

ДИСБІОЗ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ЧОЛОВІКІВ ТА ПОРУШЕННЯ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Мельник О.В., Коваленко І.В., Немченко О.О.,
Павляк У.В., Шикун Р.Г.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

Анотація. *Досягнення у вивченні мікробіома людини показали його важливу роль у різних фізіологічних процесах, включаючи засвоєння поживних речовин і розвиток імунної системи. Ми розглядаємо зв'язок між мікробним дисбіозом і чоловічим безпліддям, де ключовими механізмами, що зв'язують мікробний дисбактеріоз із безпліддям, є запалення, окислювальний стрес і структурне погіршення сперми. Завдяки всебічному огляду, це дослідження вказує на ознаки мікробів, пов'язані з чоловічим безпліддям, такі як зміна різноманітності бактерій, домінування патогенних видів, дисбаланс у генітальному мікробіомі та зв'язок мікробіому урогенітального тракту з мікрорганізмами шлунково–кишкового тракту (ШКТ). Бактерії ШКТ відіграють важливу роль у біосинтезі ряду гормонів, життєво важливих для репродуктивного здоров'я людини. Гормони, які регулюються мікробіотою, виявляють позитивний вплив на поведінку господаря, метаболізм і репродукцію. Крім того, мікробіота кишечника відіграє незамінну роль у регуляції імунної системи, забезпечуючи збалансовану імунологічну відповідь при запальних захворюваннях сечостатевої системи чоловіків. Розпізнавання індивідуальних мікробних дисбалансів має вирішальне значення для усунення основних причин чоловічого безпліддя.*

Ключові слова: *чоловіки, постраждали внаслідок бойових дій, ідіопатичне безпліддя, сечостатева система, інтерлейкіни, цитокіни, гормони, дисбактеріоз, серотонін, тестостерон.*

Вступ. Зростаюча кількість досліджень мікробіомів, вивчення спільнот бактерій, що мешкають в організмі людини, і генів, які вони містять – відкрила нові перспективи. Загальна кількість мікробних клітин, що складають наш організм може в 10 разів перевищувати загальну кількість клітин в організмі людини, а їх генетична інформація принаймні у 150 разів більша, ніж у нашому геномі.

Змінене бактеріальне різноманіття та зниження кількісного показника мікроорганізмів, що є характерною ознакою дисбактеріозу мікробіоти як чоловічого репродуктивного тракту так і організму в цілому. Взаємозв'язок

є двостороннім хоча до кінця не з'ясовано, якими є механізми, за допомогою яких бактерії, що складають мікробіом людського організму, впливають на імунну та гормональну системи господаря. Бактеріальна колонізація відіграє важливу роль у формуванні імунної та ендокринної системи макроорганізму. Мікробіота виробляє та секретує гормони, реагує на гормони господаря та регулює рівень експресії гормонів господаря. В той же час гормони людини впливають на патогенні та вірулентні та властивості мікроорганізмів, активують їх колонізаційну здатність [1].

Хоча були проведені чисельні дослідження мікробіоти різних біотопів людини, вивчення мікробіоти чоловічої репродуктивної системи залишається відносно обмеженим. Історично дослідження в основному зосереджувалися на ідентифікації патогенів за допомогою мікроскопічного дослідження, класичних бактеріологічних методів та цільової ампліфікації полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Дослідження, присвячені чоловічому безпліддю, передусім аналізували зразки сперми де постійно виявляли зміни в складі мікробіоти в спермі безплідних чоловіків. Крім того, розуміння мікробного дисбіозу при чоловічому безплідді є складним через динамічну природу мікробіоти та відсутність чітких мікробних індикаторів безпліддя.

Мета: огляд та узагальнення останніх даних про мікробну колонізацію чоловічих статевих органів а також висвітлення особливості дисбактеріозу та його роль у розвитку безпліддя. Аналіз взаємодії між мікробіотою та гормонами та особливості гормонального гомеостазу за умов мікробної колонізації.

Матеріали та методи: В процесі дослідження використовувалися методи аналізу наукової літератури платформи PubMed за період 2018–2023 роки за ключовими словами: «мікробіом», «патобіом», «гормони», «дисбактеріоз», «запальні захворювання сечостатевої системи»; дослідження, що повідомляють про вплив бактерій на гормональний гомеостаз у пацієнтів.

Результати та обговорення.

Етапи формування дисбактеріозу сечостатевої системи. Мікробні асоціації сечостатевої системи чоловіків поступово змінюються у зв'язку зі стадіями статевого дозрівання. В урогенітальному тракті чоловіків міститься коменсальна мікробна флора, що має множинне комбіноване походження з різних сечостатевих тканин, таких як сечовий міхур, простата та уретра, яечко, і прямо або опосередковано впливає на сперматогенез [3, 4, 5]. Біоплівки сечостатевої системи в основному представлені родами *Lactobacillus spp.* and *Gardnerella spp.*, *Pelomonas spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bosea spp.*, *Afipia spp.*

Sphingomonas spp., *Vogasella spp.*, *Brevibacillus spp.*, *Xylanimicrobium spp.*, *Flexispira spp.*, *Pedomicrobium spp.*, *Phyllobacterium spp.*, *Aquimonas spp.*, *Dietzia spp.*, *Sediminibacterium spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Eikenella spp.*, *Brevibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, and *Bacillus spp.* Деякі види виявляють у сім'яних рідинах як безплідних, так і здорових пацієнтів зокрема *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* [6, 7, 8]. Сім'яна рідина є особливо придатним середовищем для трофічних потреб мікробного співтовариства завдяки широкому спектру поживних речовин, білків, вуглеводів і неорганічних іонів, що містяться в її складі [9]. Зміни гормонального складу, антибіотикотерапія, дієти, вплив різних видів стресу, травми під час бойових дій призводять до зміни кількісного та якісного складу мікробних асоціацій [10]. Ці зміни можуть бути тригерним чинником метаболічних і гормональних зсувів, що призводять до зниження різних ендокринних параметрів, таких як сироватковий тестостерон, гормон ЛГ, експресія гострого регуляторного білка (StAR) [11, 12]. Гормональні дисбаланси мають двонаправлений характер і можуть асоціюватись з мікробним дисбактеріозом [13, 14].

Згідно класифікації дисбактеріоз сечостатевої системи поділяють на первинний та вторинний; гострий та хронічний.

