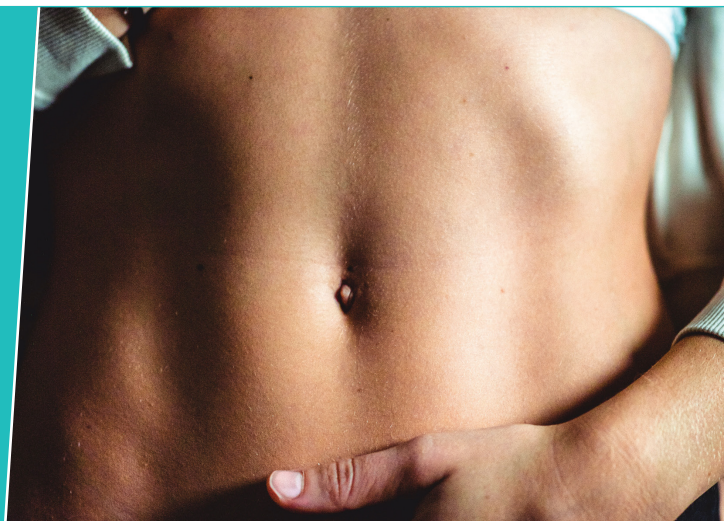




Эндометриоз и микробиота кишечника



Введение

Открытие роли «микробиома» в формировании физиологических, психологических и репродуктивных фенотипов организма стало одним из значимых достижений последних лет. Резидентные микроорганизмы и их объединенный генофонд многократно расширяет функции организма, микробиом признается «расширенным геномом человека» [1]. Большинство микробов находятся в желудочно-кишечном тракте и играют роль в практически во всех биологических процессах, происходящих в организме. На микробиоту кишечника влияют факторы, связанные с хозяином и окружающей средой, включая, помимо прочего, диету, иммунный статус, воздействие токсинов и антибиотиков.

Важность баланса между организмом-хозяином и микроорганизмами получили широкое развитие в метаболических, иммунологических и нейрональных процессах. Связь кишечного микробиома и репродуктивного здоровья находится на этапе изучения.

Большинство патологий органов репродуктивной системы являются гормонозависимыми. Изучается роль микробиоты в патогенезе эндометриоза, синдрома поликистозных яичников, осложнениях беременности, бесплодии и онкологических заболеваний. Коррекция нарушенной микробиоты кишечника рассматривается как альтернативная стратегия профилактики и лечения.

Эндометриоз является одним из наиболее часто встречающихся патологических состояний среди женщин репродуктивного возраста и поражает порядка 200 миллионов женщин во всем мире [2]. Эндометриозом страдают 5 из 10 женщин с тазовой болью или бесплодием [3].

Неизвестна причинно-следственная связь между микробиомом и развитием эндометриоза. В ряде исследований выявлено изменение профиля кишечной микробиоты при эндометриозе и влияние продуктов микробного метаболизма на прогрессирование заболевания [4, 5]. На основании этого предполагается, что воздействие на комменсальные кишечные микробы приведет к восстановлению гомеостаза при гормонально-опосредованном воспалительном заболевании эндометриоз [6–9].

Все гипотезы происхождения эндометриоза основаны на различных генетических, эпигенетических, гормональных, иммунологических, воспалительных, ангиогенных и лимфангиогенных компонентах, участвующих в патогенезе, но ни одна теория в отдельности не может объяснить различные проявления болезни [10].

Двумя основными факторами развития эндометриоза являются нарушение гормональной и иммунной регуляций.

