

УДК 618.14/.15-007.42-079.4-085.361:[615.385:611-018.52:547.99]

М.С. Лоншакова, А.В. Сербенюк

## Вивчення активності бета-глюкуронідази як маркера ефективності комплексної корекції симптомного аденоміозу

Український державний інститут репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ  
Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 2(98): 31-36; doi: 10.15574/PP.2024.98.31

**For citation:** Lonshakova MS, Serbenyuk AV. (2024). Study of beta-glucuronidase activity as a marker of effectiveness of complex correction of symptomatic adenomyosis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(98): 31-36; doi: 10.15574/PP.2024.98.31.

Порушення кишкової мікрофлори і, зокрема, підвищення активності бактеріальної  $\beta$ -глюкуронідази, яка бере участь у метаболізмі естрогенів та імунному запаленні, є одним з імовірних факторів розвитку аденоміозу.

**Мета** — дослідити активність фекальної  $\beta$ -глюкуронідази в пацієнток із симптомним аденоміозом; визначити її значущість як лабораторного маркера ефективності комплексної корекції цієї патології.

**Матеріали та методи.** Обстежено 150 жінок: 120 пацієнток із симптомним аденоміозом, які отримували стандартне лікування або елімінаційну дієту залежно від виявленого виду харчової непереносимості (дослідні групи); 30 здорових осіб без клінічних і лабораторних ознак запальних процесів в організмі та захворювань кишечника (група порівняння). В усіх жінок визначено активність  $\beta$ -глюкуронідази у фекаліях із застосуванням фенолфталеїну глюкуроніду як субстрат. Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми «SPSS 21».

**Результати.** Встановлено, що активність фекальної  $\beta$ -глюкуронідази в пацієнток дослідних груп була в 1,5 раза вищою, ніж у жінок групи порівняння. Мінімізація споживання продуктів-дизрапторів у поєднанні з корекцією харчування дала змогу зменшити частоту скарг із боку шлунково-кишкового тракту. Виявлено достовірне зниження активності  $\beta$ -глюкуронідази в дослідних групах.

**Висновки.** Визначення активності фекальної  $\beta$ -глюкуронідази, імовірно, може бути об'єктивним маркером ефективності комплексної корекції симптомного аденоміозу, що потребує подальших досліджень.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** симптомний аденоміоз, дієтогест, елімінаційна дієта, фекальна  $\beta$ -глюкуронідаза, жінки.

### Study of beta-glucuronidase activity as a marker of effectiveness of complex correction of symptomatic adenomyosis

M.S. Lonshakova, A.V. Serbenyuk

Ukrainian State Institute of Reproductology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Disruption of the intestinal microflora and, in particular, an increase in the activity of bacterial  $\beta$ -glucuronidase, which is involved in estrogen metabolism and immune inflammation, is one of the probable factors in the development of adenomyosis.

**Aim** — to investigate the activity of fecal  $\beta$ -glucuronidase in patients with symptomatic adenomyosis and determine its significance as a laboratory marker of the effectiveness of complex correction of this pathology

**Materials and methods.** 150 women were examined — 120 patients with symptomatic adenomyosis who received standard treatment or an elimination diet depending on the detected type of food intolerance (study groups), and 30 healthy individuals without clinical and laboratory signs of inflammatory processes in the body and intestinal diseases (comparison group). The activity of  $\beta$ -glucuronidase in feces was determined for all of them

using phenolphthalein glucuronide as a substrate. Statistical data processing was carried out using the SPSS 21 program.

**Results.** Our results indicate that the activity of fecal  $\beta$ -glucuronidase in patients of the study groups was 1.5 times higher than in healthy women of the comparison group. Minimizing the consumption of disruptor products in combination with nutritional correction made it possible to reduce the frequency of complaints from the gastrointestinal tract. A significant decrease in  $\beta$ -glucuronidase activity was established in the study groups.

**Conclusions.** Determination of fecal  $\beta$ -glucuronidase activity can probably be an objective marker of the effectiveness of complex correction of symptomatic adenomyosis, which requires further research.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Keywords:** symptomatic endometriosis, dienogest, elimination diet, beta-glucuronidase, women.

