IQRO JURNALI , IQRO JOURNAL, ИКРО ЖУРНАЛИ
ISSN:2181-4341| wordlyknowledge.uz/index.php/iqro
Volume 21 Issue 2 May 2026

POSTMENOPAUZA DAVRIDAGI GORMONAL O‘ZGARISHLAR VA SUT BEZI SARATONI RIVOJLANISH XAVFI (ADABIYOTLAR SHARXI)

Talipov O.A
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti,
Toshkent. O’zbekiston, PhD
e-mail: orifjon1986@mail.ru
+9989335700084

Saloxiddinova M.R
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti,
Toshkent. O’zbekiston, magistr
e-mail: mahliyotoshqoziyeva890@gmail.com
+998700804913

Almurodova D.M
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti,
Toshkent. O’zbekiston, PhD
e-mail: dilbardoc@mail.ru
+998998498118
Doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.20455003

Annotatsiya

Dolzarbligi: Sut bezining xavfli o‘smalari ayollar populyatsiyasida o‘lim xavfi yuqori bo‘lgan yetakchi onkologik patologiya hisoblanadi. Sut bezi saratoni (SBS) holatlarining ko’p qismi aynan postmenopauza davriga to‘g‘ri keladi. Ushbu davrda tizimli estrogenlar kamayishiga qaramay, gormonga sezgir estrogen retseptorlai musbat (ER+) o‘smalar ko‘payishi tibbiyotda o‘ziga xos "estrogen paradoksi"ni yuzaga keltiradi.

Maqsad: Postmenopauza davrida yuzaga keladigan gormonal o‘zgarishlar, estrogen metabolizmi, yog‘ to‘qimalarining lokal endokrin faolligi hamda metabolik omillarning SBS rivojlanishidagi patogenetik ro’lini ilmiy adabiyotlar asosida tizimli tahlil qilish.

Materiallar va metodlar: Mazkur ish tahliliy adabiyotlar sharhi hisoblanib, unda 2010–2024-yillar oralig‘ida PubMed, Google Scholar, Scopus va ScienceDirect bazalarida chop etilgan ilmiy maqolalar tahlil qilindi. Izlanishda *postmenopause, hormonal changes, estrogen, breast cancer, obesity, aromatase* kabi kalit so‘zlardan foydalanildi.

Tahlil va natijalar: Postmenopauzada gormonal gomeostaz tizimli qon oqimidan sut bezining mahalliy (intrakrin va parakrin) mikromuhitiga ko‘chishi aniqlandi. Bu jarayon adipotsitlarda aromataza (CYP19A1) fermentining faollashuvi va JGBG supressiyasi bilan bog‘liq. Gormonal karsinogenez ikki yo‘l orqali kechishi ko‘rsatildi: ER α retseptorlari vositachiligidagi proliferatsiya (Siklin D1 va c-Myc faollashuvi) hamda retseptordan mustaqil genotoksik yo‘l (katexol-estrogenlar va estrogen-kinonlar tomonidan DNK-adduktlari hosil qilinishi). Semizlik fonida yuzaga keladigan surunkali yallig‘lanish sitokinlari (IL6, TNFα) va insulin/IGF-1 kaskadi mutant hujayralar malignizatsiyasini sinergetik tarzda kuchaytirishi aniqlandi.

Xulosa: Postmenopauza davridagi sut bezi saratoni rivojlanishi faqatgina tizimli gormonlar miqdori bilan emas, balki bevosita nishon-to‘qimalardagi lokal biosintez, metabolik disfunksiyalar va surunkali yallig‘lanish muhiti bilan belgilanadi. SBSning oldini olish va samarali profilaktika choralarini ishlab chiqishda ushbu lokal omillarni inobatga olish zarur.

Kalit so‘zlar: postmenopause, breast cancer, aromatase, estrogen receptors, catechol-estrogens, obesity, insulin resistance, literature review.

Abstract:

Background: Malignant neoplasms of the mammary gland remain a leading oncological pathology with high mortality in the female population. Approximately The majority of breast cancer (BC) cases occur during the postmenopausal period. Despite the decline in systemic estrogen levels during this stage, the incidence of hormone-receptor-positive (ER+) tumors increases, creating a distinct "estrogen paradox" in clinical oncology.

Aim: To systematically analyze postmenopausal endocrine changes, estrogen metabolism, local endocrine activity of adipose tissue, and metabolic factors in the pathogenesis of breast cancer based on current scientific literature.

Materials and Methods: This study is a comprehensive literature review. Scientific articles published between 2010 and 2024 within the PubMed, Google Scholar, Scopus, and ScienceDirect databases were evaluated. The search strategy utilized keywords including *postmenopause, hormonal changes, estrogen, breast cancer, obesity, and aromatase*.

Review and Results: The analysis demonstrates that postmenopausal hormonal homeostasis shifts from systemic circulation to the local (intracrine and paracrine) microenvironment of the breast. This process is driven by the activation of the aromatase (CYP19A1) enzyme system in adipocytes and the suppression of sex hormone-binding globulin (SHBG). Hormonal carcinogenesis proceeds via two distinct pathways: ERα receptor-mediated proliferation (upregulation of Cyclin D1 and c-Myc) and receptor-independent genotoxicity (formation of catechol-estrogens and estrogen-quinones leading to DNA adducts). Furthermore, obesity-induced chronic low-grade inflammation cytokines (IL6, TNFα) and the insulin/IGF-1 cascade synergistically promote mutant cell malignancy and angiogenesis.

Conclusion: Postmenopausal breast cancer development is determined not by systemic hormonal levels but by local biosynthesis, metabolic dysfunctions, and chronic inflammation within the target tissue microenvironment. These local factors must be integrated into risk assessment, early diagnosis, and the development of effective preventative strategies for postmenopausal BC.

Keywords: postmenopause, breast cancer, aromatase, estrogen receptors, catechol-estrogens, obesity, insulin resistance, literature review.