Проводятся исследования ассоциаций в масштабах всего генома для выявления причин, предрасполага-



ющих к эндометриозу, оцениваются гены эстроген-индуцированного роста клеток, роль воспалительных цитокинов, молекул адгезии, роста и дифференцировки клеток [10–16], эпигенетических изменений, приводящих к снижению экспрессии генов, участвующих в гомеостазе [28–30]. Предполагается, что определенная диета, оказывая провоспалительные эффекты, играет роль в развитии эндометриоза. Потребление фруктов и зеленых овощей снижают риск эндометриоза за счет противовоспалительного и антиоксидантного действия витаминов А и С, тогда как потребление красного мяса увеличивает его [31, 32]. Воздействие токсинов окружающей среды, таких как диоксины и бисфенол А, способствует развитию эндометриоза, возможно, за счет эпигенетических модификаций [17–19]. Однако небольшое количество исследований, ограничивают суждения о причинно-следственной связи между эндометриозом и диетой или токсинами [20]. Предполагается, что прогрессирование заболевания, опосредовано высокой экспрессией ферментов, которые превращают андрогены в эстрогены и дефицит факторов конверсии эстрогенов в эстрон [21–23]. Синергическим по отношению к выработке эстрогена является резистентность к прогестерону, который, как правило, подавляет вызванную эстрогеном пролиферацию эндометрия и уменьшает воспаление [24–26]. При эндометриозе происходит повышенная адгезия, aberrантная экспрессия факторов роста и протеолитических ферментов, ингибирование апоптоза, параллельный ангиогенез и нейроангиогенез, что способствует росту эктопических очагов [27–29]. Считается, что хроническое воспаление, возникающее в результате измененного иммунного ответа, является наиболее важным фактором прогрессирования заболевания.

Первоначально имплантация очагов опосредуется адгезивными свойствами клеток эндометрия в результате повышенной экспрессии интегринов [30], чему также способствует воспалительная перитонеальная среда [31]. Макрофаги являются ключевыми клетками иммунной системы и рекрутируются как в эутопическом эндометрии, так и эктопических очагах у женщин с эндометриозом [32]. Высокий уровень макрофагов способству-

ет секреции провоспалительных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1), интерлейкин (ИЛ)-8, ИЛ6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и ИЛ-1 β , создается воспалительная перитонеальная среда, что способствует ангиогенезу [33–38]. Последующая активация экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), антиапоптотического гена (bcl-2) также участвуют в патогенезе эндометриоза [39].

Известно, что при эндометриозе повышена коморбидность в сравнении с пациентками без заболевания. Достоверно чаще выявляются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), системная красная волчанка, рассеянный склероз, atopические заболевания и неврологические расстройства [40–43]. Молекулярные механизмы, объясняющие большое количество сопутствующих заболеваний при эндометриозе неизвестны. Обсуждается роль кишечного микробиома при эндометриозе, также как и при перечисленных состояниях.

Микробиом кишечника

Изучение роли микроорганизмов, живущих в тесной связи с человеком, представляет колоссальный интерес последние два десятилетия. Начиная с проекта Микробиом человека, в котором показали, что расчетное количество микробных агентов превышает геном человека [44].

Комплекс микробов, включающий бактерии, археи, вирусы, фаги, дрожжи и грибы, населяющие наш организм называются «микробиота», а их гены составляют «микробиом» [45].

Достижения методов молекулярной биологии, включая 16S секвенирование рибосомной РНК и метагеномика сыграли важную роль в определении разнообразия микробиоты.

Интересно, что микробиота кишечника взрослого человека не так разнообразна, как микробиота других участков тела [46, 47], как правило, в ней преобладают



бактерии типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (вместе составляя до 90% кишечной микробиоты), *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* [48–50].

Firmicutes в основном представлены такими родами как *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Enterococcus* и *Ruminococcus* [9, 48]; *Bacteroides* и *Prevotella* преимущественно представляют *Bacteroidetes*; *Proteobacteria* включают *Escherichia* и *Desulfovibrio*; и менее распространенные *Actinobacteria* представлены *Bifidobacterium*, тогда как *Verrucomicrobia* — *Akkermansia* spp. [48]. Несмотря на установленную роль комменсальных бактерий, нет определенного состава кишечной микробиоты здорового человека, но баланс хозяин-микроб, имеет решающее значение для профилактики заболеваний. Любые изменения в структурных и/или функциональных профилях кишечного микробиома, при которых не соблюдается гомеостатический баланс (эубиоз) может вызывать дисбактериоз и ряд нарушений.

