

UDC: 616.34-008.87-085.33.015.8-06:618.14-006.5-039.71

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.257-269](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.257-269)

Received: January 30, 2025

Accepted: April 04, 2025

Взаємний вплив мікробіоти кишечника та лейоміоми матки

Тетяна Шуміліна^{1,2}, Оксана Корчинська¹, Стефанія Андрашчікова³,
Сільвія Жултакова³, Алена Шлоссерова³

¹ ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство Берегівська лікарня імені Бертолона Ліннера

³ Пряшівський університет, м. Пряшів, Словаччина

Corresponding Author:

Tetiana Shumilina

tetyana2001t@gmail.com

Анотація: міома матки є одним із найпоширеніших гінекологічних захворювань серед жінок репродуктивного віку. Дисбактеріоз кишечника також стає все більш вивченим аспектом медицини, оскільки його зв'язок з різноманітними порушеннями здоров'я, включаючи гінекологічні захворювання, набуває все більшого значення. Згідно з останніми дослідженнями, зміни в мікробіоті кишечника можуть мати важливу роль у патогенезі міоми матки. Взаємозв'язок між розвитком міоми та станом мікробіоти кишечника здійснюється через механізми регуляції естрогену, запальні реакції та зміни метаболізму мікроорганізмів. Зокрема, зміни складу кишкової флори, такі як зменшення різноманітності мікробіоти, можуть впливати на рівні естрогенів та сприяти розвитку міоми. Метою цієї роботи є вивчення взаємозв'язку між станом мікробіоти кишечника і розвитком міоми матки, а також можливостей корекції мікробіоти для зниження ризику розвитку цієї патології. Методи і матеріали: використано бібліографічний аналіз наукових джерел, контент-аналіз літератури, порівняльний підхід і синтетичний метод дослідження. Проведено семантичне групування даних щодо впливу кишкового мікробіому на розвиток міоми матки. Результати: виявлено, що основними компонентами мікробіоти кишечника є бактерії типів *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, що складають майже 90% кишкової флори. У жінок із міомою матки спостерігається підвищена частка *Proteobacteria* і *Firmicutes* при одночасному зниженні *Bacteroidetes*. Зміни в складі мікробіоти можуть бути пов'язані з різними чинниками, такими як вік, харчування, застосування антибіотиків та генетичні особливості. Після операції з гістеректомії спостерігається зміна гормональних рівнів, що призводить до зниження рівнів естрадіолу і антимюллерового гормону та підвищення рівня фолікулоstimулюючого гормону. Зниження рівня естрогену призводить до змін у складі мікробіоти кишечника. Також дослідження показують, що використання антибіотиків може негативно впливати на різноманітність мікробіоти і стимулювати розвиток патогенних бактерій, що підвищує ризик розвитку гінекологічних захворювань, включаючи міому матки. Важливою складовою для підтримки здорової кишкової флори є пробіотики, що сприяють збереженню балансу мікробіоти і зміцненню слизового бар'єру кишечника. Пребіотики, у свою чергу, покращують метаболізм глюкози та знижують апетит, що також може впливати на здоров'я жінок, зокрема на зменшення ризику розвитку міоми матки. Висновки: порушення кишкового мікробіому може бути одним із тригерних механізмів розвитку міоми матки через

його вплив на рівень естрогенів і запальні процеси. Корекція мікробіоти через дієту, пробіотичну та пребіотичну терапію може стати перспективним підходом до профілактики та лікування цього захворювання. Це відкриває нові можливості для поліпшення репродуктивного здоров'я жінок і розробки нових терапевтичних стратегій.

Ключові слова: естрадіол, шлунково-кишковий мікробіом, ліпополісахариди, лейоміома, дисбіоз, пробіотики

Вступ

В останні роки міома матки (ММ) стала серйозною проблемою для здоров'я. Міома часто діагностується випадково. Вона відрізняється розміром і розташуванням. Іноді перебігає безсимптомно у пацієнок, незважаючи на наявність великої міоми, у той же час може бути інша пацієнтка з маленькою міомою, яка відчуває значні симптоми, такі як сильна менструальна кровотеча та/або біль у тазу.

Згідно з багатьма світовими статистичними даними, ММ виявляють у 20–80% жінок репродуктивного віку [1]. Крім того, близько 30% з них можуть відчувати серйозні симптоми, такі як сильна менструальна кровотеча та тазовий біль, які впливають на якість їхнього життя [2]. Вартість лікування значно впливає на тягар хвороби. І медикаментозне лікування, і хірургічне лікування, які наразі є доступними терапевтичними варіантами, мають різні побічні ефекти. Медикаментозна терапія може забезпечити лише симптоматичне полегшення. Коли мова йде про хірургічні альтернативи, фертильність молодих жінок і результати вагітності можуть бути погіршені [3]. Якщо за таких обставин ми обираємо міомектомію замість гістеректомії, ймовірність рецидиву міоми є значною. Гістеректомія (абдомінальна, вагінальна та лапароскопічна) є найпоширенішою хірургічною процедурою; однак вона має віддалені ускладнення, такі як дисфункція тазового дна, ризик переломів, тощо [4]. Нові мінімально інвазивні процедури, такі як оперативна гістероскопія, емболізація маткової артерії (ЕМА) і високоінтенсивне сфокусоване ультразвукове дослідження, а також лапароскопічна міомектомія зараз доступні лише в закладах третинної медичної допомоги з новітнім обладнанням [5].

