ЭНДОМЕТРИОЗ ПАТОГЕНЕЗИДА ОКСИДЛОВЧИ СТРЕССНИНГ ЎРНИ ВА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИНИ АСОСЛАШ: АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ

Аскарова Фотима Кудратовна - ассистент
Самарқанд давлат тиббиёт университети (Самарқанд, Ўзбекистон)

Аннотация. *Бугунги кунда эндометриоз муаммосига бир қатор сабабларга кўра алоҳида эътибор қаратилмоқда. Биринчидан, эндометриоз аёлларда бепуштликнинг асосий сабабларидан бири ҳисобланади. Иккинчидан, бу касаллик дисменорея ва оғир шаклларда намоён бўладиган тос соҳасидаги оғриқлар туфайли беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада ёмонлаштиради. Учинчидан, эндометриозни даволаш мураккаб ёндашувни талаб қилади; шунга қарамай, шифокорларнинг барча саъй-ҳаракатларига қарамасдан, эндометриоз нисбатан юқори қайталаниш (ретсидив) кўрсаткичлари билан ажралиб туради. Эндометриоз ривожланиш механизмлари орасида оксидловчи стресс муҳим ўрин эгаллайди. Бу ҳолат организмда фаол кислород шаклларининг кўпайиши ва биологик тизимнинг ушбу реактив оралиқ маҳсулотларни ўз вақтида нейтраллаш қобилияти ўртасидаги номутаносибликни акс эттиради. Ҳужайраларнинг оксидловчи-қайтарувчи ҳолатининг бузилиши пероксидлар ва эркин радикалларнинг ҳосил бўлиши орқали токсик оқибатларга олиб келади. Тақдим этилган адабиёт маълумотлари эндометриоз билан касалланган беморларни даволаш комплексига оксидловчи стрессниг асосий белгилари ва таъсирини бостира оладиган антиоксидант воситаларни киритиш зарурлигини кўрсатади.*

Калит сўзлар: *Оксидловчи метаболизм, диспареуния, патофизиология, ФКС.*

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА И ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Аскарова Фотима Кудратовна - ассистент
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

Аннотация. *В настоящее время проблеме эндометриоза уделяется особое внимание по ряду причин. Во-первых, эндометриоз является одной из основных причин женского бесплодия. Во-вторых, данное заболевание значительно снижает качество жизни пациенток за счёт дисменореи и выраженных тазовых болей. В-третьих, лечение эндометриоза требует комплексного подхода, однако, несмотря на все усилия врачей, заболевание характеризуется относительно высокой частотой рецидивов. Среди механизмов развития эндометриоза важную роль играет оксидативный стресс. Данное состояние отражает дисбаланс между избыточной выработкой активных форм кислорода и способностью биологических систем своевременно нейтрализовать данные реактивные промежуточные продукты. Нарушение редокс-гомеостаза клеток приводит к токсическим последствиям за счёт образования пероксидов и свободных радикалов. Представленные в литературе данные свидетельствуют о необходимости включения в комплексную терапию пациенток с эндометриозом антиоксидантных препаратов, способных подавлять ключевые проявления и эффекты оксидативного стресса.*

Ключевые слова*: оксидативный метаболизм, диспареуния, патофизиология, АФК.*

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS AND RATIONALE FOR TREATMENT: A REVIEW OF THE LITERATURE

Askarova Fotima Kudratovna - assistant
Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Abstract. *The problem of endometriosis is currently receiving special attention for several reasons. Firstly, endometriosis is one of the main causes of female infertility. Secondly, this disease significantly reduces the quality of life of female patients due to dysmenorrhea and severe pelvic pain. Thirdly, treatment of endometriosis requires a comprehensive approach, but despite all the efforts of doctors, the disease is characterized by a relatively high recurrence rate. Among the mechanisms of endometriosis development, oxidative stress plays an important role. This condition reflects an imbalance between the excessive production of reactive oxygen species and the ability of biological systems to neutralize these reactive intermediates in a timely manner. Disturbance of cellular redox homeostasis leads to toxic effects due to the formation of peroxides and free radicals. The data presented in the literature indicate the necessity to include in the complex therapy of patients with endometriosis antioxidant drugs capable of suppressing the key manifestations and effects of oxidative stress.*

Key words*: oxidative metabolism, dyspareunia, pathophysiology, AFC.*

Сўнгги йилларда бутун дунё бўйлаб эндометриоз ҳолатларининг кўпайиш тенденсияси кузатилмоқда, бу эса юқоридаги омиллар билан биргаликда ушбу муаммонинг долзарблигини янада оширмоқда. Шунингдек, эндометриознинг атипик шаклларининг мавжудлиги ҳам муҳим аҳамият касб этади: бундай ҳолатлар эндометриоид зарарланишларнинг 1,7–4,4% ини ташкил қилади ва деярли ҳар доим эндометриоз билан боғлиқ неоплазияларнинг, хусусан, эндометриозга алоқадор тухумдон карсиномаларининг потентсиал прекурсорлари сифатида кўриб чиқилади.

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) аёллар жинсий аъзолари ўсмаларига оид гистологик классификациясида (Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours, 5-nashr, 2020) атипик эндометриоз қуйидагича микроскопик тавсифга эга: зич жойлашган безларнинг маҳаллий пролифератсияси, уларнинг эпителияси атипик бўлиб, эндометрий атипик гиперплазиясини (эндометриял интраепителиал неоплазия) эслатади [1].

Эндометриоз — бу эстрогенларга боғлиқ яллиғланишли касаллик бўлиб, эндометрий тўқималари (без ва строманинг) бачадон бўшлиғидан ташқарида имплантатсияси ва ўсиши билан тавсифланади [1]. Репродуктив ёшдаги аёлларнинг тахминан 10–15 фоизи эндометриоздан азият чекади [2, 3]. Касалликнинг энг кенг тарқалган симптомларига тос соҳасидаги оғриқлар ва бепуштлик киради [1]. Тос оғриғи ва бепуштликдан шикоят қилувчи аёллар орасида эндометриознинг тарқалиш даражаси 30% дан 45% гача етади [4]. Бироқ, эндометриоз ба'зида ҳеч қандай симптомларсиз кечиши мумкин ёки дисменорея (ҳайз давридаги оғриқлар) ва диспареуния (жинсий алоқа пайтидаги оғриқ) каби белгилар билан намоён бўлиши мумкин [3, 5, 6].