Микробиом кишечника и физиология хозяина

Микробиом кишечника кодирует способность выполнять различные функции, связанные с физиологией и патологией хозяина. Эти функции варьируются от синтеза микроэлементов в метаболизме сложных углеводов до регуляции сигнальных путей. Микробы производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) как важный источник энергии эпителиальных клеток кишечника [52]. Кроме того, микробная регуляция метаболизма хозяина способствует высвобождению гормонов, таких как холецистокинин, пептид YY, глюкагоноподобный пептид1 из энтероэндокринных клеток [53]. Кишечные комменсалы также предотвращают инвазию бактерий, поддерживая целостность кишечного эпителия и реагируют на изменения секрецией широкого спектра биоактивных молекул [54, 55]. Благодаря указанным реакциям кишечный микробиом вовлечен почти во все основные метаболические и физиологические функции, распространяясь на важнейшие оси кишечник-легкие и кишечник-мозг.

Два доминирующих типа: грамположительные *Firmicutes* и грамотрицательные *Bacteroidetes* играют ключевую роль в микробиоопосредованных функциях кишечника, изменение их соотношения влияет на состояние здоровья организма-хозяина [56]. Представители этих типов образуют три основные группы анаэробов кишечника: *Bacteroides*, *Clostridium* кластер XIVa (группа *Clostridium coccooides*) и *Clostridium* кластер IV (группа *Clostridium leptum*) [57, 58]. Вид *Bacteroides* перерабатывает сложные углеводы из пищи [59]. Вид *Firmicutes* производят КЦЖК из сложных гликанов. Больше всего бутирата производят *Clostridium* spp. (IV и XIVa), который является основным источником энергии эпителиальных клеток кишечника [58]. Кроме того, *Actinobacteria*, особенно *Bifidobacterium* spp., действуют как пробиотики [60], тогда как воздействующие на муцин представители *Verrucomicrobia*, в частности, *Akkermansia muciniphila* гидролизует до 85% муцина и укрепляет целостность эпителия кишечника [61]. Большое количество микробов поддерживают физиологию и гомеостаз хозяина с помощью сложных взаимосвязей.

Иммунный гомеостаз

Кишечная микробиота взаимодействует с иммунологическими клетками кишечника для защиты хозяина от патогенов [62], что имеет решающее значение для поддержания иммунного гомеостаза.

КЦЖК, например, бутират, полученный в результате бактериального анаэробного брожения сложных пищевых полисахаридов, служит основным источником энергии эпителиальных клеток толстой кишки [63]. Другие КЦЖК такие как пропионат, участвуют в производстве глюкозы в печени и тонкой кишке, а ацетат важен для производства энергии и синтеза липидов [63]. Более того, указанные метаболиты способствуют противовоспалительной среде в кишечнике, оказывая плейотропное действие на иммунологические клетки, включая макрофаги и лимфоциты [64].

Интересно, что у женщин с эндометриозом одновременно развиваются аутоиммунные заболевания, чаще



всего ВЗК, которые имеют схожие изменения микробиоты с потерей разнообразия и дисбаланса соотношения *Firmicutes/Bacteroides*. Исследование ассоциации эндометриоза и кишечного микробиома находится на этапе активных исследований, в отличие от доказанной взаимосвязи изменения кишечной микробиоты с ВЗК.

Взаимосвязь микробиоты кишечника и эндометриоза

Хотя эта область только развивается, предполагается связь между кишечным микробиомом и эндометриозом на основе ограниченных данных, полученных на различных моделях [65–68].

Для пояснения потенциальной связи необходимо исследовать (1) изменения в профиле кишечной микробиоты, возникающее при эндометриозе и (2) как изменения в кишечном микробиоме влияют на прогрессирование заболевания.

Интересна возможность терапевтического воздействия на основании полученных данных. По-прежнему, требует осмысления причинно-следственная связь между изменением микробиоты кишечника и развитием эндометриоза.