Аннотация

Актуальность : Злокачественные новообразования молочной железы остаются ведущей онкологической патологией с высоким уровнем смертности среди женского населения. Подавляющее большинство случаев рака молочной железы (РМЖ) происходит в период постменопаузы. Несмотря на угасание функции яичников и последующее резкое снижение системного уровня эстрогенов, в этом возрасте наблюдается рост гормонозависимых (ER+) опухолей, что создает своеобразный «эстрогеновый парадокс» в клинической онкологии.

Цель: На основе системного анализа научной литературы систематизировать постменопаузальные эндокринные изменения, изучить молекулярные основы

метаболизма эстрогенов, локальную гормональную активность жировой ткани и роль метаболических факторов в патогенезе развития РМЖ.

Материалы и методы: Данная работа представляет собой аналитический обзор литературы. Был проведен анализ научных статей за период 2010–2024 гг. в базах данных PubMed, Google Scholar, Scopus и ScienceDirect. Поиск осуществлялся по ключевым словам: *postmenopause, hormonal changes, estrogen, breast cancer, obesity, aromatase*.

Обзор и результаты: Установлено, что в постменопаузе гормональный гомеостаз смещается от системного кровотока к локальному (интракринному и паракринному) микроокружению молочной железы. Этот процесс напрямую связан с активацией ферментной системы ароматазы (CYP19A1) в адипоцитах и супрессией секс-стероид-связывающего глобулина (SHBG). Показано, что гормональный канцерогенез протекает по двум путям: рецептор-опосредованная пролиферация (активация Циклина D1 и c-Myc) и рецептор-независимый генотоксический путь (формирование ДНК-аддуктов под влиянием катехол-эстрогенов и эстроген-хинонов). Доказано, что на фоне ожирения хронические медиаторы воспаления (IL6, TNFα) и каскад инсулина/IGF-1 синергетически усиливают малигнизацию мутантных клеток и ангиогенез.

Выводы: Развитие рака молочной железы в постменопаузе определяется не системным уровнем гормонов, а непосредственным локальным биосинтезом, метаболическими дисфункциями и хроническим воспалением в микроокружении ткани-мишени. Учет этих локальных факторов имеет решающее значение для разработки эффективных мер профилактики и ранней диагностики РМЖ.

Ключевые слова: постменопауза, рак молочной железы, ароматаза, рецепторы эстрогенов, катехол-эстрогены, ожирение, инсулинорезистентность, обзор литературы.

I. KIRISH

Zamonaviy onkologiyaning eng dolzarb muammolaridan biri — ayollar o‘rtasida kasallanish va o‘lim ko‘rsatkichlari bo‘yicha yetakchi o‘rinlarda turuvchi sut bezining xavfli neoplazmalaridir [1]. Epidemiologik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, ushbu patologiyaning manifestatsiyasi (namoyon bo‘lishi) va rivojlanishida yosh omili hal qiluvchi gormonal-metabolik xususiyatga ega. Xususan, umumiy onkologik holatlarning qariyb 70-80 foizi aynan reproduktiv funksiyasi yakunlangan, ya’ni postmenopauzal yosh guruhiga mansub bemorlar hissasiga to‘g‘ri kelmoqda. [2]. Shvetsiyaning Lund universiteti tadqiqotiga ko'ra, 30 yoshdan so’ng sezilarli darajada vazn orttirgan ayollarda postmenopauzal sut bezi saratoni rivojlanish xavfi **42%** ga yuqoriligi aniqlangan. Ushbu xolatlar ayol organizimidagi endokrin mutanosiblikning o’zgarishi bilan ifodalanadi.

Onkoginikalogiyaning an’anaviy qarashlariga ko‘ra, tuxumdonlar involutsiyasi (faoliyatining so‘nishi) natijasida qon plazmasidagi faol jinsiy steroidlar, xususan, 17 β estradiol konsentratsiyasi minimal darajaga tushadi. Biroq, estrogen rag‘batidan mahrum bo‘lgan to‘qimalarda o‘smalar so‘rilib ketishi o‘rniga, gormonga sezgir (ER+) onkopatologiyalar ko‘payishi kuzatiladi — bu esa tibbiyotda o‘ziga xos fenotipik ziddiyatni (paradoksni) yuzaga keltiradi [3]. So‘nggi yillardagi molekulyar-biologik kashfiyotlar shuni ko‘rsatadiki, mazkur jarayon ortida tizimli gormonlar yetishmovchiligi emas, balki bevosita nishon-to‘qimalarning o‘zida ketadigan lokal biosintez va metabolik disfunksiyalar turadi.

Reproduktiv davrdan farqli o‘laroq, postmenopauzada gormonal gomeostaz tizimli qon oqimiga emas, balki sut bezining mahalliy (intrakrin va parakrin) mikromuhitiga bog‘liq bo‘lib qoladi. Sut bezining stroma qismidagi adipotsitlarda aromataza fermentativ tizimining faollashuvi, erkin steroidlarni bog‘lovchi gomeostatik oqsillarning kamayishi hamda insulinga

o‘xshash o‘sish omillari (IGF-1) kaskadining ishga tushishi mutant hujayralar malignizatsiyasini (yomon sifatli bo‘lishini) ta’minlovchi asosiy omillardir [4].

Ushbu ilmiy sharhning asosiy vazifasi — postmenopauzal davrdagi endokrin o‘zgarishlar mezonlarini tizimlashtirish, aromataza yo‘li orqali estron (E1) sintezining molekulyar asoslarini tahlil qilish hamda semizlik va surunkali yallig‘lanish mediatorlarining sut bezi epiteliy hujayralari onkogenezidagi patogenetik o‘rnini fundamental ma’lumotlar yordamida yoritib berishdan iborat.

