محور استروژن-میکروبیوتای دستگاه گوارش و استروبولوم در بیماری اندومتریوزیس: مطالعه مروری

نیلوفر تقی پور[۱و۲]، مهسا نیکجو[۲]، مبینا محمدی[۱و۲]، مهسا آقا بزرگ[۱و۲]، الهه سال مه[۲و۳]، عرفان سروش[۲و۳]، اکرم سادات طباطبایی بفرویی[۱]، **سید داور سیادت**[۳*]

۱-دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق، تهران، ایران

۲-مرکز ملی مطالعات اعتیاد ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- بخش سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۸

چکیده

اندومتریوزیس یک بیماری شایع در زنان است که بعد از انواع سرطان‌ها، بیشترین شیوع را دارد. این بیماری از نظر سلامت کلی زنان و سلامت باروری آن‌ها بسیار حائز اهمیت است. آمارها نشان می‌دهد از هر ۱۰ زن در دنیا، یک زن با این بیماری دست و پنجه نرم می‌کند. عوامل مختلفی باعث ابتلا به اندومتریوزیس می‌شود که از مهم ترین آن‌ها می‌توان به قاعدگی پس رونده، اختلالات سیستم ایمنی، اختلالات هورمونی، عوارض جراحی‌ها و ژنتیک اشاره کرد. درمان‌هایی که تاکنون برای اندومتریوزیس به کار گرفته شده‌اند شامل استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، هورمون درمانی و جراحی می‌باشد. هر یک از این روش‌ها میزان اثربخشی متفاوتی دارند اما اخیرا نقش پروبیوتیک‌ها و استروبولوم‌ها از طریق محور استروژن-میکروبیوتای دستگاه گوارش در این بیماری مورد بحث قرار گرفته است. عدم تعادل باکتری‌های روده منجر به افزایش بتا گلوکورونیداز می‌شود که مانع اتصال استروژن و اسید گلوکورونیک می‌شود. در نتیجه سطح استروژن در گردش از طریق گردش خون روده ای- کبدی افزایش می‌یابد. این امر به طور قابل توجهی در رشد ضایعات غیرطبیعی در این بیماری نقش دارد. تحقیقات نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها نه تنها می‌توانند پیشرفت اندومتریوزیس را مهار کنند، بلکه در تسکین درد مرتبط با اندومتریوزیس نیز مؤثر هستند.

کلمات کلیدی: اندومتریوزیس؛ استروژن؛ میکروبیوتا؛ محور استروژن-میکروبیوتای دستگاه گوارش

* D.siadat@gmail.com

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

مقدمه

مسائل مربوط به سلامت زنان طیف وسیعی را در بر می‌گیرد و به دلیل تفاوت مهم و حیاتی آن‌ها با مسائل مربوط به سلامت مردان، همیشه مورد توجه ویژه قرار می‌گیرد. برای زنان مهم است که از شرایط مربوط به بلوغ، بارداری، یائسگی و سرطان‌های شایع مربوط به زنان آگاهی کافی داشته باشند تا از پیشگیری و درمان به موقع اطمینان حاصل کنند. بیماری‌های شایعی که ممکن است در دوران بلوغ، زنان را تحت تاثیر قرار دهند عبارتند از پولیپ‌های رحمی[1]، فیبروم‌های رحمی[2]، سرطان سینه، سرطان تخمدان و رحم، سندرم تخمدان پلی کیستیک[3] و اندومتریوزیس[4] (۱).

اندومتریوزیس، یک بیماری التهابی و تحت تاثیر استروژن است که در آن بافتی شبیه به اندومتریوم[5]، در خارج از بافت رحم رشد می‌کند (۲). این وضعیت معمولاً در سنین باروری (بین دوره‌های قاعدگی و یائسگی) در زنان ایجاد می‌شود و حدود ۱۰ درصد از زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بافت اندومتریوم اغلب به صورت نابجا در اندام‌های محوطه لگنی از جمله تخمدان‌ها، لوله‌های فالوپ، سطوح صفاقی، روده‌ها، رباط رحمی خاجی[6] ، رباط پهن رحمی[7] و مثانه تشکیل می‌شود. علاوه بر این، گاهی اوقات در مکان‌های غیر معمول در خارج از حفره لگن هم مشاهده می‌شود (۳). در طول چرخه قاعدگی، تحریک هورمونی استروژنی باعث خونریزی، تکثیر، فیبروز و درد مزمن لگن در ضایعات بافت اندومتریوم آتوپیک[8] می‌شود. این بیماری به سه گروه اندومتریوزیس سطحی، اندومتریوزیس تخمدان و اندومتریوزیس عمقی طبقه بندی می‌شود(۴). بیماری اندومتریوزیس علائم مختلفی را در زنان ایجاد می‌کند از جمله قاعدگی دردناک، درد طولانی مدت لگن، خونریزی شدید قاعدگی، خستگی، افسردگی، رابطه جنسی دردناک، سوزش ادرار و ناباروری (۵). بیماری اندومتریوزیس حدود ۲۵ تا ۵۰ درصد از زنانی که قادر به باردار شدن نیستند را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۳). وجود ایمپلنت‌های اندومتریوم و التهاب ناشی از آن باعث افزایش سنتز سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود. این مکانیسم‌ها منجر به التهاب مداوم و ایجاد چسبندگی اندومتریوم شده که ساختارهای آناتومیکی را مختل می‌کند و منجر به اختلال عملکرد تولید مثل می‌شود (۶). بیش از ۹۰ درصد از افراد مبتلا به اندومتریوزیس علاوه بر علائم مربوط به زنان و زایمان که ذکر شد، با علائم حاد گوارشی نیز مواجه می‌شوند. نفخ، حالت تهوع، یبوست، اسهال، استفراغ و خونریزی مقعدی از جمله علائم معمول دستگاه گوارشی است که در بیماران اندومتریوزیس مشاهده می‌شود (۷). از مداخله جراحی می‌توان برای برداشتن ایمپلنت‌های صفاقی به منظور کاهش علائم مرتبط با اندومتریوزیس استفاده کرد. روش دیگر، تعدیل هورمونی است که برای مهار تکثیر ضایعات و کاهش خونریزی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به دلیل ماهیت غیر معمول علائم و عدم وجود نشانگرهای تشخیصی خاص، تشخیص قطعی این بیماری ممکن است به مدت ۴ الی ۱۱ سال زمان نیاز داشته باشد (۸). هنوز مکانیسم‌های اساسی و پاتوژنز بیماری اندومتریوزیس به طور کامل مشخص نشده است. فرضیه غالب، نظریه قاعدگی رتروگراد سامپسون[9] است که بیان می‌کند خون قاعدگی می‌تواند از طریق لوله‌های فالوپ عبور کرده و وارد حفره صفاقی شود (۹). از سوی دیگر، بسیاری از نظریه‌های جایگزین وجود دارد که دلایل دیگری را برای شروع و پیشرفت بیماری اندومتریوزیس ارائه می‌دهند. برخی معتقدند که این بیماری از بافت‌های رحمی ناشی می‌شود، در حالی که برخی دیگر از ایده منشأ خارج رحمی حمایت می‌کنند. در نتیجه، علل بیماری اندومتریوزیس پیچیده هستند و شامل عوامل مختلفی از جمله تضعیف پاسخ ایمنی، رشد

[1] Uterine polyps
[2] Uterine fibroids
[3] Polycystic ovary syndrome
[4] Endometriosis
[5] Endometrium
[6] Uterosacral ligament
[7] Broad ligament
[8] Atopic
[9] Sampson's theory of retrograde menstruation

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

غیرطبیعی سلول، اختلال در سیگنال‌دهی سلولی و زمینه ژنتیکی می‌شوند (۱۰). یکی از مواردی که اخیرا نقش آن در ایجاد و پیشرفت بیماری اندومتریوزیس مورد بحث قرار گرفته است، میکروبیوتای بدن انسان و محور استروژن-میکروبیوتای دستگاه گوارش است.

رابطه بین سلامت باروری زنان و میکروبیوتای بدن انسان توسط تحقیقات ژنومی و فناوری توالی یابی روشن شده است (۱۱). میکروبیوتای بدن انسان شامل میکروارگانیسم‌هایی مانند باکتری‌ها، قارچ‌ها، یوکاریوت‌ها و ویروس‌هایی است که در سطوح مختلف بدن ساکن هستند. میکروبیوم به ژنوم میکروبیوتا اطلاق می‌شود که با یکدیگر تعامل دارند و به عملکرد سیستم ایمنی، متابولیک و اپیتلیال موضعی کمک می‌کنند (۱۲). ژن‌های موجود در میکروبیوتای دستگاه گوارش که مسئول متابولیسم استروژن هستند به نام استروبولوم[1] شناخته می‌شوند. از طرفی، مجموعه متابولیت‌ها در یک محیط خاص، متابولوم[2] نامیده می‌شود. در دستگاه گوارش یک انسان سالم، یک تعادل پویا بین کمیت میکروب‌ها در محیط خارجی و وضعیت ایمنی میزبان وجود دارد که در حفظ ایمنی بدن نقش دارد. اختلال در این تعادل منجر به دیس‌بیوزیس[3] دستگاه گوارش می‌شود که با کاهش تنوع گونه‌های باکتریایی و حضور عوامل بیماری‌زا مشخص می‌شود و در نتیجه منجر به طیف وسیعی از بیماری‌ها مانند اختلالات گوارشی، متابولیک، ایمنی و عصبی می‌شود. هر گونه عدم تعادل یا اختلال در میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌تواند پیامدهای قابل توجهی برای سلامت زنان داشته باشد، زیرا باکتری‌ها و متابولیت‌های آن‌ها می‌توانند به قسمت‌های مختلف بدن مهاجرت کنند. درنتیجه، باعث ایجاد پاسخ ایمنی و التهاب می‌شوند که در بسیاری از بیماری‌ها مانند ناباروری، اختلالات متابولیک، اختلالات عصبی، آرتریت، پسوریازیس، بیماری‌های التهابی روده و سرطان‌ها نقش دارد (۷،۱۳).