В залежності від ступеня тяжкості в гострому дисбіозі сечостатевої системи чоловіків виділяють 4 стадії:

Перша стадія (компенсована) характеризується помірною або зниженою кількістю лактобактерій, біоплівковій асоціації здорових чоловіків віком ≥ 18 років складають *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Sneathia spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Anaerococcus spp.*, *Atopobium spp.*, *Aerococcus spp.*, *Gemella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Finegoldia spp.*

Підлітки (віком 14–17 років) *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Sneathia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*

Мікробіом здорових чоловіків 24–50 років – *Lactobacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*,

Gardnerella spp., *Sneathia spp.*, *Finegoldia spp.*, *Alphaproteobacteria spp.*, *Prevotella spp.*, *Enterococcus spp.* крім того деякі з цих видів можна виявити у біоматеріалі поряд з наявністю незмінених епітеліоцитів [15, 16]. Проте створені всі умови для можливості попадання та розмноження патогенної мікрофлори. Кількісний показник патогенної мікрофлори знаходиться на незначному рівні та обумовлений тимчасовими гормональними або метаболічними зсувами [17]. Як правило на даній стадії

симптоми дисбактеріозу не проявляються. Та метаболіти, нейротрансмітери, що виробляються чоловічим мікробіомом, можуть впливати на фертильність, потенційно впливаючи на репродуктивну систему в режимі реального часу або з через деякий період. Зміна мікробних асоціацій прямо а бо опосередковано впливає на якість сперми та інші параметри в репродуктивній системі [18, 19, 20, 21, 22]. Зокрема, спостерігалася пряма кореляція між зменшенням кількості *Lactobacillus spp.* і аномальною морфологією сперми. Підтримка на достатньому рівні *Propionibacterium spp.* і *Atopobium spp.* в урогенітальному тракті на даному етапі чоловіків може бути показником якісної характеристики сперми, що має діагностичне значення при лікуванні різних форм патоспермій та ідіопатичного непліддя [23, 24, 25].

Друга стадія (субкомпенсована) характеризується кількісним зниженням або повною відсутністю лактобактерій, одночасне зростання чисельності поліморфної бактеріальної флори, поява одиничних змінених клітин. Зміни у складі лактобацил і біфідобактерій стають критичними, в той час як патогенні бактерії, навпаки, розвиваються стрімкими темпами. З віком чисельність родів *Firmicutes spp.*, *Proteobacteria spp.*, *Actinobacteria spp.*, *Fusobacteria spp.*, *Bacteroidetes spp.* зменшується, а різноманітність збільшується [26, 27]. З'являються перші симптоми дисбактеріозу, що вказують на розвиток запального процесу. Спостерігається збільшення кількісного показника родів *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Gardnerella spp.*, *Candida spp.* у катетеризованій сечі.

Перші патогенетичні зміни при запальному процесі субкомпенсованої стадії дисбактеріозу включають генерацію АФК та індукцію OS, який, як відомо, негативно впливає на фертильність через порушення проникності плазматичної мембрани сперми та цілісності ДНК. Такі зміни в свою чергу можуть призвести до зменшення кількості сперматозоїдів і порушення функції сперми, і збільшення сприйнятливості до генетичних аномалій. У разі виникнення дисбалансу між виробництвом АФК і антиоксидантним захистом організму, під час запального процесу у сечостатевої системі чоловіків, OS може змінити морфологію сперми та зменшити її концентрацію, впливаючи на загальні параметри сперми [28, 29]. Механізми, за допомогою яких OS впливає на якість сперми, включають перекисне окислення ліпідів, пошкодження ДНК і порушення функції мітохондрій [30]. Функція мітохондрій має вирішальне значення для рухливості сперматозоїдів, оскільки мітохондрії постачають енергію, необхідну для руху сперматозоїдів. Порушення функції мітохондрій може зменшити вироблення аденозинтрифосфату (АТФ), що призводить до зниження рухливості та позбавлення рухливості сперматозоїдів.

Всі ці зміни можуть мати тимчасовий характер за рахунок компенсаторно – пристосувальних місцевих та загальних реакцій але в більшості випадків на даному етапі це може бути тригерним чинником у розвитку різних видів патоспермій а саме: астенозооспермії або тератозооспермії [31, 32]. В зразках сперми безплідних чоловіків з азооспермією спостерігається зниження кількісного показника *Collinsella spp.*, *Firmicutes spp.* і *Clostridium spp.*, а також повну відсутність виду *Peptoniphilus asaccharolyticus* та збільшення кількісного показника *Actinobacteria spp* та *Aerococcus spp* який також позитивно корелює з лейкоцитоспермією та в'язкістю сперми. Збільшення кількісного показника бактеріальних родів та виду, включаючи *Ureaplasma spp*, *Bacteroides spp.*, *Anaerococcus spp*, *Finegoldia spp*, *Lactobacillus spp* і *Acinetobacter iwoffii*, можуть бути використані як біомаркери астенозооспермії на різних стадіях дисбактеріозу [33, 34]. Рід *Lactobacillus* є знижений або повністю відсутній у пацієнтів з олігоастенозооспермією. У пацієнтів із підвищеною в'язкістю кількість *Firmicutes* і *Proteobacteria phylum* збільшується, а *Lactobacilla* зменшується [35, 36].

Крім того, спостерігається статистично значуща негативна кореляція між збільшенням кількісного показника роду *Prevotella spp.* та концентрацією сперми. Рід *Prevotella*, який в принципі є корисним, оскільки виробляє коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA), використовуючи широкий спектр полісахаридів [37], також був описаний як шкідливий через індукцію фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) за допомогою LPS-індукованого механізму [38] і виробництва фосфорильованих дигідроцерамідних ліпідів, які, у свою чергу, призводять до секреції прозапальних цитокінів, як IL-6 [39]. А як відомо IL-6 – експресується в стресових ситуаціях і є маркером проліферації клітин.

Третя стадія (декомпенсована) характеризується клінічно вираженим дисбіозом, повною відсутністю лактобактерій. Бактеріальна флора представлена різними за морфологією та видовим складом мікроорганізмами. У даному випадку актуальності набуває запальний процес, що протікає в комплексі з порушенням функції кишківника (його стінок зокрема). Що стосується корисної флори, то присутня практично в незначних кількостях все залежить від якісної та кількісної характеристики мікробіому ШКТ. Оскільки як відомо мікробіота ШКТ складає 80% усього мікробного різноманіття макроорганізму а сечостатевої системи тільки 10%. То за відсутності патологічних змін у біоплівковому потенціалі ШКТ. Зміни дисбактеріозу у сечостатевої системі на цій стадії мають пристосувальний характер. Ознаки запального процесу уrogenітального тракту чоловіків поступово можуть перерости у хронічні з формуванням хронічної безсимптомної інфекції. В контексті перебігу хронічної інфекції

симптомами (скаргами) з боку пацієнтів можуть бути періодичний ниючий, тягнучий біль, мимовільне та неконтрольоване сечовипускання та позиви до сечовипускання.

Декомпенсована стадія дисбактеріозу характеризується активацією великої кількості хемокінів з прямою та опосередкованою дією на запальний процес і як результат пацієнти можуть скаржитись на механічну гіперчутливість, яка триває щонайменше 3 години, а гіпералгетичний ефект можна виявити протягом 4 днів та біль розлитого характеру протягом довгого періоду часу. Важливою ознакою є те, що підвищені рівні хемокінів, в цей період, виявляють в сім'яній плазмі, сечі та периферичних імунних клітинах пацієнтів із запальним/больовим синдромом тазових органів, ідіопатичному неплідді та хронічним простатитом.

