New Day in Medicine
Новый День в Медицине
NDM

TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal









AVICENNA-MED.UZ

ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

10 (96) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
И.Ю. МАМАТОВА
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
Г.У. НУРОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)

Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)

А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)

Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)

Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)

У.К. КАЮМОВ (Тошкент)

Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)

А.А. НОСИРОВ (Ташкент)

А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)

Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)

Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (96)

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

2026
Октябрь

Received: 20.09.2026, Accepted: 06.10.2026, Published: 10.10.2026

UQK 612.621.3:612.6

INSON SALOMATLIGI UCHUN ZARUR BO'LGAN ESTROGENLAR

Bakhtiyor Burtkhanovich Khasanov – https://orcid.org/0000-0002-7402-3454
e-mail: khasanovbb@inbox.ru

Osiyo universiteti O'zbekiston Respublikasi; Buxoro, A.G'ijduvoniy ko'chasi 74 uy.
Tel: +998 55 305 00 09; e-mail: info@oxu.uz

✓ ***Rezyume***

Estrogen har ikki jinsda ham omon qolish va salomatlik uchun asosiy ferment bo'lib, uning miqdori, tropizmi, to'qimalarga o'ziga xos tarqalishi va retseptorlarga yaqinligi hayot bosqichiga qarab farq qiladi. Aromataza fermenti tomonidan androgendan aylantirilgan bu gormon glyukoza gomeostazi, immunitet, suyak salomatligi, yurak-qon tomir salomatligi, fertillik va asab tizimining faoliyati uchun juda muhimdir. Biroq, estrogen deyarli barcha inson patologiyalari - yuqumli, autoimmun, metabolik va degenerativ kasalliklarning asosini tashkil qiladi. Ham hipo- va giper-estrogen darajasi surunkali va o'tkir kasalliklar bilan bog'liq. Oddiy qarish uning darajasini pasaytirishi kerak, bu esa to'qimalarning nasliy (suyak, mushak, asab tizimi va boshqalar) va metabolitlarning nomutanosibligiga (glyukoza, lipidlar va boshqalar) olib keladi, kundalik hayotda yallig'lanish agentlari sonining ko'payishi estrogen (yoki estrogen taqlidlari) darajasini oshiradi, "estrogen ustunligi"ni kuchaytiradi. Olingan estrogenning ortiqcha bo'lishi estrogen retseptorlari (ERa va ERb) ko'payishiga olib keladi, to'qimalarga zarar etkazadi va autoimmun kasalliklar va neoplazmalarga olib keladi. Polikistik tuxumdon sindromi, bepushtlik, ko'krak saratoni, tuxumdon saratoni va ginekomastiyaning misli ko'rilmagan darajada o'sishi bu sezgir gormonning o'tkirlashib borayotganidan dalolat beradi. Ushbu tanqidiy sharh estrogenning boshqa gormonlar, fermentlar, metabolitlar va dorilar bilan o'zaro ta'sirini o'rganish orqali uning ikki tomonlama va qarama-qarshi tomonlarini tahlil qilishga harakat qiladi. Nima uchun estrogen darajasini to'g'rilash ahamiyatsiz bo'lgan vazifadir va ularni intizomli turmush tarzi, oqilona ovqatlanish va tanlangan kimyoviy tanlovlar orqali qanday qilib normal holatga qaytarish mumkinligi avval muhokama qilingan. Umuman olganda, bizning hozirgi bilimlarimiz estrogenning pleiotropik ahamiyatining to'liq rasmini ochib bera olmaydi. Shunday ekan, ushbu sharh keng jamoatchilik uchun, shu bilan birga ushbu yo'nalishda faoliyat yuritayotgan tadqiqotchilar uchun manba bo'lib xizmat qilishi kerak.ning

Kalit so'zlar: estrogen, yallig'lanish, ko'krak saratoni, tuxumdon saratoni, aromataza estrogen retseptorlari

ESTROGENS ESSENTIAL FOR HUMAN HEALTH

Bakhtiyor Burtkhanovich Khasanov – https://orcid.org/0000-0002-7402-3454
e-mail: khasanovbb@inbox.ru

International Asian University, Republic of Uzbekistan; 74 A. Gijduvoni Street, Bukhara.
Tel: +998 55 305 00 09; e-mail: info@oxu.uz

✓ ***Resume***

Estrogen is a key enzyme for survival and health in both sexes, and its amount, tropism, tissue-specific distribution, and receptor affinity vary with life stage. Converted from androgen by the enzyme aromatase, this hormone is essential for glucose homeostasis, immunity, bone health, cardiovascular health, fertility, and nervous system function. However, estrogen underlies almost all human pathologies - infectious, autoimmune, metabolic, and degenerative diseases. Both hypo- and hyper-estrogen levels are associated with chronic and acute diseases. Normal aging should reduce its levels, which leads to tissue degeneration (bone, muscle, nervous system, etc.) and imbalance of metabolites (glucose, lipids, etc.), and an increase in the number of inflammatory

agents in everyday life increases estrogen (or estrogen mimics) levels, reinforcing "estrogen dominance". Excess estrogen leads to increased estrogen receptors (ERα and ERβ), tissue damage, and autoimmune diseases and neoplasms. The unprecedented increase in polycystic ovary syndrome, infertility, breast cancer, ovarian cancer, and gynecomastia is evidence of the increasing sensitivity of this sensitive hormone. This critical review attempts to analyze the dual and contradictory aspects of estrogen by examining its interactions with other hormones, enzymes, metabolites, and drugs. Why the correction of estrogen levels is a trivial task and how they can be restored to normal through a disciplined lifestyle, a rational diet, and selective chemical choices has been discussed previously. Overall, our current knowledge does not reveal the full picture of the pleiotropic role of estrogen. Therefore, this review should serve as a resource for the general public, as well as for researchers working in this area.

Key words: estrogen, inflammation, breast cancer, ovarian cancer, aromatase, estrogen receptors.

ЭСТРОГЕНЫ НЕОБХОДИМЫ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

Хасанов Бахтиёр Буртханович – https://orcid.org/0000-0002-7402-3454
e-mail: khasanovbb@inbox.ru

Международный Азиатский Университет Республика Узбекистан,
г. Бухара улица А. Гиждувони, 74. Tel: +998 55 305 00 09; e-mail: info@oxu.uz

✓ ***Резюме***

Эстроген — ключевой фермент для выживания и здоровья обоих полов, и его количество, тропизм, тканеспецифическое распределение и сродство к рецепторам варьируются в зависимости от стадии жизни. Этот гормон, образующийся из андрогена под действием фермента ароматазы, необходим для гомеостаза глюкозы, иммунитета, здоровья костей, сердечно-сосудистой системы, фертильности и функционирования нервной системы. Однако эстроген лежит в основе почти всех патологий человека — инфекционных, аутоиммунных, метаболических и дегенеративных заболеваний. Как гипо-, так и гипер-уровни эстрогена связаны с хроническими и острыми заболеваниями. Нормальное старение должно снижать его уровень, что приводит к дегенерации тканей (костей, мышц, нервной системы и т. д.) и дисбалансу метаболитов (глюкозы, липидов и т. д.), а увеличение количества воспалительных агентов в повседневной жизни повышает уровень эстрогена (или эстроген-имитаторов), усиливая «эстрогенное доминирование». Избыток эстрогена приводит к увеличению количества эстрогенных рецепторов (ERα и ERβ), повреждению тканей, аутоиммунным заболеваниям и новообразованиям. Беспрецедентный рост числа случаев синдрома поликистозных яичников, бесплодия, рака молочной железы, рака яичников и гинекомастии свидетельствует о возрастающей чувствительности этого чувствительного гормона. В данном критическом обзоре предпринята попытка проанализировать двойственные и противоречивые аспекты эстрогена путем изучения его взаимодействия с другими гормонами, ферментами, метаболитами и лекарственными препаратами. Почему коррекция уровня эстрогена является тривиальной задачей и как его можно восстановить до нормы с помощью дисциплинированного образа жизни, рационального питания и избирательного выбора химических веществ, обсуждалось ранее. В целом, наши современные знания не раскрывают полной картины плейотропной роли эстрогена. Поэтому данный обзор должен служить ресурсом для широкой публики, а также для исследователей, работающих в этой области.