Незважаючи на значний прогрес у дослідженнях патогенезу ММ, залишається незрозумілим, чому в одних жінок міоми ростуть швидко і супроводжуються вираженими симптомами, тоді як в інших вони залишаються невеликими і безсимптомними. Останні дослідження свідчать про те, що одним з потенційних чинників, які можуть впливати на ріст міоми, є кишковий мікробіом [6]. Відомо, що мікрофлора кишечника відіграє важливу роль у регуляції естрогенового обміну, а саме через систему «естроген-мікробіом» (estrobolome), яка контролює рівень циркулюючих естрогенів у крові [7]. Порушення цього балансу може сприяти надмірній проліферації клітин міометрію та розвитку міоматозних вузлів.

Таким чином, вивчення ролі кишкового мікробіому у патогенезі міоми матки є перспективним напрямом, що може сприяти розробці нових терапевтичних стратегій. Розуміння взаємозв'язку між мікрофлорою кишечника та гормональним статусом жінки може відкрити нові можливості для профілактики та лікування міоми матки, що дозволить розширити арсенал сучасних методів лікування та зменшити ризики інвазивних втручань.

Мета

Вивчити роль мікробіоти кишечника у патогенезі міоми матки.

Матеріали та методи

У ході дослідження застосовувалися методи бібліографічного та контент-аналізу наукових джерел, порівняльний підхід, синтез даних і семантичне групування для вивчення впливу кишкового мікробіому на патогенез міоми матки. Особливу увагу приділено масштабним рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам. Матеріали, отримані з офіційних веб-ресурсів, були ретельно проаналізовані, а зібрані дані – зіставлені та структуровані.

Результати

Докази домінування естрогену у пацієнток з ММ.

Позаклітинний матрикс (ПМ), клітини гладкої мускулатури, а також значна кількість фібробластів складають значну частину тканини міоми. ПМ секретується фібробластами, які також забезпечують клітини міоми каркасом для виживання та підтримки харчування [8]. Незважаючи на те, що етіологія все ще неясна, існує багато факторів, які пояснюють причину розвитку міоми. Сімейний анамнез, гормональні зміни, стрес є одними з цих факторів. Деякі експериментальні, епідеміологічні та клінічні дослідження показали, що гормони яєчників, такі як естрадіол і прогестерон, беруть участь у розвитку та патофізіології ММ [9].

Поширеність цього захворювання серед жінок репродуктивного віку, а також його рідкісні випадки до статевого дозрівання й у постменопаузі є найбільш переконливим доказом того, що естроген відіграє роль у ММ. Естрадіол відіграє роль у розвитку міоми, що підтверджується пік захворюваності на початку пременопаузи, коли відзначаються ановуляторні цикли, високий рівень естрогену та зниження рівня прогестерону. За даними Wong та ін., жінки з підвищеним рівнем естрадіолу та тестостерону мають підвищену частоту ММ [10]. Патогенезу ММ сприяє здатність естрогену посилювати експресію генів багатьох факторів росту, колагенів і рецепторів естрогену та прогестерону (ER, PR). Кількість ERs та PRs у цитоплазмі міоми була значно вищою, ніж у нормальному міометрії, і їх афінність до естрогену також була вищою [11]. Циркулюючі естрогени, що утворюються в результаті стероїдогенезу яєчників, викликають реакцію тканин міоми. Гіперестрогенному стану сприяє також експресія гена ароматази в тканині ММ, що призводить до конверсії андрогенів у естрогени локально [11]. Два ядерних рецептори естрогену (ER), ER- α і ER- β , які присутні як у міометрії, так і в міомі, координують дії естрогену. На додаток до цих гіпотез, дослідження показали, що ER-поліморфізм підвищує сприйнятливість до міоми. Хоча яєчниковий стероїдоге-

нез є основним джерелом естрогену в крові, ферменти ароматази локально перетворюють андрогени в естрогени, що збільшує кількість естрогену в циркуляції. Порівнюючи фіброми зі здоровим міометрієм, було виявлено, що рівень естрогену підвищився разом з рівнями ароматази та 17-гідроксистероїддегідрогенази типу 1. Прогестерон відіграє важливу роль у патофізіології ММ на додаток до естрогену та ферментів ароматази. Клітини лейоміоми потребують прогестерону для розвитку та розмноження. У той же час естрадіол збільшує доступність рецепторів прогестерону, підвищуючи чутливість тканин до прогестерону.

Мікробіота кишечника

Колективні геноми мікробіоти, які населяють організм людини, включаючи віруси, бактерії, еукаріоти, найпростіші та археї, складають мікробіом людини. У складі кишкового мікробіому переважають п'ять основних типів бактерій: тип Firmicutes (Clostridium, Lactobacillus, Eubacterium, Ruminococcus, Butyrivibrio, Anaerostipes, Roseburia, Faecalibacterium тощо; грампозитивні види), тип Bacteroidetes (Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella тощо; грамнегативні види), тип Actinobacteria (Bifidobacterium; грампозитивні види), тип Proteobacteria (Escherichia, Klebsiella, Enterobacter; грамнегативні види) і тип Verrucomicrobia (Akkermansia та ін.; грамнегативні види) [12]. Основну частину кишкового мікробіому становлять Firmicutes та Bacteroidetes, які разом охоплюють близько 90%. Інші типи, такі як Actinobacteria та Proteobacteria, складають приблизно 10%, а Verrucomicrobia є найменш поширеним [13].

Складні зв'язки між кишковою мікробіотою та здоров'ям людини, особливо щодо імунних реакцій і метаболізму, були широко досліджені [14]. З іншого боку, зміни у взаємодії мікробів впливають на місцеву імунну систему хазяїна та функціонування кишкового бар'єру. Зміни, що порушують кишковий гомеостаз, призвели до виникнення різноманітних захворювань людини, таких як злоякісні пухлини, хронічні інфекційні захворювання, шлунково-кишкові розлади, порушення обміну речовин [15].