II. POSTMENOPAUZA DAVRIDA ENDOKRIN TIZIMNING QAYTA QURILISHI

Menopauza bosqichida ayol organizmining steroidogenetik xaritasi tubdan transformatsiyaga uchraydi. Tuxumdonlar follikulyar apparatining atrofiyasi qon plazmasidagi sirkulyatsiya qiluvchi estrogenlar miqdorini keskin kamaytiradi. Biroq, bu holat organizmda gormonlar sintezi butunlay to‘xtaganini anglatmaydi; aksincha, steroid gormonlar ishlab chiqarilishining **endokrin (markaziy)** uslubidan **intrakrin va parakrin (mahalliy to‘qimalar darajasidagi)** uslubiga o‘tishi kuzatiladi [5].

2.1. Aromataza fermentativ tizimining markaziy roli

Postmenopauzal davrda estrogen faolligining saqlanib qolishi bevosita **aromataza (CYP19A1)** ferment kompleksi bilan bog‘liq. Ushbu ferment sitoxrom P450 oilasiga mansub bo‘lib, buyrak usti bezlari tomonidan ishlab chiqariladigan androgenlarni (asosan androstendion va testosteronni) C19 steroid halqasini aromatizatsiya qilish orqali estrogenlarga (estron va estradiolga) aylantiradi [6].

Reproduktiv yoshda aromataza asosan tuxumdonlarning granulyoza hujayralarida faol bo‘lsa, postmenopauzada uning ekspressiyasi (faolligi) ekstratuxumdon to‘qimalarga — birinchi navbatda, teri-yog‘ kassetasiga, skelet mushaklariga va sut bezining o‘ziga xos glandular stromasiga ko‘chadi [7]. Natijada, sut bezining mahalliy mikromuhitida estrogenlar konsentratsiyasi tizimli qon oqimidagiga qaraganda bir necha barobar yuqori bo‘lishi ilmiy isbotlangan.

2.2. Jinsiy gormonlarni bog‘lovchi globulin (ShBG) supressiyasi

Postmenopauza davridagi yana bir muhim gormonal o‘zgarish — jigarda sintez bo‘ladigan **SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin)** oqsili miqdorining kamayishidir. SHBG qondagi erkin testosteron va estradiolni o‘ziga biriktirib, ularning biologik faolligini va hujayra retseptorlariga yetib borishini cheklab turadi [8].

Gipofizar va metabolik o‘zgarishlar fonida SHBG konsentratsiyasining pasayishi qon plazmasida va to‘qimalarda gormonlarning umumiy miqdori kam bo‘lsa-da, ularning **erkin (bioaktiv)** shakli ulushining ortishiga sabab bo‘ladi. Aynan mana shu bog‘lanmagan, erkin steroid fraksiyalar sut bezi epiteliy hujayralari retseptorlari bilan erkin reaksiyaga kirishish qobiliyatiga ega bo‘ladi va onkogenetik jarayonlarni faollashtiradi [9].

III. GORMONLARNING SUT BEZI EPITELIY HUJAYRALARIGA TA’SIR MEXANIZMLARI

Postmenopauzal davrda lokal sintezlanuvchi estrogenlarning normal sut bezi epiteliyasini xavfli o‘smaga aylantirish (gormonal karsinogenez) faolligi ikki xil o‘zaro mustaqil va bir-birini to‘ldiruvchi patologik mexanizm orqali amalga oshadi: **retseptor-vositachiligidagi (proliferativ)** hamda **retseptordan mustaqil (genotoksik)** yo‘llar [10].

3.1. Estrogen retseptorlari (ERα) vositachiligidagi proliferatsiya kaskadi

Morfologik jihatdan postmenopauzadagi KBS holatlarining aksariyati estrogen-retseptor musbat (ER+) fenotipiga mansub. Hujayra darajasida erkin estrogenlar lipofil xususiyati tufayli hujayra membranasidan o‘tib, sitoplazma va yadrodagi **alfa-turdagi estrogen retseptorlari (ERα)** bilan spesifik bog‘lanadi [11].

Ushbu gormon-retseptor kompleksining dimerizatsiyasi (ikkita bir xil molekulaning birikishi) sodir bo‘ladi va u yadrodagi DNKning maxsus **ERE (Estrogen Response Elements)** promotor sohalariga o‘tiradi. Mazkur jarayon hujayra siklini boshqaruvchi genlar, xususan, **Siklin D1 (Cyclin D1)** va **c-Myc** onkogenlarining transkripsiyasini (ekspressiyasini) keskin kuchaytiradi [12]. Siklin D1 to‘planishi hujayrani tinchlik gomeostazidan chiqarib, faol G1/S fazaviy bo‘linish bosqichiga o‘tkazadi. Natijada, mutatsiyaga uchragan klonal hujayralar nazoratsiz proliferatsiyaga uchraydi va parallel ravishga apoptoz (hujayraning dasturlangan o‘limi) bloklanadi.

3.2. Retseptordan mustaqil yo‘l: Katexol-estrogenlar va genotoksiklik

Uzoq vaqt davomida gormonal karsinogenez faqat retseptorlar orqali tushuntirilgan. Biroq zamonaviy tadqiqotlar estrogenlarning metabolik parchalanish mahsulotlari bevosita DNK strukturasi uchun kimyoviy mutagen ekanligini isbotladi [13].

Katexol-estrogenlar qanday hosil bo‘ladi?

Estrogen (estradiol va estrone) o‘z vazifasini bajarib bo‘lgach, jigar va sut bezidagi maxsus fermentlar (SitoXrom P450 oilasi) yordamida parchalana boshlaydi.

- Agar parchalanish to‘g‘ri yo‘ldan ketsa, zararsiz moddalar hosil bo‘ladi.
- Agar parchalanish noto‘g‘ri yo‘ldan ketsa, metabolizm natijasida **Katexol-estrogenlar** (asosan *2-OHE* va o‘ta xavfli *4-OHE*) hosil bo‘ladi.