Аденоміоз є одним із найпоширеніших А доброякісних гінекологічних проліферативних патологій у жінок, яка характеризується наявністю ендометріюїдних уражень за межами матки [4]. Це естрогенозалежне, мультифакторіальне та хронічне захворювання, на яке впливають генетичні, імунологічні фактори та фактори навколишнього середовища [15]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, симптомний аденоміоз відзначають у близь-

ко 10–15% жінок репродуктивного віку [14]. Крім того, аденоміоз часто співіснує з іншими гінекологічними захворюваннями, такими як ендометріоз і міома матки, збільшуючи неоднорідність наявних даних [22].

Незважаючи на поширеність, аденоміоз залишається недостатньо вивченою патологією. Наукові дослідження приділяють увагу змінній експресії рецепторів естрогена та прогестерону, а також доведена нечутливість про-

гестеронових рецепторів унаслідок надмірної експресії прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, та фактора некрозу пухлин альфа [5]. Певною мірою ендометріоз можна розглядати як результат складної взаємодії між певними факторами навколишнього середовища, кишковою мікрофлорою та імунною системою в генетично схильних осіб. Так, Н. Eriksson та співавт. у 1969 р. дійшли висновку, що мікробіота кишечника відіграє центральну регуляторну роль у метаболізмі естрогена. Дослідження останніх років показали двоспрямовану взаємодію між метаболізмом естрогену та кишковою мікробіотою; а це означає, що коливання жіночих статевих гормонів впливає на склад мікробіоти кишечника, а кишкова мікробіота, своєю чергою, може брати участь у метаболізмі естрогенів, імунному запаленні тощо [15,21].

Естроболом — це набір генів мікробіоти кишечника, здатний модулювати метаболізм естрогена [3,15]. Естрогени метаболізуються секретованою мікроорганізмами β-глюкуронідазою — ферментом, який у кишечнику гідролізує зв'язок між глюкуроновою кислотою та естрогенами, збільшуючи їх гепато-ентеральну рециркуляцію. Саме ці «активні» декон'юговані і незв'язані естрогени надходять до системного кровообігу і згодом діють на рецептори естрогена альфа і естрогена бета [3].

Існують літературні дані про значні індивідуальні коливання β-глюкуронідази в кишечнику залежно від віку, характеру харчування та складу кишкової мікробіоти [2]. Наприклад, у пацієнтів, які споживають значну кількість м'яса, активність β-глюкуронідази є вищою, ніж у людей, які дотримуються вегетаріанської дієти [24].

Фермент β-глюкуронідаза відіграє основну регульовальну роль у фізіологічному метаболізмі естрогенів, його підвищена активність спостерігається при естроген-опосередкованих захворюваннях — злоякісних пухлинах молочної залози, яєчників і шлунково-кишкового тракту [3,9,10,26]. Враховуючи значення гіперестрогенемії в патогенезі аденоміозу [7], порушення кишкової мікрофлори і, зокрема, підвищення активності бактеріальної β-глюкуронідази, які беруть участь у метаболізмі естрогенів та імунному запаленні, розглядаються як один з імовірних факторів розвитку цього захворювання [3,11]. Тому її використання як маркера ефективності комплексної корекції

симптомного аденоміозу може істотно поліпшити менеджмент цієї категорії гінекологічних пацієнтів.

**Мета** дослідження — проаналізувати активність фекальної β-глюкуронідази в пацієток із симптомним аденоміозом; визначити її значущість як лабораторного маркера ефективності комплексної корекції цієї патології.

### Матеріали та методи дослідження

На базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини з 1 квітня 2021 року по 30 вересня 2023 року проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 150 жінок, із них 30 здорових жінок без клінічних і лабораторних ознак запальних процесів в організмі та захворювань кишечника становили групу порівняння, а 120 жінок із симптомним аденоміозом були поділені на 4 дослідні групи.

I група — 30 жінок з уперше діагностованим аденоміозом, яким призначено стандартне лікування (препарати дієногесту в дозуванні 1 мг щоденно, тривало).