Изменения микробиоты кишечника при эндометриозе

Кишечник, брюшная полость и органы женской репродуктивной системы место обитания уникальных микробных сообществ, где перитонеальная флора может происходить из кишечника или нижних отделов репродуктивного тракта [69–71]. В исследованиях на мышах с индуцированным эндометриозом показано, что эндометриоз вызывает изменения в микробной флоре кишечника [4, 67].

Предполагается снижение общего микробного разнообразия в кишечнике при эндометриозе [72–74]. Одна-

ко результаты противоречивы. В работах Hantschel и соавт. [68] и Perrotta и соавт. [75] показано отсутствие влияния эндометриоза на разнообразие кишечной микробиоты, тогда как по результатам ряда исследований выявлено достоверное увеличение *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Saccharibacteria*, *Fusobacterium*, *Acidobacteria*, and *Patescibacteria* при эндометриозе [4, 66, 73]. Huang и соавт. [72] опубликовали данные об увеличении популяции *Eggerthella lenta* и *Eubacterium dolichum* и снижение численности *Clostridia*, *Ruminococcus* и *Lachnospiraceae*. Указанные комменсалы производят КЦЖК, регулируют проницаемость кишечной стенки и вовлечены в заболевания, связанные с дисбактериозом кишечника, например, болезнь Крона [72]. В другом исследовании показано, что рода *Sneathia*, *Barnesella* и *Gardnerella* значительно снижаются при эндометриозе кишечника [69].

Измененная микробиота кишечника при эндометриозе коррелирует с увеличением NF-κB, ИЛ-8 и ФНО-α, описана взаимосвязь с факторами апоптоза (Bax и Fas), пролиферации (эпидермальный фактор роста) и ангиогенеза (VEGF) [73]. Анализ метаболитов в группах мышей с эндометриозом и у здоровых мышей показал снижение содержания α-линоленовой кислоты при эндометриозе (положительно коррелирует с *Helicobacter* и *Ruminococcus*), повышенное содержание хенодезоксихолевой кислоты (отрицательно коррелирует с *Blautia*) и урсоедоксихолевой кислоты, которые, как известно, оказывают противовоспалительное действие [66]. Хотя очевидно, что кишечный микробиом изменен при эндометриозе, но противоречивые результаты и ограниченные данные затрудняют создание профиля кишечной микробиоты при эндометриозе.

Роль кишечного микробиома в прогрессии эндометриоза

Дисбиоз микробиома кишечника связан с прогрессированием различных патологий. Интересно, при некоторых заболеваниях дисбаланс микробиома кишечника приводит к изменению метаболитов микробиоты, в том



числе КЦЖК кишечного происхождения. Выявлено, что у мышей с эндометриозом значительно снижена концентрация н-бутирата. Хотя концентрации ацетата и пропионата также были снижены, их восполнение за счет диеты оказало незначительное влияние на уменьшение очагов эндометриоза, в то время как добавление бутирата привело к значительному уменьшению воспалительной клеточной инфильтрации и очагов эндометриоза [5].

Еще один интересный вопрос, на который предстоит ответить, обладает ли н-бутират защитным эффектом. Гипотеза такова, что некоторые бактерии кишечника способствуют развитию эндометриоза, вызывая опосредованное макрофагами воспаление, другие защищают от эндометриоза путем ферментации клетчатки для производства КЦЖК.

Видимо сниженное микробное разнообразие кишечника в результате хронического воспаления может приводить к нарушению функции кишечного барьера, что потенцирует прогрессирование и дальнейшее развитие дисбактериоза кишечного микробиома, создавая порочный круг.

Потенциальные методы лечения

С пониманием многогранной роли кишечной микробиоты в различных заболеваниях, одна из задач изучения кишечного микробиома сконцентрирована на возможностях терапии. Масштабная цель — это восстановление комменсальной кишечной микрофлоры для восстановления гомеостаза.

Обсуждается потенциал (i) метаболитов микробиоты, (ii) трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), (iii) изменения питания и прием пробиотиков, и (iv) использование целевых микробных консорциумов, как новые варианты в лечении эндометриоза.