Асоціації мікроорганізмів біоплівкових комплексів представлені родинами *Burkholderia spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Gillisia spp.*, *Prevotella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Gardnerella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Blautia spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Coprococcus spp.* і є типовими представниками сечостатевої системи особливо у чоловіків з синдром хронічного тазового болю [40, 41]. До типового симптомокомплексу відносять і «дір'явий епітелій», що є спровокований вищезгаданими бактеріями. Таких дір'явих острівців може бути від одного до двох десятків і при зміні рН це ідеальне середовище для колонізації тканин уrogenітального тракту чоловіків внутрішньоклітинними бактеріями, вірусними та грибовими патогенами. Як результат вивільнення вазоактивних хімічних речовин, нейроактивних сполук, медіаторів запалення та нейропептидів із вісцерального запалення може призвести до гіперзбудливості аферентного нерва.

З іншого боку запальний процес викликаний цими патогенами впливає на виробництво нейротрансмітерів та специфічних метаболітів, таких як нітрати і це дозволяє факультативним анаеробним бактеріями *Enterobacteriaceae* рости в спільноті, де домінують облигатні анаеробні бактерії, у яких відсутній ланцюг транспортування електронів [42, 43]. Крім того, запалення індукує експресію генів реакції на стрес у бактерій, що сприяє пристосованості та адаптації бактерій. Тобто декомпенсована стадія дисбактеріозу характеризується бактеріями які уже мають гени стресостійкості [44].

Четверта стадія. На даному етапі вже йдеться про початок розвитку гострої інфекції сечостатевої системи, при якій спостерігається анемія і загальне виснаження пацієнтів. Запальний процес характеризується підвищенням вмістом вільних кисневих радикалів, які викликають оксидативний стрес [45]; білків гострої фази запалення; білків теплового

шоку (HSP), або «білків стресу»; продуктів NO-залежного механізму фагоцитозу регуляцію яких здійснюють цитокинові мережі [46]. Ступінь інфекційного процесу залежить від виду факторів патогенності збудника він же і позитивно корелює з активацією та різноманітням профілю цитокинів. TGF- β цитокини підтримують імунологічну функцію, регулюючи ініціацію та розв'язку імунної відповіді, зокрема у місці пошкодження може ініціювати прозапальне середовище, що характеризується залученням і активацією великої кількості лейкоцитів. TGF- β цитокини беруть участь у дисфункції рефлексу сечовипускання, зокрема на зменшення ємності сечового міхура та об'єм сечовипускання також інтервали між сечовипусканням. Підвищена кількість уротеліальних медіаторів, таких як аденозинтрифосфат або оксид азоту, можуть з часом впливати на субуротеліальне нервово сплетення, впливаючи на рефлекторну функцію сечовипускання. Патологічні зміни сперматозоїдів на даній стадії чітко корелюють з дисбактеріозом і це доводять результати експериментальних незалежних досліджень, зокрема олігоспермія [47, 48], астеноспермія [48, 49, 50] і тератоспермія [51, 52].

Чіткого аналізу мікробних асоціацій не можна представити, оскільки на сьогоднішній день не має узгоджених висновків в даній проблемі [53, 54, 55] або існують види, які непридатні для культивування або ж за низької кількості вони не ідентифікуються [54, 56, 57, 58]. В основному виділяють *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus anginosus* і *Streptococcus agalactiae*. Деякі роди найчастіше виявляють у сечі та спермі у чоловіків з проліферативним запаленням зокрема *Fusobacterium spp.*, *Sphingobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.* [59, 60], *Prevotella spp.* [61], *Peptoniphilus spp.*, *Campylobacter spp.*, *Veillonella spp.*, *Anaerococcus spp.* [62], *Fingoldia* та 1–68 роду, що належать до родини *Tissierellaceae*.

В даному випадку акцент ставиться на бактеріях, здатних проникати в епітеліальні клітини, порушуючи передачу сигналів і сприяючи трансформації клітин. Трансформація епітеліальних клітин призводить до онкогенної синергії, в якій, секретовані хазяїном пептиди, живлять асахаролітичні мікроби, які у свою чергу, виробляють активні форми кисню (АФК). Таким чином, у міру прогресування, створюється середовище проліферативного запалення з розростанням тканин і як продовження утворення біоплівки, так і збільшення кількості активаторів запальних реакцій, і в той же час, зниженням адаптивної протипухлинної імунної відповіді.

В залежності від тривалості 4-ї стадії дисбактеріозу, за відсутності його корекції та лікування або неправильного лікування супутньої патології,

створюється середовище для розвитку мікроорганізмів з підвищеними мутаційними властивостями та генами стресостійкості. В певних умовах даний патологічний стан називають онкобіомом. Якісний та кількісний склад мікрофлори характеризується асоціаціями мікроорганізмів грибової, вірусної та бактеріальної мікрофлори. Де *Fusobacterium* представлений у когорті предикторів раку сечового міхура [63], *Bacteroides npu* раку передміхурової залози [64], та *Faecalibacterium* і *Eubacterium* при ДГПЗ [65]. Цікаво, що в інших дослідженнях також було показано, що *Bacteroides* збільшується як у зразках сечі, так і в зразках калу у чоловіків з раком передміхурової залози порівняно з групою контролю, що підкреслює його потенційну роль як основного фактора розвитку раку передміхурової залози. Мікробіом (онкобіом) представлений родами *Firmicutes spp.*, *Actinobacteria spp.*, *Bacteroides spp.*, і *Proteobacteria spp.*, в біологічних властивостях яких є здатність кон'югувати гормони та геном містить гени стресостійкості [66].

Зв'язок мікробних асоціацій з гормональними порушеннями та їх вплив на сперматогенез. Як зазначалося зміни якісного та кількісного складу мікробіому при дисбактеріозі можуть викликати окислювальний стрес. Стрес бере участь у пероксидативному пошкодженні спричиненому активними формами кисню (АФК), що призводить до зниження параметрів чоловічої фертильності [67–69]. Окислювальний стрес яєчок є значущим фактором індукції апоптозу зародкових клітин із підвищеним окислювальним стресом і АФК, що призводить до змін у сперматогенезі, збільшення пошкодження ДНК сперматозоїдів і зниження клітинної антиоксидантної активності [70–75]. Крім того, окислювальний стрес негативно впливає на синтез тестостерону, що призводить до порушення гормональних профілів [76, 81]. Гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь (HPG-вісь) є основним сигнальним шляхом, відповідальним за регуляцію репродуктивних гормонів [77, 82]. Зокрема гонадотропін-рилізінг-гормон (GnRH), що виділяється гіпоталамусом, стимулює вивільнення гонадотропіну [78, 82]. ФСГ діє переважно на тестикулярні клітини Сертолі, щоб стимулювати сперматогенез і підтримувати дозрівання сперматозоїдів, у той час як лютеїнізуючий гормон (ЛГ) діє на клітини Лейдіга, сприяючи інтратестикулярному виробництву андрогенів, особливо тестостерону, необхідного для сперматогенезу [79, 82–84]. Андрогени можуть перетворюватися в естрогени в яєчках і периферичних тканинах через ароматазу (CYP19) [80, 81, 85]. Підвищені концентрації ендogenous естрогену, особливо естрадіолу, можуть погіршити фертильність [86]. Крім того, пролактин пригнічує HPG-вісь, знижуючи синтез тестостерону та сперматогенну активність. Зрештою, підтримка гормонального гомеостазу є фундаментальною для чоловічого репродуктивного здоров'я.