Ключевые слова: эстроген, воспаление, рак молочной железы, рак яичников, ароматаза, эстрогенные рецепторы

Dolzarbligi

Ma'lumki, sutemizuvchilarning ayol organizmlari kelajakda rivojlanadigan naslning rivojlanishi va usishi uchun javobgardir. Ko'pincha sutemizuvchilarning a'zolari va ayrim tizimlar, masalan immun tizimining hali ettilmagan yoki oxirigacha rivojlamaganligini guvohi bo'lamiz. Shuning uchun sutemizuvchilar chaqaloqlarining a'zolari va tizimlari laktatsiya davridagi adoptiv immunitet o'tkazish

yo’li mexanizmlari orqali ilk postnatal ontogenez davrida shakllanishi kuzatilishi aniqlangan [1-7, 11, 16-22, 34, 37].

Estrogen nafaqat estrusni keltirib chiqaradigan jinsiy gormon. Aslida, bu steroid gormoni ayol va hatto erkaklar salomatligining deyarli barcha jihatlarini nazorat qiladi [14]. Glyukoza gomeostazi, lipid gomeostazi, suyak metabolizmi, miya funktsiyasi, follikulyar o'sish, skeletning o'sishi va ovulyatsiya kabi muhim funktsiyalar uning signallariga bog'liq [10, 14]. Estrogenlar (C18) erkak gormonlarining prekursorlari bo'lgan androgenlarning (C19) demetilatsiyasi natijasida hosil bo'ladi [10]. Aromataza, sitoxrom P450 (CYP) fermenti, CYP19 geni tomonidan kodlangan monooksigenaza fermenti estrogen biosintezida hal qiluvchi rol o'ynaydi [28]. Aromataza androgenlarni estrogenlarga aromatizatsiya qilish uchun javobgardir. Ko'krak bezi saratoni, polikistik tuxumdon sindromi (PCOS), endometrioz, osteoporoz, tuxumdon saratoni, oshqozon saratoni, gipofiz saratoni, Altsgeymer kasalligi, shizofreniya, erkaklar gipogonadizmi va transgender muammolari kabi estrogen metabolizmining buzilishi tufayli kelib chiqadigan ko'plab kasalliklar aromataza disfunktsiyasi bilan bog'liq [10]. Xuddi shu estrogen ligandlari turli retseptorlar bilan bog'lanib, avtokrin yoki parakrin mexanizmlar orqali turli xil fiziologik funktsiyalarni bajaradi, ularning ba'zilari organizm uchun foydali, ba'zilari esa zararli [28]. Estrogen bilan bog'liq kasalliklar spektrini hisobga olgan holda, gormonlarni almashtirish terapiyasi (HRT) keng tarqalgan davolash variantidir [31], ammo bu nojo'ya ta'sirlardan holi emas. Ikkala jinsda ham estrogen yetishmovchiligi ovqat hazm qilish muammolari, osteoporoz, Altsgeymer kasalligi va boshqalarga olib kelishi mumkin. Darhaqiqat, estrogenning muhim signalizatsiyasini bloklaydigan kimyoterapiya saraton kasalliklarida toksiklik bilan bog'liq o'limga olib keladi, deb bahslashish mumkin. Ushbu tanqidiy sharh inson tanasida estrogenning muhim, ikki tomonlama va antagonistik funktsiyalarini muhokama qiladi.

2. Estrogen va uning retseptorlari

Tananing turli qismlarida aromataza faolligi, estrogen faolligi kabi farqlanadi. Yog 'to'qimasi steroidogenezning asosiy joyidir. Tuxumdonlar, yo'ldosh va sut bezlari bilan bir qatorda, estrogenlar teri, suyak, miya, jigar va buyrak usti bezlarida bo'lishi mumkin [13]. Jins, yosh va salomatlik holati tanadagi estrogen darajasini belgilaydigan omillardir [30]. Balog'at yoshi - bu ayollarda estrogen darajasi yuqori bo'lgan bosqich, bu jinsiy farqlanishga vositachilik qiladi [13].

Estrogen (17-beta-estradiol) o'zining turli funktsiyalarini yadroviy gormon retseptorlarini oqsiliga bog'lash orqali bajaradi, transkripsiya omilining bir shakli orqali. Ushbu retseptorlar sinflari embrion rivojlanishi, hujayralar differentsiatsiyasi va gomeostaz uchun juda muhimdir. Estrogen retseptorlari (ER) hujayralar yadrosi, sitoplazmasi va mitoxondriyalarida joylashgan bo'lib, transkriptlarning muqobil qo'shilishi natijasida ular bir necha turdagi bo'lishi mumkin. Ikki dominant tur alfa va beta bo'lib, ular ham bir nechta izoformlarda uchraydi. Avval alfa-turi ER (ERα), so'ngra beta-turi ER (ERβ) kashf etilgan. Ikkala ER turini siliko tahlil qilishda umumiy domenlar/motiflar mavjudligi aniqlandi, ya'ni N-terminal DNK-bog'lovchi domen va C-terminal ligand-bog'lovchi domen [13]. UniProt-dan olingan tanlangan ER ketma-ketliklarining SMART (Simple Modular Architecture Research Tool) asosidagi siliko tahliliga ko'ra, inson ERα va ERβ ham ZnF_C4 (sink barmoq c4) domeniga ega edi [8]. Sink barmoq (Znf) domenlari DNKni bog'laydigan kichik motiflar bo'lib, ularning bog'lanish usullari o'zgaradi. Znf super oilasidagi sinflarga ZnF_BED, ZnF_A20, ZnF_NFX va boshqalar kiradi [6].

Ushbu sink barmoqlarining barcha naqshlarining gomologlari gepatit C virusi, OIV va dang isitmasi kabi patogen viruslarda topilgan. Ushbu ERlarda yana bir keng tarqalgan domenga HOLI kiradi. Bu gormon retseptorlarining ligand bog'lovchi domenidir [9]. Keyingi tahlillar shuni ko'rsatdiki, androgen retseptorlari yuqorida aytib o'tilgan ikkita domen bilan bir qatorda o'ralgan-o'ralgan hududga ega. Glyukokortikoid retseptorlari HOLI domeniga ega; qalqonsimon gormon retseptorlari beta ZnF_C4 va HOLI ga ega; insulinga o'xshash o'sish omili 1 retseptorlari transmembran mintaqasiga ega; G oqsili bilan bog'langan estrogen retseptorlari 17 ta transmembran mintaqaga ega. Shunday qilib, deyarli barcha steroid retseptorlari bir xil motiflarga ega. ERdagi ba’zi ishonchli hisob-kitoblarga ega bo‘lmagan boshqa domenlar qatoriga Mcm10, ICA69, TR_THY, APC10, IL4_13, MAGE_N, AMA-1, B_lektin, Thymopoietin, C6, IBR, BowB, ZnF_GATA, IB, zf-AD, RPOLCX, RPOLCX, ZF-AD, RPOLCXn, LDLa, C1_4, RINGv, ZnF_RBZ, SR, LRRCT, RGS, MADF, HTH_MARR, Rapamycin_bind, HTH_ARSR, BSD, FerA, CarD_TRCF, WH2, IDEAL va ZM [15]. Ushbu domenlar turli olamlarga mansub organizmlarning patogenez bilan bog‘liq oqsillarida

tez-tez uchrab turadi [15,19]. Taxminlarga ko‘ra, virulentlik bilan bog‘liq bo‘lgan bu domenlarning barchasi yagona birlamchi (o‘zak) domendan kelib chiqqan.