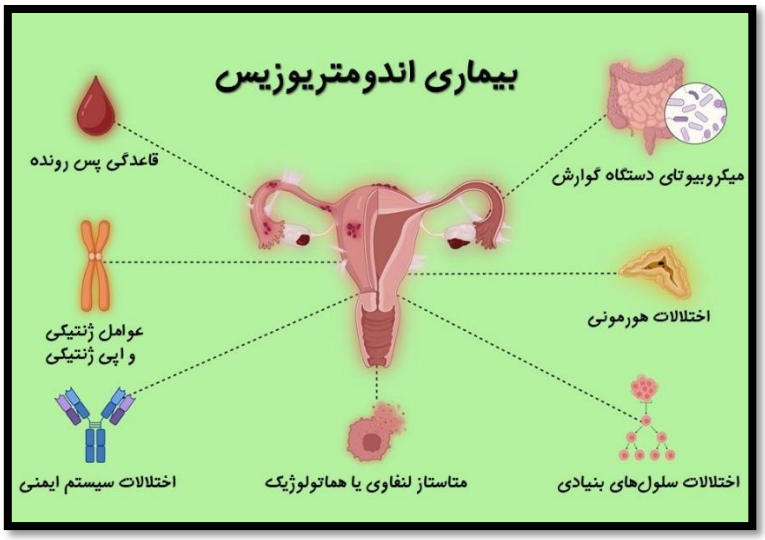
تحقیقات نشان می‌دهد که افراد مبتلا به بیماری اندومتریوزیس عدم تعادل در میکروبیوتای دستگاه گوارش، واژن یا رحم را تجربه می‌کنند که منجر به اختلال در متابولیسم استروژن و تشدید بیماری می‌شود. استروژن کونژوگه توسط بتا گلوکورونیداز رمزگذاری شده توسط میکروبیوتای دستگاه گوارش دکونژوگه می‌شود و بر سطوح استروژن بدن تأثیر می‌گذارد (۱۴). درک نقش میکروبیوتای بدن انسان به ویژه میکروبیوتای دستگاه گوارش و نفوذپذیری آن در بیماری اندومتریوزیس بینش‌های ارزشمندی را در مورد پاتوژنز بیماری ارائه می‌دهد. علاوه بر این علم میکروبیوم به رویکردهای تشخیصی کمک می‌کند و راه‌های جدیدی را برای مداخلات درمانی ایجاد می‌کند. در این مطالعه مروری به بررسی دیس‌بیوزیس و نقش میکروبیوتای دستگاه گوارش و محور استروژن-میکروبیوتای دستگاه گوارش در پاتوژنز بیماری اندومتریوزیس، درد، ناباروری و رویکردهای درمانی نوین می‌پردازیم که ممکن است تعامل بین میکروبیوتای دستگاه گوارش و بیماری اندومتریوزیس در شناخت بهتر پاتوژنز این بیماری و هم چنین تشخیص و درمان آن تاثیر گذار باشد.

پاتوژنز بیماری اندومتریوزیس

اندومتریوزیس یک بیماری چند عاملی است و فرضیه‌های زیادی در مورد پاتوژنز این بیماری مطرح شده است (شکل ۱). از جمله قاعدگی پس رونده (رتروگراد)، اختلال عملکرد در سیستم ایمنی، التهاب، اختلال در تنظیم هورمون، متاستاز لنفاوی یا هماتولوژیک، اختلال عملکرد سلول‌های بنیادی، عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیکی و میکروبیوتای دستگاه گوارش (۱۵).

[1] Estrobolome
[2] Metabolome
[3] Dysbiosis

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]



شکل ۱- عوامل دخیل در پاتوژنز بیماری اندومتریوزیس

- **ایمونوپاتولوژی اندومتریوزیس**

اگرچه علت و پاتوژنز دقیق اندومتریوزیس هنوز مشخص نیست اما یکی از پذیرفته شده ترین فرضیه‌ها در مورد منشاء بافت‌های اندومتریوم نابجا، «قاعدگی پس رونده» است که در اثر برگشت لخته‌های قاعدگی و سلول‌های اندومتریوم از طریق لوله‌های فالوپ ایجاد می‌شود و منجر به کاشت سلول‌های اندومتریوم در صفاق و اندام‌های دیگر می‌شود (۹). احتمال کاشت بافت اندومتریوم در محیط‌های التهابی بیشتر است که یکی از مشخصه‌های بیماری اندومتریوزیس می باشد. به عنوان مثال، سایتوکاین اینترلوکین ۸ که به وفور یافت می‌شود، سلول‌ها را تحریک می کند تا به پروتئین‌های خارج سلولی متصل شوند و به این ترتیب، مراحل اولیه بیماری را زمینه سازی می کند (۱۶). ایمپلنت‌های اندومتریوم نابجا برای زنده ماندن و گسترش نیاز به منبع خون دارند. فرآیند رگ زایی توسط فاکتور رشد اندوتلیال عروقی(VEGF)[1] تنظیم می‌شود (۱۷). VEGF ابتدا در مایع صفاقی توسط ماکروفاژها تولید می‌شود و بیان آن مستقیماً توسط استرادیول و پروژسترون تنظیم می‌شود (۱۸). فاکتور نکروز تومور آلفا[2] و اینترلوکین ۸ که توسط ماکروفاژهای صفاقی ترشح می‌شوند، محرک‌های قوی رگ زایی و تکثیر ضایعه هستند (۱۹). فاکتور نکروز تومور آلفا محصول ماکروفاژهای فعال است که لکوسیت‌ها را برای تولید اینترلوکین۶ تحریک می‌کنند که در چسبندگی سلول‌های اندومتریوم و القای رگ زایی در مراحل اولیه ایجاد اندومتریوزیس نقش دارد (۲۰). در اندومتریوزیس عدم تعادل گلبول‌های قرمز موجود در حفره صفاق و محصولات سمی جانبی آن‌ها که از هم[3] و آهن آزاد تشکیل می‌شود منجر به تولید اکسیژن فعال (ROS)[4] می‌شود (۲۱). ROS واسطه‌هایی هستند که توسط متابولیسم طبیعی اکسیژن تولید می‌شوند و در فرآیند اندومتریوزیس نقش دارند. سلول‌ها برای محافظت، سیستم‌های آنتی اکسیدانی را برای مقابله با ROSتولید می کنند. هنگامی که بین ROS و آنتی اکسیدان‌ها عدم تعادل وجود داشته باشد، استرس اکسیداتیو[5] رخ می‌دهد (۲۲). استرس اکسیداتیو باعث آسیب سلولی و تغییر در عملکرد سلولی می‌شود و بر فعالیت پروتئین‌ها و بیان ژن‌ها تأثیر می‌گذارد. فاکتور رونویسی به نام فاکتور هسته‌ای کاپا بی (NF-kB)[6] بیان ژن‌های متعددی را مانند سایتوکاین‌های پیش التهابی، فاکتورهای رشد، مولکول‌های چسبندگی و آنزیم‌ها را کد می‌کند و با کمک به چسبندگی، در تکثیر و نئوواسکولاریزاسیون[7] سلول‌های اندومتریوم نابجا در

[1] Vascular Endothelial Growth Factor
[2] Tumor Necrosis Factor α (TNF-α)
[3] Heme
[4] Reactive Oxygen Species
[5] Oxidative stress
[6] Nuclear factor kappa B
[7] Neovascularization