Фактори, що впливають на склад мікробіоти

Вік. У перші кілька років життя мікробіом найбільш колонізований [16]. Під час і одразу після пологів новонароджені піддаються впливу мікроорганізмів матері та навколишнього середовища, які ініціюють розвиток мікробіома кишечника [17]. Хоча склад і функціональність здорового мікробіому кишечника дорослої людини часто незмінюються протягом життя (зазвичай >65 років), старіння має істотний вплив на ці фактори. Значний дисбаланс в основних типах, таких як анаеробні Firmicutes і Bacteroidetes, а також широкий спектр факультативних організмів розвивається в кишковій мікробіоті з віком, погіршуючи імунні відповіді. У дослідженні Zhao et al. [18] різноманітність кишкової мікробіоти на рівні генів, видів і родів було значно знижено у жінок у постменопаузі порівняно з жінками в пременопаузі. Співвідношення Firmicutes до Bacteroidetes було змінено у жінок у постменопаузі.

Генетика. На кількість певних бактерій у кишковій мікробіоті впливає генетичний склад людини. Згідно з дослідженням, кишкова мікробіота монозиготних близнюків більш схожа, ніж мікробіота дизиготних близнюків, а спільноти мікробіот членів сім'ї більш схожі, ніж у людей, які не є родичами.

Дієта. Зміни в раціоні підвищують доступність певних поживних речовин, впливаючи на те, які бактерії домінують, і сприяючи динамічному характеру мікробіому. Наприклад, види Prevotella пов'язані з рослинними дієтами, а види Bacteroides, як правило, переважають у шлунково-кишковому тракті людей, які споживають тваринний білок. Помітна висока кількість Bifidobacterium, роду, який, як відомо, виробляє значну кількість ферментів, що метаболізують крохмаль, виявляється в ентеротипах азіатських культур, які споживають значну кількість продуктів, багатих крохмалем, таких як рис. Всебічні дослідження показали, що західна дієта, яка багата насиченими жирами, але бідна ненасиченими жирами, позитивно пов'язана з анаеробними бактеріями та певними видами, такими як Bacteroides і Bilophila [19].

Антибіотики. Застосування антибіотиків зменшує мікробну різноманітність кишечника, що призводить до метаболічних змін, більшої сприйнятливості до колонізації та розвитку резистентності бактерій до антибіотиків.

Дисбактеріоз кишечника

Дисбаланс кишкової мікробіоти, що називається кишковим дисбактеріозом, може бути наслідком переміщення бактерій товстої кишки, збільшення бактерій тонкої кишки, зміни відносного співвідношення корисних мікробів до патогенних або будь-якої комбінації цих факторів [20]. З'являється все більше доказів зв'язку кишкового мікробного дисбактеріозу з етіологією численних розладів, включаючи синдром подразненого кишечника (СРК), хворобу Крона, ожиріння тощо. Представник типу Proteobacteria, Helicobacter pylori (H. pylori) є грамнегативною бактерією, яка може жити в шлунку. Найбільш поширеними шляхами передачі є орально-оральний, фекально-оральний, а також екологічне та харчове забруднення. Проте кілька досліджень показали, що ці бактерії можуть передаватися через статевий контакт. Інфекція H. pylori вражає понад п'ятдесят відсотків населення світу, а порушення кишкового гомеостазу також було пов'язане з рядом метаболічних і гастроінтестинальних захворювань. Згідно з останніми дослідженнями, інфекція H. pylori впливає на комменсальні види бактерій у слизовій оболонці шлунка, а також на мікробіом кишечника людини. Показано, що протеобактерії, особливо епсилон-протеобактерії, спірохети та ацидобактерії, переважають у мікробіоті H. pylori позитивних людей, тоді як Actinobacteria, Bacteroidetes та Firmicutes менш поширені [21].

Набирає популярності концепція зв'язку між дисбіозом кишечника та поширеними репродуктивними розладами, такими як ендометріоз, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), безпліддя, та/або порушення функціонування яєчників, які можуть бути спричинені дисбалансом гормонів та імунною дисрегуляцією через зміни кишкової мікробіоти. (табл. 1).

Табл. 1. Дослідження щодо впливу дисбактеріозу кишечника на гінекологічні захворювання

Автор	Гіпотезу перевірено	Методи	Результати
Яньцзе Го, 2016 [21]	«Роль кишкової мікробіоти в етіології та лікуванні СПКЯ на моделі щурів, індукованих летрозолом»	Зміни в естральному циклі, рівнях гормонів, морфології яєчників і мікробіомі кишечника у 18 щурів із СПКЯ та 18 нормальних контрольних щурів.	Аномальні естральні цикли з підвищеним синтезом андрогенів у щурів із СПКЯ. <i>Prevotella</i> був вищий, а <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> і <i>Clostridium</i> були нижчими в групі СПКЯ, ніж у контрольній групі, але не було статистично значущих відмінностей для <i>Bifidobacterium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> або <i>Bacteroides</i> .
Жуй Лю, 2017 [22]	«Дисбактеріоз кишечника асоціюється з клінічними параметрами у пацієнтів із СПКЯ»	Антропометричні та метаболічні вимірювання та секвенування кишкової мікробіоти серед 33 пацієнтів із СПКЯ та 15 контрольних (як із ожирінням, так і без ожиріння)	Мікробіота кишечника пацієнтів із СПКЯ (як із ожирінням, так і без ожиріння) має аналогічний склад дисбактеріозу, що й при ожирінні. Види <i>Clostridial</i> були зменшені, але <i>Bacteroides spp.</i> були збільшені як у когортах СПКЯ, так і в когортах із ожирінням.
Агнес Свенссон, 2021 [23]	«Потенційний зв'язок між ендометріозом і кишковою мікробіотою»	Секвенування 16s рРНК серед 66 пацієнтів з ендометріозом і 198 осіб контрольної групи	Значно вищі альфа- та бета-різноманітності мікробіоти були присутні в контрольній групі, ніж у пацієнтів. Між пацієнтами та контрольною групою спостерігалися значні відмінності в чисельності 12 бактерій з класів <i>Bacilli</i> , <i>Bacteroidia</i> , <i>Clostridia</i> , <i>Coriobacteria</i> та <i>Gammaproteobacter</i> .
Люцзін Хуан, 2021 [24]	«Кореляція між кишковою мікробіотою пацієнок з ендометріозом, цервікальним слизом і мікробіомом перитонеальної рідини»	Мікробіом 21 пацієнтки з ендометріозом і 20 контрольних секвенували за допомогою 16s рРНК з калу, цервікального слизу та перитонеальної рідини.	Пацієнти з ендометріозом мають різні мікробні спільноти, особливо в калі та перитонеальній рідині. Десять таксонів, включаючи <i>Clostridium</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcus</i> і <i>Ruminococcaceae</i> , значно зменшилися у фекальній мікробіоті пацієнтів порівняно з контрольною групою, тоді як два таксони, включаючи <i>Eggerthella lenta</i> та <i>Eubacterium dolichum</i> , були значно збагачені.