II, III та IV групи — по 30 жінок, яким у зв'язку з відмовою від застосування препаратів дієногесту через його погану переносимість призначено раціоналізацію харчування, зокрема: вилучення з раціону продуктів глибокої промислової обробки та елімінаційну дієту залежно від виявленого виду харчової непереносимості. Отже, усі пацієнтки II, III та IV груп не вживали харчових продуктів, які піддаються промислому впливу та зазвичай містять консерванти, доданий цукор, підсолоджувачі, загусники, барвники, ароматизатори та інші нефізіологічні для людського організму сполуки: солодоці, хліб, випічку, консерви, снеки, фастфуд, напівфабрикати тощо. Крім цього, у жінок II групи вилучено з раціону молочні продукти, III групи — глютенівмісні продукти, IV групи — і молочні, і глютенівмісні продукти.

Встановлення діагнозу, класифікацію хворих на аденоміоз здійснено відповідно до клінічних рекомендацій Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE) [12].

**Критерії залучення** до дослідження:

- вік від 18 до 46 років;
- верифікований симптомний аденоміоз III–IV стадії;
- інформована згода жінки на участь у дослідженні.

*Критерії незалучення до дослідження:*

- вік до 18 років і від 46 років;
- вагітність;
- операції на кишечнику в анамнезі, лікування будь-якого захворювання кишечника протягом останніх 6 місяців, сімейний анамнез запальних або онкологічних захворювань кишечника;
- застосування антибіотиків, глюкокортикоїдів або кишкових пробіотиків протягом останніх 3 місяців;
- особливі харчові звички, такі як веганська або безм'ясна дієта;
- тяжкі аутоімунні захворювання;
- відмова від участі в дослідженні.

Жінки після інвазивних хірургічних втручань на органах малого таза і/або черевної порожнини до когорти не входили.

Для визначення активності фекальної  $\beta$ -глюкуронідази 0,1 мл зразка змішували з 0,1 мл розчину фенолфталеїн глюкуроніду (Sigma) та 0,8 мл 0,2 М ацетатного буфера (рН – 5,0), інкубували за температури 370°C у щільно закритих пробірках. Через 18 годин на кожену пробірку додавали 0,5 мл 0,01 М розчину NaOH, 1 мл води і вимірювали оптичну щільність при 550 нм. Концентрацію фекальної  $\beta$ -глюкуронідази в пробах визначали за калібрувальною кривою залежності оптичної щільності від концентрації фенолфталеїну та виражали у мкМ/г/год. Порівняння динаміки досліджуваного показника активності фекальної  $\beta$ -глюкуронідази проводили через 12 місяців застосування корекційної програми.

Статистичну обробку отриманих даних виконано із застосуванням пакету статистичної обробки інформації «SPSS 21» (©SPSS Inc.) з дотриманням рекомендацій для медичних і біологічних досліджень. Дані наведено у вигляді  $M \pm \sigma$  (середнє значення  $\pm$  середнє квадратичне відхилення). Для оцінювання відмінностей середніх у незв'язаних вибірках застосовано метод ANOVA (для декількох груп), для порівняння середніх значень незалежних вибірок і зв'язаних вибірок застосовано t-критерій Стьюдента. Статистично значущими прийнято відмінності за  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика для всіх, хто брав участь. Від усіх пацієнток отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

## Результати дослідження та їх обговорення

Жінок аналізованих груп порівнювали за віком, індексом маси тіла, рівнем освіти, сімейним статусом, частотою тютюнокуріння, типом рухової активності, соматичним, акушерським і гінекологічним анамнезом. Пацієнтки всіх дослідних груп мали достовірно більшу інтенсивність тазового болю, ніж жінки групи порівняння ( $p < 0,001$ ), а жінки I групи, на відміну від інших аналізованих груп, не отримували гормональної контрацепції. Окремі демографічні та клінічні характеристики груп наведено в таблиці 1.