КЦЖК и вторичные желчные кислоты признаны важными классами комменсальных эффекторов гомеоста-

за и восстановление их уровня способствует защите от болезней [76]. Примечательно, что бутират, пропионат и ацетат локально взаимодействуют с эпителиальными клетками толстой кишки [77], опосредует противовоспалительную активность клеток кишечного эпителия, макрофагов, а также способствует синтезу Т-регуляторных клеток [78, 79]. Снижение концентрации КЦЖК играют определенную роль в патогенезе некоторых заболеваний, включая эндометриоз [5]. На мышиной модели показано, что наблюдается уменьшение роста очагов эндометриоза при введении н-бутирата. Известно, что н-бутират в значительной степени продуцируются комменсалами семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* эубиотического кишечного микробиома [80, 81].

ТФМ от здоровых людей к больным представляется многообещающим подходом к лечению заболеваний на основе микробиома [82, 83]. Фекалии от здоровых субъектов проходят скрининг на отсутствие патогенов до трансплантации. Относительно эффективности ТФМ при эндометриозе, показано, что у мышей с эндометриозом, которым трансплантировали фекалии от здоровых мышей, наблюдалось замедление роста очагов [5]. ТФМ получила широкое распространение в лечении инфекции *Clostridium difficile* у людей [84–86].

Изменение диеты и использование пробиотиков. В небольшом количестве исследований сообщается о влиянии диеты на эндометриоз. Потребление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) снижают риск эндометриоза [87, 88]. В моделях на мышах показано, что диета, богатая ПНЖК, оказывает противовоспалительное действие за счет снижения маркеров воспаления TNF- α и ИЛ6 [33, 89–91] и подавляет формирование эндометриозных очагов [160, 161]. Показано, что диета, богатая ПНЖК и пробиотическими добавками, влияет на кишечную микробиоту [92, 93].

Использовании определенного микробного консорциума комменсалов для увеличения производства н-бутирата и других полезных КЦЖК, дефицит которых влияют на прогрессирование эндометриоза. Такой под-



ход кажется более безопасным, чем ТФМ и применяется при определенных нарушениях, связанных с кишечником [94].

Стоит признать, что на данный момент результаты крайне противоречивы и еще предстоит понять, является ли дисбактериоз кишечного микробиома причиной начала болезни или эндометриоз приводит к изменениям в микробиоте. Необходимо выявление бактерий-канди-

датов, которые способствуют развитию эндометриоза или наоборот оказывают защитное действие в репродуктивном возрасте женщины. Проведение большого количества исследований приведет к раскрытию причинно-следственной связи между эндометриозом и микробиомом кишечника, будет оценена возможность ранней диагностики на основе микробиоты кишечника и один из важнейших аспектов — разработка вариантов терапевтического воздействия.

ИСТОЧНИК:

1. Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. *AnnuRevGenomicsHumGenet* 2012; 13:151–170.
2. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *NEngJMed* 2010; 362:2389–2398.
3. BuckLouis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, Chen Z, Fujimoto VY, Varner MW, Trumble A, Giudice LC, ENDO Study Working Group. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: theENDOstudy. *FertilSteril*2011;96:360–365.
4. Yuan M, Li D, Zhang Z, Sun H, An M, Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *HumReprod*2018; 33: 607–616.
5. Chadchan SB, Popli P, Ambati CR, Tycksen E, Han SJ, Bulun SE, Putluri N, Biest SW, Kommagani R. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids protect against the progression of endometriosis. *LifeSciAlliance*2021;4: e202101224.
6. Aldunate M, Srbinovski D, Hearps AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, Cone RA, Tachedjian G. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *FrontPhysiol*2015;6:164.
7. Quaranta G, Sanguinetti M, Masucci L. Fecal microbiota trans-plantation: a potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases. *FrontImmunol* 2019;10:2653.
8. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, Strahilevitz J, Moses AE, Shapiro H, Yagel S, Elinav E. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *NatMed*2019;25:1500–1504.
9. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*2019;7:14.
10. Javert C. Pathogenesis of endometriosis based on endometrial hyperplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis. *Cancer*1949; 2:399–410.
11. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:9.
12. Viganò P, Infantino M, Lattuada D, Lauletta R, Ponti E, Somigliana E, Vignali M, DiBlasio AM. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2003; 9:47–52.
13. May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update* 2011; 17:637–653.
14. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinoudaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:99–103.
15. Fung JN, Rogers PA, Montgomery GW. Identifying the biological basis of GWAS hits for endometriosis. *Biol Reprod* 2015; 92:87.



16. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin Genet* 2017; 91:254–264.
17. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics* 2006; 1:106–111.
18. Wu Y, Shi X, Guo S. The knockdown of progesterone receptor isoform B (PR-B) promotes proliferation in immortalized endometrial stromal cells. *Fertil Steril* 2008; 90:1320–1323.
19. Wu Y, Halverson G, Basir Z, Strawn E, Yan P, Guo SW. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:371–380.
20. Helbig M, Vesper AS, Beyer I, Fehm T. Does nutrition affect endometriosis? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81:191–199.
21. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, Fushiki S, Osawa Y, Honjo H. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997; 57:514–519.
22. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:174–179.
23. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, Johns A, Meng L, Putman M, Carr B. Deficient 17 β hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17 β -estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4474–4480.
24. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone resistance in endometriosis: an acquired property? *Trends Endocrinol Metab* 2018; 29:535–548.
25. Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 25:208–215.
26. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 155–173.
27. Young VJ, Brown JK, Saunders PT, Horne AW. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2013; 19:558–569.
28. Taylor RN, Yu J, Torres PB, Schickedanz AC, Park JK, Mueller MD, Sidell N. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis. *Reprod Sci* 2009; 16:140–146.
29. Mechsner S, Kaiser A, Kopf A, Gericke C, Ebert A, Bartley J. A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril* 2009; 92:1856–1861.
30. Klemmt PA, Carver JG, Koninckx P, McVeigh EJ, Mardon HJ. Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression. *Hum Reprod* 2007; 22:3139–3147.
31. Johansson HKL, Damdimopoulou P, van Duursen MBM, Boberg J, Franssen D, de Cock M, Jääger K, Wagner M, Velthut-Meikas A, Xie Y, Connolly L, Lelandais P et al. Putative adverse outcome pathways for female reproductive disorders to improve testing and regulation of chemicals. *Arch Toxicol* 2020; 94:3359–3379.
32. Agostinis C, Balduit A, Mangogna A, Zito G, Romano F, Ricci G, Kishore U, Bulla R. Immunological basis of the endometriosis: the complement system as a potential therapeutic target. *Front Immunol* 2021; 11:599117.
33. Shephard RJ. Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: sources, actions, and clinical implications. *Crit Rev Immunol* 2002; 22:165–182.
34. Choi HJ, Park MJ, Kim BS, Choi HJ, Joo B, Lee KS, Choi JH, Chung TW, Ha KT. Transforming growth factor β 1 enhances adhesion of endometrial cells to mesothelium by regulating integrin expression. *BMB Rep* 2017; 50:429–434.
35. Mu F, Harris HR, Rich-Edwards JW, Hankinson SE, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. A prospective study of inflammatory markers and risk of endometriosis. *Am J Epidemiol* 2018; 187: 515–522.
36. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, Tayade C. The immunopathophysiology of endometriosis. *Trends Mol Med* 2018; 24:748–762.