Зміни кишкового мікробіому у жінок з ММ.

Згідно з останніми дослідженнями Мао та ін. [25], жінки з ММ показали зменшення мікробного розмаїття кишківника, ніж контрольна група. Вони виявили, що різні типи бактерій, включаючи Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria та Verrucomicrobia, зазнали значних змін у пацієнтів з міомою. Ці результати вказують на можливий зв'язок між дисбактеріозом кишечника та потенційним розвитком ММ. У дослідженні типу «випадок-контроль» досліджували вплив трансабдомінальної гістеректомії на кишкову флору та варіації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу (E2) і антимюллерова гормону (АМГ) у пацієнтів з ММ [25]. Дослідження показало, що трансабдомінальна гістеректомія змінила функцію яєчників, що призвело до зниження E2 і АМГ і підвищення рівня ФСГ. Зниження рівня естрогену спричинило зміни у складі кишкового мікробіому, що проявилось збільшенням кількості Proteobacteria та Firmicutes при одночасному зменшенні Bacteroidetes [26].

У цій взаємодії можуть бути активні численні механізми (рис. 1). Незбалансоване харчування та статеві гормони визнані двома основними факторами ризику ММ. Шкідливі харчові звички можуть призвести до дисбактеріозу в кишечнику. Мікробіота кишечника також може впливати на рівень статевих гормонів в результаті взаємодії з імунною системою, хронічного запалення та його метаболітів [27].

Дисбактеріоз кишечника призводить до зміненого мікробіому, що запускає наступні механізми:

- перешкоджає функціонуванню естроболома та призводить до гіперестрогенного стану, що призводить до міоми матки,
- змінює рівні кишкових метаболітів, таких як коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA), що викликає порушення імунної регуляції і викликає запалення, а також призводить до гіперестрогенного стану,
- перешкоджає проникності кишечника, що призводить до негерметичної кишки та ендотоксемії, що може порушити регуляцію імунної функції



Рис. 1. Механізми, які зв'язують дисбактеріоз кишечника та розвиток міоми матки.

Естроболоми та ендоболоми

Естроболом – група бактерій, яка включає численні види, включаючи *Eubacterium lentum*, *Bacteroides* sp., *Bifidobacterium* sp., *Streptococcus* sp., тощо, які можуть модифікувати та метаболізувати естроген, складають мікробіом кишечника людини.

Ендоболом – це сукупність генів і шляхів мікробіоти кишечника, які беруть участь у метаболізмі стероїдних гормонів і хімічних речовин, що порушують роботу ендокринної системи (EDC) [28].

Після печінкової глюкуронізації з жовчю в кишковий тракт виділяється багато метаболітів, стероїдних гормонів і ксенобіотиків. Кишкові бактеріальні β -глюкуронідази допомагають елімінувати глюкуронову кислоту з кон'югованих субстратів (декон'югація) і стимулюють реабсорбцію відповідних агліконів у кишково-печінкову циркуляцію. Єдиний біологічно активний естроген є вільною, незв'язаною формою. Більшість кон'югованого естрогену зв'язується глікопротеїном, що виробляється печінкою, який називається глобуліном, що зв'язує статеві гормони (SHBG).

Кишкові бактерії здатні впливати на активність генів, залучених у процес метаболізму естрогену. Кишкова паличка, види *Bacteroides* і *Clostridium perfringens* є прикладами видів бактерій, знайдених в естроболомі, які мають фермент β -глюкуронідазу (GUS), який розщеплює кон'юговані естрогени, розщеплюючи глюкуронову кислоту та вивільняючи естрогени, які потім повторно всмоктуються в кровотік і багаторазово циркулюють через кишково-печінкову систему [29].

Варіації мікробного різноманіття кишечника пов'язані з варіаціями метаболізму та рівня естрогену. За даними Гедерта та його колег, нещодавно діагностовані пацієнтки з раком молочної залози в постменопаузі мали менш різноманітний мікробіом. Однак пацієнти також повідомили про вищі рівні естрогену в сечі, ніж у контрольної групи, що не було пов'язано з різноманітністю мікробіоти [30].