За отриманими даними, активність  $\beta$ -глюкуронідази в калі досліджуваних жінок варіювала в дуже широких межах – від 0 до 245 мкМ/г/год у групі порівняння та від нульових значень до 256,2 мкМ/г/год у пацієнток I–IV груп. Відсутність активності цього ферменту виявлено в 3 (10,0%) жінок у групі порівняння, у 8 (26,7%) – у I групі, у 6 (20,0%) – у II групі, у 9 (30,0%) – у III групі, у 7 (23,3%) – у IV групі ( $p > 0,05$ ).

На початку дослідження порівнювали жінок I, II, III і IV груп за активністю фекальної  $\beta$ -глюкуронідази ( $p > 0,05$ ), але в цих групах активність ферменту була достовірно в 1,5 раза вищою проти групи порівняння. Так, у I групі цей показник становив  $121,3 \pm 86,18$  мкМ/г/год, у II групі –  $118,7 \pm 85,58$  мкМ/г/год, у III групі –  $121,7 \pm 93,54$  мкМ/г/год, у IV групі –  $119,3 \pm 84,64$  мкМ/г/год проти  $76,6 \pm 57,86$  мкМ/г/год у групі порівняння ( $p = 0,022$ ;  $p = 0,03$ ;  $p = 0,044$  і  $p = 0,027$ , відповідно) (рис.).

За результатами повторного огляду виявлено статистично значуще зменшення таких симптомів:

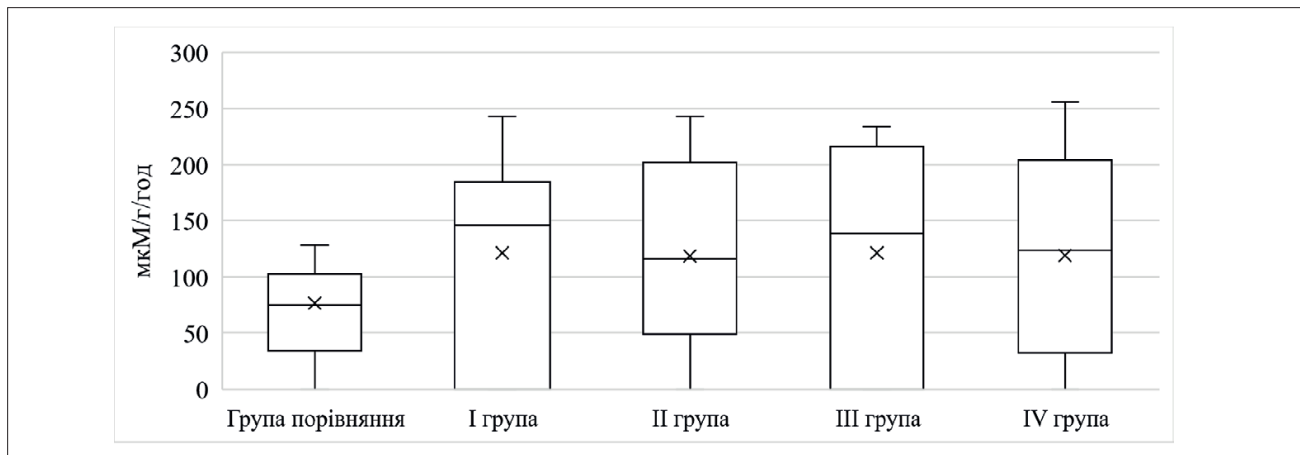
- дискомфорт у нижніх відділах живота у III групі (6,7% проти 30,0%;  $p = 0,019$ ) та у IV групі (3,3% проти 23,3%;  $p = 0,022$ );
- відчуття здуття і тяжкості в животі у II групі (10,0% проти 33,3%;  $p = 0,028$ ), у III групі (3,3% проти 23,3%;  $p = 0,022$ ) та IV групі (6,7% проти 33,3%;  $p = 0,009$ );
- метеоризм у II групі (6,7% проти 30,0%;  $p = 0,019$ ) та IV групі (10,0% проти 36,7%;  $p = 0,015$ );
- збільшення об'єму живота після споживання їжі в III групі (10,0% проти 43,3%;  $p = 0,003$ ) та IV групі (6,7% проти 33,3%;  $p = 0,009$ );
- набряк і тяжкість у животі в передменструальний період у II групі (10,0% проти