37. Cosín R, Gilabert-Estellés J, Ramón LA, Gómez-Lechón MJ, Gilabert J, Chirivella M, Braza-Boïls A, España F, Estellés A. Influence of peritoneal fluid on the expression of angiogenic and proteolytic factors in cultures of endometrial cells from women with endometriosis. *Hum Reprod* 2010; 25:398–405.
38. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Nagano Y, Yoshida S, Tanikawa M, Terakawa N. Tumor necrosis factor- α promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:824–829.
39. Delbandi AA, Mahmoudi M, Shervin A, Heidari S, Kolahdouz Mohammadi R, Zarnani AH. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *BMC Womens Health* 2020; 20:3.
40. Sinaï N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 2715–2724.
41. Nielsen NM, Jørgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum Reprod* 2011; 26:1555–1559.
42. Chen LC, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP, Li CT, Yang AC, Chang WH, Chen TJ, Tsai SJ, Chen MH. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study. *J Affect Disord* 2016; 190:282–285.
43. Laganà AS, La Rosa V, Petrosino B, Vitale SG. Comment on "Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study". *J Affect Disord* 2017; 208:672–673.
44. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804–810.
45. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev* 2012; 70: S38–S44.
46. Schluter J, Foster KR, Ellner SP. The evolution of mutualism in gut microbiota via host epithelial selection. *PLoS Biol* 2012; 10: e1001424.
47. Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K, Otto W, Rojo D, Bargiela R, von Bergen M, Neuling SC, Däumer C. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut* 2013; 62: 1591–1601.
48. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473:174–180.
49. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312:1355–1359.
50. Wexler AG, Goodman AL. An insider's perspective: Bacteroides as a window into the microbiome. *Nat Microbiol* 2017; 2:17026.
51. Martin AM, Sun EW, Rogers GB, Keating DJ. The influence of the gut microbiome on host metabolism through the regulation of gut hormone release. *Front Physiol* 2019; 10:428.
52. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, Wilson KE, Glover LE, Kominsky DJ, Magnuson A, Weir TL, Ehrentauf SF et al. Crosstalk between microbiota-derived shortchain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe* 2015; 17:662–671
53. Martin AM, Sun EW, Rogers GB, Keating DJ. The influence of the gut microbiome on host metabolism through the regulation of gut hormone release. *Front Physiol* 2019; 10:428.
54. Allam-Ndoul B, Castonguay-Paradis S, Veilleux A. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability. *Int J Mol Sci* 2020; 21:6402.
55. Donia MS, Fischbach MA. HUMAN MICROBIOTA. Small molecules from the human microbiota. *Science* 2015; 349: 1254766.
56. Stojanov S, Berlec A, Strukelj B. The influence of probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms* 2020; 8:1715.
57. Lopetuso LR, Scaldaferri F, Petito V, Gasbarrini A. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. *Gut Pathog* 2013; 5:23.