Эндометриоз этиологияси ҳанузгача аниқ эмас: Сампсоннинг имплантатсия назарияси, Маернинг тселомик метаплазия назарияси ва индуктсия назарияси — бу эндометриознинг патогенетик механизмини тушунтиришга уринадиган учта классик назария бўлиб, аммо бу касалликни тўлиқ изоҳлаб бера олмайди [7, 8]. Ҳозирги вақтда эндометриоз ривожланишида генетик мойилликнинг ўрни [9], ҳамда фаол кислород шакллари (ФКС) ва антиоксидантлар ўртасидаги мувозанат бузилиши натижасида юзага келадиган оксидловчи стрессга катта эътибор қаратилмоқда, бу эса қорин бўшлиғида умумий яллиғланиш реакциясини юзага келтириши ва эндометриоз ривожланишига ёрдам бериши мумкин [10–12].

Фаол кислород шакллари — бу нормал кислород алмашинуви жараёнида ҳосил бўладиган воситачилар бўлиб, улар яллиғланиш медиаторлари сифатида ҳужайра кўпайишини модулятсия қилади ва зарарли таъсир кўрсатади [13]. Инсон организмида ФКС ишлаб чиқарилишини чекловчи, уларни зарарсизлантирувчи ва ҳужайра зарарланишини тикловчи антиоксидант ҳимоя тизими мавжуд бўлиб, бу тизимга супероксид дисмутаза, каталаза, глютатион пероксидаза, шунингдек, Э витамини ва С витамини киради. Бироқ ФКС ишлаб чиқарилиши билан антиоксидант ҳимоя ўртасидаги мувозанат бузилганда оксидловчи стресс юзага келиши мумкин [14].

Ретроград ҳайз кўриш орқали қорин бўшлиғига ўтадиган макрофаглар, эритротситлар ва апоптотик эндометрий тўқималари — оксидловчи стресснинг яхши маълум бўлган индукторларидир. Шундай экан, перитонеал ФКС ишлаб чиқарилиши эндометриозга алоқадор бўлиши мумкин. Ҳақиқатан ҳам, фаоллаштирилган макрофаглар эритротситларнинг парчаланишида муҳим рол ўйнайди, бунда улар гем ва темир каби прооксидант ва провоспаловчи омилларни ажратиб чиқаради, бу эса зарарли ФКС шаклланишида иштирок этади [15].

Эндометриоз ривожланиш механизмлари орасида турли метаболик бузилишлар муҳокама қилинмоқда, уларнинг таркибида оксидловчи (оксидатив) стресс (охидативе стресс) — яъни ҳужайраларнинг оксидланиш натижасида зарарланиш жараёни — муҳим ўрин эгаллайди. Анъанавий таърифга кўра, оксидловчи стресс организмдаги фаол кислород шакллари (ФКС)нинг ортиқча ишлаб чиқарилиши ва биологик тизимнинг ушбу реактив оралиқ маҳсулотлардан ўз вақтида тозаланиш ҳамда етказилган зарарни тиклаш имкониятлари ўртасидаги номутаносибликни акс эттиради [2, 3].

Ҳужайраларнинг оксидловчи-қайтарувчи мувозанати бузилганда, пероксидлар ва эркин радикаллар ҳосил бўлиб, улар ҳужайраларнинг барча таркибий қисмларига — оқсиллар, липидлар ва ДНКга — токсик таъсир кўрсатади. Оксидловчи метаболизм жараёнида юзага келган оксидловчи стресс кимёвий зарар етказади ва ДНК занжирларининг узилишига олиб келади. Бундан ташқари, айрим ФКСлар ҳужайраларда редокс-сигнализатсиянинг воситачилари сифатида фаолият юритади. Шунинг учун ҳам, оксидловчи стресс ҳужайрадаги нормал сигнал узатиш механизмларининг бузилишига олиб келиши мумкин.

Юқоридагилардан хулоса қилиш мумкинки, оксидловчи стресс — бу ФКС ва антиоксидантлар ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши. Оксидловчи стресс таъсир кўрсатадиган асосий тизимлардан бири бу — репродуктив тизимдир. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ФКС ва митохондрия функсияларининг бузилиши тухумдон резервининг эффекторларини зарарлайди, шу-

нингдек, тухум ҳужайра сифатига ва бластотсиста ҳосил бўлиш жараёнига салбий таъсир кўрсатади [4–7].

Оксидловчи стресснинг бешта биологик белгиси мавжуд: ДНКнинг зарарланиш маркерлари, анионлар/эркин радикаллар, липидларнинг пероксидланиш маркерлари, ферментатив фаоллик ва оқсилларнинг оксидланиши. Оксидловчи стресс эндометриоз ривожланиши ва прогреслашида маълум рол ўйнайди. Жумладан, эндометриоз билан касалланган беморларда липид пероксиди даражасининг юқорилиги, эндометриоз билан боғлиқ бепуштликдан азият чекаётган беморларда эса антиоксидант ҳолатнинг жуда пастлиги қайд этилган. Бу эса ФКСнинг касаллик патогенезидаги иштирокини кўрсатади [8–10].

Шунингдек, эндометриоз патофизиологиясида оксидловчи стресснинг ўрнини тасдиқловчи бошқа далиллар ҳам мавжуд. Жумладан, катехолестрогенлар (2-ОН-Э2, 4-ОН-Э2, 2-ОН-Э1 ва 4-ОН-Э1) дастлаб хинонларга оксидланади, сўнгра турли ферментлар, жумладан, СЙП1А1 ва СЙП1Б1 генлари (1-оила ситохром 450 ферментлари) иштирокида оксидловчи-қайтарувчи циклга киради. Натижада, тўқималарда ФКС даражаси ортади. Эндометриоид тўқималарда СЙП1А1 мРНК (матритсали рибонуклеин кислота) даражасининг ошиши, СЙП1Б1 мРНК даражаси эса юқори бўлса-да, сезиларли ўзгаришсиз қолиши, ФКС синтези фаоллашувини стимулятсия қилиши мумкин [11].