Biroq, ER oqsillarining boshqa qismlarida ketma-ketlik o'zgarishi estrogen uchun turli xil yaqinliklarga olib keladi. Estrogen ligand bilan bog'langandan so'ng, ER dimerik bo'ladi va transkripsiyani tartibga soluvchi DNKdagi estrogenga javob beruvchi elementlar bilan bog'lanadi [20]. ERning N-terminal DNK-bog'lovchi domeni faollashtiruvchi yoki repressiv ta'sir ko'rsatishi mumkin. ER bilan bog'langanda, estrogen hujayra bo'linishini, neoplastik transformatsiyani va proliferatsiyani rag'batlantiradigan mitogen rolini o'ynaydi. Estrogen faolligi uning retseptorlari ko'p bo'lgan to'qimalarda, masalan, tuxumdonlar, sut bezlari, miya (gipotalamus), buyraklar, suyaklar (suyak iligi) va boshqalarda aniqroq namoyon bo'ladi. Gipotalamusdagi retseptorlari bilan bog'lanib, u anoroksigen/oreksigen stimulyatorlarni ishini boshqaradi, oziq-ovqat va glukoza darajasini nazorat qiladi. Ikkala turdagi ERning to'qimalarda taqsimlanishi farq qiladi.

Hozirgi ma'lumotlarga ko'ra, ERα ayollarning reproduktiv tizimida, ERβ esa prostata, yo'g'on ichak, yurak-qon tomir va markaziy asab tizimlarida uchraydi. Skelet mushaklari ikkala ERni ham ifodalaydi. ERα va ERβ ning antagonistik funktsiyalari hujjatlashtirilgan.

Ular, shuningdek, ba'zi funktsiyalarni baham ko'radilar, lekin ular mikrotexnika usullari tajribalarida ko'rsatilgandek, noyob genlar to'plamini boshqaradilar [36]. ERα yog' to'qimalarida GLUT4 (glyukoza tashuvchisi 4) ekspressiyasining asosiy regulyatori, ERβ esa bu oqsilning repressoridir [8]. ERα leptin ekspressiyasini keltirib chiqaradi, ERb esa 3T3-L1 adipotsitlarda uning ifodalanishini bostirib pasaytiradi. Leptin oq adipotsitlar tomonidan ishlab chiqarilgan 16 kDa peptid bo'lib, gomeostaz uchun zarurdir. Bu adipokin yurak gipertrofiyasini (miokardning qalinlashishi) keltirib chiqaradi. Leptin, adiponektin va gepatotsitlar o'sish omili (HGF) bilan birga aromataza ifodasini va yallig'lanishni kuchaytiradi [10].

Yuqori ERa ifodasi estrogen-musbat ko'krak saratonining o'ziga xos belgisidir [27]. ERα travma va qon ketishdan keyin foydali ta'sir ko'rsatadi [30]. Giperinsulinemiya DNK metiltransferazalarini faollashtiradi, ular genlarini metillashtirish orqali ERA ifodasini pasaytiradi. ERα bilan bog'langan estrogen hujayra proliferatsiyasini rag'batlantiradi va neoplastik transformatsiyani keltirib chiqaradi [27,30].

ERβ polimorfizmi endometrioid karsinoma bilan bog'langan [24]. ERb uch manfiy ko'krak saratoni (TNBC) hujayralarida (MDA-MB-453, SUM-185-PE va MFM-223) aniqlangan. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, estrogenning aniq ta'siri har bir ER turining nisbiy nisbati natijasidir [24]. ER va estrogen bilan bog'langandan so'ng faollashtirilgan yo'llar 1-rasmda ko'rsatilgan. ER funktsiyalari kerak bo'lganda keyingi bo'limlarda ham muhokama qilinadi. Estrogen retseptorlari (ER) hujayralar yadrosi, sitoplazmasi va mitoxondriyalarida joylashgan bo'lib, transkriptlarning muqobil qo'shilishi natijasida ular bir necha turdagi bo'lishi mumkin. Ikki dominant tur alfa va beta bo'lib, ular ham bir nechta izoformlarda uchraydi. Avval alfa-turi ER (ERα), so'ngra beta-turi ER (ERβ) kashf etilgan. Ikkala ER turini siliko tahlil qilishda umumiy domenlar/motiflar mavjudligi aniqlandi, ya'ni N-terminal DNK-bog'lovchi domen va C-terminal ligand-bog'lovchi domen. UniProt-dan olingan tanlangan ER ketma-ketliklarining SMART (Simple Modular Architecture Research Tool) asosidagi siliko tahliliga ko'ra, inson ERα va ERb ham ZnF_C4 (sink barmoq c4) domeniga ega edi. Sink barmoq (Znf) domenlari DNKni bog'laydigan kichik motivlar bo'lib, ularning bog'lanish usullari o'zgaradi. Znf super oilasidagi sinflarga ZnF_BED, ZnF_A20, ZnF_NFX va boshqalar kiradi [33].

Ushbu sink barmoqlarining barcha naqshlarining gomologlari gepatit C virusi, OIV va dang isitmasi kabi patogen viruslarda topilgan. Ushbu ERlarda yana bir keng tarqalgan domenga HOLI kiradi. Bu gormon retseptorlarining ligand bog'lovchi domenidir [18]. Keyingi tahlillar shuni ko'rsatdiki, androgen retseptorlari yuqorida aytib o'tilgan ikkita domen bilan bir qatorda o'ralgan-o'ralgan hududga ega. Glyukokortikoid retseptorlari HOLI domeniga ega; qalqonsimon gormon retseptorlari beta ZnF_C4 va HOLI ga ega; insulinga o'xshash o'sish omili 1 retseptorlari transmembran mintaqasiga ega; G oqsili bilan bog'langan estrogen retseptorlari 17 ta transmembran mintaqaga ega. Shunday qilib, deyarli barcha steroid retseptorlari bir xil motiflarga ega. ERdagi ba’zi ishonchli hisob-kitoblarga ega bo‘lmagan boshqa domenlar qatoriga Mcm10, ICA69, TR_THY, APC10, IL4_13, MAGE_N, AMA-1, B_lektin, Thymopoietin, C6, IBR, BowB, ZnF_GATA, IB, zf-AD, RPOLCX, RPOLCX, ZF-AD, RPOLCXn, LDLa, C1_4, RINGv, ZnF_RBZ, SR, LRRCT, RGS, MADF, HTH_MARR, Rapamycin_bind, HTH_ARSR, BSD, FerA, CarD_TRCF, WH2, IDEAL va ZM [15]. Ushbu domenlar muntazam ravishda tizimdagi organizmlarning patogenez bilan bog'liq

oqsillarida topiladi [33]. Ushbu virulentlik bilan bog'liq barcha domenlar bir xil ota-domendan olingan deb ishoniladi.

Biroq, ER oqsillarining boshqa qismlarida ketma-ketlik o'zgarishi estrogen uchun turli xil yaqinliklarga olib keladi. Estrogen ligand bilan bog'langandan so'ng, ER dimerik bo'ladi va transkripsiyani tartibga soluvchi DNKdagi estrogenga javob beruvchi elementlar bilan bog'lanadi [12]. ERning N-terminal DNK-bog'lovchi domeni faollashtiruvchi yoki repressiv ta'sir ko'rsatishi mumkin. ER bilan bog'langanda, estrogen hujayra bo'linishini, neoplastik transformatsiyani va proliferatsiyani rag'batlantiradigan mitogen rolini o'ynaydi. Estrogen faolligi uning retseptorlari ko'p bo'lgan to'qimalarda, masalan, tuxumdonlar, sut bezlari, miya (gipotalamus), buyraklar, suyaklar (suyak iligi) va boshqalarda aniqroq namoyon bo'ladi. Gipotalamusdagi retseptorlari bilan bog'lanib, u anoroksigen/oreksigen stimulyatorlarni tartibga soladi, oziq-ovqat va glukoza darajasini nazorat qiladi. Ikkala turdagi ERning to'qimalarda taqsimlanishi farq qiladi.

Hozirgi ma'lumotlarga ko'ra, ERα ayollarning reproduktiv tizimida, ERβ esa prostata, yo'g'on ichak, yurak-qon tomir va markaziy asab tizimlarida uchraydi. Skelet mushaklari ikkala ERni ham ifodalaydi. ERα va ERβ ning antagonistik funktsiyalari hujjatlashtirilgan.