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

اندومتریوزیس صفاقی نقش دارد. تداوم بقایای بافت اندومتریوم در صفاق، سیستم ایمنی را تحریک کرده و باعث التهاب با درجه پایین می‌شود که در درازمدت به ایجاد اختلالاتی در تنظیم ایمنی منجر می‌شود (۲۳). در بیماری اندومتریوزیس، محیط صفاق در وضعیت التهاب موضعی مزمن است و حاوی سلول‌های ایمنی با عملکردهای تغییر یافته است. اختلالات سیستم ایمنی یک محیط ایده آل را برای پیشرفت بیماری ایجاد می‌کند (۱۷). سایتوکاین‌ها و پروستاگلاندین‌ها نقش کلیدی در شروع، انتشار و تنظیم پاسخ‌های ایمنی از جمله فرآیندهای التهابی دارند. افزایش سایتوکاین‌ها باعث فعال شدن آبشارهای سیگنالینگ و جذب سلول‌های ایمنی بیشتر می‌شود که به تولید بیشتر سایتوکاین‌ها منجر می‌گردد. در صفاق، این مولکول‌ها توسط لکوسیت‌های مختلف، ماکروفاژها و سلول‌های استرومایی بافت‌های اندومتریوم نابجا تولید می‌شوند و پاسخ ایمنی و التهابی موضعی را تقویت می‌کنند (۲۴). سلول‌های استرومایی، اینترلوکین ۶ را با سرعتی مشابه ماکروفاژها تولید می‌کنند و زمانی که توسط فاکتور نکروز تومور آلفا تحریک می‌شوند، میزان تولید آن‌ها افزایش می‌یابد (۲۵). در زنان مبتلا به اندومتریوزیس، سلول‌های اندومتریوم آتوپیک مقادیر بیشتری از اینترلوکین ۶ را در شرایط پایه در مقایسه با زنان سالم تولید می‌کنند (۲۶). همچنین در زنان مبتلا به اندومتریوزیس بیان NF-KB توسط ماکروفاژهای صفاقی و سلول‌های اندومتریوتیک افزایش می‌یابد، مسیرهای MAPK [1] فعال می‌شود و تولید ROS مشاهده می‌شود که همگی به تولید سایتوکاین‌های التهابی کمک می‌کنند (۲۷). بعلاوه در زنان مبتلا به اندومتریوزیس تعداد سلول‌های ایمنی در مایع صفاقی افزایش می‌یابد که باعث ترشح فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌های مختلف می‌شوند و بقا و تکثیر سلول‌های اندومتریوم نابجا را افزایش می‌دهند (۱۸). مایع صفاقی زنان مبتلا به اندومتریوزیس حاوی تعداد بیشتری از ماکروفاژهای فعال در مقایسه با افراد سالم است، این سلول‌های ایمنی به عنوان عوامل اصلی در پاتوژنز اندومتریوزیس (به دلیل سطح بالای ترشح سایتوکاین) مطرح هستند (۲۸). ماکروفاژها توسط مواد شیمیایی مختلف، از جمله اینترلوکین ۶ و ۸ جذب حفره صفاقی می‌شوند (۲۰). فعالیت ماکروفاژها محیط مناسبی را برای چسبندگی، بقا و پیشرفت ایمپلنت‌های اندومتریوم خارج رحمی ایجاد می‌کند (۲۹). این سلول‌های ایمنی مهم، پاتوژن‌ها را فاگوسیتوز می‌کنند و نقش مهمی در بازسازی بافت، رگ زایی و بهبود زخم دارند (۳۰). در اندومتریوم سالم، تعداد ماکروفاژها در طول چرخه قاعدگی در نوسان است و در فاز ترشحی افزایش می یابند تا بقایای سلولی و سلول‌های آپوپتیک را فاگوسیتوز کنند و به طور موثر پس از ریزش اندومتریوم پاک شوند (۳۱). این نوسان طبیعی در زنان مبتلا به اندومتریوزیس مشاهده نمی‌شود و به بقای سلول‌های اندومتریوم رفلکس شده به صفاق کمک می‌کند (۲۸,۳۲). علاوه بر این، جمعیت ماکروفاژ صفاقی در زنان مبتلا به اندومتریوزیس از نظر فنوتیپی متمایز است. کاهش ظرفیت فاگوسیتی و افزایش فعالیت مسیرهای NF-kB، منجر به تنظیم سایتوکین‌های پیش التهابی(IL-1β، TNF-α، و IL-6)، عوامل پیش رگ زایی (VEGF)، فاکتورهای رشد و مولکول‌های چسبندگی می‌شود. در نتیجه ماکروفاژهای صفاقی زنان مبتلا به اندومتریوزیس توانایی پاکسازی سلول‌های مهاجم اندومتریوزیس را کاهش داده و به رشد آن‌ها کمک می‌کنند (۳۳). سیستم ایمنی صفاقی در بیماران اندومتریوزیس باعث مختل شدن فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی (NK Cells) [2] می‌شود. در زنان بیمار سلول‌های کشنده طبیعی الگوهای تغییر یافته‌ای را از گیرنده های فعال و مهارکننده‌ها بیان می‌کنند و در صورت قرار گرفتن در معرض اینترلوکین ۶ و فاکتور رشد بتا (TGF- β) [3]، باعث کاهش سمیت سلولی می‌شود. این سرکوب سیستم ایمنی نشان می‌دهد چگونه سلول‌های اندومتریوم نابجا از سیستم ایمنی فرار می‌کنند و در حفره صفاق باقی می‌مانند. از طرفی، پروفایل‌های زیر مجموعه سلول‌های Tدر زنان مبتلا به اندومتریوزیس تغییر می‌کند (۱۷). ترشح سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های T کمکی (TH) [4] به سمت سلول‌های TH2 منتقل

[1] Mitogen Activated Protein Kinases
[2] Natural Killer Cells
[3] Transforming Growth Factor beta
[4] T helper

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

می‌شودکه در سرکوب ایمنی سلولی نقش دارد و به طوربالقوه به سیستم ایمنی ضعیف کمک می‌کند. همچنین تعداد بالاتری از سلول TH17 و غلظت بالاتر اینترلوکین ۱۷ در مایع صفاقی بیماران مبتلا به اندومتریوزیس وجود دارد (۳۴). غلظت بالای سلول TH17 و اینترلوکین ۱۷ نقش اساسی در ترویج التهاب مزمن دارد (۳۵). اینترلوکین ۱۷ تولید سایتوکاین‌هایی را تحریک می‌کند که باعث رگ‌زایی و التهاب می‌شوند و به پیشرفت اندومتریوزیس کمک می‌کنند (۳۶). سلول‌های B نیز در اندومتریوزیس دخیل هستند، اگرچه نقش آن‌ها بیشتر حدس و گمان است (۱۷). آن‌ها به تولید اتوآنتی‌بادی‌های ضد اندومتریوم، اینترلوکین ۶ و۱۷ معروف هستند که به التهاب کمک می‌کنند. بدیهی است که اختلال عملکرد سیستم ایمنی صفاقی در بیماری اندومتریوزیس نقش دارد (۳۷).

- **استروژن در اندومتریوزیس**

استروژن به میزان بسیار زیادی در بسیاری از جنبه‌های اندومتریوزیس نقش دارد و این بیماری نیز به عنوان یک بیماری وابسته به هورمون در نظر گرفته می‌شود، زیرا علائمی محدود به دوره باروری دارد و به درمان هورمونی پاسخ می‌دهد (۳۸). در واقع، استروژن برای القای اندومتریوزیس ضروری است. استروژن، رشد بافت‌های اندومتریوم نابجا و فعالیت التهابی را تحریک می‌کند و اندومتریوزیس با تغییراتی در سیگنال دهی استروژن همراه است. به عنوان مثال، زنان مبتلا به اندومتریوزیس پاسخ پیش‌التهابی و ضد آپوپتوزی شدیدی به استرادیول نشان می‌دهند (۳۹). این وضعیت ممکن است به تغییرات در بیان گیرنده استروژن هسته‌ای نسبت داده شود. ضایعات اندومتریوزیس سطوح بالاتری از گیرنده استروژن ER-β را بیان می‌کنند. سیگنال‌دهی این گیرنده با مهار آپوپتوز ناشی از فاکتور نکروز تومور آلفا، فعال کردن مسیرهای التهابی که IL-1β را افزایش می‌دهد و همچنین تقویت چسبندگی و تکثیر سلولی، باعث رشد ضایعه می‌شود. فاکتور نکروز تومور آلفا که به فراوانی در صفاق زنان مبتلا به اندومتریوزیس شناسایی شده است، به‌طور غیرمستقیم با ER-β همکاری می‌کند تا این وقایع را تحریک کند (۴۰). استروژن در بیماری اندومتریوزیس همچنین با تأثیر مستقیم یا غیرمستقیم بر رشته‌های عصبی محیطی، از طریق تنظیم فاکتورهای مختلف رشد، از جمله فاکتورهای رشد عصبی (NGF)[1]، باعث تشدید درد می‌شود (۴۱).

- **ژنتیک و اپی ژنتیک در اندومتریوزیس**

مطالعات مختلفی شیوع بیماری اندومتریوزیس را در بستگان زنان مبتلا به این بیماری گزارش کرده‌اند (۴۲). مطالعات گسترده انجمن ژنوم (GWAS)[2] جایگاه مهم ژن‌های مرتبط با اندومتریوزیس را کشف کرده‌اند (۴۳). ژن‌های مرتبط با تولید استروئید و فعالیت گیرنده‌های هورمون‌های جنسی مسئول اختلال در سیگنال‌های گیرنده‌های استروژن و پروژسترون هستند. این ژن‌ها همچنین در التهاب، پاسخ ایمنی، تشکیل رگ‌های خونی جدید و تنظیم بیان ژن نقش دارند (۴۴).

- **میکروبیوتا در اندومتریوزیس**

وضعیت میکروبیوتای دستگاه گوارش که از تعادل خارج می‌شود، دیس‌بیوزیس نامیده می‌شود. این عدم تعادل، عملکرد طبیعی سیستم ایمنی را مختل می‌کند و در نتیجه سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی را افزایش می‌دهد و در پروفایل سلول‌های ایمنی تغییراتی ایجاد می‌کند. این اختلالات ایمنی در حالت التهاب مزمن در بیماری اندومتریوزیس نقش دارد. التهاب مزمن مرتبط با اندومتریوزیس باعث افزایش چسبندگی و رگ زایی می‌شود. چسبندگی اندام‌ها و بافت به یکدیگر منجر به درد، اختلال عملکردی و ایجاد رگ های خونی جدید می‌شود که می توانند اکسیژن و مواد مغذی را برای ضایعات اندومتریوم فراهم کنند و باعث رشد و گسترش آن‌ها شوند (۴۵). در نتیجه اثرات دیس‌بیوزیس در پاتوژنز اندومتریوزیس از طریق التهاب و اختلال سیستم ایمنی مشاهده می‌شود (۴۶) که با جزئیات بیشتر در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند.

