

**БАЧАДОН МИОМАСИ РИВОЖЛАНИШ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ**

Ҳазратқулова Х.У., Содиқова Д.Р.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА МИОМЫ МАТКИ**

Ҳазратқулова Х.У., Содиқова Д.Р.

**MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS OF UTERINE FIBROIDS**

Khazratkulova Kh.U., Sadikova D.R.

Тошкент тиббиёт академияси

*Обзор посвящён современным аспектам патогенеза развития одного из самых распространённых гинекологических заболеваний у женщин – миомы матки. В развитии миомы матки важное значение имеют экзогенные (травматические, инфекционные) и эндогенные факторы – гормональные, эндокринные, генетические, воспалительные заболевания, а именно взаимосвязь между снижением уровня витамина D в плазме крови и повышением риска развития миомы матки.*

**Ключевые слова:** миома матки, прогормон (витамин) D, прогестерон, эстроген, апоптоз.

*This literature review devoted to modern aspects of pathogenesis of uterine fibroids, which are the most common gynecological diseases in women. Some exogenous factors: as traumatic, infectious, endogenous factors: hormonal, endocrine, genetic, inflammatory diseases are main significance to develop uterine fibroids, exactly, there is a clear relationship between vitamin D deficiency and increase the risk of developing uterine fibroids.*

**Key words:** uterine fibroids, prohormone (vitamin) D, progesterone, estrogene, apoptosis.

Бачадон миомаси - аёллар репродуктив тизимидаги кенг тарқалган патологик жараёнлардан бири бўлиб, у миометрийнинг силлиқ мушак хужайраларидан ўсувчи яхши сифатли ўсмаси ҳисобланади. Статистик маълумотларга кўра, эрта репродуктив даврда 4-14 9%, кечки репродуктив даврда 30-40%, пери ва постменопаузал даврда 40-65% учрайди [3]. Бу касаллик 30 ёшдан кичик ёшдаги аёлларнинг 3,3- 7,8% да учраши [1], касалликнинг ёшариб бораётганини кўрсатмоқда [1,3,8]. Қўшимча маълумотларга кўра, паталогоанотомик текширувлар шуни кўстатадики, бу патологиянинг ҳақиқий тарқалиши 77% ни ташкил этади [8]. Дунё бўйича бачадон миомасини ташхислаш, даволаш учун 1 йил давомида 5,9 млрддан 34,4 млрдгача АҚШ валютасида иқтисодий маблағ сарфланади [1].

Бачадон миомаси сурункали чанокдаги оғриқ синдроми, дисменорея, диспаруния, менорагия, бепуштлиқ, ҳомиладорликни муддатидан олдин тўхташи каби кўплаб асоратлар келтириб чиқариши туфайли ҳаёт сифатини ёмонлашишига сабаб бўлади. Бу касалликнинг асосий даволаш усули хирургик яъни миомэктомия ёки гистерэктомия бўлиб, натижада иккиламчи бепуштлиқ, постгистерэктомик синдром ва бошқа асоратларни келтириб чиқаради [1,4].

Бачадон миомасининг этиология ва патогенезида бир қанча экзоген ва эндоген омилларнинг аҳамияти борасида олимлар орасида мунозаралар давом этмоқда.

Сўнгги йилларда бачадон миомасининг ўсиши кўпроқ эстрогенга боғлиқлиги тўғрисидаги назария қайта кўриб чиқилди. Замонавий текширувлар туфайли тасдиқланган маълумотларга кўра, бачадон миомасини ўсишининг регуляциясида нафақат эстроген балки прогестерон ҳам муҳим аҳамиятга эга. Эстроген ва прогестерон миоматоз куртак хужайраларининг ўсиш жараёнида бир бирини заряд-

лайди ва махсус цитозол рецепторлар орқали мушак тўқимасига ўз таъсирини кўрсатади [Chabbert-Buffet N. Fibroid growth and medical options for treatment. Fertil. Steril. 2014. 102, 630-639.]. Миоматоз тугунда турли хужайра популяциялари топилган ва улардаги ўзак хужайралар жинсий гормонлар таъсирига пролифератив активлиги, шу билан бирга, эстроген ва прогестерон рецепторларининг миқдори нормал миометрий тўқимасига нисбатан миома тўқимасида кўплиги аниқланган.