Ular, shuningdek, ba'zi funktsiyalarni baham ko'radilar, lekin ular mikrochiplar ishlatilgan tajribalarida ko'rsatilgandek, noyob genlar to'plamini tartibga soladi [9]. ERα yog 'to'qimalarida GLUT4 (glyukoza tashuvchisi 4) ekspressiyasining asosiy regulyatori, ERβ esa bu oqsilning repressoridir. ERβ leptin ekspressiyasini keltirib chiqardi, ERβ esa adipotsitlarda 3T3-L1 ning ifodalanishini inhibirlashtirib qo’ydi. Leptin oq adipotsitlar tomonidan ishlab chiqarilgan 16 kDa peptid bo'lib, gomeostaz uchun zarurdir. Bu adipokin yurak gipertrofiyasini (miokardning qalinlashishi) keltirib chiqaradi. Leptin, adiponektin va gepatotsitlar o'sish omili (HGF) bilan birga aromataza ifodasini va yallig'lanishni kuchaytiradi [36].

ERα ning yuqori ifodalanishi estrogen-musbat ko'krak saratonining o'ziga xos belgisidir. ERα travma va qon ketishdan keyin foydali ta'sir ko'rsatadi. Giperinsulinemiya DNK metiltransferazalarini faollashtiradi, ular genlarini metilantirish orqali ERA ifodasini pasaytiradi. ERα bilan bog'langan estrogen hujayra proliferatsiyasini rag'batlantiradi va neoplastik transformatsiyani keltirib chiqaradi [23].

ERβdagi polimorfizm endometrioid karsinoma bilan bog‘liqligi aniqlangan [33]. ERβ uch karra salbiy ko‘krak saratoni (TNBC) hujayra liniyalarida (MDA-MB-453, SUM-185-PE va MFM-223) kuzatilgan [34].

Tadqiqotlardan birida ta’kidlanishicha, estrogenning umumiy ta’siri har bir ER (estrogen retseptori) turining o‘zaro nisbatiga bog‘liq bo‘ladi [35]. ERlarning vazifalari, zaruratga qarab, keyingi bo‘limlarda ham muhokama qilinadi.

3. Estrogen muvozanatining buzilishi va u bilan bog‘liq kasalliklar

Estrogen darajasining me’yordan oshishi (giperestrogenemiya) ham, pasayishi (gipoestrogenemiya) ham turli xil kasalliklarni, jumladan, autoimmun, metabolik, nevrologik va jinsga xos bo‘lgan patologiyalarni keltirib chiqaradi [12]. Quyidagi bo‘limda estrogen darajasining o‘zgarishi oqibatida yuzaga keladigan keng tarqalgan patologiyalar qisqacha bayon etiladi.

3.1. Giperestrogen faolligi bilan bog‘liq patologiyalar

Estrogen darajasining yuqoriligi ko‘plab sog‘liq muammolariga sabab bo‘ladi; ularning asosiylari bu yerda ko‘rib chiqilgan. Tuxumdonlar polikistozi sindromi (TPKS) endokrin buzilishlar bilan tavsiflanib, tuxumdonlarda kistalar paydo bo‘lishiga olib keladi. Uning alomatlari qatoriga girsutizm (ortiqcha tuklanish), alopetsiya (soch to‘kilishi), amenoreya (hayz ko‘rmaslik), bepushtlik, gipertenziya, 2-tur qandli diabet, depressiya va boshqalar kiradi [36].

Endometrioz — bu bachadon to‘qimalarining bachadondan tashqarida o‘sishi bilan kechadigan anomaliya bo‘lib, u tartibsiz hayz sikli, qorin og‘rig‘i, surunkali charchoq va bepushtlikka sabab bo‘ladi. Turli to‘qimalarda estrogen retseptorlari (ER) ekspressiyasi bir qator saraton turlari bilan bog‘liq ekanligi aniqlangan. Bularga, masalan, ovulyatsiya follikulalarida estrogenning haddan tashqari ko‘p bo‘lishi (gipersekretsiyasi) natijasida yuzaga keladigan endometriy yoki tuxumdon saratoni kiradi. Sut bezi saratoni — bu geterogen (turli xil shakllarga ega) saraton turi bo‘lib, uning rivojlanishida (proliferatsiyasida) estrogen asosiy rol o‘ynaydi. Estrogen retseptorlari ijobiy (ER+)

bo‘lgan sut bezi saratonida estrogenlar yoki ularga o‘xshash moddalar ER bilan birikib, epiteliy hujayralarining o‘sma shaklida haddan tashqari ko‘payishiga (giperplaziyasiga) olib keladi [23].

Oshqozon saratoni, o‘pka saratoni, jigar saratoni va gipofiz saratoni ham estrogen darajasining yuqoriligi oqibatida yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan boshqa saraton turlaridir.

Qalqonsimon bez karsinomasi va adenomatoz buqoq ham estrogenlar bilan bog‘liqdir. Inson qalqonsimon bezi o‘smalarida, shuningdek, sog‘lom qalqonsimon bez to‘qimalarida ERα (estrogen retseptorlari alfa turi) mavjudligi aniqlangan. Tizimli qizil yuguruk (TQY) va tarqoq skleroz (TS) kabi autoimmun kasalliklar ham estrogenning haddan tashqari faolligi natijasida kelib chiqadi. Estrogenning jinsga xos ta’siri yaxshi o‘rganilgan. Estrogen darajasining yuqoriligi har ikki jinsda ham suyaklarning o‘sish zonalarining (epifizlarning) erta yopilishiga va natijada bo‘yning past bo‘lib qolishiga olib keladi. Erkaklarda bu holat gipogonadizm va ginekomastiyaga (erkaklarda sut bezi bez to‘qimalarining o‘sib ketishi), ayollarda esa sut bezlarining gipotrofiyasiga (haddan tashqari kattalashishiga) sabab bo‘ladi [29].

3.2. Gipoestrogen holat bilan bog‘liq patologiyalar

Balog’at yoshida estrogen darajasi keskin ko‘tariladi, bu esa ayollarda hayz siklini boshlab beradi. Hayotning to‘rtinchi o‘n yilligi oxirlarida yoki beshinchi o‘n yilligi boshlarida estrogen miqdori sezilarli darajada kamayadi. Menopauzadan so‘ng tuxumdonlar ushbu gormon ishlab chiqarishni deyarli to‘xtatadi; bu holat esa bir qator patologiyalarning rivojlanishiga zamin yaratadi, jumladan: ham alohida organlarga, ham butun organizmga (tizimli ravishda) ta’sir ko‘rsatadi. Estrogen yetishmasligi suyak to‘qimasining parchalanishi (rezorbsiyasi) va qayta shakllanishi o‘rtasidagi muvozanatning buzilishiga olib keladi. Bu esa suyaklarning mo‘rtlashuvi va g‘ovaklashuvi bilan tavsiflanuvchi osteoporoz kasalligini keltirib chiqaradi [23, 24]. Artralgiya (bo‘g‘im og‘rig‘i) bo‘g‘imlardagi og‘riq, qotib qolish va funksional harakatlanish imkoniyatining cheklanishi bilan namoyon bo‘ladi. Keksa yoshdagi insonlarda estrogen darajasining pasayishi suyaklar bilan bog‘liq ushbu holatning asosiy sababchilaridan biridir. Demensiyaning bir turi bo‘lgan Altsgeymer kasalligi — amiloid-beta (Aβ) oqsilining ko‘p miqdorda ishlab chiqarilishi, tau-oqsilining giperfosforillanishi hamda natijada gippokampning yemirilishi (degeneratsiyasi) bilan tavsiflanadi — estrogen darajasining pasayishi bilan bog‘liq deb qaraladi. Tau-oqsil mikrotubulalarni barqaror saqlash uchun zarur, ammo uning translyatsiyadan keyingi modifikatsiyasi mikrotubulalarning to‘planib, yopishib qolishiga (agregatsiyasiga) olib keladi. Parkinson kasalligi — o‘rta miyadagi “qora modda” (substantia nigra) tuzilmalarining yemirilishi bilan kechadigan neyrodegenerativ kasallikdir. U titroq (tremor), harakatlarning sekinlashuvi (bradikineziya) va og‘riqlar orqali yurish, muvozanatni saqlash hamda yutish kabi motor funksiyalarga salbiy ta’sir ko‘rsatadi. Dopaminergik tizim bilan bog‘liq nevropatologiya hisoblangan shizofreniya ham estrogen ta’siri bilan aloqador deb hisoblanadi. Estrogen darajasining pastligi sababli yuzaga keladigan bu patologiyalar ko‘pincha bir vaqtning o‘zida, ya’ni birgalikda (komorbid holat sifatida) kuzatiladi [14, 24]. Estrogen darajasining pasayishi qondagi glyukoza gomeostaziga ta’sir etib, semirish va insulin rezistentligiga, oqibatda esa yurak-qon tomir kasalliklari hamda qandli diabet xavfining ortishiga olib keladi. Estrogen yetishmasligi qandli diabeti bo‘lgan bemorlarda buyrak patologiyalari xavfini oshiradi; bu holat renin-angiotenzin-aldosteron tizimining (RAAS) haddan tashqari faollashuvi hamda buyraklarda kalsiy so‘rilish jarayonining o‘zgarishi [8] orqali yuzaga keladi. Eklampsiya (homiladorlik davrida kuzatiladigan tutqanoq turi) tufayli yuzaga keladigan muddatidan oldingi tug‘ruq — aromataza fermenti faoliyatining susayishi (va natijada estrogen yetishmasligi) hamda yuqori qon bosimi oqibatidir. Estrogen sintezining pastligi suyaklarning o‘sish zonalarining (epifizlarning) kech yopilishiga, bu esa bo‘yning g‘ayritabiiy uzun bo‘lishiga va “evnuxoid” (o‘ziga xos nomutanosib) tana tuzilishiga sabab bo‘ladi [9, 13].