Супероксиддисмутаза (СОД) супероксидни водород пероксиди ва кислородга айлантиради. Эндометриоз фонида беморларнинг қон зардобида СОД фаоллигининг камайиши кузатилади, бу эса уларнинг антиоксидант салоҳиятининг пасайганидан дарак беради [12]. Сўнгги тадқиқотлар шуни кўрсатадики, эндометриоз билан касалланган беморларда қон плазмасида СОД контсентратсияси назорат гуруҳига қараганда пастроқ бўлади [9]. Бундан ташқари, қон плазмасида С витамини контсентратсиясининг пасайиши ҳам организмнинг ФКС юқори контсентратсиясини нейтраллаштиришга қаратилган ҳимоя-мослашувчан реакцияси сифатида талқин қилиниши мумкин.

Эндометриоз билан оғриган беморларда ҲСП70 даражасининг ошганлиги кузатилади. ҲСП – бу иссиқлик зарбаси оқсиллари (ҳеат шоск протеинс) бўлиб, уларнинг экспрессияси ҳароратнинг кўтарилиши ёки ҳужайрани стрессга дучор қиладиган бошқа омиллар таъсирида кучаяди. Бу оқсиллар ҳужайраларни стресс даврида турли зарарлардан ҳимоя қилиш мақсадида индуктсияланади. Эндометриоз ҳолатида ҳужайраларнинг митохондриял функсияси бузилади, шунингдек, эстрадиол (Э2) ва яллиғланишга қарши ситокинлар даражасининг ошиши глутатион секретсиясининг кучайиши орқали эндометриоз ривожланишига ҳисса қўшиши мумкин [13, 14].

Глутатионнинг юқори консентратсияси эндометриоз ўчоқларида кенг тарқалган оксидловчи фаолликка жавоб бўлиши мумкин. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, глутатион ва карбоангидраза фаоллиги, оксидланиш билан боғлиқ равишда, эндометриозда ортади. Эндометриоз билан касалланган беморларда назорат гуруҳига нисбатан карбоангидраза фаоллигининг сезиларли даражада ортганлиги аниқланган. Бу ҳолат ҳужайра мембраналарида глутатион миқдорининг ошиши ва унинг ситоплазмадаги даражасининг пасайиши билан боғлиқ.

Шунингдек, эндометриоз мавжуд бўлган ва бўлмаган аёлларнинг примордиял фолликулаларида афамин даражалари фарқ қилади, бу эса касаллик ва локал оксидловчи стресс ўртасидаги боғлиқликни яна бир бор тасдиқлайди [15]. Эндометриоз, шу билан бирга, қорин бўшлиғининг яллиғланиш реакцияси билан ҳам боғлиқ. Перитонеал макрофагларда темир билан ортиқча юкланиш шароитида ҳосил бўладиган ФКС (фаол кислород шакллари) эндометриоз билан оғриган беморларда назорат гуруҳига қараганда НФ-кБ транскрипсион факторининг, яллиғланиш ва ангиогенез медиаторларининг ортишига олиб келади.

Одатда, ФКС митохондриялар ичида простагландинлар ва тромбоксанлар синтези, шунингдек, ксантинга ёки гипоксантинга қайтарилиш натижасида, бу жараён эса ксантиноксидаза томонидан катализланади, ҳосил бўлади. Агар ФКС фойдасига мувозанат бузилса, оксидловчи стресс юзага келади, бу эса аёлнинг бутун репродуктив салоҳиятига салбий таъсир кўрсатади.

Бундан ташқари, ҳайз қонининг қорин бўшлиғига ретроград ташланиши натижасида эритротситлар, апоптотик эндометрий тўқималари ва ўзгармаган эндометрий парчалари перитонеал бўшлиққа тушади. Бу элементлар макрофаглар билан биргаликда оксидловчи стресснинг потентсиал қўзғатувчилари ва ФКС учун потентсиал нишонлар сифатида қаралади [16–18].

Қизиқарлиси шундаки, эндометриозда ФКСнинг ортиқча консентратсияси НФ-кБ экспрессиясини модулятсиялайди, ДНК фрагментатсиясини кучайтиради, тциклооксигеназа, ангиогенез ва яллиғланиш омилларини, шунингдек, ҳужайра адезиясига масъул генларни фаоллаштиради [9].

Эндометриоз билан боғлиқ кўпгина омиллар митохондриялар функсиясига таъсир кўрсатади [19–21]. Эндометриозда митохондрияларнинг энергия ишлаб чиқариш қобилиятининг камайиши эндометриоз ўчоқларида митохондриал нафас олишнинг сусайганлигидан далолат

беради. Митохондриялар ҳужайралардаги асосий фаол кислород шакллари (ФКС) манбаи бўлиб, бу ҳолат эндометриоз этиологиясида муайян аҳамиятга эга бўлиши мумкин. Митохондриял тизимдаги нуқсонлар аёлларда ортиқча ФКС ҳосил бўлиши учун масъул бўлиши мумкин. Каберқолин апоптоз ва митохондрияларнинг оксидловчи шикастланишига кучли антагонист бўлиб, у рецепторли потентсиал меластатин-2 орқали оксидловчи стресс билан боғлиқ митохондриал апоптозга тўсқинлик қилади [22].

Пероксиредоксин (ПРДХ) экспрессиясини баҳолашга бағишланган тадқиқотлар ушбу оқсилнинг эндометриоз ўчоқларида юқори контсентратсиясини аниқлаган. ПРДХ — бу ҳужайраларни оксидловчи стрессдан ҳимоя қилувчи антиоксидант оқсиллар оиласига мансуб. Эндоплазматик ретикулумда жойлашган ПРДХ4 икки систеинли типик антиоксидант бўлиб, пероксидли оксидланишни бартараф этиш учун иккита редокс-реактив систеин қолдиғини ўз ичига олади [23].

