

نقش میکروبیوم روده بر سلامت تولید مثل زنان

یگانه اسلامی^۱، الهه اسکندری

¹. yeganeeslami893@gmail.com / ^۲. aftabmobile998@gmail.com

چکیده:

میکروبیوم روده شامل تریلیون ها باکتری، قارچ و ویروس های مفید است، نه تنها در هضم غذا بلکه در تنظیم هورمون ها، سیستم ایمنی و متابولیسم نقش اساسی دارد. در سالهای اخیر تحقیقات نشان داده اند که این مجموعه میکروارگانیسم ها می تواند هم به طور مستقیم و هم غیر مستقیم در سلامت تولید مثل زنان و فرایندهای مرتبط با باروری تاثیر داشته باشد. این مقاله مروری به بررسی سازوکارهای شناخته شده ای می پردازد که از طریق آنها میکروبیوم روده سلامت تولید مثل را تنظیم میکند و اشاره میکند که چگونه دیس بیوزیس (عدم تعادل میکروبی) ممکن است با اختلال در هورمون ها، التهاب سیستمیک و عملکرد ایمنی منجر به مشکلات باروری می شود.

واژگان کلیدی: استروژن، میکروبیوم روده، سلامت تولید مثل زنان، دیس بیوزیس روده، استروبولوم، اندومتريوز،

ناباروری، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان، پذیرش اندومتر، پروبیوتیک و پری بیوتیک

مقدمه:

میکروبیوم روده به عنوان یکی از تنظیم کننده های مهم فیزیولوژیک بدن، فراتر از نقش گوارشی عمل کرده و از طریق تعامل با سیستم های ایمنی، عصبی و هورمونی بر سلامت تولید مثل زنان اثر می گذارد. شواهد نشان می دهد که دیسبیوزیس میکروبیوم روده با اختلالات هورمونی، التهاب مزمن و بیماری های مرتبط با باروری از جمله سندرم تخمدان پلی کیستیک، اندومتريوز و ناباروری مرتبط است.

میکروبیوم روده می تواند به صورت یک ارگان اندوکرینی-متابولیک عمل کرده و از طریق متابولیت هایی نظیر اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)، اسیدهای صفراوی و مشتقات تریپتوفان، تعادل ایمنی و هورمونی را تنظیم کند (Zhang et al., 2023). اختلال در تعادل میکروبی با افزایش نفوذپذیری روده، ورود لیپوپلیساکاریدها و ایجاد التهاب سیستمیک مزمن همراه است که عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد و ترشح هورمون های جنسی را مختل می کند (Wenli Cao et al., 2023).

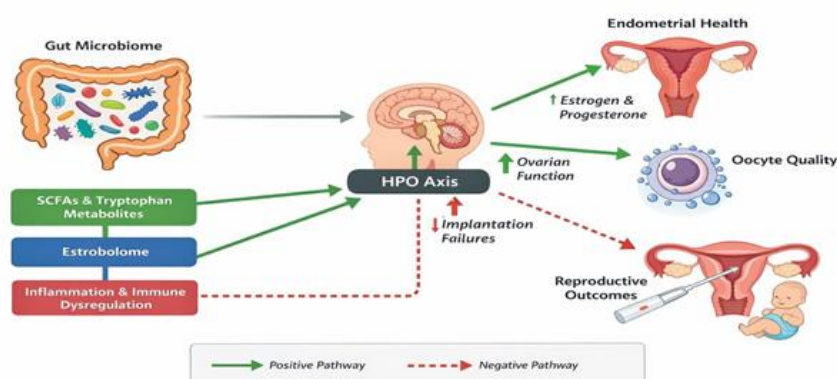
التهاب ناشی از دیسبیوزیس با افزایش سیتوکین های التهابی مانند IL-6، TNF- α و IL-18 همراه بوده و می تواند فولیکولوژن، عملکرد تخمدان، پذیرش اندومتر و کیفیت اووسیت را تحت تأثیر قرار دهد (Efthalia Moustakli et al., 2025). همچنین، دیسبیوزیس با اختلال در متابولیسم استروژن از طریق تغییر فعالیت استروبولوم مرتبط بوده و به بروز اختلالات قاعدگی، اندومتريوز و کاهش باروری منجر می شود (Mary E. Salliss et al., 2021; Efthalia Moustakli et al., 2025).

^۱ ترم سوم سال ۱۴۰۴

^۲ ترم سوم سال ۱۴۰۴

کاهش باکتری‌های تولیدکننده SCFAs موجب تضعیف اثرات ضدالتهابی این متابولیت‌ها می‌شود که نقش محافظتی مهمی در محیط تخمدان و اندومتر ایفا می‌کند (Victory J. Ashonibare et al., 2024). در مجموع، دیسبیوزیس میکروبیوم روده از طریق مسیرهای التهابی، هورمونی و متابولیک به عنوان یکی از عوامل کلیدی اختلال در

سلامت تولیدمثل زنان مطرح بوده و می‌تواند هدفی بالقوه برای مداخلات درمانی نوین باشد (Efthalia Moustakli et al., 2025; Caitriona Brennan et al., 2024).



-مدل مفهومی بالا نشان دهنده مسیرهای کلیدی اثر میکروبیوم روده بر سلامت زنان، شامل مکانیسم‌های هورمونی، ایمنی و متابولیکی است.

میکروبیوم روده: ترکیب و تعاریف

میکروبیوم روده شامل مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها نظیر باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و آرکی‌هاست که عمدتاً به شاخه‌های Firmicutes و Bacteroidetes تعلق دارند و گروه‌هایی مانند Actinobacteria و Proteobacteria نیز در عملکرد آن نقش دارند (Qin et al., 2010). ترکیب میکروبیوم روده در طول زندگی و تحت تأثیر عواملی چون رژیم غذایی، داروها، استرس و وضعیت هورمونی تغییر می‌کند؛ به‌ویژه در زنان، نوسانات هورمونی مرتبط با چرخه قاعدگی، بارداری و یائسگی موجب تغییرات قابل‌توجهی در آن می‌شود (Koren et al., 2012).