Amaliyotda estrogen darajasi ko‘pincha keskin o‘zgarishlarga (yuqori va past ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi tebranishlarga) moyil bo‘ladi. Gormon darajasining o‘zgarib turishi — hatto pikomolyar yoki nanomolyar miqdorlarda ham — organizmdagi signal uzatish tizimini chalg‘itishi mumkinligi jiddiy xavotir uyg‘otadi. Endokrin tizimga salbiy ta’sir ko‘rsatuvchi moddalar (endokrin buzuvchilar) ayniqsa homila va yosh organizmlar uchun katta xavf tug‘diradi. Aromataza va estrogen almashinuviga ta’sir qiluvchi moddalar bilan — xoh bilmasdan, xoh bexosdan — to‘qnash kelish estrogen darajasining o‘zgarishiga olib kelishi mumkin. Shaxsiy gigiyena vositalari va maishiy

mahsulotlar tarkibida estrogen ta’siriga ega kimyoviy moddalar (parabenlar, ftalatlar, nitro-muskuslar, benzofenonlar, bisfenol A, pestitsidlar, olovga chidamli moddalar) mavjud bo‘lishi mumkin.

Menopauza, tuxumdonlarning jarrohlik yo‘li bilan olib tashlanishi (ovariektomiya) va qarish jarayonlaridan tashqari, aromataza ingibitorlaridan foydalanish ham estrogen ishlab chiqarilishining kamayishiga sabab bo‘luvchi omillardan biridir.

Gipofiz bezining oldingi bo‘lagi tomonidan ishlab chiqariladigan prolaktin (lyuteotrop gormon yoki lyuteotropin) aromataza faolligini pasaytiradi, bu esa o‘z navbatida estrogen darajasini tushiradi.

Antidepressantlar, antipsixotiklar, tirishishga qarshi vositalar, opiatlar, estrogenlar, antiandrogenlar, gipertenziyaga qarshi dorilar va H2-retseptor antagonistlari organizmda prolaktin miqdorini oshiradi, bu esa estrogen darajasining pasayishiga olib keladi [10, 25, 26].

Gerbitsidlar (glifosatlar, "Roundup" va boshqalar), azol birikmalari (qishloq xo‘jaligida qo‘llaniladigan zamburug‘larga qarshi vositalar), immunosupressiv dorilar (glyukokortikosteroidlar, metotreksat), bezgakka qarshi vositalar hamda saratonga qarshi dorilar (anastrozol, eksemestan, letrozol) aromataza ingibitorlari hisoblanadi. Tamaki tutuni ham aromataza faoliyatini susaytirishi mumkin, deb taxmin qilinadi.

Bunday vaziyatda, turmush tarziga oid xatolar (xoh ataylab, xoh tasodifan sodir etilgan bo‘lsin) organizmdagi signal uzatish yo‘llarining izdan chiqishiga sabab bo‘ladi. Bu muvozanatning buzilishi jinsiy o‘ziga xoslikning noaniqlashuviga (gender-fluidlik muammolariga) olib kelishi mumkin. Erkaklarda estrogen darajasining yuqori bo‘lishi feminizatsiyaga (ayollarga xos xususiyatlarning paydo bo‘lishiga), ayollarda esa estrogenning kamayishi androgenlarning ustunlik qilishiga va natijada maskulinizatsiyaga (erkaklarga xos xususiyatlarning kuchayishiga) sabab bo‘lishi mumkin. Etinilestradiol va progestin kabi og‘iz orqali qabul qilinadigan kontratseptiv vositalar androgen retseptorlari bilan bog‘lanib, ayol miyasiga maskulinizatsiya qiluvchi ta’sir ko‘rsatishi ehtimoli mavjud [12, 27].

4. Estrogenning boshqa tana komponentlari bilan o'zaro ta'siri

Muhim signal molekulasi sifatida ham salomatlik, ham kasalliklarda rol o‘ynaydigan estrogen yetarlicha chuqur o‘rganilgan. Organizmdagi boshqa ko‘plab tarkibiy qismlar singari, u ham gomeostatik (muvozanat saqlangan) va gomeostatik bo‘lmagan sharoitlarda turlicha namoyon bo‘ladi. Gomeostaz ustunlik qilganda, estrogen barcha bosqinchilar va stress omillaridan himoya qiladi va sog'liqni saqlaydi. Masalan, estrogen ERα ga bog'lanadi va glyukoza tashuvchisi GLUT4 ekspressiyasini va ularning ichkilashuvini kuchaytiradi, skelet mushaklarida glyukoza gomeostazini kuchaytiradi.

Biroq, stress omillari takrorlanib turganda, neyro-immun-endokrin o‘qidagi buzilishlar doimiy tus oladi. Ushbu boshqaruv tizimlari o‘zaro muvofiqlashgan holda hujayradan tashqari muhitda kislotali sharoitni — stress omillarini zararsizlantirish uchun evolyutsiya jarayonida shakllangan zarur muhitni — yaratadi. Ammo bu himoya strategiyasining o‘ziga yarasha salbiy oqibatlari ham bor. Kislotalanish (atsidoz) jarayoni gidrolizlovchi fermentlarni faollashtiradi; bu fermentlar esa yallig‘lanish sitokinlari (TNF-α (o‘sma nekrozi omili-alfa), IL-6 (interleykin-6) va M-CSF (makrofaglar koloniyasini stimullovchi omil)) ishlab chiqarilishida muhim rol o‘ynaydi. Ushbu sitokinlar o‘zining vayronkor ta’siri jarayonida “o‘ziniki” (organizmga tegishli) va “yot” (begona) tuzilmalarni bir-biridan ajrata olmaydi. Natijada, inson organizmi va a’zolari ham shikastlanadi. Yallig‘lanish holatini hamda organizmni toksinlardan tozalash zaruratini “sezgan” holda, aromataza va boshqa sitoxrom P450 (CYP) fermentlari o‘ta faollashib ketadi. Estrogenning ko‘proq miqdorda ishlab chiqarilishi esa ushbu “yopiq doira”ni (vicious cycle) yanada mustahkamlaydi.