Sut bezining lokal mikromuhitida estron (E1) sitoxrom P450 tizimi (asosan CYP1A1 va CYP1B1 fermentlari) yordamida gidroksillanishga uchraydi va undan **2-gidroksiestron** hamda **4-gidroksiestron (katexol-estrogenlar)** hosil bo‘ladi. Ushbu metabolitlar metabolik oksidlanish kaskadi natijasida yuqori reaktivlikka ega bo‘lgan **estrogen-kinonlar va semikinonlarga** aylanadi [14].

Hosil bo‘lgan kinonlar hujayra yadrosidagi DNK zanjiridagi adenin va guanin azotli asoslari bilan kovalent bog‘lanib, **DNK-adduktlarini (depurinatsiyalangan birikmalarni)** yuzaga keltiradi. Bu holat replikatsiya (DNK nuschalanishi) jarayonida tuzatib bo‘lmaydigan xatoliklarga, nuqtali mutatsiyalarga va xromosoma zanjirining uzilishiga olib keladi. Aynan mana shu mexanizm sababli, hatto retseptorlari kam bo‘lgan sut bezi epiteliyasida ham gormonlar ta’sirida birlamchi onkogen mutatsiya triggeri ishga tushishi mumkin.

IV. SEMIZLIK VA SURUNKALI YALLIG‘LANISHNING SINERGETIK TA’SIRI

Postmenopauzal davrdagi epidemiologik ko‘rsatkichlar tana vaznining ortishi va semizlik (tana vazni indeksi TMI 30 kg/m2) sut bezi onkopatologiyalari rivojlanish xavfini o‘rtacha 30-40%ga oshirishini ko‘rsatadi [15]. Ushbu davrda tana vaznining onkogen ta’siri shunchaki mexanik yuklama emas, balki chuqur endokrin-metabolik va yallig‘lanish o‘zgarishlari bilan bog‘liqdir.

4.1. Adipotsitlar gipertrofiyasi va Estron (E1) paradoksi

Yog‘ to‘qimasi uzoq vaqt davomida faqat energiya deposi hisoblangan bo‘lsa, bugungi kunda u faol endokrin a’zo sifatida e’tirof etiladi. Semizlik fonida sut bezining lokal mikromuhitidagi adipotsitlar (yog‘ hujayralari) gipertrofiyaga (kattalashishga) uchraydi. Bu jarayon bevosita aromataza (CYP19A1) geni transkripsiyasini rag‘batlantiradi [16].

Lokal darajada ishlab chiqarilgan estrogenlar ichida **estron (E1)** markaziy o‘rinni egallaydi. Reproduktiv yoshdagi estradioldan farqli o‘laroq, postmenopauzal gomeostazda ustunlik qiluvchi estron o‘ziga xos pro-onkogen xususiyatga ega. Periferik yog‘ to‘qimasida to‘plangan estron hujayra ichidagi signal kaskadlarini (masalan, NF kappa B) faollashtirish orqali sut bezi mikromuhitida mutant hujayralar omon qolishini ta’minlaydi [17].

4.2. Adipokinlar disbalansi va yallig‘lanish sitokinlari

Semirgan to‘qimalarda gipoksiya (kislorod yetishmasligi) yuzaga keladi, bu esa immun hujayralarining (makrofaglarning) ko‘krak bezining yog‘ stromasiga infiltratsiyasini (kirib

borishini) chaqiradi. Makrofaglar va gipertrofiyalangan adipotsitlar tizimli ravishda surunkali yallig‘lanish mediatorlarini — **interleykin-6 (IL-6)**, **o‘sma nekrozi omili-alfa (TNF α)** va **monotsit Xemotaksis oqsili-1 (MCP-1)** moddalarini sintezlaydi [18].

Ushbu sitokinlar "surunkali past intensivlikdagi yallig‘lanish" (*low-grade chronic inflammation*) muhitini yaratadi. Yallig‘lanish mediatorlari aromataza promotorlarini to‘g‘ridan-to‘g‘ri stimulyatsiya qilib, estrogen sintezini yanada oshiradi va karsinogenez zanjirini yopib, patologik aylanma doirani (kassetani) hosil qiladi.