[1] Nerve Growth Factor

[2] Genome-Wide Association Study

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

- **نظریه آلودگی باکتریایی**

نظریه "آلودگی باکتریایی" برای پیشرفت اندومتریوزیس توسط خان و همکارانش در سال ۲۰۱۷ مطرح شده است. آن‌ها مشاهده کردند که غلظت باکتری *اشریشیای کلی*[1] در خون قاعدگی زنان مبتلا به اندومتریوزیس (به ویژه در زنان مبتلا به اندومتریوزیس صفاقی و اندومتریوزیس تخمدان) در مقایسه با گروه کنترل بیشتر است (۴۷). باکتری *اشریشیای کلی* با جریان قاعدگی پس رونده وارد مایع صفاق می‌شود و این باکتری منبع ثابت اندوتوکسین‌های باکتریایی و لیپوپلی ساکاریدها (LPS)[2] در مایع صفاقی است. به طور کلی، بخشی از غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی که شامل لیپوپلی‌ساکارید است، دارای ایمنی بسیار بالایی است و باعث تحریک یک پاسخ ایمنی برجسته در میزبان می‌شود. همچنین هنگامی که میکروبیوتای روده نامتعادل است باعث افزایش نفوذپذیری دیواره روده می‌شود. این امر موجب نشت اندوتوکسین باکتریایی (لیپو پلی‌ساکارید) می‌شود که نشانه مهمی از دیسبیوزیس میکروبیوتای روده و آسیب سد اپیتلیالی روده است (۴۸). التهاب اولیه ناشی از لیپوپلی ساکاریدها از طریق تقویت گیرنده TLR4[3] که روی ماکروفاژها و سایر سلول‌های ایمنی وجود دارد صورت می‌گیرد که منجر به ترشح واسطه‌های التهابی ثانویه مانند NF-kB درحفره صفاقی می‌شود (۴۹). در نتیجه لیپوپلی‌ساکارید، به عنوان یک واسطه التهابی و محرک اولیه در نظر گرفته می‌شود و آلودگی باکتریایی که منبع آن در محیط داخل رحمی است، علت اصلی تنظیم و رشد اندومتریوم نابجا مطرح می‌شود (۵۰).

- **اسیدهای چرب کوتاه زنجیر**

اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs)[4]، از جمله استات، پروپیونات و بوتیرات تأثیر تنظیمی بر عملکردهای مختلف مانند محافظت از روده در برابر عوامل بیماری‌زا، حفظ سد اپیتلیالی روده، تخمیر محصولات جانبی میکروبیوتای روده و فیبرهای غذایی دارند. علاوه بر این، این اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، انرژی را برای میزبان و میکروبیوتای روده تامین می‌کنند، به متابولیسم و پاسخ‌های ایمنی کمک می‌کنند و اثرات ضد التهابی، ضد تکثیر و ضد توموری دارند (۵۱).

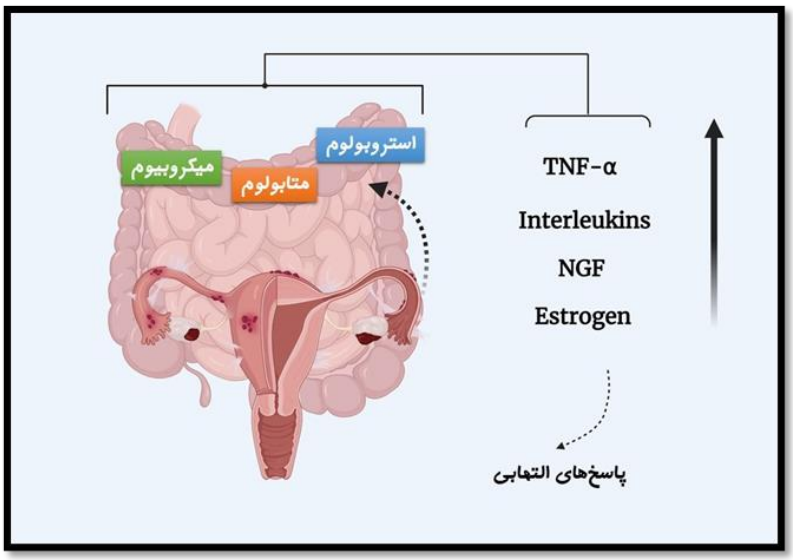
سد اپیتلیالی روده که توسط سلول‌های ایمنی ذاتی و سازگار پر شده است، داخل بدن را از محیط خارجی جدا می‌کند و میکروارگانیسم‌ها را در وضعیت هموستاتیک[5] نگه می‌دارد تا از التهاب جلوگیری کند. اگر این سد شکسته شود، مکانیسم‌های پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی فعال شده و میکروارگانیسم‌ها را تحریک کرده و به ترمیم بافت کمک می‌کنند. در ارتباط بین میکروبیوم روده و سیستم ایمنی، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر به عنوان واسطه‌هایی در نظر گرفته می‌شوند که بر سلول‌های ایمنی روده تأثیر می‌گذارند و باعث تعدیل پاسخ ایمنی در بافت‌های دوردست می‌شوند (۵۲). سطح اسیدهای چرب کوتاه زنجیر در روده به طور قابل توجهی تحت تأثیر ترکیب میکروبیوتای روده است. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر عمدتاً از طریق دو مسیر سیگنالینگ فعالیت می‌کنند. در مسیر اول آن‌ها پاسخ‌های التهابی را با فعال کردن گیرنده‌های جفت شده با پروتئین جی (GPCRs)[6] مانند (GPR41,GPR43, GPR109a) کاهش می‌دهند که در انواع سلول‌های روده، غدد درون ریز و سلول‌های ایمنی وجود دارند. در مسیر دوم، آن‌ها مهار کننده اصلی هیستون د استیلازها (HDACs)[7] هستند که در تنظیم بیان ژن‌ها نقش دارند. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر با مهار هیستون د استیلازها روی سلول‌های خونی تک هسته‌ای و نوتروفیل‌ها اثر می‌گذارند و تولید فاکتور نکروز تومور آلفا را کاهش می‌دهند که منجر به غیرفعال شدن NF-kB می‌شود (۵۳).

- **التهاب**

[1] *Escherichia coli*
[2] Lipopolysaccharide
[3] Toll-like receptor 4
[4] Short Chain Fatty Acids
[5] Hemostatic
[6] G protein–coupled receptor
[7] Histone deacetylase

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

میکروبیوتای روده با ایجاد تغییراتی در مسیرهای متابولیک بدن و پاسخ های ایمنی، باعث فعال شدن پاسخ‌های التهابی ایمنی موضعی و سیستمیک می‌شود در نتیجه بدن برای مدت طولانی در حالت التهاب خفیف قرار می‌گیرد. اندومتریوزیس یک اختلال التهابی مزمن است که به طورگسترده تایید شده است و نقش میکروبیوم روده در بیماری‌های التهابی به خوبی مشخص شده است (شکل ۲) (۵۴). در سال ۲۰۱۸، تای و همکارانش افزایش سه برابری احتمال ابتلا به اندومتریوزیس را در میان بیماران مبتلا به بیماری التهابی لگن (PID)[1] که از حرکت باکتری‌های واژن به داخل رحم، لوله‌های فالوپ و تخمدان‌ها ناشی می‌شود، گزارش کردند (۴۹).



شکل ۲- نقش و تاثیر محور استروژن-میکروبیوتای دستگاه گوارش در پاسخ‌های التهابی بیماری اندومتریوزیس

- **استروژن**

مکانیسم پاتولوژیک اندومتریوزیس هنوز به خوبی مشخص نشده است، اما تعداد زیادی از مطالعات اپیدمیولوژیک و بالینی نشان داده‌اند که اندومتریوزیس یک بیماری وابسته به استروژن است. همچنین استروژن می‌تواند چسبندگی سلولی، تهاجم و تکثیر ضایعات نابجا را تقویت کند، آپوپتوز را مهار کند و پاسخ‌های التهابی را حفظ کند (۵۵). منابع اولیه استروژن در بدن انسان تخمدان‌ها، غدد فوق کلیوی و بافت چربی هستند. پس از تولید، استروژن وارد جریان خون می‌شود و در نهایت در کبد متابولیزه می شود. استروژن با متابولیت‌های خود در کبد ترکیب می‌شود و استروژن مزدوج تولید می‌کند که متعاقباً به ترکیبات محلول در آب تجزیه می‌شود و از طریق ادرار و مدفوع از بدن دفع می‌شود. دیس بیوزیس میکروبیوتای روده باعث ایجاد بتا گلوکورونیداز می‌شود که مانع اتصال استروژن و اسید گلوکورونیک می‌شود. این منجر به کاهش غیرفعال شدن استروژن و افزایش سطح استروژن در گردش از طریق گردش خون روده‌ای-کبدی می‌شود که ارتقاء قابل توجه رشد ضایعات نابجا و درگیری در روند پاتولوژیک خونریزی دوره ای در اندومتریوزیس را در پی دارد (۵۶). در نتیجه میکروبیوتای روده از طریق عمل بتا گلوکورونیداز، سطح استروژن سیستمیک را تنظیم می‌کند (۵۷). سپس استروژن فعال در روده می‌تواند از طریق جریان خون به مکان‌های مخاطی دیستال مانند اندومتریوم منتقل شود. به این ترتیب، میکروبیوتای روده هموستاز استروژن را در هر دو ناحیه روده و دیستال تنظیم می‌کند. در نتیجه، میکروبیوتای روده بیماران مبتلا به اندومتریوزیس دارای تعداد بیشتری از باکتری‌های

[1] Pelvic Inflammatory Disease

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

تولیدکننده بتا-گلوکورونیداز است (۵۸). تجزیه و تحلیل ژنوم میکروبی نشان داده است که چندین جنس باکتری در میکروبیوتای روده، از جمله *باکتروئیدس*[1]، *بیفیدوباکتریوم*[2]، *اشرشیاکلی* و *لاکتوباسیلوس*[3] می‌توانند بتا گلوکورونیداز تولید کنند (۵۹).