Шунингдек, мелатонин эркин радикалларни нейтраллаш, антиоксидантлар синтезини рағбатлантириш билан бирга, оксидловчи зарарни камайтиришга қаратилган бир қатор фойдали хоссаларга эга [24].

Эътиборлиси шуки, айрим озиқ-овқат таркибий қисмлари эндометриоз ривожланиш хавфи билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ёғлар ва сут маҳсулотларини кўп истеъмол қилиш эндометриоз ривожланиш эҳтимолини оширади [25]. Шунингдек, косметик воситалар ва шахсий гигиена маҳсулотларидан тез-тез фойдаланиш бензофенон ва п-гидроксибензой кислотаси аналогларининг таъсирига олиб келади; улар эса оксидловчи стрессдан мустақил тарзда эндометриоз хавфини ошириши мумкин [26].

Эндометриозли беморлар аҳолининг бошқа гуруҳларига нисбатан рух, мис, А, С, ва Э витаминларини камроқ истеъмол қилиши аниқланган. Улар орасида антиоксидант моддаларни истеъмол қилиш даражаси ҳам ишончли даражада паст [27, 28]. Баъзи тадқиқотлар ўсмирлик даврида соя маҳсулотларини мунтазам истеъмол қилиш катта ёшда эндометриоз ривожланиши ва прогреслашишига олиб келиши мумкинлигини кўрсатган. Антиоксидантларга бой парҳез фонида периферик оксидловчи стресс маркерлари камаяди, антиоксидант маркерлар эса ортади [29].

Сўнгги тадқиқотларда аминооксидаза 3 эндометриозда оксидловчи стресснинг янги яллиғланиш маркери сифатида аниқланган бўлиб, унинг ингибитори сичқон моделларида оғриққа қарши самарали таъсир кўрсатган [30]. Бундан ташқари, кофеин кислотаси оксидловчи стрессни камайтириши ва эндометриоз билан боғлиқ асоратларни юмшатиши мумкин [31].

Шу тарзда, эндометриоз турли метаболик жараёнлар билан чамбарчас боғлиқдир.

Мазкур маълумотлар, бир томондан, эндометриознинг кўп омилли (ва ҳали тўлиқ ўрганилмаган) генезини кўрсатади, иккинчи томондан эса — даволаш комплексига оксидловчи стресснинг асосий белгилари ва таъсирини бостира оладиган антиоксидант воситаларни киритиш зарурлигини асослайди [32, 33].

Антиоксидантларнинг механизмлари, биологик аҳамияти ва самарадорлиги бир неча ўн йиллардан бери ўрганилмоқда. Бугунги кунда оксидловчи стресс ривожланишига тўсқинлик қилувчи кучли антиоксидантлардан бири сифатида ресвератрол эътироф этилади. Ресвератрол – табиий келиб чиқишга эга бўлган антиоксидант бўлиб, у қизил узум пўстлоғи ва уруғларида мавжуд. Ресвератрол икки изомерда – транс- ва сис-ресвератрол шаклида мавжуд бўлиб, улардан трансизомер энг барқарор ва биологик фаол ҳисобланади.

Ресвератрол нафақат антиоксидант, балки яллиғланишга қарши, антипролифератив (антиестроген), ҳамда иммуномодулятор таъсирга ҳам эга [34].

Ресвератролнинг антиоксидант таъсир механизмларига қуйидагилар киради:

1.ортиқча ФКСни нейтраллаш;

2.детоксификатсия ферментларини назорат қилувчи транскрипсион фактор Нрф2 экспрессиясини ошириш;

3.липидларнинг пероксид оксидланишини деактиватсия қилиш;

4.супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза, каталаза каби муҳим ферментатив антиоксидантлар синтезини рағбатлантириш [35].

Яллиғланишга қарши восита сифатида ресвератрол провоспаловчи ситокинлар, липоксигеназа, азот оксиди синтезаза (НОС) ва тциклооксигеназа генлари экспрессиясини инҳибитсиялайди. Ресвератрол шунингдек, простагландинлар ишлаб чиқарилишини тартибга солиб, умумий яллиғланиш реакциясини камайтиради [35].

Бугунги кунда эндометриоз билан боғлиқ оғриқни бартараф этиш масаласига алоҳида эътибор қаратилмоқда [36]. Анъанавий равишда, бу мақсадда ароматаза ва тциклооксигеназа-2 экспрессиясини эндометрий ва эндометриоид гетеротопияларда инҳибитсияловчи гормонал воситалар қўлланилади. Маиа ва ҳаммуаллифларининг тадқиқотида [37] кўрсатиб ўтилишича, комбинатсияланган оғзаки контратсептив воситалар (КОК) таркибига ресвератрол қўшилиши, беморларда тос соҳасидаги оғриқлар ва дисменореяни сезиларли даражада камайтиради. Муаллифларнинг маълумотларига кўра, ресвератрол ва КОК комбинатсияси атиги 2 ой ичида эндометриозли беморларнинг 82%ида

дисменорея ва тос оғриғининг тўлиқ йўқолишига олиб келган.

Одатда дисменореяни даволашда ностероид яллиғланишга қарши дорилар (НЙҚД) қўлланилади. Улар тциклооксигеназани инҳибитсиялаб, простагландинлар ишлаб чиқарилишини камайтиради. Айнан простагландин Ф2α (ПГФ2α)нинг ортиқча миқдори — миометрийнинг гиперконтрактилиги ва бачадон томирларининг локал қисқаришига сабаб бўлиб, бачадон қон айланишини камайтиради — дисменорея патогенезининг муҳим бўғини ҳисобланади. Бироқ НЙҚД ҳар доим ҳам етарли самарадорликка эга эмас ва ошқозон-ичак тизимига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Шу боисдан, простагландин таъсирини нейтраллашга қодир алтернатив воситаларни излаш долзарбдир.