Таблиця 1

## Деякі демографічні та клінічні характеристики жінок

Показник	Група порівняння (n=30)	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV група (n=30)
Вік, роки	34,47±6,79	31,50±5,76	32,23±7,1	33,50±7,82	32,27±7,61
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	30,20±4,94	28,47±4,05	28,03±4,47	30,23±6,88	30,03±5,87
Вища освіта, абс. (%)	14 (46,7)	19 (63,3)	20 (66,7)	17 (56,7)	21 (70,0)
Одружена або проживає з партнером, абс. (%)	20 (66,7)	22 (73,3)	26 (86,7)	25 (83,3)	22 (73,3)
Статус курця, абс. (%)	6 (20,0)	6 (20,0)	4 (13,3)	3 (10,0)	6 (20,0)
Активний або помірноактивний спосіб життя, абс. (%)	17 (56,7)	17 (56,7)	14 (46,7)	17 (56,7)	15 (50,0)
Гормональна контрацепція протягом останніх 3 місяців, абс. (%)	14 (46,7)	0*	8 (26,7)	9 (30,0)	7 (23,3)
Тривалість менструального циклу, абс. (%):					
≤24 доби	4 (13,3)	4 (13,3)	5 (16,7)	4 (13,3)	6 (20,0)
25-32 доби	23 (76,7)	22 (73,3)	22 (73,3)	24 (80,0)	23 (76,7)
≥33 доби	3 (10,0)	4 (13,3)	3 (10,0)	2 (6,7)	1 (3,3)
Тривалість менструації, доби	4,47±1,87	4,6±1,83	4,9±1,52	4,7±1,84	4,83±1,64
Паритет	2,07±1,39	1,8±1,03	1,93±1,23	2,07±1,34	2,06±1,26
Кількість вагітностей	2,50±1,57	2,17±1,44	2,37±1,75	2,27±1,51	2,47±1,66
Субфертильність, абс. (%)	5 (16,7)	3 (10,0)	3 (10,0)	2 (6,7)	3 (10,0)
Інтенсивність болю в ділянці таза за ВАШ, см	0,33±0,76	5,03±1,35*	4,83±1,12*	4,43±1,14*	4,9±1,56*
Супутня патологія, абс. (%)	18 (60,0)	18 (60,0)	20 (66,7)	21 (70,0)	16 (53,3)

Примітки: наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення ( $\sigma$ ); \* – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння,  $p < 0,05$ ; ВАШ – візуальна аналогова шкала.



Примітки: результати наведено у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25–75 кватилів (коробка) і 10–90 — кватилів (вуса).

**Рис.** Активність фекальної  $\beta$ -глюкуронідази в жінок досліджуваних груп

43,3%;  $p=0,024$ ), у III групі (23,3% проти 76,7%;  $p < 0,001$ ) та в IV групі (20,0% проти 56,7%;  $p=0,003$ );

– наявність у калі видимих часточок жиру в II групі (6,7% проти 30,0%;  $p=0,019$ ), у III групі (10,0% проти 36,3%;  $p=0,015$ ) та в IV групі (6,7% проти 26,7%;  $p=0,037$ ).

Проведене повторне лабораторне обстеження виявило зниження активності фекальної  $\beta$ -глюкуронідази (усереднений показник —  $95,08 \pm 54,66$  проти  $118,7 \pm 85,58$  мкМ/г/год

у II групі ( $p=0,066$ ),  $91,96 \pm 58,6$  проти  $121,7 \pm 93,54$  мкМ/г/год у III групі ( $p=0,042$ ),  $92,25 \pm 53,66$  проти  $119,3 \pm 84,64$  мкМ/г/год у IV групі ( $p=0,036$ )).

Через 12 місяців спостереження значущі відмінності середніх активності фекальної  $\beta$ -глюкуронідази фіксувалися лише між групою порівняння та I групою ( $p=0,013$ ) (табл. 2).