Estrogen asosiy boshqaruvchi gormon bo‘lib, u o‘zining ko‘p qirrali vazifalarini bajarishda boshqa ko‘plab gormonlar va fermentlar bilan o‘zaro ta’sirlashadi. Shuningdek, estrogen retseptorlari dori vositalariga javoban ham namoyon bo‘lishi (ekspressiya qilinishi) mumkin. Jinsiy steroidlar muvozanatining buzilishi qalqonsimon bez bilan bog‘liq muammolarga olib keladi. Estrogen qabul qilish tiroksin bog‘lovchi globulin darajasining oshishiga sabab bo‘ladi. Estradiol Akt, AMPK (AMF-faollashtirilgan oqsil kinazasi) va Akt substratining fosforlanish jarayonini stimullaydi [28]. Prostaglandin PGE2 hujayra ichidagi cAMP darajasini oshiradi va aromataza faolligi orqali estrogen biosintezini kuchaytiradi. Sut bezi saratoni to‘qimalarida siklooksigenazalar (COX-1 va COX-2) hamda estrogen hosil qiluvchi aromataza o‘rtasida sinergik (o‘zaro kuchaytiruvchi) ta’sir kuzatilgan. Haddan tashqari ko‘p ishlab chiqarilgan estrogen autokrin yoki parakrin mexanizmlar orqali sut bezi

saratoni hujayralarining ko‘payishini (proliferatsiyasini) boshqaradi. Estrogen DNKga zarar yetkazadi hamda ATM, ATR, CHK1, BRCA1 va p53 oqsillari faoliyatiga aralashish orqali uning tiklanish (reparatsiya) jarayoniga to‘sqinlik qiladi [26, 35].

Olib borilayotgan tadqiqotlar estrogenning inson fiziologiyasidagi shunday sohalarda ham rol o‘ynashini ko‘rsatmoqdaki, bu haqda avvallari tasavvur ham qilib bo‘lmas edi. Kalamushlar ustida o‘tkazilgan tajribalarda aniqlanishicha, agar urug‘langan tuxum hujayralar proteazalar (oqsil parchalovchi fermentlar) ta’siriga uchrasa, ular nobud bo‘ladi; chunki bu fermentlar embrionni parchalab yuboradi. ERα signallari proteazani ingibitsiya qilishi (susaytirishi) mumkin; retseptor mavjud bo‘lmagan taqdirda esa urug‘lanish jarayoni va homilaning yashab qolishi xavf ostida qoladi. Boshqa tomondan, sichqonlar ustida o‘tkazilgan tadqiqot shuni ko‘rsatdiki, estrogen yallig‘lanish jarayonlarida ishtirok etuvchi serin proteaza — "Grantsim A" (Granzyme A) ning hujayradan tashqari ekspressiyasini hamda uning IL-12 ta’sirida namoyon bo‘ladigan funksiyasini kuchaytiradi. Ilmiy adabiyotlarda estrogenlarning vazifalari haqida bunday qarama-qarshi ma’lumotlar tez-tez uchrab turadi. OIV (Odam immunitet tanqisligi virusi) proteazasi ingibitorlari makrofaglarda xolesterin to‘planishiga sabab bo‘lib, ateroskleroz xavfini oshiradi. Sichqonlar ustida o‘tkazilgan tajribalar shuni ko‘rsatdiki, ERα makrofaglardagi xolesterin almashinuvi jarayonida ishtirok etadi [96]. Klomifen va toremifen kabi SERMlar (estrogen retseptorlarining selektiv modulyatorlari) Ebola virusining hujayraga kirishiga to‘sqinlik qilish orqali ushbu infeksiyani jilovlashi mumkin. Agar tasdiqlansa, SERMlar ushbu o‘ta xavfli filovirusga qarshi kurashda inqilobiy davolash usuliga aylanishi mumkin [27].

5. Estrogen bilan bog‘liq patologiyalarni davolash usullari va ularni boshqaruvchi vositalar

Estrogen darajasining ham yuqori, ham past bo‘lishi turli xil patologiyalarga olib kelishi mumkinligi sababli, ushbu holatlarni boshqarishga qaratilgan davolash usullari ishlab chiqilgan. Aromataza ingibitorlari (masalan, anastrozol, letrozol va eksemestan) anti-estrogen vositalar hisoblanib, ular saraton kasalliklari, endometrioz, polikistoz tuxumdon sindromi (PCOS), ginekomastiya va boshqa holatlarni davolashda qo‘llaniladi. Trifeniletilen hosilasi bo‘lgan va estrogen retseptorlari antagonisti vazifasini bajaruvchi tamoksifen — gormonga bog‘liq ko‘krak saratonini davolashda asosiy vosita hisoblanadi; u ERlar (estrogen retseptorlari) orqali amalga oshiriladigan transkripsion boshqaruv jarayoniga xalaqit beradi. Biroq, estrogen organizmda ko‘p qirrali signal uzatuvchi vazifasini bajargani sababli, aromataza ingibitsiyasi yoki estrogen retseptorlari modulyatsiyasi orqali unga ta’sir o‘tkazish ma’lum xavflarni keltirib chiqaradi. Bu xuddi daraxt kesuvchining o‘zi o‘tirgan shoxni kesishga urinishiga o‘xshaydi.

Aromataza ingibitorlari turli nojo‘ya ta’sirlarni, jumladan, suyak sinishlari, osteoporoz, bo‘g‘im og‘riqlari (artralgiya) va Altsgeymer kasalligini keltirib chiqarishi mumkin. Shuningdek, terapevtik aralashuvning samarali bo‘lishiga kafolat yo‘q, chunki interferon ta’sirida faollashadigan ikkita gen — IFITM1 (interferon induksiyalagan transmembran oqsil) va PLSCR1 (fosfolipid skramblaza 1) — aromataza ingibitorlariga nisbatan qarshilik ko‘rsatadi [28].

Estrogen yetishmovchiligi oqibatida yuzaga keladigan nevrologik patologiyalarning rivojlanishini kechiktirish uchun L-DOPA, dopaminergik agonistlar (dofamin retseptorlari agonistlari), monoaminoksidaza-B (MAO-B) ingibitorlari hamda ergot alkaloidlari hosilalaridan foydalanish mumkin. Ular tegishli patologiyalarning ayrim alomatlarini yengillashtirsa-da, diskineziya va distoniyani keltirib chiqarishi mumkin [10, 29].

Lignanlar — o‘simliklarda (masalan, donli ekinlar, zig‘ir urug‘i, soya va boshqalarda) uchraydigan difenolik birikmalar bo‘lib, ular organizmga tushgach, metabolizm jarayonida enterolakton va enterodiolga aylanadi. Ushbu fitoestrogenlarning estrogen darajasini tartibga solishdagi roli bahsli masala hisoblanadi. Bir guruh tadqiqotchilar ushbu moddalar estrogen darajasini oshiradi deb hisoblasa, boshqa bir guruh ularni estrogen antagonistlari bo‘lishi mumkin deb taxmin qiladi. Fitoestrogenlar estrogen retseptorlari (ER) bilan bog‘lanib, endogen (organizmning o‘zida ishlab chiqarilgan) estrogenning o‘z o‘rniga o‘tirishiga to‘sqinlik qiladi va shu orqali uning keyingi ta’sirlarini namoyon bo‘lishining oldini oladi.

SERMlar (estrogen retseptorlarining selektiv modulyatorlari) estrogenning saraton rivojlanishiga olib keluvchi xususiyatlarining oldini olish vositasi sifatida taklif qilingan. Shu nuqtai nazardan, fitoestrogenlarga boy bo‘lgan o‘simlik lignanlari SERMlar uchun nomzod hisoblanadi. Ularning turli

to‘qimalardagi roli borasidagi ko‘pincha ziddiyatli natijalar tushunarli holatdir, chunki bu to‘qimalarda qarama-qarshi funksiyalarga ega bo‘lgan estrogen retseptorlari (ER) turlari namoyon bo‘ladi. Lignanlarning ushbu retseptorlar bilan birikishi qarama-qarshi ta’sirlarni keltirib chiqaradi. Kumestrol, luteolin, kempferol, resveratrol, kurkumin, apigenin, katexin, nikotin, hesperitin kabi boshqa fitokimyoviy moddalar ham aromataza faolligini pasaytirishi ma’lum. Shuningdek, antioksidant xususiyatga ega bo‘lgan E vitamini ham oksidlovchi stress darajasini pasaytirish orqali aromataza faolligini susaytirishi mumkin, garchi bu jarayonning aniq mexanizmi yetarli darajada yoritilmagan bo‘lsa-da [30].