М.А. Фефилова ва ҳаммуаллифлар изланишига кўра, бачадон миомаси ривожланиш патогенезида айрим субстанциялар метоболизмининг бузилиши аҳамиятга эга, шулардан энг кўп ўрганилгани витамин (прогормон) D ҳисобланади [2,3,4.]. Витамин D калций - фосфор регулятори вазифаси дастлабки ўрганилган "классик" вазифасидир. Сўнгги йиллардаги тадқиқотларга кўра, витамин D стероид гормон бўлиб [7,13], яллиғланишга қарши, ўсмаларга қарши, иммуномодуляторлик, антипролифератив вазифаларни бажариши исботланди [5,6].

Прогормон D ўз рецептори (VDR) га эга, бу рецептор аёллар репродуктив аъзоларидан: овариал тўқимада, эндометрийда, Фаллопий найларида, йўлдош ҳамда децидуал тўқимада учрайди [5,7].

Ҳар қандай ўсма ривожланиш жараёнида апоптоз жараёни бузилиши билан ривожланади, айнан прогормон D нинг ўсмага қарши курашиш функцияси шу билан боғлиқ бўлиб, у организмдаги бачадон миомаси хужайрасига нисбатан апоптоз жараёнини кучайтиради ва бу патологик хужайрани in vitro эффектив ингибирлайди. Витамин D интерлейкин - 1, интерлейкин - 6 ва α - ўсма некроз омили, транскрипцияга тўсқинлик қилувчи бир қатор цитокин генлар ва яллиғланишга қарши цитокинлар синтезига таъсир этади, транскрипция факторларини блоклайди ва цитокинлар генерациясида иштирок этиш орқа-

ли бачадон миомаси ўсиш ва ривожланиш хавфини камайтиради [2,5,6]. In vivo ва in vitro экспериментал роботлардан олинган натижа ва ретроспектив клиник текширувлар бачадон миомаси ва прогормон Д нинг аниқ протектив харакати орасида боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлайди. Буни асосида хужайра пролиферациясини ингибирлаш, апоптозни стимуллаш, жинсий гормонлар рецептори экспрессиясини камайтириш ётади [2].

XXI асрда витамин Д танқислиги етишмовчилиги метоболик пандемия сифатида қаралмоқда. Беш ёшгача бўлган болалар, қари ёшдагилар, репродуктив ёшдаги аёллар, айниқса, ҳомиладор ва эмизикли даврдаги аёллар прогормон Д дефитцити ривожланиш хавф гуруҳига киради. Агар витамин Д нинг қон плазмасидаги миқдори нормадан камайса, қандли диабет, респиратор инфекциялар, аутоиммун касалликлар, гипертензив ва юрак касалликлари, нерв мушак бузилишлари ва турли хил онкологик касалликлар ривожланиш хавфи янада ошади. Айнан аёллар организмида тухумдонлар поликистоз, гестацион қандли диабет, преэклампсия, бепуштлиқ, эндометриоз, сут беши саратони ва бачадон миомаси келиб чиқишига катта тасири мавжудлиги ўрганилган [6]. 2012 йилда “Ал-Хенди” группаси Шимолий Африкадаги қора-оқ танли аёлларни когорт усулида ўрганиб, қон зардобиди витамин Д қанча кам бўлса бачадон миомасига мойиллик шунча юқори бўлиши ҳақида биринчи бўлиб хабар берган [12]. M.Sabry ва ҳаммуаллифлари [10] 204 та аёлда текширув ўтказган, унга кўра, витамин Днинг плазмадаги миқдори камайиши бачадон миомаси ривожланиш хавфини оширган. Бундан ташқари улар витамин Д концентрацияси билан ўсманинг ўлчами ўртасида тўғри кореляция борлигини аниқлаган  $r=0,31$ ;  $p=0,002$ . Бу малумотларни бошқа изланишлар ҳам тасдиқлади, D.Baird ва ҳаммуаллифлари плазмада витамин Д миқдори норма бўлган аёлларда миома ривожланиш хавфи камайган (шанслар нисбати ШН=0,68) [12]. Бошқа ретроспектив изланишларга кўра, ҳақиқий витамин Д етишмовчилиги бўлган аёлларда бачадон миомаси ривожланиш хавфи юқори даражада ошиши аниқланган [11]. Halder S. ва ҳаммуаллифларнинг изланишлари шуни кўрсатдики, прогормон Д етишмовчилиги миома ривожланиш хавфини 2 марта оширади, организмдаги бу етишмовчилигни тўдириш туфайли 0,6- 0,68 марта хавф камайди [9,12].