Порушення імунної регуляції та запалення, викликані кишковим дисбактеріозом

Постійні зв'язки між кишковою мікробіотою, вродженою та адаптивною імунною системою господаря мають важливе значення для підтримки кишкового гомеостазу та запобігання запаленню. Численні види кишкових мікробів розщеплюють білки та складні вуглеводи з утворенням широкого спектру метаболітів, які беруть участь у взаємодії між імунними клітинами та кишковим епітелієм. Крім того, ці метаболіти мають протизапальні та імуномодулюючі властивості, виробляють вітаміни, пригнічують і активують певні відповіді імунної системи, а також підтримують цілісність стінки кишечника, підтримуючи епітелій кишечника. Окремі функції, згадані вище, можуть порушуватися в дисбіотичному стані, що потім може сприяти виникненню запальних та аутоімунних захворювань [31].

Було припущено, що на розвиток ММ впливає постійно активна запальна імунна система. Було виявлено численні зв'язки між підвищеною поширеністю поліморфізму гена медіатора запалення ММ, включаючи інтерлейкін (IL)-1, IL-4, фактор некрозу пухлин (TNF), IL-6, IL-10. Нещодавнє дослідження в китайській популяції виявило, що порівняно зі здоровими пацієнтами з контрольної групи пацієнти з ММ мали значно вищі рівні циркулюючих CD4+CD8+ Т-клітин, регуляторних Т-клітин (CD4+) і Т-хелперних клітин (Tfh) і нижчі рівні природних кілерів (NK) і дельта-гамма Т-клітин (CD4, CD8).

Метаболізм коротколанцюгових жирних кислот (SCFA)

Найбільш поширеними SCFA є ацетат (C2), пропіонат (C3) і бутират (C4), які є карбоновими кислотами з аліфатичними хвостами з 1-6 атомів вуглецю, що утворюються в результаті анаеробної ферментації харчових волокон (DF) в товстій кишці [33]. Грампозитивні Firmicutes і грамнегативні Bacteroidetes є двома типами, які найчастіше зустрічаються в кишечнику. Бактероїди здебільшого утворюють бутират і ацетат. Хоча бутират також може виникати в результаті метаболізму органічних кислот і амінокислот, гліколіз є основним джерелом синтезу бутирату та пропіонату в кишечнику. Ацетат, який міститься в кишечнику людини, також виробляється з

ацетил-КоА, який утворюється шляхом гліколізу, і він може бути перетворений у бутират за допомогою ферменту бутирил-КоА: ацетил-КоА трансферази. Ці SCFAs можуть виводитися з фекаліями або можуть повторно всмоктуватися в кишечнику. Реабсорбована SCFA може брати участь у ряді фізіологічних функцій. Бутират служить основним джерелом енергії для колоноцитів, допомагає підтримувати кишковий бар'єр і запобігає надходженню потужних запальних сигналів. SCFA у слизовій оболонці кишечника індукуює внутрішньоклітинні або позаклітинні процеси, які позитивно впливають на імунні клітини та епітеліальні клітини кишечника. SCFA може пасивно дифундувати через клітинну мембрану. Крім того, SCFAs впливають на периферичні імунологічні відповіді, індукуючи диференціювання Т-регуляторних клітин. Останні дослідження визначили фекальні SCFA як корисний, надійний і неінвазивний біомаркер для розладів, пов'язаних з кишковою мікробіотою, таких як запальне захворювання кишечника. Порушення синтезу жирних кислот запобігає вивільненню гормону росту і статевих гормонів, крім перетворення статевих гормонів. Згідно з Docanto et al. йде порушення перетворення андрогену в естроген. Порушена (дисбактеріоз) і нездорова флора кишечника може вплинути на концентрацію SCFAs.

Кишкова проникність і метаболізм ліпополісахаридів

Численні гастроінтестинальні та екстрагастроінтестинальні захворювання були пов'язані з підвищеною кишковою проникністю. Початкова лінія захисту клітинного обхідного шляху, щільні з'єднання слизової оболонки кишечника знаходяться у верхній частині та на краю клітинних мембран слизової оболонки та регулюють отвори міжклітинних шляхів. Міжклітинні щільні з'єднання можуть втратити свою форму та функцію в патологічних умовах, таких як окислювальний стрес або запальне пошкодження. Відповідно до досліджень, підвищується проникність кишечника, а щільні з'єднання розпадаються в результаті дії запальних цитокінів TNF- α та INF- γ .

Бактеріальні ендотоксини, також звані ліпополісахаридами (ЛПС), є особливою частиною клітинної стінки грамнегативних бактерій. Кишечник людини містить грамнегативні бактерії під назвою Bacteroides і Escherichia. ЛПС можуть приєднуватися до Toll-подібного рецептора 4 (TLR4) імунних клітин після потрапляння в кров, передаючи LPS-зв'язуючий білок (LBP), CD14 і фактор диференціювання кісткового мозку (MD-2). Це може сприяти експресії TNF- α , IL-6 та інших молекул, які можуть індукувати запалення. За нормальних умов ЛПС не можуть проникнути в епітелій кишечника і не сприяють втраті епітеліальних клітин кишечника на цих фізіологічно значущих рівнях, але вони впливають на контроль білків щільного з'єднання. Кишечник з дисбіозом змінює кишкову проникність, а дефектні білки щільного з'єднання дозволяють ЛПС проникати в кров. Ця ендотоксемія може спричинити численні метаболічні та запальні розлади [34].