Однак бактеріальний вплив на гормональний баланс пов'язаний не тільки з окислювальним стресом. Нещодавно було виявлено найважливіший механізм взаємодії бактерій з модуляцію гормональної секреції. Комменсальні бактерії можуть продукувати та виділяти гормони. Взаємодія між мікробами та гормонами може бути двонаправленою, оскільки було показано, що на мікробіоту також впливають гормони господаря, як підсумували Лайт і Ернст в 1992 р. Вони були першими, хто визначив галузь мікробних ендокринологічних досліджень, після того, як спостерігали, що індуковані стресом нейроендокринні гормони можуть впливати на ріст бактерій. Подальші дослідження мікробної ендокринології виявили рецептори гормонів у мікроорганізмів і висунули гіпотезу, що вони являють собою форму міжклітинної комунікації. Багато еукаріотичних молекул, зокрема нейротрансмітерів, пептидних гормонів, а серед них катехолові кільця є відомими сидерофорами в бактеріях, які посилюють ріст грамнегативних бактерій, шляхом покращення поглинання заліза в середовищах що обмежують їх ріст. Виникає питання, чи взагалі існує вплив мікроорганізмів на гормональні порушення людини і яким чином?

Шлунково-кишковий тракт є біотоп що включає найбільшу кількість, за якісним і кількісним показником, бактерій. Клітинна організація шлунково-кишкового тракту характеризується також наявністю дифузної ендокринної системи, що нараховує до 16 типів гормон продукуючих клітин. На даний час виділено та охарактеризовано більше 20 біорегуляторних пептидів, які синтезуються цими клітинами. За хімічною будовою гастроінтестинальні гормони (ентерогормони) є коротколанцюговими пептидами та поліпептидами, що складаються з декількох або декількох десятків амінокислотних залишків. Більшість сполук гормональної та медіаторної дії, які належать до гастроінтестинальних пептидів, синтезуються також у центральній нервовій системі, гіпоталамусі, інших залозах внутрішньої секреції. Біохімічно ідентифікованими гормонами шлунково-кишкового тракту є: гастрин, холецистокінін, секретин, шлунковий інгібіторний пептид, вазоактивний інтестинальний пептид, мотилін, соматостатин, панкреатичний поліпептид, ентероглюкагон, енкефаліни, сполука Р, бомбезин (гастрин-релізинг-пептид).

Гастрин – ентерогормон, що синтезується G-клітинами антральної частини шлунка, а також клітинами слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Кожна з молекулярних форм гастрину може існувати в сульфатованому або не сульфатованому вигляді. Фізіологічно найбільш активним є пептид антральних G-клітин – гастрин 17; цей гормон стимулює функціональну активність обкладочних та головних клітин слизової оболонки

шлунка, виступаючи головним стимулятором секреції шлунком соляної кислоти та пепсину. Гормонально активні пухлини шлунка – гастриноми призводять до аномально збільшеної секреції соляної кислоти та супроводжуються виникненням виразок шлунка.

Холецистокінін – гормон, що продукується клітинами слизової оболонки дванадцятипалої кишки та проксимального відділу порожньої кишки. Фізіологічна активність цього ентоерогормону полягає в стимуляції скорочень жовчного міхура та секреції панкреатичних ферментів; секреція холецистокініну стимулюється при надходженні в кишечник пептидів, амінокислот, довголанцюгових жирних кислот, кальцію, кислих еквівалентів.

Секретин – гормон, який секретується клітинами дванадцятипалої кишки та клітинами проксимального відділу порожньої кишки. Секретин стимулює секрецію бікарбонату та води підшлунковою залозою у відповідь на надходження в кишечник кислих продуктів шлунка.

Іншою групою гормонів, що секретуються у ШКТ є індоламіни, зокрема, серотонін(5-гідрокситриптамін) – біогенний амін, біологічні функції якого в організмі людини різноманітні. Крім нейромедіаторної дії в спеціальних (серотонінергічних) ділянках центральної нервової системи та участі в реалізації складних інтегративних психічних функцій, серотонін здійснює регуляторні ефекти щодо діяльності гладеньких м'язів та, відповідно, функцій серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, бронхів, модулює розвиток запальних та алергічних реакцій, процесів згортання крові. Найвищий вміст серотоніну знайдено в ентоерохромафінних клітинах дванадцятипалої кишки, тромбоцитах, тучних клітинах сполучної тканини, центральній нервовій системі. 90 % серотоніну продукується у ШКТ, зокрема в ентоероцитах, який транспортується до всього тіла через тромбоцити. Різні бактерії, такі як *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Bacillus spp.*, *Lactobacillus plantarum*, *Klebsiella pneumonia* та *Morganella morganii* також мають здатність виробляти серотонін. Крім того, 5-НТ є структурним аналогом ауксинів, знайдених серед інших бактерій у *E. faecalis*, *R. rubrum* і *Staphylococcus aureus*. Серотонін як і гама-аміномасляна кислота (ГАМК), гліцин належать до гальмівних нейромедіаторів. Тому можна припустити що збільшення кількісного і якісного показника мікробіому серед перерахованих мікроорганізмів, які здатні секретувати серотонін, може призвести до підвищення рівня серотоніну і тим самим впливати на репродуктивну систему. А як відомо, 5-НТ пригнічує еякуляцію та регулює в'ялість і детумесценцію статевого члена, шляхом контролю опору судин, артеріального тиску, гемостазу та функції тромбоцитів. Зв'язування 5-НТ з рецепторами 5-НТ2С і 5-НТ1В збільшує затримку

еякуляції. Клітини яєчка також можуть виробляти ендогенний 5-НТ, тоді як решта в основному використовується з периферичного кровообігу (Berger et al., 2009).

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) – біогенний амін, що утворюється в результаті N-ацетилювання та O-метилоування серотоніну. Біосинтез мелатоніну відбувається в пінеалоцитах епіфіза та деяких периферійних тканинах: шлунково-кишковому тракті, сітківці, ціліарному тілі ока тощо. Продукція мелатоніну в епіфізі має циклічний циркадний характер, вона збільшується у темряві і гальмується яскравим світлом. Мелатонін є універсальним синхронізатором ендогенних біоритмів в організмі людини, одним із регуляторів циклу «сон-безсоння» (прискорює процес засинання, модулює структуру сну), гальмує секрецію гонадотропних гормонів гіпофіза, соматотропіну, тиреоїдних гормонів та кортикостероїдів, а також стимулює деякі імунні реакції. Мелатонін має високі антиоксидантні властивості як інгібітор реакцій вільнорадикального окислення, що за деякими параметрами перевищують відповідні характеристики вітаміну E (α -токоферолу).

З огляду на вище сказане, можна припустити, що зміни мікробіому макроорганізму прямо або опосередковано, залежать від виду бактерій, впливають на гомеостаз ендокринної системи, а також на функціональну здатність самих гормонів. Коменсальний мікробіом може впливати на рівень статевих гормонів через активність своїх ферментів. Передбачувані механізми полягають в дії ліпополісахариду (LPS) клітиної стінки грамнегативних бактерій та побічних продуктах його метаболізму.