Прогормон Д (25 гидроксивитамин Д3) нинг қондаги физиологик миқдори 30-80нг/мл бўлиб, одатда кунига 2000 МЕ қабул қилиш билан бу натижага эришиш мумкин. Одамлар ўзларининг кунлик рационига витамин Д га бой маҳсулотларни (ёғли балиқ, балиқ ёғи, сут маҳсулотлари) киритишлари зарур [4]. Асосий манба кўёш нури ҳисобланади.

Цитогенетик изланишлар натижаси бачадон миомаси пайдо бўлишида генетик омилларнинг аҳамияти борлигини тасдиқлади. Аниқланишича, 40-60% га яқин миоматоз тугунларда хромасома бузилишлари учрайди. Энг кўп моддалар алмашинуви, хужайралараро ўзаро таъсирга, хужайра бўлиниши ва

апаптозга жавоб берувчи 6,7,12,14 – хромасомалардаги генлар зарарланади[3].

Бачадонда ўтказиладиган турли травматик муолажалар, инфекция ва яллиғланиш касалликлари ҳам миомани ривожлантирувчи хавф омилларига киради. Шу жумладан, абортлар, диагностик мақсадда бачадон бўшлигини қириш, БИВ куйиш, эндометрит, хориоамнионит ва бошқа бачадон, тухумдон, бачадон найларининг сурункали-яллиғланиш жараёнлари миометрийда гипоксияни ривожланишига, айниқса, тўқимани қайта тикланиш имкониятини бузилишига сабаб бўлади. Айнан, гипоксия триггер механизмлардан бири бўлиб, миоматоз тугунларнинг ўсиши ва автономланишига имкон беради деб тахмин қилинмоқда [3,8].

Посисе ва ҳаммуаллифлари (2010й) бачадон миомасининг ривожланиши ва ўсишининг тезлашишида герпес вирус инфекциясининг триггер сифатидаги аҳамияти борлигини ўз изланишларида кўрсатиб берди. Герпес вируси эпидермал ўсиш омиллини ишлашини маҳаллий ва систематик даражада ошириши туфайли бу ҳолатга сабаб бўлади.

Статистик маълумотларга ишлов бериш жарёнида шу нарса аниқландики, артериал қон босимининг диастолик компоненти ҳар 10 мм симоб устунига ошганда бачадон миомасининг пайдо бўлиши антигипертензив препарат қабул қилмайдиган аёлларда ўртача 8%(5-11%) , пепарат қабул қилувчи аёлларда ўртача 10%(7-13%)ни ташкил қилади.

Бачадон миомасини ривожланишида ва эндометрий, миометрийнинг яхши сифатли гиперпластик патологияларида эдокирин алмашинувининг бузилиши асосий ўринни эгаллайди. Кўпгина изланишлар инсулин резистентлик, гиперинсулинэмия, глюкозага толерантликнинг бузилиши, семизлик, қандли диабет каби патологияларнинг таъсири борлигини кўрсатди. Бу текширувлар туфайли бачадон миомали аёлларда тана масса индекси 25-70% ҳолатларда юқори эканини исботланди. Бунинг асосида ёғ тўқимасида эстроген синтезининг юқорилиги ётади[3,8].

Адабиётларда келтирилишича 14тага яқин фитофлавиноидлар мавжуд бўлиб, бачадон миомаси ўсиши ва ривожланишига ёрдам берувчи иккинчи даражали мессенджерлар таъсири туфайли кучли ўсмага қарши хусусиятини намоён этади. Генистеин-изофлавоид фитофлавиноидлардан бири бўлиб, триозинкиназа каскад механизмини ингибирлайди. 2007 йилда бачадон миомасида қилинган тажриба ишига кўра, 50 мкмол /л генистеин in vitro миоматоз хужайра пролиферациясини тўлиқ бостирди[5]. A.Miyake ва ҳаммуалифлари сичқонларнинг миома хужайраларида тажриба ўтказди ва бу флавиноиднинг ўсмага қарши таъсири триозинкиназани ингибирлаш билан бирга пролифератив пероксисмал ядро рецепторлари (PPAR $\gamma$ ) ва хужайра пролиферациясининг активланишини блоклаши аниқланди.