Экспериментал тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, ресвератрол ПГФ2α билан боғлиқ бачадон қисқаришларини самарали равишда бостира олади [38]. Сичқонларнинг бачадонида ўтказилган тадқиқотларда ресвератрол консентратсияга боғлиқ ҳолда турли қисқариш моделларини — спонтан, шунингдек, окситотсиннинг турли дозалари билан чақирилган қисқаришларни — сусайтирган [39]. Бачадоннинг силлиқ мушакларини бўшаштириши қон айланишини яхшилайди, гипоксия ва ишемия натижасида ҳосил бўладиган эркин радикаллар ва яллиғланиш омиллари тўпланишини камайтиради, бу эса дисменорея симптомларининг енгиллашишига олиб келади [38, 39].

Фитоэстроген бўлган ресвератрол эстроген рецепторлари (ЭР) билан боғланиш хусусиятига эга бўлиб, у ЭРα билан антагонист, ЭРβ билан эса агонист тарзда ўзаро таъсир қилади. Шу боис, фармакологик жиҳатдан у селектив эстроген рецептор модулятори (СЕРМ) ҳисобланади [40]. Айнан ушбу хусусиятлари, шунингдек, антиоксидант ҳимояни фаоллаштириш, апоптозни рағбатлантириш, липогенез ва ангиогенезни бостириш орқали ресвератролнинг антипролифератив хоссалари намоён бўлади.

Бундан ташқари, ресвератрол антипролифератив (шунингдек, антишиш) таъсирдан ташқари, бевосита антикантсероген (саратон ривожланишига қарши) таъсирга эга бўлиши ҳам тахмин қилинмоқда [41]. Адабиётларда ресвератролнинг ёмон сифатли ҳужайраларда апоптозни индуктсиялаш хусусияти ҳақида маълумотлар келтирилган; бу таъсир гликолизни ва АМПК/мТОР (аденозин монофосфат-активланадиган протеин киназа/мамали мақсадли рапамитсин комплекси) сигнал йўлини инҳибитсиялаш орқали амалга ошади [42]. Шунингдек, у ўсмаларнинг метастазланишига тўсқинлик қилувчи эпителиал-мезенхимал ўтиш билан боғлиқ омилларни модулятсия қилади [43, 44].

Биологик фаол қўшимчалар (БАҚ) ни эндометриозли беморларни даволашда қўллаш муҳокамаси чоғида индол-3-карбинол (ИЗС) кенг қамровли антипролифератив таъсирга эга модда сифатида кенг ўрганилмоқда [45–47]. У нафақат антипролифератив, балки антиестроген таъсир ҳам кўрсатади, бу эса эстрогенбоғлиқ касалликлар, хусусан, эндометриозда муҳим аҳамият касб этади. ИЗСнинг антиестроген таъсири у фаол эстрогенлар билан ЭРга боғланишда рақобатлашиши ва эстроген метаболити бўлган 16-гидроксиестрон миқдорини камайтириши билан изоҳланади [48]. Бу эса ўз навбатида эстроген боғлиқ генлар экспрессиясининг бостирилишига олиб келади. 6-гидроксиестрон синтези бостирилиши эса онкопротектив таъсир сифатида қаралади. Шунингдек, ИЗС юқори пролифератсия фаоллигига эга ҳужайраларда, шу жумладан ўсмали ҳужайраларда, селектив тарзда апоптозни фаоллаштириш қобилиятига эга [49–51].

ИЗС антипролифератив потентсиали қуйидаги асосий механизмларни ўз ичига олади:

- эстрадиол метаболизмини нормаллаштириш;
- 16α-гидроксиестрон синтезини инҳибитсиялаш;
- ҳужайраларнинг ортиқча кўпайишига масъул ўсиш омилларини бостириш;
- нишон тўқималарда ЭР консентратсиясини камайтириш;
- инвазия ва ангиогенезни сусайтириш [47, 50].

Бугунги кунда Россия фарматсевтика бозорида яхши танилган "Имастон" (АО Аквион) номли БАҚ мавжуд бўлиб, у 200 мг индол-3-карбинол ва 60 мг ресвератролдан иборат. Илгари ўтказилган тадқиқотлар ушбу препаратнинг аёллар жинсий аъзолари ва кўкрак безларининг пролифератив касалликларида самарадорлигини исботлаган [49–51].

Эндометриозда Имастон препарати узлюксиз режимда (3–6 ой давомида) кунига 1 таблетка (1 маҳал) қабул қилиниши тавсия этилади. Репродуктив режалари мавжуд бўлган аёллар учун ушбу антиоксидант комплекс гормонотерапия тўхтатилгандан кейинги даврда эндометриозга боғлиқ симптомлар қайталанишининг олдини олишда муҳим аҳамиятга эга.

Хулоса

Замонавий тиббиёт фанида эндометриоз муаммосининг долзарблиги шубҳа туғдирмайди. Ушбу касаллик бўйича олиб борилган сонсаноқсиз тадқиқотларга қарамай, эндометриоз ҳали-ҳануз бутун дунё олимлари учун мураккаб ва тўлиқ ўрганилмаган ҳолат бўлиб қолмоқда. Шунга қарамай, ишончли далиллар шуни кўрсатадики, эндометриоз — кўп омилли (полиетиологик) касаллик бўлиб, у кўп ўчоқли шикастланиш характерига эга ва бу шикастланишлар

нафақат аёл жинсий аъзоларини, балки уларнинг анатомик чегараларидан ташқаридаги тузилмаларни ҳам қамраб олиши мумкин.

Кўп йиллар давомида эндометриоз мутлақо яхши сифатли (бенигн) касаллик деб ҳисобланган бўлиб, у ёмон сифатли ўсма белгиларига (атроф тўқималарга инфилтратсия қилиш, диссименатсия) хос айрим хусусиятларга эга бўлган. Ҳозирги кунда эса атипик эндометриознинг мавжудлиги шубҳасиз тан олинмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан тақдим этилган аёл жинсий аъзолари ўсмалари бўйича гистологик тасниф (Фемале Генитал Тумоурс WҲО Слассифисатион оф Тумоурс, 5-нашр, 2020) да таъкидланишича, атипик эндометриоз эндометриоз билан боғлиқ тухумдон карсиномаларининг (Эндометриосис-ассосиатед овариан сарсинома) нафақат потентсиал прекурсоридир, балки бу ўсмаларга ҳамроҳ ҳолатда ҳам учрайди. Улар орасида энг кўп учрайдиган шакллар — бу эндометриоид ва ёрқин ҳужайрали (слеар селл) саратон ҳисобланади [1, 52].