Yosh o‘tishi bilan gipotalamus-gipofiz-gonada o‘qi faoliyati susayadi, bu esa yog‘ to‘qimalarining ko‘payishi, insulin rezistentligi, dislipidemiya, to‘qimalarda yallig‘lanish va boshqa holatlarga olib keladi. D vitaminining faol shakli — 25-gidroksivitamin D — sut bezi va tuxumdon saratoni rivojlanish ehtimolini kamaytirishi mumkin. Kalsitriol (1,25-digidroksivitamin D3) COX-2 fermenti ekspressiyasini bostiradi va shu orqali yallig‘lanishni keltirib chiqaruvchi prostaglandinlar darajasini pasaytiradi.

Bundan tashqari, D vitaminining ushbu shakli aromataza ekspressiyasini kamaytiradi, bu esa o‘z navbatida estrogen darajasining pasayishiga olib keladi. Qon zardobidagi jinsiy gormonlarni bog‘lovchi globulinlar (SHBG) qon aylanishidagi steroid gormonlar miqdorini tartibga soladi. Ushbu globulinlar darajasining pastligi estrogen miqdorining oshishiga sabab bo‘ladi.

Kreatinkinaza (KK) fermenti ATF gidrolizi va ADF hosil bo‘lish jarayonini katalizlaydi. Kreatinkinazaning turli izoformalari mavjud bo‘lib, ular hujayraning turli qismlarida va tana to‘qimalarida uchraydi. Tirik organizmdagi (in vivo) tadqiqotlar kreatinkinaza va estrogen o‘rtasidagi bog‘liqlikni ko‘rsatib bergan [31]. Kreatinkinaza (CK) darajasining yuqoriligi mushaklarda spazmlar, tortishishlar (tirishishlar), charchoq va shu kabi holatlarni keltirib chiqaradi. Tadqiqotlarga ko‘ra, CK darajasining yuqoriligi ko‘pincha aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), laktat degidrogenaza (LDH) va aldolaza darajalarining ham oshishi bilan birga kuzatiladi. Hujayra membranalarida joylashgan elektrogen nasos — Na-K-ATFaza (natriy-kaliy ATFaza) ion muvozanatini saqlashda muhim ahamiyatga ega. Ushbu nasos natriy va kaliy ionlarini membranalar orqali tashish orqali fiziologik pH darajasini barqaror saqlaydi. Boshqa regulyatorlar qatorida, endogen gormonlar (jumladan, ba'zi kardiotonik steroidlar) va estrogen ham ushbu nasoslarning faoliyatiga ta'sir ko‘rsatadi. Renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAAS) hujayradan tashqari suyuqlik hajmini boshqarish orqali qon bosimini me'yorda saqlaydi. Buyraklar tomonidan ishlab chiqarilgan renin o‘z substrati — angiotenzinogenga ta'sir etib, angiotenzin I ni hosil qiladi; so‘ngra angiotenzinga aylantiruvchi ferment (AAF) ta'sirida undan ko‘p qirrali peptid — angiotenzin II hosil bo‘ladi. Ushbu effektli komponent qon tomirlarini toraytirish (vazokonstriksiya) orqali gipertenziyaga (yuqori qon bosimiga) sabab bo‘lishi mumkin. Estrogen esa qon tomirlarini kengaytiruvchi (vazodilatator) modda sifatida, faollashgan RAASning gipertenziya keltirib chiqaruvchi zararli ta'siridan himoya qiladi. Menopauzadan keyingi davrda ayollarda estrogen darajasining pasayishi ularda miya, yurak-qon tomir va buyrak patologiyalarining rivojlanish xavfini oshirishi ilmiy jihatdan yaxshi tasdiqlangan. Biroq, ushbu gormon bilan bog‘liq boshqa ko‘plab noaniq ma'lumotlar qatori, uning angiotenzin faolligini kuchaytiruvchi roli ham aniqlangan [8, 32].

Androgenlar aromataza fermenti uchun substrat vazifasini bajarib, uning faolligini oshiradi. Aromatazada androgenlarga xos maxsus bog‘lanish joyi mavjud bo‘lib, u androstenedion molekulasi bilan birikadi va uning steroid halqasini aromatizatsiyalash orqali uni estrogenga aylantiradi. Androgenlar yallig‘lanishga qarshi ta'sirga ega bo‘lsa-da, yallig‘lanish muhiti androgenlarning estrogenga aylanish jarayonini qo‘zg‘atishi mumkin. Progesteron metaboliti — 20-alfa-dihidroprogesteron (20αDHP) antiestrogen vosita sifatida ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Progesteronning estrogenga qarshi turuvchi va giperplaziyani (to‘qimalar o‘sishini) bostiruvchi roli haqida yetarli dalillar mavjud.

6. Muhokama

Estrogen haqida to‘plangan ko‘plab ma’lumotlarga qaramay, bu boradagi tushunchamiz hali to‘liq emas va noto‘g‘ri talqinlarga boy. Estrogen yallig‘lanishning oldini olishi mumkin, ammo ayni paytda yallig‘lanish jarayonini qo‘zg‘atishi ham ehtimoldan xoli emas. Masalan, sichqonlar modelida estrogen epiteliy yaxlitligini mustahkamlaydi va *Escherichia coli* bakteriyasi keltirib chiqaradigan siydik yo‘llari infeksiyalarining (SYUI) rivojlanishiga to‘sqinlik qiladi. Ekzogen (tashqaridan

kiritilgan) estrogen menopauzadan keyingi davrda revmatoid artrit va osteoporozdan himoya qiladi. Biroq, estrogen terapiyasi tizimli qizil yuguruk (SLE) va trombozlar rivojlanishiga sabab bo‘lishi mumkin [33].

Estrogen darajasining yetishmasligi yoki me’yordan ortiq bo‘lishi bilan bog‘liq patologik holatlarni tahlil qilish va talqin etishda shuni yodda tutish kerakki, bir xil estrogen turli xil estrogen retseptorlari (ER) turlari bilan o‘zaro ta’sirlashganda, mutlaqo turlicha ta’sirlarni yuzaga keltirishi mumkin.

Estrogen retseptorlarining (ER) aniq taqsimlanishi va ularni boshqaruvchi omillar hali to‘liq o‘rganilmagan. ERlar bilan bog‘liq savollar juda ko‘p. ERα va ERβ o‘rtasidagi farq nimada? Qaysi muhim aminokislotaning o‘zgarishi ushbu ikki turdagi retseptorlarning turlicha ishlashiga sabab bo‘ladi? Muammoli ERlarning ekspressiyasini (faollashuvini) oldini olish bizning asosiy maqsadimiz bo‘lishi kerak. Estrogen darajasining pastligi (gipoestrogeniya) yoki yuqoriligi (giperestrogeniya) holatlarida yondashuvlar turlicha bo‘ladi. Estrogen retseptorlarining ham alfa, ham beta shakllari uchun agonistlarni (faollashtiruvchi moddalarni) topish — bu yo‘nalishdagi yondashuvlardan biridir. Retseptorlarning muayyan turlariga xos bo‘lgan agonistlar sinovdan o‘tkazilgan, ammo ular ko‘pincha kutilmagan, salbiy oqibatlarga olib kelgan. Estrogen retseptorlarining (ER) ikki shakli to‘qimalarda turlicha taqsimlanishi va ularning bir-biriga qarama-qarshi funksiyalari davolash jarayonini yanada murakkablashtiradi. Bu yerda ularning funksional jihatdan ikki xil yo‘nalishga ega ekanligiga oid ba’zi kuzatuvlar keltirilgan. ERα shakli asosan zich (kortikal) suyak to‘qimasida, ERβ esa g‘ovak (trabekulyar) suyak to‘qimasida ustunlik qiladi. ERβ keksalikda yuzaga keladigan eshitish qobiliyatini yo‘qotish holatlarining oldini olishda ishtirok etadi. Shu sababli, retseptorlarning biror turini mutlaqo "yaxshi" yoki "yomon" deb bo‘lmaydi, chunki har ikkala tur ham foydali, ham zararli ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Xuddi substratlar fermentlar sintezini (ekspressiyasini) qo‘zg‘atgani kabi, organizmdagi gormonal muhit ham ERlarning namoyon bo‘lishini belgilaydi, deyish mumkin. Aslida, metabolik jarayonlar buzilganda, inson endokrin tizimi muayyan turdagi ERlar miqdorini oshirish orqali muvozanatni tiklashga harakat qiladi. Saraton kasalligini davolash usullari ko‘pincha samarasiz bo‘ladi, chunki ular bevosita estrogenga qaratilgan bo‘ladi.