Як відомо мікроорганізми, що викликають інфекції сечостатевої системи мають як висхідний, так і низхідний характер поширення. Колонізуючи ШКТ, ротову порожнину ці бактерії беруть участь у регуляторних процесах імунного та гормонального гомеостазу. Виникає питання про те, якими будуть наслідки в імунному та гормональному дисбалансі, якщо ці мікроорганізми будуть колонізувати уrogenітальний тракт. З одного боку, бактерії, що заселяють ШКТ, відіграють ключову роль у травленні шляхом ферментативного розщеплення складних вуглеводів на легше засвоювані молекули. Це бродіння призводить до виробництва коротколанцюгових жирних кислот, які служать важливим джерелом енергії для організму господаря [87, 88]. Тому логічно, що саме велика кількість коротколанцюгових жирних кислот в уrogenітальному тракті будуть уже джерелом оксидативного стресу.

Загальновідомо є те що бактерії можуть виробляти, розкласти та модифікувати гормони і, як наслідок, навіть невеликі зміни рівнів тестостеронних андрогенів можуть спричинити значні зміни у виробництві сперми.

Наприклад, ініціація сперматогенезу під час статевого дозрівання вимагає вищої концентрації андрогену, ніж потрібна для підтримки дорослого сперматогенезу. 5-НТ (чотири рази на день, 10 мг/кг), введений у черевну порожнину шурів, зменшував вагу та об'єм ячок та рівень тестостерону в сироватці крові [89].

Статеві гормони не тільки контролюють репродуктивну систему, але й регулюють розвиток і функціонування імунної відповіді. Оскільки, окрім великої експресії в репродуктивних тканинах, гормони широко експресуються в більшості клітин імунної системи, тому впливають як на вроджену, так і на адаптивну імунну відповідь, гуморальні та клітинно-опосередковані імунні відповіді, а порушення регуляції цих механізмів сприяють розвитку імуноопосередкованих захворювань, включаючи аутоімунні захворювання [90–96]. Існує, залежна від віку та статі, експресія гормонів попередниками лімфоцитів. Активовані Т-клітини експресують рецептори естрогену, і рівні мРНК і білка естрогену були описані для Т-клітин, В-клітин, моноцитів і дендритних клітин.

У той час, як естроген, в цілому, має імуностимулюючу роль, прогестерон і андрогени є імуносупресивними і протидіють шляхам, на які впливає естроген. Прогестерон впливає на диференціювання CD4 Th і продукцію цитокінів із збільшенням IL-4 і збільшенням диференціювання Treg, а також зниженням відповідей IFN- γ , Th17, зниженням проліферації Т-клітин і відповідями залежних від Т-клітин антитіл у периферичній крові людини [97]. Андрогени також мають імуносупресивну дію на імунну відповідь. Низький рівень тестостерону корелює з більш високим рівнем В-клітин і відповідями антитіл. Тестостерон зменшує кількість клітин DP і CD4 SP і сприяє CD8+ тимоцитам, ймовірно, шляхом інгібування проліферації та збільшення апоптозу [98]. Загалом андрогени пригнічують запальні реакції периферичних лімфоїдних клітин через вплив на Т-клітини та непрямий вплив на В-клітини. Баланс між стероїдами та нестероїдами значною мірою опосередковується гідроксистероїддегідрогеназами (HSD) а бактеріями, які виробляють ферменти HSD, є *Actinobacteria*, *Proteobacteria* та *Firmicutes* і тому вони відіграють певну роль у регуляції гормонального балансу [97, 98, 99].

Висновки та перспективи. Розуміння впливу мікробних факторів на чоловіче безпліддя має важливе значення як для точної діагностики, так і для ефективного лікування цього складного захворювання.

Чоловіче безпліддя має кореляцію з мікробним дисбактеріозом у генітальній мікробіоті і порушення рівноваги мікробних спільнот може призвести до надмірного вивільнення цитокінів та розвитку оксидативного стресу (OS).

Гормони, які регулюються мікробіотою, здійснюють вагомий вплив на імунітет. В огляді вказано, що для кожного етапу дисбактеріозу потрібні точні маркери, зокрема маркери OS, включаючи концентрації активних форм кисню(АФК), перекисне окислення ліпідів, що можуть надати уявлення про окислювальний стан сім'яної рідини та його зв'язок з дисбактеріозом. Маркери, що пов'язані із запаленням, такі як цитокіни, хемокіни та популяції імунних клітин, можна кількісно визначити в сім'яній рідині для оцінки запалення та його зв'язку з дисбактеріозом різних стадій. Маркери метаболітів можуть допомогти визначити метаболічний стан різних біотопів та вказати на зв'язок з дисбактеріозом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Hughes D.T., Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nature reviews. Microbiology*. 2008; 6 (2): 111–120. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1836>
2. Dominianni C., Sinha R., Goedert J.J., Pei Z., Yang L., Hayes R.B., et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS ONE*. 2015; 10(4): e0124599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124599>.
3. Cani P.D. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut*. 2018; 67: 1716–1725. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
4. Wang H., Xu A., Gong L., Chen Z., Zhang B., Li X. The Microbiome, an Important Factor That Is Easily Overlooked in Male Infertility. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 831272. DOI: 10.3389/fmicb.2022.831272.
5. Magill R.G., MacDonald S.M. Male infertility and the human microbiome. *Front. Reprod. Health*. 2023; 5: 1166201. DOI: 10.3389/frph.2023.1166201.
6. Hou D., Zhou X., Zhong X., Settles M.L., Herring J., Wang L., et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertil. Steril.* 2013; 100: 1261–1269.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1991
7. Lundy S.D., Sangwan N., Parekh N.V., Selvam M.K. P., Gupta S., McCaffrey P., et al. Functional and taxonomic dysbiosis of the gut, urine, and semen microbiomes in Male infertility. *Eur. Urol.* 2021; 79: 826–836. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014
8. Restrepo Arenas V., Velásquez Rivera V., Puerta Suárez J., Cardona Maya W.D. Flujo vaginal y semen: La microbiota de las relaciones sexuales. *Rev. Urol. Colomb. Colomb. Urol. J.* 2021; 30: 140–144. DOI: 10.1055/s-0040-1721325
9. Tomaiuolo R., Veneruso I., Cariati F., D'Argenio V. Microbiota and human reproduction: The case of Male infertility. *High-Throughput*. 2020; 9: 10. DOI: 10.3390/ht9020010