استروبولوم و اندومتریوزیس

استروبولوم[4] به تعامل پیچیده بین استروژن، میکروبیوم روده و بافت‌های مخاطی نواحی دوردست اشاره دارد. این مفهوم به مجموعه‌ای از میکروبیوم روده اشاره می‌کند که در متابولیسم استروژن نقش دارند (۷,۵۸). فعالیت استروبولوم میزان استروژن اضافی در گردش را تعدیل می‌کند و هرگونه اختلال در این فعالیت می‌تواند به تجمع استروژن در بدن منجر شود که محیط اندومتریوم و صفاق را غنی می‌سازد (۷,۵۷). میکروبیوتای روده از طریق استروبولوم توانایی تنظیم سطح استروژن در گردش را دارد. استروژن‌ها توسط آنزیم بتا-گلوکورونیداز ترشح‌شده از باکتری‌ها از فرم‌های مزدوج خود به فرم‌های دکونژوگه متابولیزه می‌شوند. استروژن‌های فعال و غیر متصل سپس وارد جریان خون شده و بر گیرنده‌های استروژن آلفا[5] و بتا[6] تأثیر می‌گذارند (۵۸,۶۰). فیتواستروژن‌ها[7] نیز به همین شیوه متابولیزه می‌شوند و می‌توانند از طریق این گیرنده‌ها عمل کنند و تغییرات ژنومی و اپی‌ژنتیکی ایجاد کنند (۶۰). واکنش‌های متابولیک متعددی در لومن روده رخ می‌دهد که یکی از آن‌ها جداسازی استروژن از اسید گلوکورونیک مزدوج است. این واکنش به آنزیم بتا-گلوکورونیداز موجود در باکتری‌های خاص روده مانند *اشریشیای کلی*، *باکتریوئیدس* و *استرپتوکوک آگالاکتیه*[8] نیاز دارد (۶۱). این تعامل به تغییرات فیزیولوژیکی در بافت‌های مختلف از رشد عصبی تا سلامت باروری منجر می‌شود. در صورت بروز دیس‌بیوزیس، این پاسخ‌های فیزیولوژیکی دچار اختلال می‌شوند (۵۷). استروژن غالب در انسان، β-۱۷ استرادیول است که با اسید گلوکورونیک ترکیب شده و به همراه نمک‌های صفراوی ترشح می‌شود. استروژنی که از طریق دکونژوگاسیون آزاد می‌شود، می‌تواند به سیستم گردش خون جذب شود و سطح استروژن در بدن را تحت تأثیر قرار دهد (۶۲,۶۳). تغییر در ترکیب میکروبیوتای روده می‌تواند با افزایش یا کاهش سطح استروژن، شرایط مرتبط با این هورمون را تشدید کند (۴۶,۶۴).

نقش میکروبیوتا در اندومتریوزیس و ناباروری

میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌تواند از طریق ایجاد التهاب و تغییرات هورمونی به پیشرفت اندومتریوزیس کمک کند. دیس‌بیوزیس میکروبیوتا در بیماران مبتلا به اندومتریوزیس ممکن است به ایجاد و حفظ ضایعات کمک کند و مصرف قرص‌های ضدبارداری هورمونی نیز با تغییرات میکروبی مرتبط است (۶۲). در مطالعه‌ای که توسط فاش و همکاران در سال ۲۰۱۸ بر روی ۱۰۱ زن انجام شد، ارتباط آماری معنی‌داری بین مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی و تغییرات میکروبیوتای واژن مشاهده شد. این مطالعه نشان داد که هورمون‌درمانی ترکیبی می‌تواند وضعیت طبیعی واژن را بازگرداند و تغییرات ناشی از دیس‌بیوزیس را اصلاح کند (۶۵). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تغییرات در میکروبیوتای دستگاه تناسلی زنان حتی در افراد مبتلا به آدنومیوزیس[9] نیز مشاهده شده است. یک مطالعه اخیر نشان داد که افزایش تنوع میکروبی ممکن است با آدنومیوزیس مرتبط باشد و تغییراتی در میکروبیوتای واژن ایجاد کند که منجر به التهاب مزمن و در نهایت آدنومیوزیس شود (۶۶,۶۷). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده و دستگاه تناسلی زنان می‌تواند نقش مهمی در تنظیم سطح استروژن و پیشرفت بیماری‌هایی مانند اندومتریوزیس و آدنومیوزیس

[1] *Bacteroides*
[2] *Bifidobacterium*
[3] *Lactobacillus*
[4] Estrobolome
[5] Estrogen Receptor Alpha
[6] Estrogen Receptor Beta
[7] Phytoestrogens
[8] *Streptococcus agalactiae*
[9] Adenomyosis

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

داشته باشد. استروبولوم، از طریق متابولیسم استروژن و تنظیم التهاب، به حفظ هموستاز بدن کمک می‌کند. تغییرات در ترکیب میکروبیوتا می‌تواند باعث ایجاد دیس‌بیوزیس و در نهایت تشدید علائم بیماری‌های مرتبط با استروژن شود. بررسی دقیق‌تر این تعاملات می‌تواند به ارائه روش‌های جدید درمانی و پیشگیرانه برای بیماران مبتلا به اندومتریوزیس و ناباروری منجر شود.

درد و ناباروری در اندومتریوزیس

درد، علامت اصلی اندومتریوزیس است که عمدتاً به‌صورت قاعدگی دردناک، کمردرد، درد لگنی غیرقاعدگی و درد مزمن لگن (CPP)[1] بروز می‌کند که در ۵۰ تا ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به اندومتریوزیس دیده می‌شود. شدت درد لزوماً متناسب با اندازه ضایعه نیست؛ به‌طوری‌که ضایعات کوچک و پراکنده در لگن می‌توانند باعث درد غیرقابل‌تحملی شوند که معمولاً زندگی روزمره، احساسات، روابط بین فردی و کار بیماران را به‌طور جدی تحت تأثیر قرار می‌دهد(۲). اندومتریوزیس، ناباروری و CPP شرایطی هستند که عمدتاً زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهند و اگرچه ممکن است همزمان وجود داشته باشند، اما به‌طور مستقل نیز رخ دهند (۳). تقریباً ۱۰ درصد زنان از اندومتریوزیس رنج می‌برند. تکثیر بافت اندومتریوم در خارج از رحم که منجر به درد لگنی و ناباروری می‌شود، ناشی از اندومتریوزیس است. تحقیقات نشان داده است که حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد از افراد مبتلا به اندومتریوزیس ممکن است دچار ناباروری شوند. زنان نابارور ۶ تا ۸ برابر بیشتر در معرض ابتلا به اندومتریوزیس قرار می‌گیرند. در بین زنان مبتلا به اندومتریوزیس، تخمین زده می‌شود که ۶۵ درصد از آن‌ها درد را تجربه می‌کنند. گاهی درد به‌صورت تیرکشیدن است و گاهی فقط در یک طرف لگن احساس می‌شود و در برخی موارد، در هر دو طرف لگن ایجاد می‌شود. برخی از افراد هنگام برقراری رابطه جنسی، در حین رابطه یا بعد از آن، درد شدیدی را تجربه می‌کنند. به دلیل قرار گرفتن رحم و تخمدان‌ها در نزدیکی کمر، درد شکمی می‌تواند منجر به کمردرد نیز شود (۴). ناباروری زنان شرایط پیچیده‌ای است که تأثیرات اقتصادی و روانی-اجتماعی قابل‌توجهی دارد. بسیاری از بیماری‌های مرتبط با زنان و زایمان وجود دارند که بر ناباروری تأثیر می‌گذارند. علت ناباروری در زنان مبتلا به اندومتریوزیس و مکانیسم‌های آن هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. عواملی که در رابطه بین اندومتریوزیس و ناباروری نقش دارند، شامل ناهنجاری‌های آناتومیکی مرتبط با بیماری، چسبندگی‌های لگنی و التهاب موضعی است که می‌تواند بر عملکرد اندومتریوم، لوله‌های فالوپ، تخمدان‌ها و صفاق تأثیر منفی بگذارد و در نتیجه فرآیندهای تخمک‌گذاری، لقاح و لانه‌گزینی را مختل کند (۶۸). CPP به‌عنوان دردی در ناحیه لگن خارج از سیکل قاعدگی، در زیر ناف توصیف می‌شود که بیش از ۳ تا ۶ ماه ادامه دارد. این درد تأثیر زیادی بر عملکرد روزانه، خلق‌وخو و روابط فرد دارد. CPP می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله دستگاه ادراری-تناسلی، دستگاه گوارش، سیستم میوفاشیال و سیستم عصبی مرکزی و محیطی باشد (۴). چندین بیماری یا سندرم درد ممکن است همراه با CPP در افراد مبتلا به اندومتریوزیس وجود داشته باشد مانند سیستیت بینابینی (IC)[2] ، سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)[3] و سندرم درد لگنی میوفاشیال (۷). التهاب یکی از عوامل شایع مرتبط با اندومتریوزیس، ناباروری و CPP است. تحقیقات نشان می‌دهد که زنان مبتلا به اندومتریوزیس دارای سطوح بالاتر التهاب موضعی و سیستمیک هستند. این التهاب به دلیل ایجاد زخم در دیواره لگن و اثرات آن بر تخمک‌گذاری، لقاح و لانه‌گزینی؛ در ایجاد ناباروری نقش دارد. علاوه بر این، التهاب نقش کلیدی در درد حاد دارد و به‌عنوان یک عامل خطر برای ایجاد درد مزمن شناخته می‌شود. ارتباطی قوی بین اندومتریوزیس و ناباروری وجود دارد. تأثیر میکروبیوتای روده بر ناباروری مرتبط با اندومتریوزیس احتمالاً به دلیل اثرات هورمون‌های جنسی باشد (۲,۹). درک عمیق‌تر از اثرات بالقوه التهاب، استروبولوم، اختلالات هورمونی،

[1] Chronic Pelvic Pain
[2] Interstitial Cystitis
[3] Irritable Bowel Syndrome

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

میکروبیوم و علل مؤثر بر علائم و تظاهرات CPP، می‌تواند به ارائه استراتژی‌های مدیریتی و درمانی بهتری برای اندومتریوزیس کمک کند (۸).