سیستم ایمنی محور اصلی ارتباط میان میکروبیوم روده و سلامت تولیدمثل زنان است. در شرایط فیزیولوژیک، میکروبیوم با حفظ تعادل پاسخ‌های ایمنی، هموستاز اندومتر و تخمدان را تأمین می‌کند، در حالی‌که دیسبیوزیس با برهم‌زدن این تعادل، منجر به التهاب مزمن و اختلالات تولیدمثلی می‌شود (Efthalia Moustakli et al., 2025).

در دیسبیوزیس، افزایش باکتری‌های گرم‌منفی و کاهش تنوع میکروبی موجب افزایش نفوذپذیری سد روده و ورود لیپوپلیساکاریدها (LPS) به خون می‌شود که از طریق فعال‌سازی مسیرهای التهابی مانند NF-κB، به افزایش سیتوکین‌های التهابی و ایجاد التهاب سیستمیک پایدار منجر می‌گردد (Wenli Cao et al., 2023). این التهاب می‌تواند محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد را مختل کرده و باعث بی‌نظمی تخمک‌گذاری، کاهش کیفیت اووسیت و اختلال در چرخه قاعدگی شود.

از نظر ایمنی موضعی، کاهش باکتری‌های تولیدکننده اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)، به‌ویژه بوتیرات، موجب کاهش سلول‌های T تنظیمی و افزایش پاسخ‌های التهابی می‌شود که با تشدید التهاب اندومتر، آنژیوزنز غیرطبیعی و رشد ضایعات اندومتریوزی همراه است (Victory J. Ashonibare et al., 2024) این اختلال ایمنی می‌تواند پذیرش اندومتر را کاهش داده و با ناباروری و شکست مکرر لانه‌گزینی مرتبط باشد (Patricia Escorcía Mora et al., 2025) همچنین، دیسبیوزیس از طریق اختلال در متابولیسم تریپتوفان و فعال‌سازی مسیر کینورینین، تعادل ایمنی رحم را مختل کرده و در ایجاد التهاب مزمن لگنی، درد و اختلال در تداوم بارداری نقش دارد. در بیماری‌هایی مانند اندومتریوز و

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، دیسبیوزیس روده با افزایش التهاب سیستمیک، تشدید اختلالات هورمونی، افزایش مقاومت به انسولین و کاهش باروری همراه است (zWorld Journal of Gastroenterology, 2020; Frontiers in Immunology, 2022)

در مجموع، محور ایمنی یکی از مسیرهای مرکزی اثرگذاری میکروبیوم روده بر سلامت تولیدمثل و تعادل هورمونی زنان محسوب می‌شود. دیسبیوزیس از طریق القای التهاب سیستمیک و موضعی، برهم‌زدن تعادل سلولهای ایمنی و اختلال در سیگنال دهی اندومتر و تخمدان، زمینه‌ساز بروز اختلالات ژنیکولوژیک متعددی است و اصلاح میکروبیوم می‌تواند به عنوان یک راهبرد درمانی نوین مورد توجه قرار گیرد (2024Reproduction and Fertility,)

مکانیسم های کلیدی اثر میکروبیوم روده بر سلامت تولید مثل و تنظیم هورمونی زنان:

پیامد های بالینی مرتبط	اثرات مستقیم بر سیستم تولیدمثل	مسیر های زیست مولکولی	مکانیسم اصلی
بهبود تخمک گذاری، کاهش شدت PCOS و افزایش گیرندگی اندومتر	تنظیم محور HPO و بهبود حساسیت انسولینی و کاهش التهاب سیستمیک	تولید استات ، پروبیونات و بوتیرات از تخمیر فیبر های غذایی	اسید های چرب کوتاه زنجیر scfas
کاهش شکست دانه گزینی ، بهبود پیامد های باروری و ART	تنظیم پاسخ ایمنی اندومتر کاهش التهاب موضعی و بهبود دانه گزینی جنین	تبدیل تریپتوفان به ایندول ها، کینوزین و سروتونین و فعال سازی AHR و تعدیل ایمنی	مسر متابولیسم تریپتوفان
اختلال یا بهبود تعادل استروژن در PCOS و اندومتریوز و ناباروری وابسته به استروژن	افزایش یا کاهش سطح استروژن فعال در گردش خون	glucuronidase-β فعالیت آن و دکونژ کردن استروژن روده	استروبولوم Estrobolone
افزایش التهاب مزمن و اختلال تخمک گذاری و کاهش کیفیت اووسیت	القای التهاب سیستمیک و اختلال در محور هورمونی	اختلال در tight function ها و افزایش عبور LPS	تنظیم نفوذ پذیری روده
کاهش خطر اندومتریوز و شکست های مکرر باروری	حفظ هموستاز ایمنی اندومتر و محیط تخمدانی	تنظیم تعادل 17Treg/Th تغییر تعادل سیتوکین ها	تعدیل پاسخ ایمنی

بهبود بلوغ اووسیت و رشد جنین اولیه	پشتیبانی از فولیکوژن و کیفیت اووسیت	بهبود جذب آهن، فولات و ویتامین D و B های گروه	جذب و متابولیسم ریز مغزی ها
------------------------------------	-------------------------------------	---	-----------------------------

محور هورمونی :

نقش میکروبیوم روده در تنظیم تعادل هورمونی زنان
تعادل هورمونی یکی از ارکان اساسی سلامت تولیدمثل زنان است و اختلال در تنظیم هورمونهای جنسی میتواند پیامدهای گستردهای بر عملکرد تخمدان، اندومتر و چرخه قاعدگی داشته باشد. شواهد اخیر نشان میدهد که میکروبیوم روده به عنوان یک تنظیمکننده غیرمستقیم اما مؤثر، نقش مهمی در متابولیسم هورمونها، بهویژه استروژن، ایفا میکند. در این میان، مفهوم «استروبولوم» به مجموعه ژنهای میکروبی دخیل در متابولیسم استروژن اطلاق میشود و بهعنوان یکی از محورهای کلیدی ارتباط روده هورمون شناخته میشود (Efthalia Moustakli et al, 2025). استروبولوم و متابولیسم