10. Muñoz-Reyes, J.A., Polo, P., Valenzuela, N. et al. The Male Warrior Hypothesis: Testosterone-related Cooperation and Aggression in the Context of Intergroup Conflict. *Sci Rep.* 2020; 10: 375. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57259-0>
11. Korpela K., Kallio S., Salonen A., Hero M., Kukkonen A.K., Miettinen P.J. et al. Gut microbiota develop towards an adult profile in a sex-specific manner during puberty. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 23297. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02375-z>.
12. Yuan X, Chen R, Zhang Y, Lin X, Yang X. (). Sexual dimorphism of gut microbiota at different pubertal status. *Microb Cell Fact.* 2020; 19(1): 152. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01412-2>.
13. Yuan X, Chen R, Zhang Y, Lin X, Yang X. Gut microbiota: effect of pubertal status. *BMC Microbiol.* 2020; 20(1): 334. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02021-0>.
14. Fuhrman B.J., Feigelson H.S., Flores R., Gail M.H., Xu X., Ravel J., et al. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(12): 4632–40. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2222>.
15. Zuber A., Peric A., Pluchino N., Baud D., Stojanov M. Human Male Genital Tract Microbiota. *International journal of molecular sciences.* 2023; 24(8): 6939. <https://doi.org/10.3390/ijms24086939>
16. Aragón I.M., Herrera-Imbroda B., Queipo-Ortuño M.I., Castillo E., Del Moral J.S., Gómez-Millán J., Yucel G., Lara M.F. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur. Urol. Focus.* 2018; 4: 128–138.
17. Hughes D.T., Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nature reviews. Microbiology.* 2008; 6(2): 111–120. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1836>
18. Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., Martin C.G., A Lozupone C. Low diversity gut microbiota dysbiosis: Drivers, functional implications and recovery. *Curr. Opin. Microbiol.* 2018; 44: 34–40. DOI: 10.1016/j.mib.2018.07.003.
19. Natarajan A., Bhatt A.S. Microbes and microbiomes in 2020 and beyond. *Nat. Commun.* 2020; 11: 4988. DOI: 10.1038/s41467-020-18850-6.
20. Suárez J.P., Maya W.D.C. Microbiota, Prostatitis, and Fertility: Bacterial Diversity as a Possible Health Ally. *Adv. Urol.* 2021;2021:1007366. DOI: 10.1155/2021/1007366.
21. Mändar R., Punab M., Korrovits P., Türk S., Ausmees K., Lapp E., Preem J.-K., Oopkaup K., Salumets A., Truu J. Seminal microbiome in men with and without prostatitis. *Int. J. Urol.* 2017; 24: 211–216. DOI: 10.1111/iju.13286.
22. Fraczek M., Kurpisz M. Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa. *J. Androl.* 2006; 28: 325–333. DOI: 10.2164/jandrol.106.001149.

23. Zhao Y., Zhang P., Ge W., Feng Y., Li L., Sun Z., Zhang H., Shen W. Alginate oligosaccharides improve germ cell development and testicular microenvironment to rescue busulfan disrupted spermatogenesis. *Theranostics*. 2020; 10: 3308–3324. DOI: 10.7150/thno.43189.
24. Lundy S.D., Sangwan N., Parekh N.V., Selvam M.K.P., Gupta S., McCaffrey P., Bessoif K., Vala A., Agarwal A., Sabanegh E.S., et al. Functional and Taxonomic Dysbiosis of the Gut, Urine, and Semen Microbiomes in Male Infertility. *Eur. Urol*. 2021; 79: 826–836. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014.
25. Zhang P., Feng Y., Li L., Ge W., Yu S., Hao Y., Shen W., Han X., Ma D., Yin S., et al. Improvement in sperm quality and spermatogenesis following faecal microbiota transplantation from alginate oligosaccharide dosed mice. *Gut*. 2021; 70: 222–225. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320992.
26. Tomaiuolo R., Veneruso I., Cariati F., D’argenio V. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Male Infertility. *BioTech*. 2020; 9: 10.
27. Zuber A., Peric A., Pluchino N., Baud D., Stojanov M. Human Male Genital Tract Microbiota. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24:6939.
28. Fafula R., Melnyk O., Gromnatska N., Vorobets D., Fedorovych Z., Besedina A., Vorobets Z. Prooxidant-antioxidant balance in seminal and blood plasma of men with idiopathic infertility and infertile men in combination with rheumatoid arthritis. *Studia Biologica*. 2023; 17(2): 15–26. DOI: 10.30970/sbi.1702.719
29. Henkel R.R. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian journal of andrology*. 2011; 13(1): 43–52. DOI: <https://doi.org/10.1038/aja.2010.76>
30. Fafula R.V., Onufrovych O.K., Iefremova U.P., Melnyk O.V., Vorobets D.Z., Vorobets Z.D. Glutthione content in sperm cells of infertile men. *Regulatory Mechanism in Biosystems*. 2017; 8(2): 157–161. DOI: 10.15421/021725
31. Kaltsas A., Zachariou A., Markou E., Dimitriadis F., Sofikitis N., Pournaras S. Microbial Dysbiosis and Male Infertility: Understanding the Impact and Exploring Therapeutic Interventions. *Journal of personalized medicine*. 2023; 13(10): 1491. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13101491>
32. Morawiec E., Czerwiński M., Czerwińska A.B., Wiczowski A. (). Semen dysbiosis-just a male problem? *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022; 12: 815786. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.815786>
33. Lundy S.D., Sangwan N., Parekh N.V., Selvam M.K.P., Gupta S., McCaffrey P. et al. (). Functional and taxonomic dysbiosis of the gut, urine, and semen microbiomes in Male infertility. *Eur. Urol*. 2021; 79: 826–836. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014
34. Yang H., Zhang J., Xue Z., Zhao C., Lei L., Wen Y., et al. Potential pathogenic bacteria in seminal microbiota of patients with different types

of dysspermatism. *Sci. Rep.* 2020; 10: 6876. DOI: 10.1038/s41598-020-63787-x

35. Pagliuca C., Cariati F., Bagnulo F., Scaglione E., Carotenuto C., Farina F. et al. (). Microbiological evaluation and sperm DNA fragmentation in semen samples of patients undergoing fertility investigation. *Genes.* 2021; 12: 654. DOI: 10.3390/genes12050654

36. Chen H., Luo T., Chen T., Wang G. Seminal bacterial composition in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(3): 2884–90. DOI: 10.3892/etm.2018.5778

37. Accetto T., Avgustin G. Polysaccharide utilization locus and CAZYme genome repertoires reveal diverse ecological adaptation of *Prevotella* species. *Syst Appl Microbiol.* 2015; 38 (7): 453–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.syapm.2015.07.007>.

38. Kim S.J. Leptin potentiates *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-induced production of TNF-alpha in monocyte-derived macrophages. *J Periodontal Implant Sci.* 2010; 40(3): 119–24. DOI: <https://doi.org/10.5051/jpis.2010.40.3.119>.

39. Nichols F.C., Yao X., Bajrami B., Downes J., Finegold S.M., Knee E. et al. Phosphorylated dihydroceramides from common human bacteria are recovered in human tissues. *PLoS ONE.* 2011; 6(2): e16771. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016771>.