Хулоса

Адабиётларда эндометриозни даволашга оид кўплаб мақолалар мавжуд бўлиб, улар асосан ҳар хил ёшдаги беморларда жарроҳлик ва/ёки гормонал терапия усулларини муҳокама қилади [50]. Бироқ, шуни унутмаслик керакки, кўп омилли патогенезга эга бўлган касалликни даволаш ёки унинг сабабларини бартараф этиш фақат алоҳида механизмларга таъсир кўрсатиш билан чекланиши мумкин эмас. Эндометриозли беморларни даволаш доимо комплекс ёндашувни талаб қилади. Ушбу комплекс терапиянинг асосий йўналишларидан бири эса — оксидловчи стрессни нейтраллаш (ёки камайтириш) ҳисобланади.

АДАБИЁТЛАР

1. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти. Аёллар жинсий аъзолари ўсмалари. Ўсмалар таснифи. 5-нашр, 4-жилд. 2020-йил.

2. Сиес Ҳ. Оксидловчи стресс: редокс биологияси ва тиббиётдаги тушунча. *Редох Биологй*, 2015; 4:180–183.

3. Синҳа Н, Дабла ПК. Гипертензияда оксидловчи стресс ва антиоксидантлар: замонавий кўриниш. *Суррент Ҳйпертенсион Ревиеwс*, 2015; 11(2):132–142.

4. Агарwал А, Гупта С, Шарма РК. Аёллар репродуктив саломатлигида оксидловчи стресснинг ўрни. *Репродуститве Биологй анд Эндосринологй*, 2005; 3:28.

5. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Петров И.А., Мицеля Е.В., Кудлай Д.А., Гайфулина Ж.Ф. Оксидловчи стресс ва фертиллик: табиат, диагностика, даволаш. *Гинекология, акушерлик ва перинатология масалалари*, 2021; 20(4):131–139.

6. Wанг Л, Танг Ж, Wанг Л, Тан Ф, Сонг Ҳ, Зҳоу Ж, ва бошқ. Оксидловчи стресснинг тухум ҳужайра қариши ва аёллар репродуктсиясидаги роли. *Жоурнал оф Селлулар Пҳйсиологй*, 2021; 236(12):7966–7983.

7. Глазкова О.Л., Подзолкова Н.М., Шмелёва С.В., Баймеева Н.В. Оксидловчи стресс параметрлари ва ҳайз циклининг бузилиши бўлган беморларнинг яллиғланиш статуси (семизликни даволаш фонида). *Гинекология, акушерлик ва перинатология масалалари*, 2021; 20(4):149–154.

8. Лин Ҳ, Даи Й, Тонг Ҳ, Ҳу W, Ҳуанг Қ, Жин Ҳ, ва бошқ. Кумулус гранулоса ҳужайраларида ҳаддан ташқари оксидловчи стресснинг қариш ва эндометриозга боғлиқ бепуштликка таъсири. *Редох Биологй*, 2020; 30:101431.

9. Самими М, Поурҳанифеҳ МҲ, Меҳдизадеҳкаши А, Эфтекҳар Т, Асеми З. Эндометриоз патофизиологиясида яллиғланиш, оксидловчи стресс, ангиогенез ва апоптознинг роли: ген экспрессияси асосида янги назариялар. *Жоурнал оф Селлулар Пҳйсиологй*, 2019; 234(11):19384–19392.

10. Ҳаяши С, Накамура Т, Мотоока Й, Ито Ф, Жианг Л, Акатсука С, ва бошқ. Сичқонларда темир воситасида юзага келувчи оксидловчи стресс орқали бепуштликни чақирувчи янги тухумдон эндометриози модели. *Редох Биологй*, 2020; 37:101726.

11. Ҳевир Н, Рибиč-Пуселж М, Ланишник Ризнер Т. Тухумдон эндометриозида И ва ИИ фазали метаболик ферментлар орасидаги мувозанатнинг бузилиши: ортиқча гидроксиестрогенлар ва ФКС манбаи сифатида. *Молесулар анд Селлулар Эндосринологй*, 2013; 367(1–2):74–84.

12. Wанг ҲС, Wу ҲМ, Ченг БҲ, Ен СФ, Чанг ПЙ, Чао А, ва бошқ. Эстроген синтези ва метаболизми билан боғлиқ генларда эндометриозга оид полиморфизмларнинг функтсионал таҳлили. *ПЛоС Оне*, 2012; 7(11):э47374.

13. Анастасиу СВ, Мога МА, Несулау АЕ, Бălан А, Ссârнесиу И, Драгомир РМ, ва бошқ. Эндометриозни инвазив бўлмаган усулда аниқлаш учун биомаркерлари. *Интернатионал Жоурнал оф Молесулар Ссиенсес*, 2020; 21(5):1750.

14. Ламбриноудаки ИВ, Аугоулеа А, Христодоулакос ГЕ, Эсономоу ЭВ, Капарос Г, Конторавдис А, ва бошқ. Эндометриозли аёлларда оксидловчи стрессга жавоб берувчи зардоб маркерлари. *Фертилитй анд Стерилитй*, 2009; 91(1):46–50.

15. Гуо П, Би К, Лу З, Wанг К, Ху Й, Wу Ҳ, ва бошқ. ССР5/ССР5 лигандлар орқали чақириладиган миелоид-келиб чиқадиган суппрессор ҳужайралар эндометриоз ривожланиши билан боғлиқ. *Репродуститве Биомедисине Онлине*, 2019; 39(4): 704–711.

16. Ссутиеро Г, Ианноне П, Бернарди Г, Бонассорси Г, Спадаро С, Волта СА, ва бошқ. Оксид-

ловчи стресс ва эндометриоз: адабиётлар таҳлилига асосланган тизимли шарҳ. *Охидативе Медицине анд Селлулар Лонгевитй*, 2017; 2017:7265238.