استروژن استروژنها پس از انجام عملکردهای بیولوژیک خود در کبد کونژوگه شده و از طریق صفرا به روده ترشح میشوند. در شرایط فیزیولوژیک، بخشی از این استروژنهای کونژوگه توسط باکتریهای رودهای دارای فعالیت آنزیمی β -glucuronidase دکونژوگه شده و مجدداً به فرم فعال بازمیگردند؛ فرآیندی که تحت کنترل استروبولوم انجام میشود و نقش مهمی در تنظیم سطح استروژن در گردش دارد. (Patricia Escorcía Mora et al. 2025).

در شرایط دیسبیوزیس، تعادل عملکردی استروبولوم مختل شده و افزایش فعالیت β -glucuronidase میتواند منجر به بازجذب بیش از حد استروژن و ایجاد وضعیت هایپر استروژنیک شود. این وضعیت با بروز بیماریهای وابسته به استروژن نظیر اندومتریوز، فیبروم رحمی، هایپرپلازی اندومتر و اختلالات قاعدگی ارتباط دارد. (Mary E Salliss et al, 2021). در مقابل، کاهش تنوع میکروبی و افت باکتریهای مفید میتواند منجر به کاهش استروژن فعال شده و با اختلال در بلوغ فولیکولی، کاهش ضخامت و پذیرش اندومتر و افت باروری همراه باشد.

در سطح اندومتر، اختلال در سیگنالدهی استروژنی ناشی از دیسبیوزیس میتواند بیان ژنهای مرتبط با رشد، تمایز و پذیرش اندومتر را تغییر داده و تعادل فازهای تکثیری و ترشحات چرخه قاعدگی را برهم زند؛ پدیده‌ای که در ناباروری و شکست مکرر لانه‌گزینی گزارش شده است. (Patricia Escorcía Mora et al. 2025). نقش متابولیت‌های میکروبی و مسیرهای هورمونی وابسته میکروبیوم روده علاوه بر استروژن، از طریق تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) مانند بوتیرات، استات و پروپیونات، در تنظیم محور هورمونی نقش دارد. SCFA ها با اثرات ضدالتهابی، افزایش حساسیت به انسولین و تعدیل بیان گیرنده‌های هورمونی، پاسخ اندومتر به سیگنالهای هورمونی را تنظیم می کنند و کاهش تولید آنها در دیسبیوزیس با اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان و کاهش کیفیت اووسیت همراه است.

همچنین، میکروبیوم روده در متابولیسم تریپتوفان و تعادل مسیرهای سروتونین و کینورنین نقش دارد. اختلال در این مسیر میتواند پاسخهای عصبی-هورمونی، نظم قاعدگی و پذیرش اندومتر را تحت تأثیر قرار داده و در کاهش باروری مؤثر باشد. (Efthalia Moustakli et al , 2025)

میکروبیوم، انسولین و آندروژنها

دیسبیوزیس روده با افزایش التهاب سیستمیک و کاهش SCFA ها موجب تشدید مقاومت به انسولین میشود. افزایش سطح انسولین به نوبه خود تولید آندروژنهای تخمدانی را تحریک کرده و چرخهای معیوب از هیپرآندروژنیسم و اختلال در تخمگذاری ایجاد میکند. این مکانیسم به ویژه در سندرم تخمدان پلیکیستیک (PCOS) به وضوح مشاهده شده و نقش میکروبیوم را در پاتوژنز اختلالات هورمونی برجسته میسازد.

در مجموع، میکروبیوم روده از طریق تنظیم متابولیسم استروژن، تولید SCFA ها و تعدیل مسیرهای تریپتوفان و انسولین، نقش محوری در حفظ تعادل هورمونی و سلامت تولیدمثل زنان ایفا میکند. دیسبیوزیس میکروبی می تواند با برهمزدن محور هورمونی، کاهش کیفیت اووسیت و افزایش خطر اختلالاتی مانند PCOS و اندومتریوز همراه باشد. درک این محور هورمونی میکروبی اهمیت مداخلات مبتنی بر اصلاح میکروبیوم را به عنوان رویکردی نوین در پیشگیری و درمان اختلالات تولیدمثلی زنان برجسته میسازد (Caitriona Brennan et al, 2024)

محورهای متابولیک: نقش متابولیت های میکروبی در سیگنالدهی اندومتر

محور متابولیک یکی از مسیرهای اصلی ارتباط میان میکروبیوم روده و سلامت تولیدمثل زنان است که از طریق تولید متابولیت های فعال زیستی، بر عملکرد اندومتر اثر می گذارد. میکروارگانیسم های روده با متابولیسم ترکیبات غذایی و درون زاد، متابولیت هایی تولید می کنند که به عنوان پیام رسان های مولکولی در تنظیم پاسخ های ایمنی، هورمونی و اپی ژنتیک

نقش دارند. اختلال در تعادل این متابولیت ها در شرایط دیسبیوزیس می تواند سیگنال دهی طبیعی اندومتر را مختل کرده و زمینه ساز اختلالات تولیدمثلی شود (Efthalia Moustakli et al., 2025).

اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) شامل استات، پروپیونات و بوتیرات از مهم ترین متابولیت های حاصل از تخمیر فیبرهای غذایی هستند که از طریق فعال سازی گیرنده های جفت شونده با پروتئین G مانند GPR43, GPR41 و GPR109A در تنظیم التهاب، تمایز سلولی و هموستاز بافتی نقش دارند. این متابولیت ها با کاهش التهاب سیستمیک و تعدیل پاسخ های ایمنی موضعی، محیط اندومتر را تحت تأثیر قرار می دهند (Victory J. Ashonibare et al., 2024) بوتیرات علاوه بر اثرات ضدالتهابی، با مهار آنزیم های هیستون داستیلاز در تنظیم بیان ژن های مرتبط با پذیرش اندومتر، تمایز سلولی و آنژیوژنز نقش دارد و کاهش باکتری های تولیدکننده آن در دیسبیوزیس با افزایش التهاب اندومتر و کاهش ظرفیت لانه گزینی همراه است (Patricia Escorcía Mora et al., 2025)

اسیدهای صفراوی ثانویه که در اثر فعالیت باکتری های روده ای تولید می شوند، به عنوان مولکول های سیگنال دهنده از طریق گیرنده هایی نظیر FXR و TGR5 بر متابولیسم لیپیدها، تنظیم التهاب و حساسیت انسولینی اثر می گذارند و به طور غیرمستقیم سلامت اندومتر را تحت تأثیر قرار می دهند (Efthalia Moustakli et al., 2025) در شرایط دیسبیوزیس، تغییر در الگوی اسیدهای صفراوی با افزایش التهاب سیستمیک و اختلال در تعادل هورمونی همراه بوده و می تواند محیط اندومتر را برای لانه گزینی نامطلوب سازد (Wenli Cao et al., 2023)

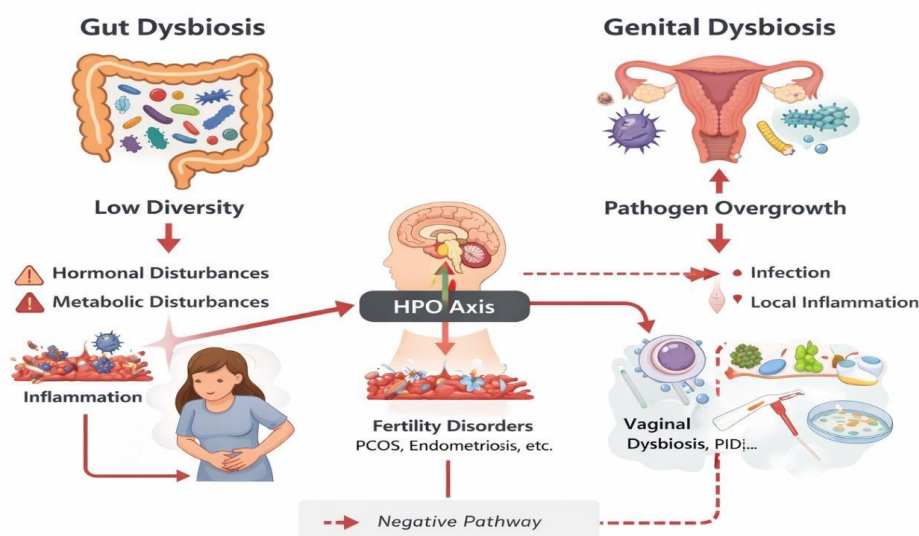
متابولیسم تریپتوفان توسط میکروبیوم روده از مسیرهایی مانند کینورنین، سروتونین و تولید ایندول ها انجام می شود. متابولیت های ایندولی با فعال سازی گیرنده آریل هیدروکربن (AhR) در حفظ تعادل ایمنی موضعی رحم و پیشگیری از التهاب بیش از حد اندومتر نقش دارند، در حالی که افزایش فعالیت مسیر کینورنین در دیسبیوزیس با التهاب مزمن، اندومتریوز، درد مزمن لگنی و اختلال در لانه گزینی مرتبط است (Mary E. Salliss et al., 2021)

در مجموع، شواهد اخیر مفهوم محور روده اندومتر را به عنوان یک مسیر ارتباطی چندبعدی مطرح می کنند که در آن متابولیت های میکروبی از طریق تعامل با سیستم های ایمنی و هورمونی، بیان ژن های مرتبط با تکثیر، تمایز، آنژیوژنز و پذیرش اندومتر را تنظیم می کنند. اختلال در این محور می تواند محیط میکرواندومتر را برای لانه گزینی و تداوم بارداری نامناسب ساخته و در ناباروری، شکست مکرر لانه گزینی و بیماری های وابسته به استروژن نقش داشته باشد (Patricia Escorcía Mora et al., 2025; Efthalia Moustakli et al., 2025).

نقش بالینی و افق های درمانی

درک نقش متابولیت های میکروبی در سیگنالدهی اندومتر، مسیرهای نوینی را برای مداخلات درمانی مبتنی بر اصلاح میکروبیوم می گشاید. افزایش مصرف فیبر غذایی، استفاده از پروبیوتیک ها و پریبیوتیک ها و اصلاح رژیم غذایی می توانند تولید متابولیت های مفید را افزایش داده و محیط متابولیک-ایمنی اندومتر را بهبود بخشند. این رویکردها به عنوان درمان های کمکی در مدیریت ناباروری، اندومتريوز و اختلالات مرتبط با پذیرش اندومتر مورد توجه قرار گرفته اند (Caitriona Brennan et al , 2024).

تصویر زیر مسیر های دیس بیوزیس میکروبیوم روده و اثرات پاتوفیزیولوژیک آن به محور های هورمونی ، ایمنی ، باروری ، زنان را نشان می دهد.



ارتباط میکروبیوم روده و سلامت تولید مثل زنان:

سلامت تولیدمثل زنان تحت تأثیر تعامل پیچیده‌ای از عوامل ژنتیکی، هورمونی، ایمنی و محیطی قرار دارد و میکروبیوم به‌عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های کلیدی این فرایند مورد توجه است. علاوه بر میکروبیوم دستگاه تناسلی، میکروبیوم روده نیز از طریق مسیرهای هورمونی، ایمنی و متابولیک بر سلامت اندومتر، عملکرد تخمدان و قابلیت باروری اثر می‌گذارد (Efthalia Moustakli et al., 2025).