40. Douglas C., Parekh N., Kahn L.G., Henkel R., Agarwal A. (). A Novel Approach to Improving the Reliability of Manual Semen Analysis: A Paradigm Shift in the Workup of Infertile Men. *The world journal of men's health.* 2021; 39 (2): 172–185. DOI: <https://doi.org/10.5534/wjmh.190088>

41. Kaltsas A., Zachariou A., Markou E., Dimitriadis F., Sofikitis N., Pournaras S. Microbial Dysbiosis and Male Infertility: Understanding the Impact and Exploring Therapeutic Interventions. *Journal of personalized medicine.* 2023; 13 (10): 1491. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13101491>

42. Pignatelli P., Fabietti G., Ricci A., Piattelli A., Curia M.C. How Periodontal Disease and Presence of Nitric Oxide Reducing Oral Bacteria Can Affect Blood Pressure. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 7538. DOI: 10.3390/ijms21207538 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Winter S.E., Winter M.G., Xavier M.N., Thiennimitr P., Poon V., Keestra A.M., Laughlin R.C., Gomez G., Wu J., Lawhon S.D. et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science.* 2013; 339: 708–711. DOI: 10.1126/science.1232467.

44. Patwa L.G., Fan T.J., Tchaptchet S., Liu Y., Lussier Y.A., Sartor R.B., Hansen J.J. Chronic intestinal inflammation induces stress-response genes

in commensal *Escherichia coli*. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1842–1851.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.064.

45. Viloría T., Meseguer M., Martínez-Conejero J.A., O'Connor J.E., Remohí J., Pellicer A., Garrido N. Cigarette smoking affects specific sperm oxidative defenses but does not cause oxidative DNA damage in infertile men. *Fertility and Sterility*. 2010; 94(2): 631–637. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.024

46. Gavriliouk D., Aitken R.J. Damage to Sperm DNA Mediated by Reactive Oxygen Species: Its Impact on Human Reproduction and the Health Trajectory of Offspring. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015; 868: 23–47. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-18881-2_2

47. Potts J.M., Sharma R., Pasqualotto F., Nelson D., Hall G., Agarwal A. Association of ureaplasma urealyticum with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. *J. Urol*. 2000; 163: 1775–1778. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67540-4.

48. Zeyad A., Hamad M., Amor H., Hammadeh M.E. Relationships between bacteriospermia, DNA integrity, nuclear protamine alteration, sperm quality and ICSI outcome. *Reprod. Biol*. 2018; 18: 115–121. DOI: 10.1016/j.repbio.2018.01.010.

49. Merino G., Carranza-Lira S., Murrieta S., Rodríguez L., Cuevas E., Moran C. Bacterial Infection and Semen Characteristics in Infertile Men. *Arch. Androl*. 1995; 35: 43–47. DOI: 10.3109/01485019508987852.

50. Schulz M., Sánchez R., Soto L., Risopatrón J., Villegas J. Effect of *Escherichia coli* and its soluble factors on mitochondrial membrane potential, phosphatidylserine translocation, viability, and motility of human spermatozoa. *Fertil. Steril*. 2010; 94: 619–623. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.140.

51. Berjis K., Ghiasi M., Sangy S. Study of seminal infection among an infertile male population in Qom, Iran, and its effect on sperm quality. *Iran. J. Microbiol*. 2018; 10: 111–116.

52. Ricci S., De Giorgi S., Lazzeri E., Luddi A., Rossi S., Piomboni P., De Leo V., Pozzi G. Impact of asymptomatic genital tract infections on in vitro Fertilization (IVF) outcome. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0207684. DOI: 10.1371/journal.pone.0207684.

53. Farahani L., Tharakan T., Yap T., Ramsay JW, Jayasena CN, Minhas S. Мікробіом сперми та його вплив на функцію сперми та чоловічу фертильність: систематичний огляд і мета-аналіз. *Андрологія*. 2021 рік; 9: 115–144. DOI: 10.1111/andr.12886.

54. Douglas C.J., Parekh N., Kahn L.S., Henkel R., Agarwal A. A Novel Approach to Improving the Reliability of Manual Semen Analysis: A Paradigm

Shift in the Workup of Infertile Men. *World J. Men's Health*. 2021; 39: 172–185. DOI: 10.5534/wjmh.190088.

55. Ruiz L., García-Carral C., Rodriguez J.M. Unfolding the Human Milk Microbiome Landscape in the Omics Era. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1378. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01378.

56. Khor B., Snow M., Herrman E., Ray N., Mansukhani K., Patel K.A., Said-Al-Naief N., Maier T.R., Machida C.A. Interconnections between the Oral and Gut Microbiomes: Reversal of Microbial Dysbiosis and the Balance between Systemic Health and Disease. *Microorganisms*. 2021; 9: 496. DOI: 10.3390/microorganisms9030496.

57. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab. J. Urol.* 2019; 17: 87–97. DOI: 10.1080/2090598X.2019.1599624.

58. Bajinka O., Tan Y., Abdelhalim K.A., Özdemir G., Qiu X. Extrinsic factors influencing gut microbes, the immediate consequences and restoring eubiosis. *AMB Express*. 2020; 10: 130. DOI: 10.1186/s13568-020-01066-8.

59. Tomaiuolo R., Veneruso I., Cariati F., D'argenio V. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Male Infertility. *BioTech*. 2020; 9: 10. DOI: 10.3390/ht9020010.

60. Zuber A., Peric A., Pluchino N., Baud D., Stojanov M. Human Male Genital Tract Microbiota. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 6939. DOI: 10.3390/ijms24086939.

61. Farahani L., Tharakan T., Yap T., Ramsay J.W., Jayasena C.N., Minhas S. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021; 9: 115–144. DOI: 10.1111/andr.12886.

62. Lundy S.D., Sangwan N., Parekh N.V., Selvam M.K.P., Gupta S., McCaffrey P., Bessoff K., Vala A., Agarwal A., Sabanegh E.S., et al. Functional and Taxonomic Dysbiosis of the Gut, Urine, and Semen Microbiomes in Male Infertility. *Eur. Urol.* 2021; 79: 826–836. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.014.

63. Wakai K., Utsumi T., Oka R., Endo T., Yano M., Kamijima S., Kamiya N., Hiruta N., Suzuki H. Clinical predictors for high-grade bladder cancer before first-time transurethral resection of the bladder tumor: a retrospective cohort study. *Japanese journal of clinical oncology*. 2016; 46 (10): 964–967. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyw111>

64. Sha S., Ni L., Stefil M., Dixon M., Mouraviev V. The human gastrointestinal microbiota and prostate cancer development and treatment. *Investigative and clinical urology*. 2020; 61 (Suppl 1): S43–S50. DOI: <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.S1.S43>

65. Yu S.H., Jung S.I. (). The Potential Role of Urinary Microbiome in Benign Prostate Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms.