17. Лу Ж, Wанг З, Сао Ж, Чен Й, Донг Й. Аёллар репродуктив саломатлигида оксидловчи стресснинг ўрни: ихчам кўринишда шарҳ. *Репродустиве Биологй анд Эндосринологй*, 2018; 16(1):80.

18. Агарwал А, Апонте-Мелладо А, Премкумар БЖ, Шаман А, Гупта С. Оксидловчи стресснинг аёллар репродуктив саломатлигига таъсири: шарҳ. *Репродустиве Биологй анд Эндосринологй*, 2012; 10:49.

19. Чен С, Зҳоу Й, Ҳу С, Wанг Й, Ян З, Ли З, ва бошқ. Тухумдон эндометриозида митохондрия ва оксидловчи стресс. *Фрее Радисал Биологй анд Медицине*, 2019; 136:22–34.

20. Зҳао Қ, Е М, Янг W, Wанг М, Ли М, Гу С, ва бошқ. Мст1 оқсили таъсирида эндометриозда апоптоз ва миграция: митохондриал ажралиш ва Паркин-талаб қилинувчи митофагия роли. *Селлулар Пҳйсиологй анд Биочемистрй*, 2018; 45(3):1172–1190.

21. Парк С, Лим W, Базер ФW, Сонг Г. Наринген эндометриоз ҳужайраларида МАПК ва АКТ йўллари орқали митохондрия воситачилигида апоптоз ва эндоплазматик ретикулум стрессини чақиради. *Молесулар Ҳуман Репродустион*, 2017; 23(12):842–854.

22. Экиси Эİ, Гüней М, Назıроğлу М. Эндометриозли беморларнинг нейрофилларида ТРПМ2 модулятсияси орқали каберголиннинг митохондриал оксидловчи стресс-индуксияланган апоптозга нисбатан ҳимоя қилувчи таъсири. Жоурнал оф Биоенергетисс анд Биомембранес, 2020; 52(3):131–142.

23. Луо Й, Зоу Й, Ли ЛП, Wанг ЗЗ, Wанг ЛҚ, Зҳанг ЗЙ, ва бошқ. ПРДХ4 ни сусайтириш эндометриоздаги эктопик эндометриял стромал ҳужайраларнинг кўпайиши ва инвазиясини инҳибе қилади. Гйнесологисал Эндосринологй, 2020; 36(10):895–901.

24. Ли Й, Ҳунг CW, Зҳанг Р, Ман ГС, Зҳанг Т, Чунг ЖП, ва бошқ. Эндометриозда мелатонин: механизмлар ва клиник жиҳатлар. Нутриентс, 2022; 14(19):4087.

25. Траберт Б, Петерс У, Де Роос АЖ, Счолес Д, Ҳолт ВЛ. Популятсияга асосланган ҳолат-назорат тадқиқотида овқатланиш ва эндометриоз хавфи. Бритиш Жоурнал оф Нутритион, 2011; 105(3):459–467.

26. Пеинадо ФМ, Осóн-Ҳернáндез О, Ирибарне-Дурáн ЛМ, Вела-Сориа Ф, Убиña А, Падилла С, ва бошқ. Косметика ва гигиеник маҳсулотлардан фойдаланиш, сийдикдаги парабенлар ва бензофенонлар даражаси, ҳамда эндометриоз хавфи: ЭндЕА тадқиқоти натижалари. Энвиронментал Ресеарч, 2021; 196:110342.

27. Ҳаррис ҲР, Эке АС, Чаварро ЖЕ, Миссмер СА. Мева-сабзавот истеъмоли ва эндометриоз хавфи. Ҳуман Репродустион, 2018; 33(4): 715–727.

28. Мвондо МА, Экенфаск ЖД, Минко Эссоно С, Сааҳ Намеконг Ҳ, Awоунфаск СФ, Ласчке МW, ва бошқ. Балоғатга етмаган даврдан бошлаб соя истеъмоли катталикда эндометриоз патогенезига ҳисса қўшиши мумкин. Жоурнал оф Медисинал Фоод, 2019; 22(6):631–638.

29. Миер-Сабрера Ж, Абурто-Сото Т, Буррола-Мéндез С, Жимéнез-Замудио Л, Толентино МС, Сасануева Э, ва бошқ. Эндометриозли аёллар антиоксидантларга бой парҳездан сўнг периферик антиоксидант маркерларини яхшилаган. Репродустиве Биологй анд Эндосринологй, 2009; 7:54.

30. Тҳéзéнас МЛ, Де Лео Б, Лаух-Биеҳлманн А, Бафлигил С, Элгер Б, Тапмеиер Т, ва бошқ. Аминооксидаза 3 — перитонеал эндометриоз ўчоқларида оксидловчи стресснинг янги проялличланиш маркери. Ссиентифис Репортс, 2020; 10(1):1495.

31. Жамали Н, Мостафави-Поур З, Зал Ф, Касраеиан М, Поордаст Т, Рамезани Ф, ва бошқ. Эндометриозли беморлардан ажратилган эктопик эндометриал ҳужайраларнинг оксидловчи ҳолатига кофеин ва кофеин кислотаси комбинатсиясининг таъсири. Ираниан Жоурнал оф Медисал Ссиенсес, 2019; 44(4):315–324.

32. Доннез Ж, Бинда ММ, Доннез О, Долманс ММ. Тос бўшлиғидаги оксидловчи стресс ва унинг эндометриоз патогенезидаги ўрни. Фертилитй анд Стерилитй, 2016; 106(5):1011–1017.

33. Ансариния Ҳ, Явари А, Жаваҳери А, Заре Ф. Эндометриознинг турли жиҳатларига оксидловчи стресснинг таъсири. Америсан Жоурнал оф Репродустиве Иммунологй, 2022; 88(3): э13593.

34. Галиниак С, Аебишер Д, Бартусик-Аебишер Д. Ресвератрол қабул қилишнинг соғлиқ учун фойдалари. Аста Биочимиса Полониса, 2019; 66(1):13–21.