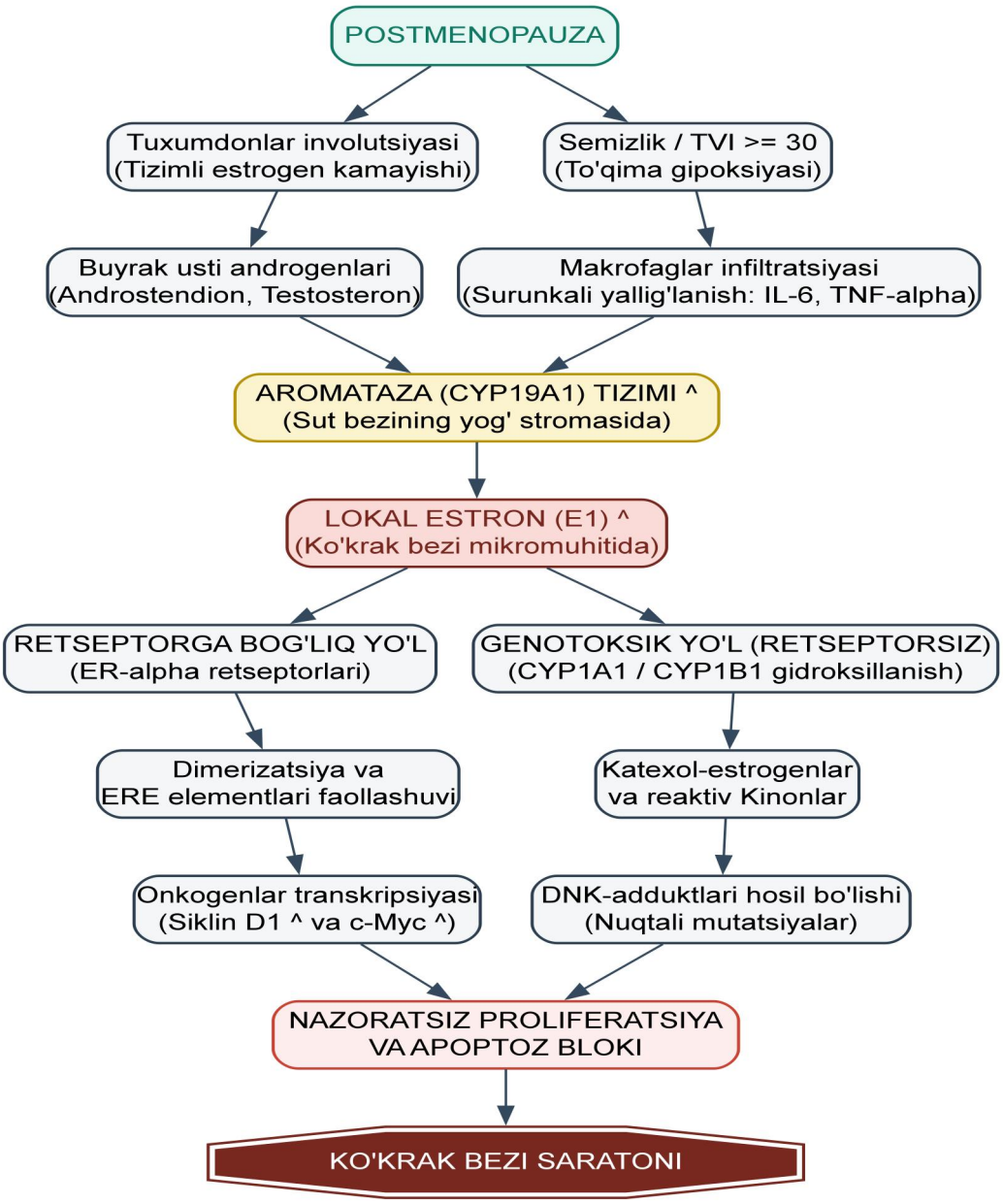
4.3. Giperinsulinemiya va IGF1tizimining mitogenik effekti

Metabolik disfunksiya va insulinrezistentlik fonida yuzaga keladigan surunkali **kompensator giperinsulinemiya** sut bezining xavfli neoplazmalari patogenezida bevosita va bilvosita mitogenik stimulyator ro’lini o‘taydi. Ushbu gormonal-metabolik kaskad o‘sma hujayralarining avtonom o‘sishini ta’minlovchi bir nechta o‘zaro bog‘liq mexanizmlar orqali reallashadi.

Birinchidan, sut bezining transformatsiyaga uchragan hujayralarida insulin retseptorlarining, xususan, o‘sma proliferatsiyasiga mas’ul bo‘lgan **IR-A** (Insulin Receptor A) izoformasining giperaktivatsiyasi kuzatiladi. Tizimli giperinsulinemiya sharoitida ushbu retseptorlarning ligand bilan bog‘lanishi hujayra ichidagi eng tajovuzkor onkogen signal yo‘llari — **PI3K/Akt/mTOR** va **Ras/MAPK** kaskadlarini surunkali faollashtiradi. Bu jarayon hujayra siklining jadallashishiga va apoptoz ingibitsiyasiga (to'xtashiga) sabab bo‘ladi.

Ikkinchidan, yuqori gormonal yuk bilvosita mexanizm orqali **insulinga o‘xshash o‘sish omili-1 (IGF-1)** tizimining bioaktivligini modulyatsiya qiladi. Jigar to‘qimasida giporinsulinemiya ta’sirida IGF-1 ni bog‘lovchi oqsillar (**IGFBP-1** va **IGFBP-2**) sintezining repressiya qilinishi (susayishi), qon plazmasida va mahalliy o‘sma mikromuhitida **erkin, biologik faol IGF-1** fraksiyasining keskin ortishiga olib keladi. O‘z navbatida, o‘sma hujayralari yuzasidagi gipereksprессiyalangan **IGF-1R** retseptorlarining erkin ligand bilan birikishi, an’anaviy gormonal signallarni chetlab o‘tgan holda, hujayra yadrosiga uzluksiz mitogenik signallarni uzatadi. Giperinsulinemiya va IGF-1 signalizatsiyasining sinergik faollashuvi sut bezi karsinogenezida shunchaki metabolik fon emas, balki o‘sma xujayralarining cheksiz va agressiv proliferatsiyasini (mitogenik effektini) ta’minlovchi asosiy molekulyar drayver hisoblanadi. Semizlik deyarli har doim insulinrezistentlik va kompensator **giperinsulinemiya** (qonda insulin ortishi) bilan kechadi. Insulin miqdorining surunkali yuqori bo‘lishi jigarda SHBG sintezini bloklab, erkin jinsiy gormonlar ulushini oshirishidan tashqari, **Insulinga o‘xshash o‘sish faktori-1 (IGF-1)** tizimini faollashtiradi [19].

IGF-1 sut bezi epiteliyasidagi o‘z retseptorlari (IGF-1R) bilan bog‘lanib, mitogenik ta’sir ko‘rsatadi, ya’ni hujayralarning bo‘linish tezligini va angiogenezni (o‘smani oziqlantiruvchi yangi qon tomirlari hosil bo‘lishini) sub-molekulyar darajada tezlashtiradi.



Rasm 1. Postmenopauzal semizlikda sut bezi karsinogenezining metabolik va genotoksik yo‘llari sxemasi (Muallif ishlanmasi).

Izoh: Sxemada gormonal o‘zgarishlar oqibatida aromataza faollashishi va lokal estron (E1) ortishi tasvirlangan. E1 gormoni retseptorga bog‘liq (proliferatsiya) hamda CYP1A1/CYP1B1 fermentlari vositasidagi genotoksik yo‘l (DNK adduktlari) orqali o‘sma rivojlanishini stimullaydi.