58. Guo P, Zhang K, Ma X, He P. Clostridium species as probiotics: potentials and challenges. *J Animal Sci Biotechnol* 2020; 11:24.
59. Zafar H, Saier MH Jr. Gut Bacteroides species in health and disease. *Gut Microbes* 2021; 13:1–20.
60. Li J, Si H, Du H, Guo H, Dai H, Xu S, Wan J. Comparison of gut microbiota structure and Actinobacteria abundances in healthy young adults and elderly subjects: a pilot study. *BMC Microbiol* 2021; 21:13.
61. Trastoy B, Naegeli A, Anso I, Sjögren J, Guerin ME. Structural basis of mammalian mucin processing by the human gut Oglyco-peptidase OgpA from Akkermansia muciniphila. *Nat Commun* 2020; 11:4844.
62. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res* 2020; 30: 492–506.
63. Kim M, Friesen L, Park J, Kim HM, Kim CH. Microbial metabolites, short-chain fatty acids, restrain tissue bacterial load, chronic inflammation, and associated cancer in the colon of mice. *Eur J Immunol* 2018; 48:1235–1247.
64. Postler TS, Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system. *Cell Metab* 2017; 26:110–130.
65. Wei W, Zhang X, Tang H, Zeng L, Wu R. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020; 19:15.
66. Ni Z, Sun S, Bi Y, Ding J, Cheng W, Yu J, Zhou L, Li M, Yu C. Correlation of fecal metabolomics and gut microbiota in mice with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2020; 84: e13307.
67. Chadchan SB, Cheng M, Parnell LA, Yin Y, Schriefer A, Mysorekar IU, Kommagani R. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Hum Reprod* 2019; 34: 1106–1116.
68. Hantschel J, Weis S, Schäfer KH, Menger MD, Kohl M, Egert M, Laschke MW. Effect of endometriosis on the fecal bacteria composition of mice during the acute phase of lesion formation. *PLoS One* 2019; 14: e0226835.
69. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Brocal VP, Dinleyici EC, Moya A, Urman B. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Sci Rep* 2019; 9:2204.
70. Akiyama K, Nishioka K, Khan KN, Tanaka Y, Mori T, Nakaya T, Kitawaki J. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2019; 82:1–9.
71. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Front Immunol* 2018; 9:208.
72. Huang L, Liu B, Liu Z, Feng W, Liu M, Wang Y, Peng D, Fu X, Zhu H, Cui Z, Xie L, Ma Y. Gut microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11:788836.
73. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, Orho-Melander M, Ohlsson B. Associations between endometriosis and gut microbiota. *Reprod Sci* 2021; 28:2367–2377.
74. Shan J, Ni Z, Cheng W, Zhou L, Zhai D, Sun S, Yu C. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 304:1363–1373.
75. Perrotta A, Borrelli GM, Martins CO, Kallas EG, Sanabani SS, Griffith LG, Alm EJ, Abrao MS. The vaginal microbiome as a tool to predict rASRM stage of disease in endometriosis: a pilot study. *Reprod Sci* 2020; 27:1064–1073.
76. Chen H, Nwe PK, Yang Y, Rosen CE, Bielecka AA, Kuchroo M, Cline GW, Kruse AC, Ring AM, Crawford JM, Palm NW. A forward chemical genetic screen reveals gut microbiota metabolites that modulate host physiology. *Cell* 2019; 177:1217–1231.
77. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Backhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016; 165:1332–1345.
78. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504:446–450.
79. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16:461–478.
80. Sorbara MT, Littmann ER, Fontana E, Moody TU, Kohout CE, Gjonbalaj M, Eaton V, Seok R, Leiner IM, Pamer EG. Functional and genomic variation between human-derived isolates of Lachnospiraceae reveals inter- and intra-species diversity. *Cell Host Microbe* 2020; 28:134–146.



81. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Env Microbiol* 2017; 19:29–41.
82. Filip M, Tzaneva V, Dumitrascu DL. Fecal transplantation: digestive and extradigestive clinical applications. *Clujul Med* 2018; 91: 259–265.
83. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilic-Stojanovic M, Kump P, Satokari R, Sokol H, Arkkila P, Pintus C, Hart A, Segal J, Aloï M et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66:569–580.
84. Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, Simonelli C, Lopetuso LR, Sanguinetti M, Gasbarrini A, Cammarota G. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection—single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48:152–159.
85. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407–415.
86. Smillie CS, Sauk J, Gevers D, Friedman J, Sung J, Youngster I, Hohmann EL, Staley C, Khoruts A, Sadowsky MJ, Allegretti JR, Smith MB et al. Strain tracking reveals the determinants of bacterial engraftment in the human gut following fecal microbiota transplantation. *Cell Host Microbe* 2018; 23:229–240.
87. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, Barbieri RL, Willett WC, Hankinson SE. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod* 2010; 25:1528–1535.
88. Hopeman MM, Riley JK, Frolova AI, Jiang H, Jungheim ES. Serum polyunsaturated fatty acids and endometriosis. *Reprod Sci* 2015; 22:1083–1087.
89. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E745–E751.
90. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–1808.
91. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409–2415.
92. Ilich JZ, Kelly OJ, Kim Y, Spicer MT. Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis. *Arch Ind Hyg Toxicol* 2014; 65:139–148.
93. Kelly OJ, Gilman JC, Kim Y, Ilich JZ. Long-chain polyunsaturated fatty acids may mutually benefit both obesity and osteoporosis. *Nutr Res* 2013; 33:521–533.
94. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 1990; 335:110.