میکروبیوم روده با تنظیم محور استروژنی و فعالیت استروبولوم، سطح هورمون‌های استروژن و پروژسترون را تعدیل می‌کند. تغییرات سطح استروژن ترکیب میکروبی واژن را تغییر داده و با کاهش لاکتوباسیلوس‌ها و افزایش باکتری‌های فرصت‌طلب، التهاب موضعی و اختلال در پذیرش اندومتر ایجاد می‌کند (Mary E. Salliss et al., 2021; Patricia Esc'rcia'Mora et al., 2025).

متابولیت‌های میکروبی شامل SCFAها، اسیدهای صفرای و مشتقات تریپتوفان، پاسخ‌های ایمنی سیستمیک و موضعی را تعدیل کرده و محیطی مساعد برای لانه‌گزینی و تداوم بارداری ایجاد می‌کنند؛ دیسبیوزیس با اختلال در تولید این متابولیت‌ها عملکرد میکروبی و ایمنی دستگاه تناسلی را مختل می‌کند (Victory J. Ashonibare et al., 2024).

دیسبیوزیس روده از طریق افزایش نفوذپذیری روده و فعال‌سازی مسیرهای التهابی سیستمیک با اختلالاتی نظیر اندومتریوز، ناباروری، PCOS و درد مزمن لگنی مرتبط است و از طریق محور روده واژن ترکیب میکروبی و تعادل ایمنی موضعی را مختل می‌کند (Wenli Cao et al., 2023).

استروبولوم، مجموعه ژن‌های میکروبی دخیل در متابولیسم استروژن، با تغییر سطح هورمون فعال، ترکیب میکروبی واژن و رحم و پذیرش اندومتر را تحت تأثیر قرار می‌دهد و عملکرد تولیدمثلی را تعدیل می‌کند (Mary E Salliss et al., 2021).

در مجموع، ارتباط میکروبیوم روده و دستگاه تناسلی تنها به هورمون محدود نبوده و محورهای ایمنی و متابولیک نیز نقش دارند. شناخت این تعامل، زمینه‌ساز مداخلات درمانی مبتنی بر اصلاح میکروبیوم مانند پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و اصلاح رژیم غذایی است که می‌تواند باروری و مدیریت اندومتریوز، ناباروری و PCOS را بهبود بخشد (Caitriona Brennan et al., 2024).

ارتباط دیس بیوزیس میکروبیوم روده و دستگاه تناسلی با اختلالات تولید مثلی و ژنیکولوژیک

شواهد علمی	پیامد های هورمونی و تولید مثلی	مسیرهای پاتوفیزیولوژیک درگیر	در تغییرات شاخص میکروبیوم	اختلال ژنیکولوژیک
مطالعات انسانی و حیوانی	افزایش اندوژن ها و اختلال تخمک گذاری و بی نظمی قاعدگی	افزایش نفوذپذیری روده و التهاب سیستمیک و اختلال حساسیت انسولینی	و bacteriocles افزایش Lactobacillus کاهش	سندرم تخمدان پلی کیستیک PCOS

مطالعات و مشاهده ایسیستماتیک	رشد بافت اندومترال نابجا و درد لگنی و ناباروری	عدم تعادل استروژن	افزایش باکتری های التهابی و تغییر استروبولوم	اندومتريوز
مطالعات بالینی	کاهش نرخ بارداری طبیعی	اختلال ایمنی اندومتر و کاهش گیرندگی دانه گزینی	کاهش Lactobacillus و افزایش پاتوژن های فرصت طلب	ناباروری بدون علت مشخص
مطالعات مرتبط با ART	کاهش موفقیت IVF/ICSI	اختلال در پاسخ ایمنی موضعی و افزایش سیتوکنی های التهابی	دیس بیوزیس روده و واژینال	شکست های مکرر دانه گزینی
شواهد بالینی	اسیب لوله های رحمی و ناباروری ثانویه	التهاب موضعی و صعود عفونت	افزایش باکتری پاتوژن	بیماری های التهابی لگنی
مطالعات اپیدمیولوژیک	افزایش ریسک پیشرفت بیماری	افزایش استروژن فعال در گردش خون	دیس بیوزیس روده و تغییر استروبولوم	سرطان های وابسته به هومون پستان و اندومتر

میکروبیوم و اختلالات شایع تولیدمثلی

اختلالات تولیدمثلی زنان شامل بیماری‌ها و شرایطی است که بر باروری، سلامت اندومتر و عملکرد تخمدان تأثیر می‌گذارند. نقش میکروبیوم روده و دستگاه تناسلی در این اختلالات اخیراً توجه قابل توجهی را به خود جلب کرده است؛ دیسبیوزیس و کاهش تنوع میکروبی می‌توانند محورهای ایمنی، هورمونی و متابولیک را مختل کرده و زمینه‌ساز بیماری‌های ژنیکولوژیک شوند (Efthalia Moustakli et al., 2025)

اندومتريوز با حضور بافت اندومتر خارج از رحم، درد لگنی و ناباروری مشخص می‌شود. دیسبیوزیس روده با افزایش نفوذپذیری روده و فعال‌سازی مسیرهای التهابی رشد ضایعات اندومتريوزی را تسهیل می‌کند. متابولیت‌های میکروبی مانند مشتقات تریپتوفان و SCFAها پاسخ ایمنی موضعی را تنظیم می‌کنند و کاهش آن‌ها التهاب و تکثیر نابجا بافت را تشدید می‌نماید (Mary E. Salliss et al., 2021) تغییر فعالیت استروبولوم موجب افزایش سطح استروژن فعال و تقویت سیگنال‌دهی استروژنی اندومتر و پیشرفت بیماری می‌شود (Patricia Escorcía Mora et al., 2025)