V. TASHQI ENDOKRIN OMILLAR: GORMON O‘RNINI BOSUVCHI TERAPIYA (MHT *MENOPAUSAL HORMONE THERAPY)*

Menopauza davridagi vegetovaskulyar, psixoemotsional va urogenital buzilishlarni korreksiya qilishda gormon o‘rnini bosuvchi terapiya (MHT yoki *Menopausal Hormone Therapy*) eng samarali klinik usul hisoblanadi. Biroq, tashqaridan kiritiladigan tayyor steroid gormonlar sut bezi epitelial hujayralari uchun kuchli ekzogen stimulyator bo‘lib, onkogen xavf darajasini sezilarli darajada o‘zgartirishi ilmiy jihatdan isbotlangan [20].

5.1. Kombinatsiyalangan MHT va uning onkogen xavfi

Klinik tadqiqotlar (xususan, *Women's Health Initiative* — WHI kabi yirik randomizatsiyalangan kogortlar) shuni ko‘rsatadiki, tarkibida **estrogen va progestin (progesteron analoglari)** mavjud bo‘lgan kombinatsiyalangan MGT preparatlari uzoq muddat (5 yildan ortiq) qo‘llanilganda SBS xavfini qariyb 20-30% ga oshiradi [21].

Buning molekulyar sababi shundaki, progestinlar estrogenlar tomonidan faollashtirilgan proliferativ kaskadni neytrallash o‘rniga, sut bezi to‘qimasida mitotik siklni yanada kuchaytiradi. Bundan tashqari, kombinatsiyalangan davolash sut bezining rentgenologik zichligini (*breast density*) oshiradi. Bu esa profilaktik mammografiya tekshiruvlarida erta bosqichdagi mikrokalsinatlar va kichik o‘smalarni vizualizatsiya qilish (aniqlash) imkoniyatini keskin pasaytiradi [22].

5.2. Estrogenli monoterapiya va klinik differensiyalash

Kombinatsiyalangan davolashdan farqli o‘laroq, faqat estrogen saqlovchi monoterapiya (MGT) qo‘llanilganda SBS xavfi dinamikasi butunlay boshqacha kechadi. Bachadonni operativ yo‘l bilan olib tashlangan (gisterektomiya qilingan) va uzoq muddat faqat estrogen qabul qilgan ayollarda SBS rivojlanish xavfi ortmasligi, aksincha, ba’zi guruhlarda minimal darajada kamayishi kuzatilgan [23].

Buning sababi progesteron komponentining yo‘qligidir, chunki sut bezi epiteliyasida proliferativ portlash yuzaga kelishi uchun estrogen bilan birga aynan progestinlarning sinergetik ishtiroki talab etiladi. Biroq, bu xulosa har qanday estrogen preparatini nazoratsiz qo‘llash mumkinligini anglatmaydi; MHT individual endokrin ko‘rsatkichlar va onkomarkerlar tahlilidan kelib chiqib, qat’iy individual dozalarda tayinlanishi shart.

Jadval 1

Oqsillar / Mediatorlar	**Kelib chiqish manbasi**	**Ko‘krak beziga asosiy ta’sir mexanizmi**	**KBS xavfiga ta’siri**
Estron (E1)	Periferik yog‘ to‘qimasi (Aromataza fermenti orqali)	ERα retseptorlarini faollashtiradi, hujayra proliferatsiyasini stimullaydi.	2-3 barobar oshiradi
Yallig‘lanish sitokinlari (IL-6, TNF α)	Semizlikda faollashgan makrofaglar	Aromataza (CYP19A1) genini stimullaydi, lokal estrogen sintezini oshiradi.	Sinergetik kuchaytiradi
Insulin va IGF-1	Oshqozon osti bezi (Insulinrezistentlik fonida)	Apoptozni bloklaydi, mitogen signal kaskadlarini (PI3K/Akt) ishga tushiradi.	Agressivlikni oshiradi

Jadval 1. Postmenopauzal semizlik sharoitida sut bezi saratoni (SBS) rivojlanishini stimullovchi asosiy gormonal-metabolik va yallig‘lanish mediatorlarining xarakteristikasi.

VI. Natijalar

Adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatdiki, postmenopauza davrida yuz beradigan gormonal o‘zgarishlar sut bezi saratoni rivojlanishiga ta’sir qiluvchi muhim biologik omillardan biridir. Ushbu o‘zgarishlar sut bezi saratoni rivojlanishiga quyidagi mexanizmlar orqali ta’sir qilishi mumkin:

- yog‘ to‘qimalarida estrogen sintezining oshishi
- aromataza fermentining faollashuvi
- metabolik sindrom va insulin rezistentligi
- surunkali yallig‘lanish jarayonlari
- estrogen retseptoriga bog‘liq hujayra proliferatsiyasi

Ko‘plab epidemiologik tadqiqotlar postmenopauzal ayollarda **semizlik va sut bezi saratoni o‘rtasida to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liqlik mavjudligini** ko‘rsatadi. Masalan, yirik meta-tahlillar va kogort tadqiqotlari semizlik postmenopauzal ayollarda sut bezi saratoni rivojlanish xavfini oshirishini tasdiqlagan.

Million Women Study natijalariga ko‘ra, semizlikka ega postmenopauzal ayollarda sut bezi saratoni rivojlanish xavfi normal tana vazniga ega ayollarga nisbatan **taxminan 30% yuqori** bo‘lishi aniqlangan.

Bundan tashqari, tana massasi indeksi (TMI) yuqori bo‘lgan ayollarda postmenopauzal sut bezi saratoni rivojlanish ehtimoli oshib borishi aniqlangan. Epidemiologik kuzatuvlar semizlik darajasi oshgani sari saraton rivojlanish ehtimoli ham ortib borishini ko‘rsatadi.