Зміни способу життя для лікування ММ та здорового кишечника

Дієтичні звички та харчові продукти можуть впливати на ймовірність розвитку ММ у людини, а також на здоров'я кишечника. Дійсно, деякі порушення, пов'язані з гормонами, можуть посилюватися забрудненнями, що є в харчових продуктах, зокрема, у фруктах, овочах та рибі. Вживання фруктів і овочів має профілактичний вплив на етіологію міоми у жінок у пременопаузі. Відповідно до китайського дослідження типу випадок-контроль, зразки сечі та крові пацієнтів із міомою мали вищі концентрації фенольних естрогенів (бісфенолу, нонілфенолу та октилфенолу), ніж у контрольній групі [35]. Дослідження Endometriosis (ENDO): Natural history, diagnosis, and outcomes показало взаємозв'язок між діагностикою ММ і підвищеними рівнями кадмію та свинцю в крові, а також рівнями кобальту в сечі, додатково демонструючи роль цих мікроелементів у зростанні міоми [36]. Високі рівні цих елементів в організмі можуть бути наслідком як зовнішніх факторів, так і токсичних рівнів в їжі, що впливає на загальний стан здоров'я та може бути пов'язано з певними захворюваннями, включаючи міому матки.

Дієта є важливим модифікованим елементом, який може змінити кишкову флору, хоча ці зміни тимчасові. Забруднювачі харчових продуктів і недостатнє споживання фруктів, овочів і вітаміну D є одними з цих факторів [35].

Вітамін D є життєво важливою поживною речовиною, яка має вирішальне значення для здоров'я людини. Три суттєві дослідження показали, що рівні вітаміну D у сироватках пацієнтів з міомою значно нижчі. Останні дослідження вказують на те, що зміни в рівні або експозиції вітаміну D можуть впливати на склад мікробіоти кишечника [37]. Згідно з дослідженням Parul Sing et al. [37], лікування вітаміном D значно збільшило мікробіоту кишечника у здорових жінок з дефіцитом вітаміну D. Цей зсув був особливо помітним, оскільки співвідношення Bacteroidetes до Firmicutes збільшувалося. Здорові люди з вищим зареєстрованим споживанням вітаміну D мали нижчі рівні Haemophilus (тип: Proteobacteria), Veillonella (тип: Firmicutes) і Prevotella в калі.

Згідно з дослідженням на тваринних моделях, західна дієта має шкідливий вплив на рівні SCFA. Споживання достатньої кількості ферментованих харчових волокон, або SCFA, виявляється клінічно корисним для збереження здорової мікробної флори. Як дієта, так і бактеріальне середовище можуть впливати на активність β -глюкуронідази в кишечнику. Показано, що дієти з високим вмістом жиру або білка підвищують активність β -глюкуронідази у здорових дорослих, хоча споживання клітковини призводить до зниження активності [38].

Встановлено, що жінки, які регулярно займаються спортом і мають низький ІМТ, мають менший шанс розвитку міоми. У дослідженні He та ін., ризик міоми був нижчим у жінок із помірною професійною інтенсивністю. Люди з ожирінням мають більший вихідний рівень співвідношення Firmicutes до Bacteroidetes, а зменшення споживання калорій призводить до нижчого співвідношення Firmicutes до Bacteroidetes [39].

Хронічний стрес корелює з міомою. Хоча між високим рівнем стресу та міомою у темно-

шкірих жінок був помірний зв'язок, білі жінки з низьким або помірним рівнем стресу мали більшу поширеність ММ, ніж ті, у кого стресу не було. Це також може впливати на моторику товстої кишки та змінювати різноманіття кишкового мікробіому та його функції шляхом зменшення кількості комменсальних видів Lactobacillus. Посилення запалення, яке зазвичай виникає під час стресу та депресії, сприяє росту шкідливих бактерій, що сприяє дисбактеріозу та негерметичному кишечнику [40].

Пробіотики та пребіотики для здоров'я кишечника

Пробіотики являють собою корисні активні бактерії, які колонізують кишечник людини та змінюють її флору в певних ділянках. Недавнє дослідження показало, що пробіотики відіграють ключову роль у підтримці здорової кишкової мікробіоти, сприяючи зміцненню захисного бар'єра слизової оболонки кишечника та посиленню імунної відповіді. Вони запобігають розмноженню патогенних мікроорганізмів [41]. Пробіотики виконують позитивну роль в організмі людини і мають особливий регуляторний вплив на мікроекологію кишечника. Коли пробіотики вводили тваринам із ожирінням, було виявлено, що кількість Firmicutes у кишкковій флорі зменшилася, а Actinobacteria — збільшилася. Дисбактеріоз кишкової флори у мишей можна лікувати пробіотиками для зменшення запальних реакцій. Позитивно впливаючи на різні метаболічні шляхи, було показано, що пробіотики мають потенційний вплив на метаболічні розлади.

Незасвоювані олігосахариди, відомі як пребіотики, описуються як «селективно ферментовані речовини, які створюють специфічні зміни як у складі, так і/або в активності гастро-інтестинальної мікробіоти, що приносить користь здоров'ю господаря». Дослідження показали, що пребіотики сприяють активнішій мікробній ферментації, зменшують відчуття голоду та уповільнюють засвоєння глюкози після прийому їжі.

Висновки

Останні дані висвітлюють зв'язок між дисбактеріозом кишечника, міомою матки та іншими гінекологічними захворюваннями зі

схожою патофізіологією. Наше дослідження показало, що взаємозв'язок між естрогеном і дисбактеріозом кишкової мікробіоти може виступати тригерним фактором у розвитку міоми матки. Також було проаналізовано ефективність пробіотичної та пребіотичної терапії, що впливає на стан кишкової флори.

Перспективи подальших досліджень.