ناباروری و شکست مکرر لانه‌گزینی با کاهش تنوع میکروبی روده و واژن و افزایش التهاب سیستمیک و موضعی مرتبط است. متابولیت‌های محافظتی مانند بوتیرات و ایندول‌ها با تعدیل التهاب و تقویت سلول‌های Treg محیط اندومتر را برای لانه‌گزینی آماده می‌کنند و کاهش تولید آن‌ها یکی از مکانیسم‌های کلیدی ناباروری با علت نامشخص است Victory (J. Ashonibare et al., 2024; Sangappa B. Chadchan et al., 2022)

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) شایع‌ترین اختلال هورمونی زنان است که با افزایش آندروژن‌ها، بینظمی چرخه قاعدگی، اختلال تخم‌گذاری و ناباروری همراه است. دیسبیوزیس روده در PCOS با تغییر باکتری‌های تولیدکننده SCFA، افزایش التهاب سیستمیک و اختلال محور هورمونی-ایمنی مرتبط است و تغییر فعالیت استروبولوم متابولیسم استروژن و مسیرهای التهابی را مختل کرده و علائم بالینی را تشدید می‌کند (Efthalia Moustakli et al., 2025; Mary E. Salliss et al., 2021)

اختلالات چرخه قاعدگی و هایپرپلازی اندومتر نیز با کاهش لاکتوباسیلوس ها و افت تولید متابولیت های ضدالتهابی همراه است که التهاب موضعی و تغییر بیان ژن های مرتبط با تکثیر سلولی را افزایش می دهد و خطر هایپرپلازی اندومتر و اختلال چرخه قاعدگی را بالا می برد (Patricia Escorcía Mora et al., 2025)

پیامدهای درمانی و مداخلات مبتنی بر میکروبیوم

درک نقش میکروبیوم در این اختلالات، افقهای نوینی برای درمان فراهم می آورد. مداخلاتی نظیر مصرف پروبیوتیکها و پریبیوتیکها، اصلاح رژیم غذایی و مدیریت التهاب میتوانند ترکیب میکروبی و تولید متابولیتها را بهبود داده و محورهای ایمنی، هورمونی و متابولیک را بازگردانند. این رویکردها بهویژه در مدیریت اندومتریوز، ناباروری، PCOS و اختلالات چرخه قاعدگی در حال بررسی و توسعه هستند. (Caitriona Brennan et al, 2024)

شناخت دقیق این مکانیسمها اهمیت مداخلات درمانی مبتنی بر میکروبیوم را در بهبود سلامت تولیدمثلی زنان برجسته میسازد (Efthalia Moustakli et al, 2025)

محدودیت ها و چالش ها	کاربرد های بالقوه در سلامت تولید مثل	اثرات هورمونی -ایمنی	مکانیسم اثر بر میکروبیوم	نوع مداخله
تفاوت پاسخ فردی	بهبود تخمک گذاری	کاهش التهاب سیستم	افزایش تولید SCFA و افزایش تنوع میکروبی	اصلاح رژیم غذایی با فیبر بالا و پلی فنول ها
ناهمگونی سوبه ها	بهبود PCOS	کاهش سیتوکین های التهابی	بازگردان تعادل میکروب	پروبیوتیک ها
شواهد محدود انسانی	بهبود کیفیت اووسیت و تعادل هورمونی	بهبود متابولیسم گلوکز	تحریک رشد باکتری های مفید و افزایش اسید چرب	پری بیوتیک ها
داده های بالینی محدود	بهبود عملکرد تولیدمثلی	تقویت اثرات ضدالتهابی و متابولیک	اثر هم افزایی پرو و پری بیوتیک ها	سین بیوتیک ها
نگرانی های ایمنی و اخلاق	گزینش بالقوه در PCOS	تنظیم متابولیسم و پاسخ ایمنی	بازسازی عمیق اکوسیستم میکروبی روده	پیوند میکروبیوتای مدفوع FMT
هزینه بالا و نیاز ب زیر ساخت پیشرفته	اینده ART و درمان ناباروری	بهینه سازی تعادل هورمون	هدف گیری دقیق مسیر های میکروبی-هورمون	درمان های شخصی سازی شده مبتنی بر Multi-omics

کاربردهای بالینی و رویکردهای مداخله‌ای

با توجه به نقش حیاتی میکروبیوم روده و دستگاه تناسلی در سلامت تولیدمثل زنان، مداخلات هدفمند برای اصلاح ترکیب میکروبی و بهبود عملکرد تولیدمثلی اهمیت یافته است. دیسبیوزیس با تأثیر بر محورهای هورمونی، ایمنی و متابولیک زمینه ساز ناباروری، اندومتریوز، PCOS و سایر اختلالات ژنیکولوژیک می شود (Efthalia Moustakli et al., 2025). پروبیوتیکها، به ویژه *Lactobacillus* و *Bifidobacterium*، با بازگرداندن تعادل میکروبی، افزایش تولید SCFA و متابولیت های ضدالتهابی، التهاب سیستمیک و موضعی را کاهش داده و محیط اندومتر و واژن را برای لانه گزینی

و باروری مساعد می کنند (Wenli Cao et al., 2023; Caitriona Brennan et al., 2024; Mary E. Salliss et al., 2021).

پریبیوتیک‌ها و رژیم غذایی سرشار از فیبر، پروتئین‌های گیاهی و چربی‌های سالم رشد باکتری‌های مفید و تولید متابولیت‌های سودمند را تقویت کرده و با افزایش تنوع میکروبی، التهاب سیستمیک را کاهش داده، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشند و محور HPO را تعدیل می‌کنند (Victory J. Ashonibare et al., 2024; Patricia Escorcía Mora et al., 2025).

مدیریت سبک زندگی شامل کاهش استرس، ورزش منظم و بهبود کیفیت خواب نیز ترکیب میکروبی و فعالیت متابولیک را بهبود داده و عملکرد اندومتر و تخمدان را تقویت می‌کند (Efthalia Moustakli et al., 2025). مداخلات دارویی و ترکیبی مانند آنتی‌بیوتیک‌های هدفمند همراه با پروبیوتیک‌ها یا ترکیب رژیم غذایی اصلاح‌شده با مکمل‌های پری‌بیوتیک و پروبیوتیک اثرات سینرژیک ایجاد کرده و نتایج باروری را بهبود می‌بخشند (Caitriona Brennan et al., 2024).