До тепер за більш ніж 50 років доведено участь кишкової мікробіоти у розвитку естрогенозалежних онкологічних захворювань,



Таблиця 2

**Активність фекальної  $\beta$ -глюкуронідази в жінок досліджуваних груп до та після завершення корекційної програми**

Період	Група порівняння (n=30)	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV група (n=30)
До лікування	76,6 $\pm$ 57,85	121,3 $\pm$ 86,18#	118,7 $\pm$ 85,58#	121,7 $\pm$ 93,54#	119,3 $\pm$ 84,64#
Після лікування	77,48 $\pm$ 55,69	116,8 $\pm$ 63,05#	95,08 $\pm$ 54,66	91,96 $\pm$ 58,6*	92,25 $\pm$ 53,66*

*Примітки:* наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення ( $\sigma$ ); \* — рівень значущості відмінностей показників порівняно з показником до лікування,  $p < 0,05$ ; # — рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння,  $p < 0,05$ .

таких як рак молочної залози [26], яєчників [10], ендометрію [9] та канцерогенезі інших локалізацій [18,23]. Також наведено досить велику кількість доказів того, що дисбактеріоз, який характеризується зменшенням загальної кількості бактерій у кишечнику, призводить до розвитку й інших чисельних патологічних станів, таких як запальні захворювання кишечника, метаболічні синдроми, аутоімунні розлади, і, що становить особливий інтерес, аденоміозіозу [1,11,15]. Однак молекулярні медіатори та механізми розвитку патологічного процесу досі не встановлені. На думку дослідників, одним з імовірних таких медіаторів є бактеріальна  $\beta$ -глюкуронідаза, яка бере участь у метаболізмі різноманітних ксено- та ендобіотиків, у тому числі естрогенів. Відомо, що естрогени піддаються в печінці глюкуронуванню — універсальному механізму детоксикації, в основі якого — кон'югування з активною формою глюкуронової кислоти [17]. Це надає їм більшої розчинності та можливість екскреції з жовчю в кишечнику. Близько 60 видів бактерій з  $\beta$ -глюкуронідазою, які колонізують кишковий тракт людини [13], можуть гідролізувати зв'язок між глюкуроновою кислотою та естрогенами в кишечнику, результатом чого є збільшення кишкової реабсорбції та циркуляції активної форми естрогена в організмі [19]. На сьогодні  $\beta$ -глюкуронідаза є найбільш вивченим ферментом, який бере участь у фізіологічному метаболізмі естрогенів та естроген-асоційованих захворюваннях.

На думку науковців, дисбактеріоз кишечника і дисфункція естроболому зі збільшенням рівнів  $\beta$ -глюкуронідази та інших ферментів призводять до підвищення концентрації естрогенів у системному кровообігу, що може чинити прямий вплив на стимуляцію росту, прогресування ендометріюідного ураження та циклічність кровотеч при ендометріюідних ураженнях [8,27]. Y. Wei та співавт. дійшли висновку, що  $\beta$ -глюкуронідаза прямо або опосередковано призводить до розвитку захворювання, викликаючи дисфункцію макрофагів [25].

Отже, аденоміоз може розвиватися через порушення кишкової мікрофлори, у тому числі через підвищення активності  $\beta$ -глюкуронідази, тому пригнічення гіперестрогенемії через вплив на кишкову мікробіоту виглядає як один із перспективних напрямів комплексної корекції цієї патології. Так, дослідження S.B. Chadchan та співавт. на мишах показує зменшення росту, проліферації та запалення ендометріюідних вогнищ ураження після лікування антибіотиками широкого спектра дії [6].

