi: 10.1007/s00011-007-6198-z.
29. Pakhareenko LV, Basiuha IO, Zhurakivskiy VM, Lasytchuk OM, Kur-tash NYa. The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. *Reprod Health Woman*. 2023;(2):21-5. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278155.
30. Pakhareenko LV, Zhylyka NYa, Shcherbinska OS, Kravchuk IV, Lasytchuk OM, Zhurakivskiy VM, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman*. 2024;(2):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.3046.
31. Peters M, Mikeltadze I, Karro H, Saare M; Estonian Biobank Research Team; Salumets A, et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: similarities and differences in the spectrum of comorbidities. *Hum Reprod*. 2022;37(9):2186-96. doi: 10.1093/humrep/deac140.
32. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3789. doi: 10.3390/ijms22073789.
33. Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):738-46. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1.
34. Siddiqui R, Makhlof Z, Alharbi AM, Alfahemi H, Khan NA. The gut microbiome and female health. *Biol (Basel)*. 2022;11:1683. doi: 10.3390/biology11111683.
35. Stubbins RE, Holcomb VB, Hong J, Núñez NP. Estrogen modulates abdominal adiposity and protects female mice from obesity and impaired glucose tolerance. *Eur J Nutr*. 2012;51(7):861-70. doi: 10.1007/s00394-011-0266-4.
36. Sun Y, Gao S, Ye C, Zhao W. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1142041. doi: 10.3389/fcimb.2023.1142041.
37. Szymanska E, Szymanska S, Dadalski M, Kierkus J. Biological markers of disease activity in inflammatory bowel diseases. *Prz Gastroenterol*. 2023;18(2):141-7. doi: 10.5114/pg.2023.129412.
38. Terzic M, Aimagambetova G, Norton M, Della Corte L, Marin-Buck A, Lisón JF, et al. Scoring systems for the evaluation of adnexal masses nature: current knowledge and clinical applications. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(3):340-7. doi: 10.1080/01443615.2020.1732892.
39. Tu Y, Zheng G, Ding G, Wu Y, Xi J, Ge Y, et al. Comparative analysis of lower genital tract microbiome between PCOS and healthy women. *Front Physiol*. 2020;11:1108. doi: 10.3389/fphys.2020.01108.
40. Wang MY, Sang LX, Sun SY. Gut microbiota and female health. *World J Gastroenterol*. 2024;30(12):1655-62. doi: 10.3748/wjg.v30.i12.1655.
41. Zhang M, Hu R, Huang Y, Zhou F, Li F, Liu Z, et al. Present and future: crosstalks between polycystic ovary syndrome and gut metabolites relating to gut microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:933110. doi: 10.3389/fendo.2022.933110.
42. Zhang JX, Li QL, Wang XY, Zhang CC, Chen ST, Liu XH, et al. Causal link between gut microbiota and infertility: a two-sample bidirectional mendelian randomization study. *Curr Med Sci*. 2024;44(6):1312-24. doi: 10.1007/s11596-024-2931-x.
43. Zhang W, Wu H, Xu Q, Chen S, Sun L, Jiao C, et al. Estrogen modulation of pain perception with a novel 17 $\beta$ -estradiol pretreatment regime in ovariectomized rats. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):2. doi: 10.1186/s13293-019-0271-5.
44. Zhu L, Brown WC, Cai Q, Krust A, Chambon P, McGuinness OP, et al. Estrogen treatment after ovariectomy protects against fatty liver and may improve pathway-selective insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(2):424-34. doi: 10.2337/db11-1718.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2025. – Дата першого рішення 21.05.2025. – Стаття подана до друку 27.06.2025