در مجموع، رویکردهای مبتنی بر اصلاح میکروبیوم شامل پروبیوتیک‌ها، پریبیوتیک‌ها، رژیم غذایی و مدیریت سبک زندگی، مسیر نوین و امیدوارکننده‌ای برای پیشگیری و درمان اختلالات تولیدمثلی شایع محسوب می‌شوند.

درمانی

تحقیقات در حال بررسی استفاده از داروها و ترکیبات زیستی برای هدفگیری مستقیم میکروبیوم روده هستند، از جمله ترکیباتی که فعالیت استروبولوم را تعدیل کرده یا باکتریهای مفید تولیدکننده SCFA را افزایش میدهند (Patricia Escorcía Mora et al, 2025). این رویکردها میتوانند به عنوان درمان کمکی برای PCOS، اندومتریوز، ناباروری ناشی از التهاب مزمنو کاهش موفقیت ART مورد استفاده قرار گیرند. (Ziwei Zhou et al , 2024)

نقش میکروبیوم در پیشگیری و درمان

میکروبیوم روده یک هدف بالقوه برای پیشگیری و درمان اختلالات هورمونی و ناباروری است. اصلاح تعادل میکروبی میتواند التهاب سیستمیک را کاهش داده، محور HPO را بهبود دهد و کیفیت اووسیت و اندومتر را افزایش دهد (Liwen Xiao et al 2021)

کاربرد در تکنولوژیهای کمک باروری (ART)

مداخلات مبتنی بر میکروبیوم میتوانند نرخ موفقیت ART را افزایش داده و اختلال در لانه‌گزینی را کاهش دهند. همچنین پایش میکروبیوم روده و دستگاه تناسلی میتواند به عنوان ابزار پیش بینی کننده کیفیت تخمک و موفقیت ART مورد استفاده قرار گیرد (Anton Ashonibare et al , 2023)

مدیریت اختلالات هورمونی

در اختلالاتی مانند PCOS و اندومتریوز، دیسبیوزیس روده با افزایش سطح استروژن فعال، التهاب مزمن و اختلال در متابولیسم انسولین مرتبط است. تعدیل میکروبیوم میتواند سطح هورمون‌ها را کنترل، التهاب را کاهش و عملکرد تخمدان را بهبود دهد. (Ning Wang et al 2022)

توصیه های بالینی و پژوهشی

ترکیب مداخلات تغذیه‌ای، پروبیوتیکها و داروهای هدفمند میتواند چارچوبی جامع برای مدیریت اختلالات هورمونی و باروری فراهم کند. مطالعات آینده باید بر مداخلات شخصی‌سازیده، استفاده از multiomics و پایش طولانی مدت میکروبیوم تمرکز کنند تا اثرات واقعی بر سلامت هورمونی و باروری مشخص شود. (Elkafas Heba et al, 2022)

محدودیتها و چشم اندازهای پژوهشی محدودیتهای فعلی بیشتر مطالعات نمونه های کوچک یا پایش بالینی هستند و استانداردهای توالیابی و تحلیل داده ها بین مطالعات متفاوت است. علت و معلول دیسبیوزیس روده و اختلالات هورمونی/ناباروری هنوز مشخص نیست.

چالشهای بالینی

پاسخ فردی به مداخلات تغذیه‌ای، پروبیوتیکی یا دارویی متفاوت است. اثرات بلندمدت اصلاح میکروبیوم بر تخمک، اندومتر و موفقیت ART هنوز بررسی نشده است. چشم اندازهای پژوهشی شناسایی میکروبیها و متابولیتهای کلیدی با اثر مستقیم روی هورمونها و ایمنی. استفاده از تکنیکهای (multi-omics) متانومیکس، متابولومیکس، ترنسکریپتومیکس برای درک تعامل میکروبیوم و سیستم هورمونی.

مطالعات مداخلهای طولانیمدت انسانی برای ارزیابی دقیق اثر پروبیوتیکها، پریبیوتیکها، رژیم غذایی و داروهای هدفمند. پتانسیل بالینی و پیشگیری

میکروبیوم روده یک هدف بالقوه برای پیشگیری و درمان اختلالات هورمونی و ناباروری است. توسعه رویکردهای شخصیسازی شده میتواند موفقیت درمانی و پیشگیری از اختلالات باروری را افزایش دهد. ترکیب دادههای بالینی، میکروبیولوژیک و متابولیکی چارچوبی جامع برای استراتژیهای پیشگیرانه و درمانی ارائه میدهد.

یافته های پژوهشی سالهای اخیر نشان میدهند که میکروبیوم روده تنها محدود به نقشهای گوارشی نبوده و به عنوان یکی از تنظیم کننده های مهم سیستمهای هورمونی، ایمنی و متابولیک بدن عمل میکند. در زنان، که سلامت تولید مثل به تعادل دقیق هورمونها وابسته است، این تعامل از اهمیت ویژهای برخوردار است. شواهد موجود حاکی از آن است که تغییر در ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده میتواند از طریق مسیرهای مختلف، بر عملکرد محور هیپوتالاموس هیپوفیز گناد (HPG) و در نهایت سلامت تولیدمثل زنان اثرگذار باشد.