Проведення додаткових досліджень у цій представленій області має інтригуючу перспективу визначення нових цілей для лікування та профілактики міоми матки.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Конфлікт інтересів

Відсутній конфлікт інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-7265-4829](https://orcid.org/0000-0001-7265-4829) (A, F) Oksana

Korchynska

[0000-0001-9423-5553](https://orcid.org/0000-0001-9423-5553) (D) Tetiana Shumilina

[0000-0001-7960-6168](https://orcid.org/0000-0001-7960-6168) (C) Andrascikova

Stefania

[0000-0003-0964-5748](https://orcid.org/0000-0003-0964-5748) (E) Zultakova Sylvia

[0000-0002-1747-1429](https://orcid.org/0000-0002-1747-1429) (B) Schlosserova

Alena

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

1. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149(1):3–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
2. Lancaster D, Kopp Kallner H, Hale G, Wood B, Ashcroft L, Driscoll H. Development of a brief menstrual quality of life measure for women with heavy menstrual bleeding. BMC Womens Health. 2023;23(1):105. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02235-0>
3. Vafaei S, Ciebia M, Omran MM, Ghasroldasht MM, Yang Q, Leake T, et al. Evidence-Based Approach for Secondary Prevention of Uterine Fibroids (The ESCAPE Approach). Int J Mol Sci. 2023;24(21):15972. <https://doi.org/10.3390/ijms242115972>
4. Yuk JS, Yoon SH. Relationship between myomectomy and risk of osteoporosis or fracture: A population-based cohort study. PLoS One. 2023;18(11):e0294405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294405>
5. Ciebia M, Łoziński T. The role of magnetic resonance-guided focused ultrasound in fertility-sparing treatment of uterine fibroids-current perspectives. Ecancermedicinescience. 2020;14:1034. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1034>
6. Vafaei S, Alkhraiti S, Yang Q, Ali M, Al-Hendy A. Empowering Strategies for Lifestyle Interventions, Diet Modifications, and Environmental Practices for Uterine Fibroid Prevention; Unveiling the LIFE UP Awareness. Nutrients. 2024;16(6):807. <https://doi.org/10.3390/nu16060807>
7. El Sabeh M, Borahay MA. The Future of Uterine Fibroid Management: a More Preventive and Personalized Paradigm. Reprod Sci. 2021;28(11):3285–8. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00618-y>
8. Dye CK, Wu H, VanNoy B, Calluori S, Marfori CQ, Baccarelli AA, et al. Psychosocial Stress and MicroRNA Expression Profiles in Myometrial Tissue of Women Undergoing Surgical Treatment for Uterine Fibroids. Reprod Sci. 2024. <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01482-2>
9. Bhat AS, Singh NA, Rymbai E, Birendra S, Jayaram S, Selvaraj D. Importance of Fibrosis in the Pathogenesis of Uterine Leiomyoma and the Promising Anti-fibrotic Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 and Fibroblast Activation Protein Inhibitors in the Treatment of Uterine Leiomyoma. Reprod Sci. 2023;30(5):1383–98. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01064-0>
10. Wong JY, Gold EB, Johnson WO, Lee JS. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(1):123–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2935>
11. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, Adam S, Kilic GS, Al-Hendy A. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. Reprod Sci. 2017;24(9):1235–44. <https://doi.org/10.1177/1933719116678686>
12. Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A New Approach to Polycystic Ovary Syndrome: The Gut Microbiota. J Am Coll Nutr. 2020;39(4):371–82. <https://doi.org/10.1080/07315724.2019.1657515>

13. Sędzikowska A, Szablewski L. Human Gut Microbiota in Health and Selected Cancers. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13440. <https://doi.org/10.3390/ijms222413440>
14. Behary J, Amorim N, Jiang XT, Raposo A, Gong L, McGovern E, et al. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma. *Nat Commun.* 2021;12(1):187. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20422-7>
15. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med.* 2019;216(1):20–40. <https://doi.org/10.1084/jem.20180448>
16. Mouries J, Brescia P, Silvestri A, Spadoni I, Sorribas M, Wiest R, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *J Hepatol.* 2019;71(6):1216–22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.005>
17. Vemuri R, Gundamaraju R, Shastri MD, Shukla SD, Kalpurath K, Ball M, et al. Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective. *Biomed Res Int.* 2018;2018:4178607. <https://doi.org/10.1155/2018/4178607>
18. Zhao H, Chen J, Li X, Sun Q, Qin P, Wang Q. Compositional and functional features of the female premenopausal and postmenopausal gut microbiota. *FEBS Lett.* 2019;593(18):2655–64. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13527>
19. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients.* 2019;11(7):1613. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>
20. Xu R, Tan C, He Y, Wu Q, Wang H, Yin J. Dysbiosis of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Encephalitis: A Chinese Pilot Study. *Front Immunol.* 2020;11:1994. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01994>
21. Pellicano R, Ianiro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2020;25 Suppl 1:e12741. <https://doi.org/10.1111/hel.12741>
22. Liu R, Zhang C, Shi Y, Zhang F, Li L, Wang X, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol.* 2017;8:324. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00324>
23. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, Orho-Melander M, Ohlsson B. Associations between endometriosis and gut microbiota. *Reprod Sci.* 2021;28(8):2367–77. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00506-5>
24. Huang L, Liu B, Liu Z, Feng W, Liu M, Wang Y, et al. Gut microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:788836. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.788836>
25. Mao X, Peng X, Pan Q, Zhao X, Yu Z, Xu D. Uterine fibroid patients reveal alterations in the gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:863594. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.863594>
26. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive review of uterine fibroids: developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678–719. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab039>
27. He S, Li H, Yu Z, Zhang F, Liang S, Liu H, et al. The gut microbiome and sex hormone-related diseases. *Front Microbiol.* 2021;12:711137. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.711137>
28. Aguilera M, Gálvez-Ontiveros Y, Rivas A. Endobolome, a new concept for determining the influence of microbiota disrupting chemicals (MDC) in relation to specific endocrine pathogenesis. *Front Microbiol.* 2020;11:578007. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.578007>
29. Sui Y, Wu J, Chen J. The role of gut microbial β -glucuronidase in estrogen reactivation and breast cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:631552. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.631552>
30. Goedert JJ, Hua X, Bielecka A, Okayasu I, Milne GL, Jones GS, et al. Postmenopausal breast cancer and oestrogen associations with the IgA-coated and IgA-noncoated faecal microbiota. *Br J Cancer.* 2018;118(4):471–9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.435>
31. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: an overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):7618. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
32. Liu P, Wang Y, Yang G, Zhang Q, Meng L, Xin Y, et al. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis. *Pharmacol Res.* 2021;165:105420. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105420>
33. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short-chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
34. Kunasegaran T, Balasubramaniam VRMT, Thirunavuk Arasoo VJ, Palanisamy UD, Tan YK, Ramadas A. Diet, lifestyle and gut microbiota composition among Malaysian women with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2024;14(1):6891. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57627-5>
35. Tinelli A, Vinciguerra M, Malvasi A, Andjić M, Babović I, Sparić R. Uterine fibroids and diet. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):1066. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031066>