رویکردهای درمانی نوین اندومتریوزیس

همانطور که در بخش‌های قبل اشاره شده است، اندومتریوزیس یکی از بیماری‌های پیچیده و مزمن است. درمان‌هایی که تاکنون برای اندومتریوزیس به کار گرفته شده‌اند شامل استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی[1]، هورمون درمانی و جراحی می‌باشند. هر یک از این روش‌ها میزان موفقیت و اثربخشی متفاوتی دارند. برای مثال، داروهای هورمونی مانند آنالوگ‌های GnRH می‌توانند به کاهش درد کمک کنند اما بهبود قطعی بیماری را تضمین نمی‌کنند و ممکن است با عوارض جانبی همراه باشند. جراحی نیز گاهی برای برداشتن ضایعات اندومتریوزیس موثر است اما در مواردی ممکن است بیماری مجدد عود کند (۶۹). در این بخش، به بررسی رویکردهای درمانی نوین برای مدیریت اندومتریوزیس می‌پردازیم.

- استفاده از پروبیوتیک‌ها

اندومتریوزیس یکی از بیماری‌های پیچیده و چالش‌برانگیز در حوزه بهداشت زنان است که نیاز به رویکردهای درمانی نوین دارد. در حال حاضر، درمان‌های موجود شامل روش‌های جراحی و دارویی می‌باشد، اما این روش‌ها معمولاً نتایج بلندمدتی ندارند و با عوارض جانبی همراه هستند. یکی از راهکارهای جدید که به عنوان یک زمینه پژوهشی در حال رشد است، استفاده از پروبیوتیک‌ها می‌باشد. پروبیوتیک‌ها گروهی از میکروارگانیسم‌های فعال هستند که در سیستم گوارشی انسان کلونیزه می‌شوند و تعادل میکروبیوتای دستگاه گوارش را تقویت می‌کنند. این موجودات که عمدتاً شامل *لاکتوباسیلوس*ها و *بیفیدوباکتریوم*ها می‌باشند، می‌توانند به تقویت یکپارچگی اپیتلیال روده، حفاظت از سد روده‌ای، تعدیل سیستم ایمنی مخاط گوارشی و مهار رشد باکتری‌های بیماری‌زا کمک کنند. تحقیقات نشان داده‌اند که مداخلات پروبیوتیکی که باعث تغییر در نوع و میزان میکروبیوتای روده و سطح ایمنی بدن انسان می شوند، پتانسیل بالایی به عنوان اهداف جدید برای درمان اندومتریوزیس دارند (۷۰).

ایتو و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که *لاکتوباسیلوس گاسری*[2] می‌تواند پیشرفت اندومتریوزیس را در موش‌ها از طریق فعال‌سازی سلول‌های کشنده طبیعی سرکوب کند (۷۱).

در مطالعه دیگری، مهدی زاده و همکاران اثرات مصرف پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس*[3] را بر سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی در زنان مبتلا به اندومتریوزیس بررسی کردند. نتایج نشان داد که این پروبیوتیک می‌تواند تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش دهد و به تنظیم سیستم ایمنی کمک کند. این یافته‌ها نشان داد که پروبیوتیک‌ها می‌توانند اثرات درمانی مثبتی در مدیریت اندومتریوزیس داشته باشند (۷۲).

مکمل پروبیوتیکی *آکرمانسیا موسینیفیلا*[4] نیز به عنوان یک باکتری مفید برای درمان اختلالات متابولیک در زمینه بیماری‌های زنان، به ویژه اندومتریوزیس، مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات نشان داده‌اند که مصرف این پروبیوتیک می‌تواند به کاهش التهاب و بهبود علائم بیماری کمک کند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای ارزیابی دقیق‌تر کاربردها و ایمنی مکمل باکتری *آکرمانسیا موسینیفیلا* مورد نیاز است (۷۳).

تحقیقات نشان می‌دهند که پروبیوتیک‌ها نه تنها می‌توانند پیشرفت اندومتریوزیس را مهار کنند، بلکه در تسکین درد مرتبط با اندومتریوزیس نیز مؤثر هستند. این امر نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها می‌توانند به عنوان اهداف جدید درمانی برای تسکین درد ناشی از اندومتریوزیس نیز به کار گرفته شوند. با این حال، تحقیقات مرتبط با این حوزه هنوز در

[1] NSAIDs
[2] *Lactobacillus gasseri*
[3] *Lactobacillus acidophilus*
[4] *Akkermansia muciniphila*

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

مراحل اولیه اکتشافی خود قرار دارند و نیاز به تحقیقات بیشتر در زمینه‌های پیش‌بالینی و بالینی برای بررسی نقش درمانی پروبیوتیک‌ها در اندومتریوزیس احساس می‌شود (۷۴).

- **آنتی بیوتیک‌ها**

یکی از رویکردهای نوین درمانی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌تواند اثرات قابل توجهی در کاهش اندازه ضایعات و التهابات مرتبط با اندومتریوزیس داشته باشد . در یک مطالعه اخیر، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف باعث مهار ضایعات اکوتوپیک[1] و کاهش التهاب از طریق کاهش حضور باکتری‌های بیماری‌زا شد. جالب توجه است که درمان با مترونیدازول به طور قابل توجهی التهاب و اندازه ضایعات را کاهش داده است، در حالی که درمان با نئومایسین نتایج مشابهی نداشته است. این نتایج نشان داد باکتری‌هایی که باعث رشد ضایعه می‌شوند به مترونیدازول حساس هستند ولی به نئومایسین مقاوم هستند (۵۴). با این حال، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها چالش‌هایی نیز به همراه دارد. استفاده مکرر یا نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند منجر به مقاومت میکروبی شود که یکی از بزرگترین تهدیدات بهداشت جهانی محسوب می‌شود. همچنین، تغییرات پروفایل میکروبیوتا ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند باعث ایجاد اختلالات طولانی‌مدت در سلامت میکروبیوم بدن انسان شود (۷۵). به طور کلی، اگرچه درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها نتایج امیدوارکننده‌ای در کاهش ضایعات و التهاب اندومتریوزیس نشان داده است، نیاز به تحقیقات بیشتری برای بررسی کارایی و ایمنی این روش‌ها در مطالعات بالینی وجود دارد. درک دقیق‌تر از میکروبیوتای دستگاه گوارش و نقش آن در اندومتریوزیس می‌تواند منجر به توسعه روش‌های درمانی مؤثرتری شود (۱۳).

- **پیوند میکروبیوتای مدفوع در درمان اندومتریوزیس**

روش‌های درمانی جدید مانند پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT)[2] به عنوان یک راهکار نوین برای مدیریت این بیماری مورد بررسی قرار گرفته‌اند. پیوند میکروبیوتای مدفوع به معنای انتقال سوسپانسیون میکروبی از مدفوع یک فرد سالم به فرد بیمار است. این روش می‌تواند به طور مستقیم اختلالات میکروبیوتای روده را اصلاح کند و به عنوان یک رویکرد درمانی نوین برای طیفی از بیماری‌ها مانند سندرم روده تحریک‌پذیر، کولیت اولسراتیو، افسردگی و سندرم متابولیک مورد استفاده قرار گیرد. این روش در درمان عفونت‌های مکرر و مقاوم به درمان مانند *کلستریدیوم دیفیسیل*[3] نیز به خوبی شناخته شده است و میزان موفقیت بالای بیش از ۹۰ درصد با عوارض جانبی کم گزارش شده است (۷۶).

هیچ گزارش آزمایشی از استفاده پیوند میکروبیوتای مدفوع در درمان اندومتریوزیس وجود ندارد و نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه است. اما با این حال پیشبینی می‌شود با توجه به تعدیل میکروبیوتای دستگاه گوارش و کاهش التهاب توسط پیوند میکروبیوتای مدفوع، این روش به عنوان یک روش درمانی جدید و نویدبخش در بهبود علائم و مهار پیشرفت اندومتریوزیس استفاده شود (۷۷).