(Hou et al., 2022; Atoum & Padma, 2025) یکی از مکانیسمهای کلیدی مطرح شده در این زمینه، نقش استروبولوم روده و آنزیم- β گلوکونیداز در تنظیم متابولیسم استروژن است. این آنزیم با دکانژوگه کردن استروژنهای کونژوگه، موجب افزایش بازجذب استروژن و تغییر سطح هورمونهای گردش یافته میشود که میتواند در بروز یا تشدید اختلالات هورمونی نقش داشته باشد. این مسیر به عنوان یکی از پیوندهای مستقیم بین میکروبیوم روده و سیستم تولید مثل زنان شناخته میشود. (Baker et al., 2017; Hu et al., 2023)

از سوی دیگر، دیسیوز روده با افزایش نفوذپذیری اپیتلیوم روده‌های، ورود ترکیبات التهابی مانند لیپوپلیساکارید (LPS) به گردش خون را تسهیل کرده و از طریق فعالسازی مسیرهای التهابی مزمن، عملکرد گنادها و تنظیم هورمونی را مختل میکند. این التهاب سیستمیک میتواند بر فولیکولوژن، تخمک گذاری و ترشح هورمونهای جنسی اثر منفی بگذارد. (Atoum & Padma, 2025; Garcia et al., 2024)

در سطح بالینی، مطالعات انسانی نشان داده‌اند که زنان مبتلا به اختلالاتی نظیر سندرم تخمدان پلیکیستیک دارای ترکیب میکروبی متفاوتی نسبت به زنان سالم هستند و این تغییرات اغلب با مقاومت به انسولین، التهاب سیستمیک و عدم تعادل هورمونی همراه است. این مشاهدات فرضیه نقش میکروبیوم روده در پاتوژنز اختلالات تولیدمثلی را تقویت میکند. اگرچه استفاده از پروبیوتیکها، پرهیوتیکها و سینبیوتیکها به عنوان مداخلات بالقوه برای تعدیل میکروبیوم روده و بهبود شاخصهای متابولیک و هورمونی پیشنهاد شده است، اما شواهد موجود هنوز محدود و ناهمگون هستند. تفاوت در طراحی مطالعات، نوع مداخله و جمعیت مورد بررسی، لزوم انجام کارآزماییهای بالینی گسترده تر و استاندارد را برجسته میسازد. (Martinez-Guevara et al., 2024)

در مجموع، محور روده تولیدمثل زنان به‌عنوان یک حوزه پژوهشی نوظهور، چارچوب مفهومی جدیدی برای درک پاتوفیزیولوژی اختلالات هورمونی و باروری فراهم میکند. تمرکز بر این محور میتواند به توسعه راهبردهای پیشگیرانه و درمانی مبتنی بر تعدیل میکروبیوم روده منجر شود، هرچند تحقق این هدف مستلزم انجام مطالعات انسانی دقیق تر و مبتنی بر شواهد قوی است (Hou et al., 2022; Atoum & Padma, 2025).

منابع

1. Turnbaugh, P. J. et al. (2007). The human microbiome project. Nature.
2. Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nature Reviews Neuroscience.
3. Qin, J. et al. (2010). A human gut microbial gene catalogue. Nature.
4. Plottel, C. S., & Blaser, M. J. (2011). Microbiome and malignancy. Cell Host & Microbe.
5. Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell.
6. Moustakli, Efthalia et al., 2025Moustakli E, et al.
 - a. Gut microbiome dysbiosis and its role in female reproductive health: hormonal, immune, and metabolic pathways.
 - b. Frontiers in Endocrinology. 2025.
7. Brennan, Caitriona et al., 2024Brennan C, et al.Microbiome-based interventions in infertility, endometriosis, and gynecological disorders.
8. Escorcía Mora, Patricia et al., 2025 Escorcía Mora P, et al.Endometrial microbiome, estrogen signaling, and reproductive failure.Reproductive Biology and Endocrinology. 2025.
 - a. 9.Cao, Wenli et al., 2023Cao W, et al. Gut–vagina axis and microbiome-driven inflammation in female reproductive disorders.Frontiers in Immunology. 2023.
9. Salliss, Mary E. et al., 2021 Salliss ME, et al.Tryptophan metabolism by gut microbiota and immune regulation in female reproduction. Journal of Reproductive Immunology. 2021.
10. Ashonibare, Victory J. et al., 2024 Ashonibare VJ, et al.Short-chain fatty acids and immune–endometrial interactions in women’s reproductive health.Frontiers in Endocrinology. 2024.
11. Chadchan, Sangappa B. et al., 2022 Chadchan SB, et al.Gut microbiota dysbiosis and recurrent implantation failure. Human Reproduction Update. 2022.
12. Wang, Nan et al., 2022 Wang N, et al. Gut microbiome modulation and estrogen-related gynecological outcomes. Frontiers in Endocrinology. 2022.
13. Xiao, Liwen et al., 2021Xiao L, et al.Microbiota-targeted therapies for improving ovarian and endometrial function.Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2021.

- a. .51Zhou, Ziwei et al., 2024 Zhou Z, et al. Therapeutic targeting of the gut microbiome in PCOS and endometriosis. International Journal of Molecular Sciences. 2024.
- b. 16. Hou, Kai et al., 2022 Hou K, et al. Microbiota in health and disease: signaling pathways and systemic implications. Signal Transduction and Targeted Therapy.
- c. .71Baker, J.M. et al., 2017 Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen–gut microbiome axis: physiological and clinical implications. Maturitas.
14. Atoum, M. & Padma, K., 2025 Atoum M, Padma K. Gut microbiota–estrogen axis and female reproductive outcomes. Acta Biomedica.
15. Garcia, C. et al., 2024 Garcia C, et al. Lipopolysaccharide-induced chronic inflammation and reproductive dysfunction. Journal of Endocrinology.
 - a. .02Acharya, A. et al., 2024 Acharya A, et al. Gut microbiota-derived metabolites and epigenetic regulation of female reproduction. Frontiers in Endocrinology. 2024.
16. Martinez-Guevara, D. et al., 2024 Martinez-Guevara D, et al. Effectiveness of probiotics, prebiotics and synbiotics in women with PCOS: a systematic review. Nutrients. 2024.
17. World Journal of Gastroenterology, 2020 Gut microbiota, systemic inflammation, and reproductive disorders.
 - a. World Journal of Gastroenterology. 2020.
 - b. .32Frontiers in Immunology, 2022 Microbiome–immune interactions in endometriosis and PCOS.
 - c. Frontiers in Immunology. 2022.