Metabolik o‘zgarishlar ham ushbu jarayonda muhim rol o‘ynaydi. Semizlik bilan bog‘liq metabolik sindrom, insulin rezistentligi va surunkali yallig‘lanish jarayonlari o‘sma rivojlanishiga ta’sir qiluvchi asosiy mexanizmlar sifatida qayd etilgan. Yog‘ to‘qimalari tomonidan ishlab chiqariladigan leptin, adipokinlar va yallig‘lanish sitokinlari hujayra proliferatsiyasini kuchaytirishi mumkin.

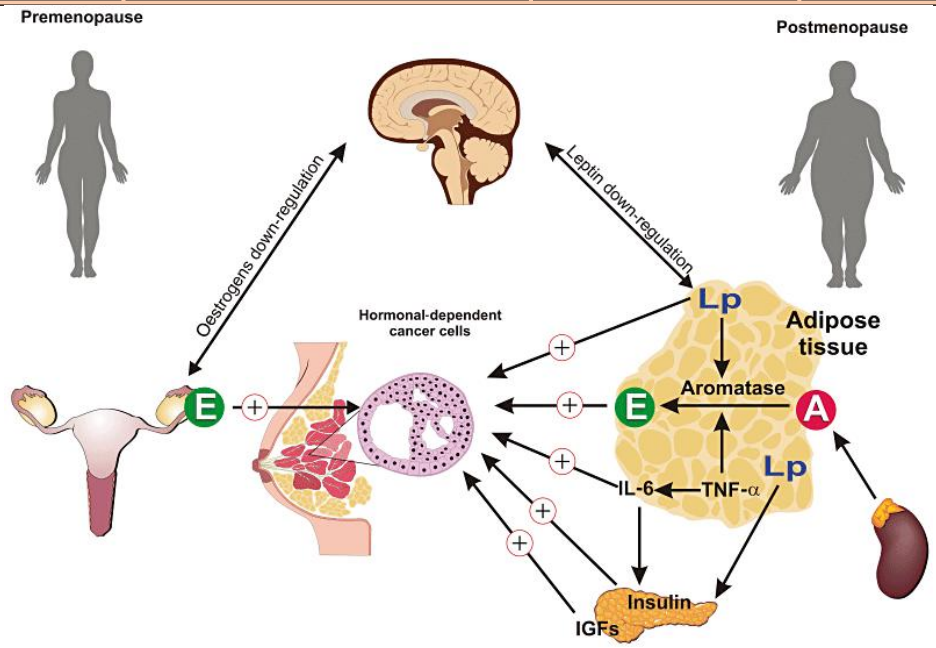
Shuningdek, ilmiy tadqiqotlar sut bezi saratonining estrogen retseptoriga ijobiy (ER+) turlari ayniqsa postmenopauzal ayollarda ko‘proq uchrashini ko‘rsatadi. Estrogen retseptorlariga bog‘liq o‘smalar estrogen ta’siriga sezgir bo‘lib, gormon metabolizmidagi o‘zgarishlar ushbu turdagi o‘smalarning rivojlanishiga ta’sir qilishi mumkin.

Jadval 2

Jadval 2: Postmenopauza davridagi gormonal o‘zgarishlarning ko‘krak bezi saratoni rivojlanishiga ta’siri

Biologik jarayon	**Postmenopauzada kuzatiladigan o‘zgarish**	**Molekulyar mexanizm**	**Ko‘krak bezi saratoniga ta’siri**
Estrogen darajasining kamayishi	Tuxumdonlarda estrogen ishlab chiqarilishi pasayadi	Estrogen retseptorlarining sezgirligi ortadi	Hujayra proliferatsiyasining o‘zgarishi
Aromataza fermenti faolligi	Yog‘ to‘qimalarida aromataza faolligi ortadi	Androgen → estrogen konversiyasi	Mahalliy estrogen darajasi oshadi
Yog‘ to‘qimalarining ortishi	Postmenopauzada semizlik darajasi oshishi mumkin	Adipokinlar va sitokinlar ishlab chiqarilishi	Surunkali yallig‘lanish va o‘sma rivojlanishi
Insulin rezistentligi	Metabolik sindrom rivojlanishi mumkin	IGF-1 signal yo‘llari faollashadi	Hujayra proliferatsiyasi kuchayadi
Estrogen	ER+ o‘smalar ko‘proq	Estrogen	O‘sma

Biologik jarayon	Postmenopauzada kuzatiladigan o‘zgarish	Molekulyar mexanizm	Ko‘krak bezi saratoniga ta’siri
retseptorlari faolligi	uchraydi	retseptorlari orqali gen ekspressiyasi	hujayralarining o‘sishi



Rasm 2. Sut bezi saratoni patogenezida neyroendokrin, gormonal va metabolik omillarning o‘zaro bog‘liqlik modeli

Semizlik, metabolik buzilishlar va surunkali yallig‘lanish jarayonlari ushbu jarayonni kuchaytiruvchi asosiy omillar hisoblanadi. Shu sababli postmenopauza davrida sog‘lom turmush tarziga amal qilish, tana vaznini nazorat qilish va muntazam skrining tekshiruvlari sut bezi saratonining oldini olishda muhim ahamiyatga ega.

VII. XULOSA VA KLINIK TAVSIYALAR

7.1. Umumiy ilmiy xulosalar

Postmenopauza davridagi gormonal o‘zgarishlar va sut bezi saratoni (SBS) xavfi o‘rtasidagi bog‘liqlikni tizimli tahlil qilish quyidagi fundamental xulosalarni chiqarishga imkon beradi:

1. Tuxumdonlar faoliyati to‘xtagandan keyin organizmda estrogenlarning umumiy miqdori kamaysa-da, sut bezining stroma qismida **aromataza (CYP19A1)** fermenti faollashuvi hisobiga gormonlar lokal (parakrin) darajada yuqori konsentratsiyada sintezlanishda davom etadi [24].