آینده نگری رویکردهای درمانی نوین اندومتریوزیس

پیشرفت‌های فناوری‌های ژنومی می‌تواند به درک بیشتر ما از نقش میکروبیوم در بیماری‌ها کمک کند. ابزارهایی مانند توالی‌یابی‌های نسل جدید و مدل‌های پیش‌بینی یادگیری عمیق می‌توانند بینش‌های جدیدی در مورد عملکردهای میکروبی و تعاملات آن‌ها با میزبان ارائه دهند. این رویکردها می‌توانند به توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده برای اندومتریوزیس کمک کنند (۷۸). توالی‌یابی‌های نسل جدید به محققان اجازه می‌دهد تا با دقت بیشتری به مطالعه

[1] Ectopic
[2] Fecal Microbiota Transplant
[3] *Clostridium difficile*

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

سلول‌های مختلف در محیط‌های پیچیده بپردازند و تعاملات بین سلول‌های مختلف و میکروارگانیسم‌ها را بهتر درک کنند. این روش می‌تواند به شناسایی الگوهای بیان ژنی خاصی که در ایجاد و پیشرفت اندومتریوزیس نقش دارند، کمک کند و در نتیجه منجر به طراحی درمان‌های هدفمندتری شود. روش‌های یادگیری عمیق نیز به عنوان ابزارهای قدرتمند در تحلیل داده‌های پیچیده میکروبیوم شناخته می‌شوند. این مدل‌ها می‌توانند با تحلیل داده‌های بزرگ و پیچیده، الگوهای ناشناخته‌ای را که ممکن است با اندومتریوزیس مرتبط باشند، شناسایی کنند. به عنوان مثال، تحلیل‌های بیوانفورماتیکی می‌توانند به شناسایی میکروب‌های خاصی که در بروز یا پیشرفت اندومتریوزیس نقش دارند، کمک کنند و این اطلاعات می‌تواند به توسعه روش‌های درمانی جدید منجر شود (۷۹). تحقیقات مربوط به اندومتریوزیس می‌تواند به توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده کمک کند که به جای تمرکز بر درمان‌های عمومی، به نیازها و ویژگی‌های خاص هر بیمار پاسخ دهند. این رویکرد می‌تواند بهبود قابل توجهی در نتایج درمانی بیماران مبتلا به اندومتریوزیس داشته باشد و کیفیت زندگی آن‌ها را بهبود بخشد. به طور کلی، استفاده از فناوری‌های نوین ژنومی و مدل‌های یادگیری عمیق در تحقیقات مربوط به اندومتریوزیس می‌تواند تحولی بزرگ در فهم و درمان این بیماری ایجاد کند (۸۰).

مداخلات تغذیه‌ای نیز نقش مهمی در مدیریت اندومتریوزیس دارند. تغذیه مناسب می‌تواند به حفظ تعادل میکروبیوتای دستگاه گوارش و کاهش التهاب کمک کند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای تعیین دقیق تأثیرات مداخلات تغذیه‌ای بر اندومتریوزیس مورد نیاز است (۸۱). در نهایت، این رویکردهای نوین نشان می‌دهند که تغییر در میکروبیوتای دستگاه گوارش می‌تواند تأثیرات مثبتی بر سلامت داشته باشد و به عنوان یک هدف درمانی برای اندومتریوزیس مورد استفاده قرار گیرد. تحقیقات بیشتر و تأییدات بالینی برای بهره‌گیری کامل از این درمان‌ها ضروری خواهد بود.

نتیجه گیری:

این مطالعه مروری به بررسی نقش محور استروژن-میکروبیوتای دستگاه گوارش و مفهوم استروبولوم در بیماری اندومتریوزیس پرداخته و نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده می‌تواند تأثیرات عمیق و چندوجهی بر بروز و شدت این بیماری داشته باشد. نتایج تحقیقات اخیر حاکی از آن است که تغییرات در ترکیب و تنوع میکروبیوتای دستگاه گوارش، به ویژه کاهش تنوع میکروبی و افزایش باکتری‌های مرتبط با التهاب، می‌توانند به ایجاد محیطی مساعد برای بروز علائم و عوارض اندومتریوزیس کمک کنند.

استروبولوم، که به مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌های خاصی که به متابولیزه کردن هورمون‌های استروئیدی به ویژه استروژن و در نتیجه تنظیم سطوح هورمون‌ها کمک می‌کنند اشاره دارد که نقش کلیدی در این زمینه ایفا می‌کند. عدم تعادل در استروبولوم می‌تواند منجر به افزایش سطوح استروژن و تشدید التهاب شود که از عوامل کلیدی در پیشرفت اندومتریوزیس به شمار می‌رود. به‌ویژه، باکتری‌های خاص در استروبولوم می‌توانند به تجزیه و متابولیزه کردن استروژن‌های اضافی بپردازند و در نتیجه به تنظیم متعادل هورمون‌ها کمک کنند.

علاوه بر این، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد میکروبیوتای روده و به ویژه استروبولوم می‌توانند بر واکنش‌های ایمنی بدن تأثیرگذار باشند. عدم تعادل در میکروبیوتا می‌تواند به تولید سایتوکاین‌های التهابی و سایر مولکول‌های ایمنی منجر شود که نقش مهمی در فرآیندهای التهابی دارند. این شرایط می‌توانند به بروز علائم بالینی در بیماران مبتلا به اندومتریوزیس کمک کنند و به شدت عوارض مرتبط با این بیماری افزوده و کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار دهند. با توجه به اهمیت میکروبیوتای دستگاه گوارش و استروبولوم در بروز این بیماری، پیشنهاد می‌شود که تحقیقات بیشتری در زمینه استفاده از پروبیوتیک‌ها و تغییرات رژیم غذایی برای بهبود وضعیت

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

میکروبیوتا و کاهش علائم اندومتریوزیس انجام شود. برای مثال، استفاده از پروبیوتیک‌ها که به تعادل استروبولوم کمک می‌کنند، می‌تواند به بهبود وضعیت هورمونی و کاهش التهاب منجر شود.

در نهایت، این مطالعه مروری تأکید می‌کند که شناخت عمیق‌تر از ارتباطات میان میکروبیوتای دستگاه گوارش، استروبولوم، سیستم ایمنی و بروز اندومتریوزیس، می‌تواند به ارائه رویکردهای جامع‌تری در درمان این بیماری کمک کند. با توجه به اینکه اندومتریوزیس یک بیماری مزمن و پیچیده است، این رویکردهای نوین می‌توانند امید به بهبود کیفیت زندگی بیماران را افزایش دهند و همچنین زمینه‌ساز توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده در آینده باشند.

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

منابع

1. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014;20(5):748–58.

2. Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, et al. An International Terminology for Endometriosis, 2021. J Minim Invasive Gynecol. 2021 Nov;28(11):1849–59.

3. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2012 Sep;98(3):591–8.

4. Santulli P, Tran C, Gayet V, Bourdon M, Maignien C, Marcellin L, et al. Oligo-anovulation is not a rarer feature in women with documented endometriosis. Fertil Steril. 2018 Oct;110(5):941–8.

5. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. Cell. 2021 May;184(11):2807–24.

6. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. Int J Mol Sci. 2023 Feb;24(5).

7. Zizolfi B, Foreste V, Gallo A, Martone S, Giampaolino P, Di Spiezio Sardo A. Endometriosis and dysbiosis: State of art. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1140774.

8. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. Fertil Steril. 2017 Mar;107(3):555–65.

9. Yovich JL, Rowlands PK, Lingham S, Sillender M, Srinivasan S. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. Reprod Biomed Online. 2020 Jan;40(1):7–11.

10. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). Int J Mol Sci. 2021 Sep;22(19).

11. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morré SA, Wieten L, Voncken JW, et al. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. Front Immunol. 2020;11:378.

12. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Vol. 8, Microbiome. England; 2020. p. 103.

13. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. Int J Mol Sci. 2021 May;22(11).

14. Forbes JD, Chen CY, Knox NC, Marrie RA, El-Gabalawy H, de Kievit T, et al. A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases-does a common dysbiosis exist? Microbiome. 2018 Dec;6(1):221.

15. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2014 May;10(5):261–75.

16. Garcia-Velasco JA, Arici A. Interleukin-8 stimulates the adhesion of endometrial stromal cells to fibronectin. Fertil Steril. 1999 Aug;72(2):336–40.

17. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. Trends Mol Med. 2018 Sep;24(9):748–62.

18. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Müller KH, Sharkey AM, et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. J Clin Invest. 1996 Jul;98(2):482–9.

19. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Nagano Y, Yoshida S, Tanikawa M, et al. Tumor necrosis factor-alpha promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Feb;85(2):824–9.

20. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. Fertil Steril. 2001 Jul 1;76(1):1–10.

21. Lousse JC, Van Langendonckt A, Defrere S, Ramos RG, Colette S, Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease.

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

Front Biosci (Elite Ed). 2012 Jan;4(1):23–40.

22. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:8416763.

23. Liu Y, Wang J, Zhang X. An Update on the Multifaceted Role of NF-kappaB in Endometriosis. Int J Biol Sci. 2022;18(11):4400–13.

24. Shigesi N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019 Jul;25(4):486–503.

25. Tsudo T, Harada T, Iwabe T, Tanikawa M, Nagano Y, Ito M, et al. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. Vol. 73, Fertility and sterility. United States; 2000. p. 205–11.

26. Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers D V, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Mar;81(3):1118–22.

27. Beste MT, Pfäffle-Doyle N, Prentice EA, Morris SN, Lauffenburger DA, Isaacson KB, et al. Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation. Sci Transl Med. 2014 Feb;6(222):222ra16.

28. Vallvé-Juanico J, Santamaria X, Vo KC, Houshdaran S, Giudice LC. Macrophages display proinflammatory phenotypes in the eutopic endometrium of women with endometriosis with relevance to an infectious etiology of the disease. Fertil Steril. 2019 Dec;112(6):1118–28.

29. Bacci M, Capobianco A, Monno A, Cottone L, Di Puppo F, Camisa B, et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. Am J Pathol. 2009 Aug;175(2):547–56.

30. Hirayama D, Iida T, Nakase H. The Phagocytic Function of Macrophage-Enforcing Innate Immunity and Tissue Homeostasis. Int J Mol Sci. 2017 Dec;19(1).

31. Salamonsen LA, Zhang J, Brasted M. Leukocyte networks and human endometrial remodelling. J Reprod Immunol. 2002;57(1–2):95–108.

32. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. Hum Reprod. 2009 Feb;24(2):325–32.

33. Bedaiwy MA. Endometrial macrophages, endometriosis, and microbiota: time to unravel the complexity of the relationship. Vol. 112, Fertility and sterility. United States; 2019. p. 1049–50.

34. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A, Tabarkiewicz J, Semczuk A, Rechberger T, et al. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. J Reprod Immunol. 2016 Sep;117:39–44.

35. Mu F, Harris HR, Rich-Edwards JW, Hankinson SE, Rimm EB, Spiegelman D, et al. A Prospective Study of Inflammatory Markers and Risk of Endometriosis. Am J Epidemiol. 2018 Mar;187(3):515–22.

36. Ahn SH, Edwards AK, Singh SS, Young SL, Lessey BA, Tayade C. IL-17A Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis by Triggering Proinflammatory Cytokines and Angiogenic Growth Factors. J Immunol. 2015 Sep;195(6):2591–600.

37. Shen P, Fillatreau S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. Nat Rev Immunol. 2015 Jul;15(7):441–51.

38. Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, Noirrit E, Rusidze M, Weyl A, et al. Estrogen Receptors and Endometriosis. Int J Mol Sci. 2020 Apr;21(8).

39. Laux-Biehlmann A, d'Hooghe T, Zollner TM. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. Trends Pharmacol Sci. 2015 May;36(5):270–6.

40. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, et al. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. Cell. 2015 Nov;163(4):960–74.

41. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

Feb;209:8–13.

42. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 1993 Oct;72(7):560–4.

43. Giacomini E, Minetto S, Li Piani L, Pagliardini L, Somigliana E, Viganò P. Genetics and Inflammation in Endometriosis: Improving Knowledge for Development of New Pharmacological Strategies. Int J Mol Sci. 2021 Aug;22(16).

44. Ellmann S, Sticht H, Thiel F, Beckmann MW, Strick R, Strissel PL. Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. Cell Mol Life Sci. 2009 Aug;66(15):2405–26.

45. Sobstyl A, Chałupnik A, Mertowska P, Grywalska E. How Do Microorganisms Influence the Development of Endometriosis? Participation of Genital, Intestinal and Oral Microbiota in Metabolic Regulation and Immunopathogenesis of Endometriosis. Int J Mol Sci. 2023 Jun;24(13).

46. Salliss ME, Farland L V, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. Hum Reprod Update. 2021 Dec;28(1):92–131.

47. Khan K, Kitajima M, Hiraki K, Yamaguchi N, Katamine S, Matsuyama T, et al. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. Fertil Steril. 2010 Dec 1;94:2860-3.e1.

48. Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. Physiology (Bethesda). 2016 Jul;31(4):283–93.

49. Tai FW, Chang CYY, Chiang JH, Lin WC, Wan L. Association of Pelvic Inflammatory Disease with Risk of Endometriosis: A Nationwide Cohort Study Involving 141,460 Individuals. J Clin Med. 2018 Oct;7(11).

50. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. Reprod Med Biol. 2018 Apr;17(2):125–33.

51. Chadchan SB, Popli P, Ambati CR, Tycksen E, Han SJ, Bulun SE, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids protect against the progression of endometriosis. Life Sci alliance. 2021 Dec;4(12).

52. Fellows R, Denizot J, Stellato C, Cuomo A, Jain P, Stoyanova E, et al. Microbiota derived short chain fatty acids promote histone crotonylation in the colon through histone deacetylases. Nat Commun. 2018 Jan;9(1):105.

53. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. Clin Transl Immunol. 2016 Apr;5(4):e73.

54. Chadchan SB, Cheng M, Parnell LA, Yin Y, Schriefer A, Mysorekar IU, et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. Hum Reprod. 2019 Jun;34(6):1106–16.

55. Mori T, Ito F, Koshiba A, Kataoka H, Takaoka O, Okimura H, et al. Local estrogen formation and its regulation in endometriosis. Reprod Med Biol. 2019 Oct;18(4):305–11.

56. Wei Y, Tan H, Yang R, Yang F, Liu D, Huang B, et al. Gut dysbiosis-derived β-glucuronidase promotes the development of endometriosis. Fertil Steril. 2023 Sep;120(3 Pt 2):682–94.

57. Ervin SM, Li H, Lim L, Roberts LR, Liang X, Mani S, et al. Gut microbial β-glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. J Biol Chem. 2019 Dec;294(49):18586–99.

58. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. Maturitas. 2017 Sep;103:45–53.

59. Beaud D, Tailliez P, Anba-Mondoloni J. Genetic characterization of the beta-glucuronidase enzyme from a human intestinal bacterium, Ruminococcus gnavus. Microbiology. 2005 Jul;151(Pt 7):2323–30.

60. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. Cell Host Microbe. 2011 Oct;10(4):324–35.

61. Pollet RM, D'Agostino EH, Walton WG, Xu Y, Little MS, Biernat KA, et al. An Atlas of β-Glucuronidases in the Human Intestinal Microbiome. Structure. 2017 Jul;25(7):967-977.e5.

62. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? Front Immunol. 2018;9:208.

63. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002 Dec;83(1–5):149–55.

64. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. Nutrients. 2011 Jun;3(6):637–82.

65. María Fosch SE, Trossero ML, Grosso OA, Reyes AP, Cocucci SE, Payalef SN, et al. Vaginal States: Detection of Conversion Processes in Women Using Contraception and Characterization of Vaginal Lactobacillus Species. Infect Disord Drug Targets. 2022;22(4):e260122200531.

66. Le N, Cregger M, Brown V, Loret de Mola J, Bremer P, Nguyen L, et al. Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis. PLoS One. 2021;16(12):e0261362.

67. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat Commun. 2017 Oct 17;8.

68. Endometriosis and infertility. Fertil Steril. 2004 May;81(5):1441–6.

69. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril. 1997 Oct;68(4):585–96.

70. Yang G, Wei J, Liu P, Zhang Q, Tian Y, Hou G, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. Metabolism. 2021 Apr;117:154712.

71. Itoh H, Sashihara T, Hosono A, Kaminogawa S, Uchida M. Lactobacillus gasseri OLL2809 inhibits development of ectopic endometrial cell in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model. Cytotechnology. 2011 Mar;63(2):205–10.

72. Mehdizadeh Sari F, Mirkalantari S, Nikoo S, Sepahvand F, Allahqoli L, Asadi A, et al. Potential of Lactobacillus acidophilus to modulate cytokine production by peripheral blood monocytes in patients with endometriosis. Iran J Microbiol. 2022 Oct;14(5):698–704.

73. Chiantera V, Laganà AS, Basciani S, Nordio M, Bizzarri M. A Critical Perspective on the Supplementation of Akkermansia muciniphila: Benefits and Harms. Life (Basel, Switzerland). 2023 May;13(6).

74. Song X, Wang L, Liu Y, Zhang X, Weng P, Liu L, et al. The gut microbiota-brain axis: Role of the gut microbial metabolites of dietary food in obesity. Food Res Int. 2022 Mar;153:110971.

75. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Ther Adv drug Saf. 2014 Dec;5(6):229–41.

76. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan;3(1):17–24.

77. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Sep;46(5):479–93.

78. Qin R, Tian G, Liu J, Cao L. The gut microbiota and endometriosis: From pathogenesis to diagnosis and treatment. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:1069557.

79. Hu H, Feng Z, Lin H, Cheng J, Lyu J, Zhang Y, et al. Gene function and cell surface protein association analysis based on single-cell multiomics data. Comput Biol Med. 2023 May;157:106733.

80. Guo C, Zhang C. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review. Front Microbiol. 2024;15:1363455.

81. Kaliannan K, Li XY, Wang B, Pan Q, Chen CY, Hao L, et al. Multi-omic analysis in transgenic mice implicates omega-6/omega-3 fatty acid imbalance as a risk factor for chronic disease. Commun Biol. 2019;2:276.

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]

Estrogen-gut microbiota axis and estrobolome in endometriosis: A review study

Niloofar Taghipour [1,2], Mahsa Nikjoo [1,2], Mobina Mohammadi [1,2], Mahsa Aghabozorg [1,2], Elaheh Salmeh [2,3], Erfan Soroush [2,3], Akram Sadat Tabatabaee Bafroee [1], **Seyed Davar Siadat** [3*]

1- Department of Biology, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2- Iranian National Center for Addiction Studies (INCAS), Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3-Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Abstract:

Endometriosis, a common disease in women, ranks second only to all types of cancer. It significantly impacts women's overall health and reproductive health, with statistics indicating that one in every 10 women worldwide battles this condition. Endometriosis has various causes, including retrograde menstruation, immune system disorders, hormonal imbalances, surgical complications, and genetic factors. Traditional treatments for endometriosis have included non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), hormone therapy, and surgery, each with varying success rates and effectiveness. Recently, there has been discussion about the potential role of probiotics and estrobolome in addressing endometriosis through the estrogen-gut microbiota axis. An imbalance in gut microbiota can lead to an increase in beta-glucuronidase, which hinders the binding of estrogen and glucuronic acid, resulting in elevated circulating estrogen levels through enterohepatic circulation. This significantly contributes to the growth of abnormal lesions in endometriosis. Consequently, patients with endometriosis have a higher number of beta-glucuronidase-producing bacteria in their gut microbiota. Furthermore, research indicates that probiotics not only have the potential to inhibit the progression of endometriosis but are also effective in alleviating associated pain.

Key words: Endometriosis, estrogen, microbiota, estrogen-gut microbiota axis

* D.siadat@gmail.com

[Downloaded from amfi.ir on 2025-12-25]