За отриманими нами даними, активність фекальної  $\beta$ -глюкуронідази у хворих з аденоміозом в 1,5 раза збільшена порівняно з нормою, що співвідноситься з дослідженнями інших авторів [25]. На нашу думку [20], це є наслідком дизбіозу кишечника на тлі нераціонального та надмірно насиченого вуглеводами харчування, зокрема, у жінок із ферментативною неспроможністю метаболізувати певні компоненти цих продуктів: глютеніподібні білки злакових культур, фруктоза у складі меду та фруктів або в поєднанні з білковою їжею, лактоза у складі молочних продуктів тощо. Отримані нами результати свідчать про достовірне зниження активності  $\beta$ -глюкуронідази в групах мінімізації споживання продуктів-дезрапторів протягом 12 місяців у поєднанні з корекцією харчування, що, імовірно, сприяло відновленню нормальної мікрофлори кишечника, метаболічного статусу пацієнток і здатності імунної системи знешкодувати гетеротопічний ендометрій, впливаючи на перебіг ендометріозу. Подальше вивчення  $\beta$ -глюкуронідази та її ролі в розвитку аденоміозу може сприяти зниженню прогресування цього захворювання, що узгоджується з висновками інших дослідників [3,11,16]. Зокрема, на думку Y. Wei та співавт. характеристика патогенетичної ролі  $\beta$ -глюкуронідази в розвитку ендометріозу має потенційні терапевтичні наслідки [25].

## Висновки

Встановлено, що активність фекальної  $\beta$ -глюкуронідази в пацієнток з аденоміозом в 1,5 раза вища, ніж у здорових жінок.

Мінімізація споживання продуктів-дез-рапторів у поєднанні з корекцією харчування дає змогу зменшити частоту дискомфорту в нижніх відділах живота, відчуття здуття і тяжкості в животі, метеоризму, збільшення об'єму живота після споживання їжі, набряку і тяжкості в животі у передменструальний період, наявності в калі видимих часточок жиру.

Отримані результати свідчать про достовірне зниження активності β-глюку-

ронідази в жінок груп вилучення з раціону молочних і/або глютенівмісних продуктів.