36. Elmassry MM, Kim S, Busby B. Predicting drug-metagenome interactions: variation in the microbial β -glucuronidase level in the human gut metagenomes. PLoS One. 2021;16(1):e0244876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244876>
37. Singh P, Rawat A, Alwakeel M, Sharif E, Al Khodor S. The potential role of vitamin D supplementation as a gut microbiota modifier in healthy individuals. Sci Rep. 2020;10(1):21641. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77806-4>
38. Carretta MD, Quiroga J, López R, Hidalgo MA, Burgos RA. Participation of short-chain fatty acids and their receptors in gut inflammation and colon cancer. Front Physiol. 2021;12:662739. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.662739>
39. Vafaei S, Alkhrait S, Yang Q, Ali M, Al-Hendy A. Empowering strategies for lifestyle interventions, diet modifications, and environmental practices for uterine fibroid prevention; unveiling the LIFE UP awareness. Nutrients. 2024;16(6):807. <https://doi.org/10.3390/nu16060807>
40. Slack J, Noh HI, Ledbetter L, Albrecht TA. The association between the gut microbiome and fatigue in individuals living with cancer: a systematic review. Support Care Cancer. 2024;32(4):267. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08468-5>
41. Wang X, Zhang P, Zhang X. Probiotics regulate gut microbiota: an effective method to improve immunity. Molecules. 2021;26(19):6076. <https://doi.org/10.3390/molecules26196076>

The mutual influence of gut microbiota and uterine leiomyoma

Tetiana Shumilina^{1,2}, Oksana Korchynska¹, Stefania Andrascikova³, Sylvia Zultakova³, Alena Schlosserova³

¹ Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

² Municipal Non-Profit Enterprise Beregovo Hospital named after Bertolon Linner

³ Preshov University, Preshov, Slovakia

Corresponding Author:

Tetiana Shumilina

tetyana2001t@gmail.com

Abstract: uterine fibroids are one of the most common gynecological diseases among women of reproductive age. Intestinal dysbiosis is also becoming an increasingly studied aspect of medicine due to its connection with various health disorders, including gynecological diseases, gaining more significance. According to recent studies, changes in the gut microbiota may play an important role in the pathogenesis of uterine fibroids. The relationship between the development of fibroids and the state of the gut microbiota is mediated through mechanisms such as estrogen regulation, inflammatory responses, and changes in the metabolism of microorganisms. In particular, alterations in the composition of the gut flora, such as a decrease in microbiota diversity, can affect estrogen levels and contribute to the development of fibroids. The aim of this study is to investigate the relationship between the state of the gut microbiota and the development of uterine fibroids, as well as the potential for correcting the microbiota to reduce the risk of this pathology. Methods and materials: A bibliographic analysis of scientific sources, content analysis of literature, a comparative approach, and a synthetic research method were used. Semantic grouping of data on the impact of the gut microbiome on the development of uterine fibroids was performed. Results: It was found that the main components of the gut microbiota are bacteria of the Firmicutes and Bacteroidetes types, which constitute almost 90% of the gut flora. In women with uterine fibroids, there is an increased proportion of Proteobacteria and Firmicutes, with a simultaneous decrease in Bacteroidetes. Changes in the microbiota composition can be associated with various factors such as age, diet, antibiotic use, and genetic traits. After a hysterectomy, hormonal changes occur, leading to a decrease in estradiol and anti-Müllerian hormone levels, as well as an increase in follicle-stimulating hormone levels.

The reduction in estrogen levels leads to changes in the composition of the gut microbiota. Studies also show that the use of antibiotics can negatively affect microbiota diversity and stimulate the growth of pathogenic bacteria, which increases the risk of gynecological diseases, including uterine fibroids. An important component for maintaining healthy gut flora is probiotics, which help preserve the microbiota balance and strengthen the intestinal mucosal barrier. Prebiotics, in turn, improve glucose metabolism and reduce appetite, which may also influence women's health, particularly in reducing the risk of uterine fibroids. Conclusions: Disturbances in the gut microbiome may be one of the triggering mechanisms in the development of uterine fibroids through its impact on estrogen levels and inflammatory processes. Correcting the microbiota through diet, probiotic, and prebiotic therapy could be a promising approach for the prevention and treatment of this disease. This opens new opportunities for improving women's reproductive health and developing new therapeutic strategies.

Key words: [estradiol](#); [gastrointestinal microbiome](#); [lipopolysaccharides](#); [leiomyoma](#); [dysbiosis](#); [probiotics](#).



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).