Diagnostics (Basel, Switzerland). 2022; 12(8): 1862. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081862>

66. Zafar H., Saier M.H., Jr. Gut Bacteroides species in health and disease. *Gut microbes*. 2021; 13(1): 1–20. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1848158>

67. Clavijo R.I., Hsiao W. Update on male reproductive endocrinology. *Transl Androl Urol*. 2018; 7(Suppl 3): S367–72. DOI: 10.21037/tau.2018.03.25

68. Kahn B.E., Brannigan R.E. Obesity and male infertility. *Curr Opin Urol*. 2017;27(5):441–5. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000417

69. McPherson NO, Lane M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? *Asian J Androl*. 2015; 17(3): 450–8. DOI: 10.4103/1008-682X.148076

70. Eslamian G., Amirjannati N., Rashidkhani B., Sadeghi M.R., Hekmatdoost A. Intake of food groups and idiopathic asthenozoospermia: a case-control study. *Hum Reprod*. 2012;27(11):3328–36. DOI: 10.1093/humrep/des311

71. Gaskins A.J., Colaci D.S., Mendiola J., Swan S.H., Chavarro J.E. Dietary patterns and semen quality in young men. *Hum Reprod*. 2012; 27 (10): 2899–907. DOI: 10.1093/humrep/des298

72. Vujkovic M., de Vries J.H., Dohle G.R., Bonsel G.J., Lindemans J., Macklon N.S. Associations between dietary patterns and semen quality in men undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod*. 2009; 24 (6): 1304–12. DOI: 10.1093/humrep/dep024

73. Liu C.Y., Chou Y.C., Chao J.C.J., Hsu C.Y., Cha T.L., Tsao C.W. The association between dietary patterns and semen quality in a general Asian population of 7282 males. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0134224. DOI: 10.1371/journal.pone.0134224

74. Vanderhout S.M., Rastegar Panah M., Garcia-Bailo B., Grace-Farfaglia P., Samsel K., Dockray J. Nutrition, genetic variation and male fertility. *Transl Androl Urol*. 2020: 1414–20. DOI: 10.21037/tau-20-592

75. Kumar N., Singh A.K. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: a review of literature. *J Hum Reprod Sci*. 2015; 8 (4): 191–6. DOI: 10.4103/0974-1208.170370

76. Dabbous Z., Atkin S.L. Hyperprolactinaemia in male infertility: clinical case scenarios. *Arab J Urol*. 2017; 16 (1): 44–52. DOI: 10.1016/j.aju.2017.10.002

77. Ross C., Morriss A., Khairy M., Khalaf Y., Braude P., Coomarasamy A. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20(6): 711–23. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.03.008

78. Check J.H. Treatment of male infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2007; 34(4): 201–6. DOI: 18225678.18225678

79. Glade M., Smith K. Oxidative stress, nutritional antioxidants, and testosterone secretion in men. *Ann Nutr Disord Ther.* 2015; 2(1): 21.
80. Cooke P.S., Nanjappa M.K., Ko C., Prins G.S., Hess R.A. Estrogens in male physiology. *Physiol Rev.* 2017; 97(3): 995–1043. DOI: 10.1152/physrev.00018.2016
81. Darbandi M., Darbandi S., Agarwal A., Sengupta P., Durairajanayagam D., Henkel R. Reactive oxygen species and male reproductive hormones. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16(1): 87. DOI: 10.1186/s12958-018-0406-2
82. Cooper T.G., Noonan E., von Eckardstein S., Auger J., Baker H.W., Behre H.M. World health organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010; 16(3): 231–45. DOI: 10.1093/humupd/dmp048
83. Liu Y., Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction.* 2017; 154(4): R123–31. DOI: 10.1530/REP-17-0161
84. Hormones and Male Infertility. MetroVan Urology. URL: <http://www.metrovanurology.com/content/hormones-and-male-infertility> (Accessed November 16, 2020).
85. Male Sexual Response and Hormonal Control. SEER Training. URL: <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/male/response.html> (Accessed November 9, 2020).
86. Schulster M., Bernie A.M., Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl.* 2016; 18(3): 435. DOI: 10.4103/1008-682X.173932
87. Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The Gastrointestinal Microbiome. *A Review. J. Vet. Intern. Med.* 2018; 32: 9–25.
88. Valdes A.M., Walter J., Segal E., Spector T.D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018; 361: k2179.
89. Shi Z., Zhang H., Liu Y., Xu M., Dai J. Alterations in gene expression and testosterone synthesis in the testes of male rats exposed to perfluorododecanoic acid. *Toxicol. Sci.* 2007; 98: 206–215.
90. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 626–38. DOI: 10.1038/nri.2016.90
91. Trombetta A.C., Meroni M., Cutolo M. Steroids and autoimmunity. *Front Horm Res.* 2017; 48: 121–32. DOI: 10.1159/000452911
92. Edwards M., Dai R., Ahmed S.A. Our environment shapes us: the importance of environment and sex differences in regulation of autoantibody production. *Front Immunol.* 2018; 9: 478. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00478
93. Lahita R.G. The immunoendocrinology of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2016; 172: 98–100. DOI: 10.1016/j.clim.2016.08.014

94. Hughes G.C., Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10: 740–51. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.144

95. Ortona E., Pierdominici M., Maselli A., Veroni C., Aloisi F., Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2016; 52: 205–12. DOI: 10.4415/ANN_16_02_12

96. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol.* 2015; 294: 63–9. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.01.018

97. Doden HL, Ridlon JM. Microbial hydroxysteroid dehydrogenases: from alpha to omega. *Microorganisms.* 2021; 9: 3. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030469>

98. Kisiela M., Skarka A., Ebert B., Maser E. Hydroxysteroid dehydrogenases (HSDs) in bacteria: a bioinformatic perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012; 129 (1–2): 31–46.

99. Patwa L.G., Fan T.J., Tchaptchet S., Liu Y., Lussier Y.A., Sartor R.B., Hansen J.J. Chronic intestinal inflammation induces stress-response genes in commensal *Escherichia coli*. *Gastroenterology.* 2011; 141: 1842–1851.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.064.

DYSBIOSIS OF THE MALE URINARY SYSTEM AND DISORDER OF HORMONAL HOMEOSTASIS (LITERATURE REVIEW)

Melnyk O.V., Kovalenko I.V., Nemchenko O.O., Pavlyak U.V., Shikula R.G.

Abstract. *Advances in the study of the human microbiome have shown its important role in various physiological processes, including the absorption of nutrients and the development of the immune system. We review the relationship between microbial dysbiosis and male infertility, where inflammation, oxidative stress and structural deterioration of sperm are key mechanisms linking microbial dysbiosis to infertility. Through a comprehensive review, this study points to microbial signatures associated with male infertility, such as changes in bacterial diversity, dominance of pathogenic species, imbalances in the genital microbiome, and the relationship of the genitourinary tract microbiome with gastrointestinal (GI) microorganisms. Bacteria of the gastrointestinal tract play an important role in the biosynthesis of a number of hormones vital for human reproductive health. Hormones regulated by the microbiota have positive effects on host behavior, metabolism, and reproduction. In addition, the intestinal microbiota plays an indispensable role in the regulation of the immune system, ensuring a balanced immunological response in inflammatory diseases of the genitourinary system in men. Recognizing individual microbial imbalances is critical to addressing the root causes of male infertility.*

Key words: *men injured as a result of hostilities, idiopathic infertility, urogenital system, interleukins, cytokines, hormones, dysbiosis, serotonin, testosterone.*

Мельник О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2097-596X>,
viruszet8@gmail.com

Немченко О.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0437-8898>

Коваленко І.В. ORCID: <https://orcid.org/ID 0000-0003-3217-2117>

Павляк У.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-7098>

Шикюла П.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9302-6127>