Визначення активності фекальної β-глюкуронідази, імовірно, може бути об'єктивним маркером ефективності комплексної корекції симптомного аденоміозу, що потребує проведення подальших досліджень.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Akimov OY, Kostenko VO. (2016). Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 88 (6): 70–75. doi: 10.15407/ubj88.06.070.
- Awolade P, Cele N, Kerru N, Gummi L, Oluwakemi E, Singh P. (2020). Therapeutic significance of β-glucuronidase activity and its inhibitors: A review. *Eur J Med Chem.* 187: 111921. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111921.
- Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. (2017). Estrogen–gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 103: 45–53. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
- Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, Maignien C, Maitrot-Mantelet L, Bordonne C et al. (2021). Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 50 (10): 102228. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102228.
- Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Chakravarti D, Parker JB, Milad M et al. (2023). Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology. *Fertil Steril.* 119(5): 746–750. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.006.
- Chadchan SB, Cheng M, Parnell LA, Yin Y, Schriefer A et al. (2019). Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Hum Reprod.* 34 (6): 1106–1116. doi: 10.1093/humrep/dez041.
- Clemenza S, Vannuccini S, Ruotolo A, Capezzuoli T, Petraglia F. (2022). Advances in targeting estrogen synthesis and receptors in patients with endometriosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 31(11): 1227–1238. doi: 10.1080/13543784.2022.2152325.
- Ervin SM, Li H, Lim L, Roberts LR, Liang X et al. (2019). Gut microbial β-glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *J Biol Chem.* 294(49): 18586–18599. doi: 10.1074/jbc.RA119.010950.
- Gressel GM, Usyk M, Frimer M, Kuo DYS, Burk RD. (2021). Characterization of the endometrial, cervicovaginal and anorectal microbiota in post-menopausal women with endometrioid and serous endometrial cancers. *PLoS One.* 16 (11): e0259188. doi: 10.1371/journal.pone.0259188.
- He S, Li H, Yu Z, Zhang F, Liang S, Liu H et al. (2021). The gut microbiome and sex hormone-related diseases. *Front Microbiol.* 12: 711137. doi: 10.3389/fmicb.2021.711137.
- Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. (2021). Intricate connections between the microbiota and endometriosis. *Int J Mol Sci.* 22(11): 22. doi: 10.3390/ijms22115644.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, d'Hooghe T, Dunselman G, Greb R et al. (2005). ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 20(1): 2698–2704.
- Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. (2016). The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 108(8): djw029. doi: 10.1093/jnci/djw029.
- Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. (2014). Endometriosis still a challenge. *J Med Life.* 7(3): 349–357.
- Pai AH, Wang YW, Lu PC, Wu HM, Xu JL, Huang HY. (2023). Gut Microbiome-Estrobolome Profile in Reproductive-Age Women with Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 24(22): 16301. doi: 10.3390/ijms242216301.
- Qin R, Tian G, Liu J, Cao L. (2022). The gut microbiota and endometriosis: From pathogenesis to diagnosis and treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 12: 1069557. doi: 10.3389/fcimb.2022.1069557.
- Samuel SJ, Redinbo MR. (2017). Glucuronides in the gut: Sugar-driven symbioses between microbe and host. *J Biol Chem.* 292(21): 8569–8576. doi: 10.1074/jbc.R116.767434.
- Schumacher U, Adam E, Zangemeister-Wittke U, Gossrau R. (1996). Histochemistry of therapeutically relevant enzymes in human tumours transplanted into severe combined immunodeficient (SCID) mice: nitric oxide synthase-associated diaphorase, beta-D-glucuronidase and non-specific alkaline phosphatase. *Acta Histochem.* 98(4): 381–387. doi: 10.1016/s0065-1281(96)80004-3.
- Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. (2016). The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 14(5): 273–287. doi: 10.1038/nrmicro.2016.17.
- Suslikova LV, Serbenyuk AV, Lonshakova MS. (2021). Symptomatic endometriosis in women of fertile age through the prism of autoimmunization to food allergens (Literature review). *Reproductive Health of Woman.* 5: 65–71. [Сусликова ЛВ, Сербенюк АВ, Лоншакова МС. (2021). Симптомний ендометриоз у жінок фертильного віку через призму аутоімунізації до харчових алергенів (огляд літератури). *Репродуктив. здоров'я жінки.* 5: 65–71]. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.240029.
- Talwar C, Singh V, Kommagani R. (2022). The gut microbiota: a double-edged sword in endometriosis. *Biol Reprod.* 107(4): 881–901. doi: 10.1093/biolre/iaoc147.
- Vannuccini S, Petraglia F. (2019). Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res.* 8: F1000 Faculty Rev-283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1.
- Vlach A, Eliopoulou M, Haidas S, Beratis NG. (2004). Correlation of cerebrospinal fluid beta-glucuronidase activity with plasma methotrexate concentrations in leukemic children receiving high-dose methotrexate. *Pediatr Blood Cancer.* 42(4): 350–356. doi: 10.1002/pbc.20002.
- Waszkiewicz N, Szajda SD, Konarzewska-Duchnowska E, Zalewska-Szajda B, Gałazkowski R, Sawko A et al. (2015). Serum β-glucuronidase as a potential colon cancer marker: a preliminary study. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 69: 436–439. doi: 10.5604/17322693.1148704.
- Wei Y, Tan H, Yang R, Yang F, Liu D, Huang B et al. (2023). Gut dysbiosis-derived β-glucuronidase promotes the development of endometriosis. *Fertil Steril.* 120; 3 Pt 2: 682–694. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.032.
- Whitaker BL. (1960). Plasma beta-glucuronidase levels in breast cancer. *Br J Cancer.* 4(3): 471–477. doi: 10.1038/bjc.1960.51.
- Yuan M, Li D, Zhang Z, Sun H, An M, Wang G. (2018). Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod.* 33(4): 607–616. doi: 10.1093/humrep/dex372.

### Відомості про авторів:

**Лоншакова Марія Сергіївна** — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. В. Івасюка, 16; тел.: (044) 411-97-54. <https://orcid.org/0000-0002-6980-2998>.

**Сербенюк Анастасія Валеріївна** — к.мед.н., лікар акушер-гінеколог клініки репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. В. Івасюка, 16; тел.: (044) 411-97-54. <https://orcid.org/0000-0002-7212-2678>.

Стаття надійшла до редакції 15.03.2024 р.; прийнята до друку 15.06.2024 р.