35. Зҳоу ДД, Луо М, Ҳуанг СЙ, Саимаити А, Шанг А, Ган РЙ, ва бошқ. Ресвератролнинг қариш ва ёши билан боғлиқ касалликларда таъсири ва механизмлари. Охидативе Медицине анд Селлулар Лонгевитй, 2021; 2021:9932218.

36. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е., Таирова М.Б. Эндометриозга боғлиқ бепуштлик: патогенез ва ЭКУга тайёргарликда гормонал терапия имкониятлари. Гинекология, акушерлик ва перинатология масалалари, 2022; 21(2):90–98.

37. Маиа Ҳ Жр, Ҳаддад С, Пинҳеиро Н, Сасой Ж. Эндометриозга оид оғриқларни бошқаришда ресвератрол ва оғзаки контратсептивларнинг комбинатсияси афзалликлари. Интернатионал Жоурнал оф Wоменъс Ҳеалтҳ, 2012; 4:543–549. ҳттпс://дои.орг/10.2147/ИЖWҲ.С36825

38. Ҳсиа СМ, Wанг КЛ, Wанг ПС. Ресвератролнинг бачадон қисқариши ва Са2+ ҳаракатига таъсири (ин виво ва ин витро тажрибаларда). Эндосринологй, 2011; 152(5):2090–2099.

39. Новаковис Р, Илис Б, Белеслин-Сокис Б, Радуновис Н, Ҳеинле Ҳ, Ссепановис Р, ва бошқ. Ҳомиладор бўлмаган сичқон бачадонининг қисқарувчанлигига ресвератролнинг таъсири: К(+) каналларининг ҳиссаси. Жоурнал оф Пҳйсиологй анд Пҳармасологй, 2013; 64(6):795–805.

40. Шаито А, Посадино АМ, Ёунес Н, Ҳасан Ҳ, Ҳалаби С, Алҳабаби Д, ва бошқ. Ресвератролнинг салбий таъсирлари: адабиётлар таҳлили. Интернатионал Жоурнал оф Молесулар Ссиенсес, 2020; 21(6):2084.

41. Рен Б, Кwаҳ МХ, Лиу С, Ма З, Шанмугам МК, Динг Л, ва бошқ. Саратон терапиясида ресвератрол: муаммолар ва истиқболлар. Сансер Леттерс, 2021; 515:63–72.

42. Лиу Й, Тонг Л, Луо Й, Ли Х, Чен Г, Wанг Й. Ресвератрол тухумдон саратон ҳужайраларида пролифератсияни инҳибе қилади ва апоптозни фаоллаштиради: гликолиз ва АМПК/мТОР сигнал йўлини нишонга олиш орқали. Жоурнал оф Селлулар Биочемистрй, 2018; 119(7):6162–6172.

43. Жанг ЖЙ, Им Э, Ким НД. Ресвератрол ёрдамида дастурланган ҳужайра ўлими ва саратонга қарши дори изланиш механизмлари. Интернатионал Жоурнал оф Молесулар Ссиенсес, 2022; 23(22):13689.

44. Вервандиер-Фассеур Д, Латруффе Н. Ресвератролни саратоннинг олдини олишда потентсиал қўлланилиши. Молесулес, 2019; 24(24):4506.

45. Рудзитис-Аутҳ Ж, Бескер М, Счеуер С, Менгер МД, Ласчке МW. Индол-3-карбинол эндометриоид ўчоқларнинг ўсишини микроқон томирлари ҳосил бўлишини бостириш орқали инҳибе қилади. Нутриентс, 2022; 14(22):4940.

46. Лаи ЗЗ, Янг ҲЛ, Ҳа СЙ, Чанг КК, Меи Ж, Зҳоу WЖ, ва бошқ. Эндометриозда тциклооксигеназа-2. Интернатионал Жоурнал оф Биологисал Ссиенсес, 2019; 15(13):2783–2797.

47. Давыдов А.И., Чилова Р.А., Лебедев В.А., Таирова М.Б. Аденомиоз ва оксидловчи стресс: репродуктив ёшдаги беморларни даволашда комплекс ёндашув асослари. Гинекология, акушерлик ва перинатология масалалари, 2021; 20(6):155–161.

48. Ноури Эмамзадеҳ Ф, Wорд Б, Соттон Э, Ҳаwкинс А, Литтлежоҳн К, Мооре Р, ва бошқ. Уч марталик манфий кўкрак бези саратони ҳужайраларида эстроген ва проГЭСтерон рецепторларини модулятсияси: Вориностат ва индол-3-карбинолнинг ин витро таъсири. Антисансер Ресеарч, 2020; 40(7):3669–3683.

49. Wанг Х, Зҳанг Л, Даи Қ, Си Ҳ, Зҳанг Л, Элтом СЕ, ва бошқ. Лутеолин ва индол-3-карбинол комбинатсияси ЭРα мусбат кўкрак бези саратонини иккилик механизм орқали чеклайди. Сансерс (Басел), 2021; 13(9):2116.

50. Моралес-Прието ДМ, Ҳеррманн Ж, Остерwалд Ҳ, Кочҳар ПС, Счлеусснер Э, Маркерт УР, ва бошқ. Эндометриоз моделлари ва клиник ҳолатларда 3,3'-дииндолилметан фонида диеноГЭСт таъсирининг таққосланиши. Репродустиве Биологй, 2018; 18(3):252–258.

51. Лаидлаw М, Соскерлине СА, Сепковис ДW. Кўкрак соғлиғи учун ўсимликка асосланган формулалар эстрогенга таъсири: РСТ натижалари. Бреаст Сансер (Аускланд), 2010; 4:85–95. ҳттпс://дои. орг/10.4137/БСБСР.С6505

52. Давыдов А.И., Михалева Л.М., Пацап О.И. Эндометриоз билан боғлиқ тухумдон ўсмаларини эрта аниқлаш маркерлари ҳақида. Гинекология, акушерлик ва перинатология масалалари, 2019; 18(4):133–137.