2. Postmenopauzal onkogenezda asosiy drayver 17 beta-estradiol emas, balki periferik yog‘ to‘qimasida ko‘p ishlab chiqariladigan va surunkali yallig‘lanish mediatorlari bilan sinergetik bog‘langan **estron (E1)** hisoblanadi.

3. Estrogenlar nafaqat ERα retseptorlari orqali hujayra proliferatsiyasini tezlashtiradi, balki ularning metabolitlari (katexol-estrogenlar va kinonlar) bevosita DNK strukturasi bilan birikib, **genotoksik mutatsiyalarni** yuzaga keltiruvchi kimyoviy mutagen sifatida ta’sir ko‘rsatadi [25]. Ya’ni 3 karra negativ sut bezi saratoni ham rivojlanishi mumkin.

4. Semizlik va metabolik sindrom surunkali past intensivlikdagi yallig‘lanish sitokinlari (IL-6, TNF-alpha) hamda IGF-1 tizimini stimulyatsiya qilish orqali o‘sma mikromuhitini agressivlashtiruvchi eng xavfli endokrin-metabolik triggerdir.

7.2 Klinik tavsiyalar:

1. Postmenopauzal yoshdagi semizlik va insulinrezistentlikka ega ayollarni sut bezi saratoni rivojlanishi bo‘yicha yuqori xavf guruhiga ajratish va ularda kengaytirilgan gormonal-metabolik skrining dasturlarini o‘tkazish tavsiya etiladi.

2. Klinik amaliyotda individual onkogen xavfni baholashda erkin estrogen va androgenlar faolligini, shuningdek, insulinrezistentlik darajasini va SHBG ko‘rsatkichlarini kompleks inobatga olish zarur.

3. Bunday bemorlarda o‘sma hujayralarining metabolik proliferatsiyasini (mitogenik effektini) tormozlash maqsadida standart onkologik davo bilan birga metabolik korreksiyalovchi terapiyani birgalikda olib borish maqsadga muvofiqdir.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.
2. Arnold, M., Morgan, E., Rumgay, H., Mafra, A., Singh, D., Laversanne, M., ... & Soerjomataram, I. (2022). Current and future burden of breast cancer: Global estimates for 2020 and projections to 2040. *The Breast*, 66, 15-23.
3. Henderson, B. E., & Feigelson, H. S. (2000). Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 21(3), 427-433.
4. Clemons, M., & Goss, P. (2001). Estrogen and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 344(4), 276-285.
5. Labrie, F., Luu-The, V., Labrie, C., Belanger, A., Simard, J., Lin, S. X., & Pelletier, G. (2017). Endocrine and intracrine mechanisms of aging and breast cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 165, 122-131.
6. Simpson, E. R., & Brown, K. A. (2019). Obesity and breast cancer: role of inflammation and aromatase. *Trends in Molecular Medicine*, 25(5), 415-425.
7. Bulun, S. E., Chen, D., Lu, P., Amin, S., & Zhao, H. (2020). Aromatase and regulatory mechanisms in breast cancer. *Journal of the Endocrine Society*, 4(11), bvaa134.
8. Fortner, R. T., Sieri, S., Berrino, F., et al. (2018). Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal and postmenopausal women: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*, 142(7), 1340-1350.
9. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. (2021). Free and total insulin-like growth factor-I, sex hormone-binding globulin, and breast cancer risk: MESA cohort analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30(3), 522-531.
10. Yager, J. D., & Davidson, N. E. (2006). Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 354(3), 270-282.
11. Russo, J., & Russo, I. H. (2006). The role of estrogen and the molecular basis of breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 13(3), 705-731.
12. Musgrove, E. A., Caldon, C. E., Barraclough, J., Alazawi, A., & Sutherland, R. L. (2011). Cyclin D1 and endocrine therapy resistance in breast cancer. *Nature Reviews Cancer*, 11(8), 558-572.
13. Cavalieri, E., & Rogan, E. (2016). The molecular etiology of breast cancer and other human cancers: Estrogen DNA-adducts. *Molecular Aspects of Medicine*, 50, 1-116.
14. Santen, R. J., Yue, W., & Wang, J. P. (2015). Estrogen production and action in postmenopausal breast cancer: intracrinology and genotoxicity. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 145, 134-139.

15. Neuhouser, M. L., Aragaki, A. K., Prentice, R. L., et al. (2015). Overweight, obesity, and postmenopausal breast cancer risk: The Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncology*, 1(5), 611-621.
16. Howe, L. R., Subbaramaiah, K., Hudis, C. A., & Dannenberg, A. J. (2013). Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of breast cancer risk. *Clinical Cancer Research*, 19(24), 6677-6683.
17. Iyengar, N. M., Gucalp, A., Dannenberg, A. J., & Hudis, C. A. (2016). Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and systemic factors. *Annual Review of Medicine*, 67, 383-399.
18. Brown, K. A. (2021). Metabolic pathways linking obesity and breast cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(11), 637-649.
19. Pollak, M. (2012). The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nature Reviews Cancer*, 12(3), 159-169.
20. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3), 321-333.
21. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2019). Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: global collaborative re-analysis of individual participant data. *The Lancet*, 394(10204), 1159-1168.
22. Manson, J. E., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., et al. (2013). Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*, 310(13), 1353-1368.
23. Chlebowski, R. T., Anderson, G. L., Aragaki, A. K., et al. (2020). Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the WHI randomized clinical trials. *JAMA*, 324(4), 369-380.
24. Santen, R. J., Allred, D. C., Sherman, S. P., et al. (2014). High intratumoral levels of estrogens in postmenopausal breast cancer: mechanisms and clinical significance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(11), 3953-3962.
25. Yue, W., Wang, J. P., Li, Y., & Santen, R. J. (2010). Effects of estrogen on breast cancer development: Role of estrogen receptor independent mechanisms. *International Journal of Cancer*, 127(8), 1748-1757.