Юқоридагилардан кўриниб турибдики, витамин Днинг афзалликлари ҳақидаги фикрлар кўпчиликни ташкил этади. Бундан шундай хулоса чиқариш мумкин: ўсмир қизлар, репродуктив ва климактерик ёшдаги аёлларнинг репродуктив фаолиятида асо-

ратлар келиб чиқишининг олдини олиш учун витамин Д воситасини профилактика ва даволаш мақсадида тайинлаш лозим[2].

#### Адабиётлар

1. Божена В.Ф., Комличенко Э.В., Ярмолинская М.И. и др. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки. //Акушерство и гинекология. 2016. № 1. С. 80-87.
2. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Е.Л. Бабунашвили. Биологическая роль, терапевтический потенциал флавоноидов, витамина Д в лечении больных с миомой матки и другие перспективные фармакологические направления. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018 №5. С. 36-42.
3. Феофилова М.А., Томарева Е.И., Евдокимова Д.В. Этиология и патогенез миомы матки, ее взаимосвязь с состоянием здоровья и репродуктивной функцией женщин. // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24. № 4. С. 249-260.
4. Логинова О.Н. Сонова М.М., Арсланян К.Н. Миома матки и витамин Д. //В сб: Инновационные подходы в современной науке. Сборник статей по мат. IX междунар. науч.-практ. конф. 2017. С. 59-65.
5. Калинин С.Ю., Желенко М.И., Гусакова Д.А. Витамин Д и репродуктивное здоровье женщин. // Проблемы репродукции. 2016 №22(4). С. 28-36. Штох Е. А., Цхай В.Б. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска. // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 1. (91). С. 22-27.
6. Кузнецова И.В. Лечебные и профилактические эффекты витамина Д при гинекологических заболеваниях, связанных с избыточной пролиферацией. //Акушерство и гинекология. 2018. №4. 138-143.
7. Хашукоева А.З., Савченко Т.Н., Агаева М.И. и др. Дефицит витамина Д у женщин репродуктивного возраста, возможности коррекции. // Медицинский совет 2018. №7. С.18-22.
8. Штох Е. А., Цхай В.Б. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска. // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 1. (91). С. 22-27.
9. Ауман А. Can vitamin D reduce the risk of uterine fibroids? // Womens Health (Lond Engl). 2014 Jul; 10(4): 353-358.

10. Baird D.D, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. Epidemiology. 2013; 24(3):447-453. [PMC free article][PubMed].

11. Ciebiera M. M. Wolodorezyk. . Vitamin D and Uterine Fibroids-Review of the Literature and Novel Concepts. Int J Mol Sci. 2018 Jul 14; 19(7). pii: E2051.

12. Paffoni A, Somigliana E, Viganó P, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98(8):E1374-E1378 [PubMed].

13. Sabry M, Halder SK, Allah AS, Roshdy E, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. Int. J. Womens Health. 2013; 5:93-100. [PMC free article][PubMed].

#### БАЧАДОН МИОМАСИ РИВОЖЛАНИШ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ

Ҳазратқулова Х.У., Содиқова Д.Р.

*Илмий изланиш аёлларда кенг тарқалган гинекологик касалликлардан бири бачадон миомаси ривожланиш патогенезининг замонавий аспектларига бағишланган. Миоманинг ривожланишида кўп сонли экзоген ва эндоген омилларнинг яъни гормонал, эндокрин, генетик, травматик, инфекцион, яллиғланиш касалликлари ва баъзи метаболит фаол моддалар муҳим аҳамиятга эга, айниқса, қон плазмасидаги прогормон D миқдорининг камайиши билан бачадон миомаси ривожланиш хавфининг ошиши орасида боғланиш борлиги тасдиқланди.*

**Калит сўзлар:** бачадон миомаси, прогормон (витамин) D, прогестерон, эстроген, апоптоз.