Ushbu gormonni ishlab chiqarish uchun mas’ul bo‘lgan aromataza fermentini bloklash neyro-gormonal-immun tizimlar o‘rtasidagi o‘zaro aloqani uzib qo‘yishi mumkin. Bu esa o‘limga olib kelishi ehtimoli bor. Shu bois, estrogenga qarshi qaratilgan choralar organizm uchun hech qachon foydali emas.

Ko‘pincha sut bezi saratoniga genetik polimorfizmlar sabab bo‘ladi, deb hisoblanadi. BRCA1 va BRCA2 genlaridagi mutatsiyalar irsiy bo‘lishi mumkin, ammo estrogen muvozanatining buzilishi bilan bog‘liq muammolarning aksariyati turmush tarzi omillari natijasidir. Barcha gormonlar sog‘lom hayot uchun o‘ta muhim bo‘lgan, ta’sirga o‘ta sezgir signal molekulalaridir. Xususan, estrogen — gomeostazni (ichki muhit barqarorligini) saqlashda muhim rol o‘ynaydigan, boshqa nazorat mexanizmlari bilan o‘zaro hamkorlik qiluvchi yoki ularni safarbar etuvchi juda "hushyor" gormondir. Afsuski, nosog‘lom turmush sharoitlari estrogen darajasining o‘zgarishiga sabab bo‘lmoqda. Turmush tarzini o‘zgartirish estrogenlarning patologik ta’sirini kechiktirishi yoki butunlay oldini olishi mumkin. Zamonaviy hayotda inson endokrin tizimiga salbiy ta’sir ko‘rsatuvchi kimyoviy moddalar (parabenlar, ftalatlar, nitro-muskuslar, benzofenonlar, bisfenol A, pestitsidlar va olovga chidamli moddalar — antipirenlar) bilan to‘qnashish holatlari ko‘p uchraydi. Ushbu birikmalar aromataza faolligini oshiradi va estrogen ta’siriga ega bo‘ladi. Ular birgalikda yallig‘lanishli va kislotali muhitni yuzaga keltiradi. Kundalik hayotda qo‘llaniladigan ko‘plab kimyoviy moddalar organizm tomonidan stress omili sifatida qabul qilinadi va bunga javoban organizm yuqori miqdorda estrogen ishlab chiqaradi. Estrogen darajasidagi o‘zgarishlar, aniqrog‘i, "estrogen dominantligi" (ustunligi) estrogen retseptorlari (ER) ekspressiyasi va faollashuviga sabab bo‘ladi [32, 35]. Shu sababli, ushbu gormon darajasining me’yordan chetga chiqishiga yo‘l qo‘ymaslik lozim. Estrogen miqdori bevosita aromataza faolligiga bog‘liq bo‘lib, aromataza faolligi esa organizm boshdan kechirgan yoki duch kelayotgan yallig‘lanish jarayonlari natijasidir. Shu bois, inson turmush tarzi yallig‘lanishlarni minimal darajaga tushirishga qaratilgan bo‘lishi kerak. Turmush tarzini qayta ko‘rib chiqish estrogenlarning patologik ta’sirlarini kechiktirishi yoki oldini olishi mumkin. Endokrin tizimga ta’sir etuvchi kimyoviy moddalardan foydalanishni kamaytirish bilan bir qatorda, ratsiondagi o‘zgarishlar ham tegishli to‘qimalarda to‘g‘ri turdagi estrogen retseptorlarining (ER) namoyon bo‘lishiga yordam beradi deb hisoblanadi. Kislota hosil qiluvchi oziq-ovqatlar hujayradan tashqari matritsada pH darajasining pasayishiga va asidozga

olib keladi. Bu esa fermentlarning, jumladan, matritsa metalloproteinazalari va aromatazaning g‘ayritabiiy faollashuviga sabab bo‘ladi. O‘sma — yallig‘lanish alomatlaridan biridir [33, 36]. Yallig‘lanishning shish, qizarish va issiqlik kabi boshqa belgilari parvarish va vaqt o‘tishi bilan yo‘qolgani singari, o‘sma ham o‘z-o‘zidan so‘rilishi yoki kichrayishi mumkin. Biroq, organizm tizimlari yoki a’zolarining qayta-qayta zo‘riqishi aromataza faolligini kuchaytirib, to‘qimalarga xos estrogen ishlab chiqarilishiga turtki berishi mumkin.

Mas’ul idoralar atrof-muhitni ifloslantiruvchi moddalarni nazorat qilish bo‘yicha qat’iy choralar ko‘rishi hamda iste’molchilarni estrogen ishlab chiqarilishiga sabab bo‘luvchi stress omillari va estrogen ta’siriga ega kimyoviy moddalar xavfi haqida xabardor qilishi zarur. Hayotbaxsh estrogenning ayni paytda hujayralarga zarar yetkazuvchi (klastogen), kasallik qo‘zg‘atuvchi (morbidogen) va saraton keltirib chiqaruvchi (kantserogen) xususiyatlarga ega bo‘lishi — achinarli va g‘alati holatdir. Ammo evolyutsiya bizni shunday yaratgan ekan, bu borada ko‘p narsa qilib bo‘lmaydi; yagona yo‘l — ehtiyotkor bo‘lish va bu jarayonni qo‘zg‘atib yubormaslikdir. Sog‘lom hayot kechirish uchun har ikki turdagi retseptorlarning muvozanatli faollashuvi talab etiladi. Insoniyat ulkan sog‘liq muammolariga duch kelayotgan bir paytda, ushbu tahliliy sharh ham keng jamoatchilik, ham tadqiqotchilar uchun qiziqarli bo‘lishi kutilmoqda.

Xulosalar

Estrogenning ko‘p qirrali (pleiotrop) roli va gomeostazni saqlashdagi o‘rnini bosib bo‘lmaydigan ahamiyati yetarli darajada isbotlangan. Uning me’yordan har qanday chetga chiqishi (haddan tashqari ko‘payishi yoki kamayishi) xavflidir. Estrogenning me’yordan ortiq bo‘lishi autoimmun kasalliklar va saratonga olib kelsa, uning yetishmasligi osteoporoz, miya degeneratsiyasi va boshqa patologiyalarni keltirib chiqaradi. Xuddi ikki xavf o‘rtasida qolish kabi, estrogen darajasining ham haddan tashqari yuqori, ham juda past bo‘lishi insonni xastalik yoki o‘limga yetaklashi mumkin. Saratonni davolashning hozirgi usullari yetarli darajada samarali emasdek ko‘rinadi. Bir muammoni (gormonal nomutanosiblikni) hal qilish uchun tanani boshqa ko‘plab zararli omillar (toksik dorilar) ta’siriga duchor qilish mantiqqa ziddek tuyuladi, ammo bugungi kunda tibbiy amaliyotda aynan shu yondashuv qo‘llanilmoqda. Toksik kimyoterapiya vositalaridan uzoq muddat foydalanish tavsiya etilmaydi, chunki bu jarayon inson tanasi ichida kechadi — vaholanki, bu tana allaqachon o‘z gomeostazini (ichki muvozanatini) yo‘qotgan bo‘ladi (saraton — aynan shu gomeostaz yo‘qolganining bir ko‘rinishidir). Gomeostazni sog‘lom va har bir insonning o‘ziga xos xususiyatlariga moslashtirilgan turmush tarzi orqali saqlab qolish mumkin. Optimal estrogen darajasini ta'minlashning yagona barqaror usuli - bu tana turini, yoshga qarab estrogen dinamikasini tushunish va stress omillaridan uzoqroq turishga harakat qilishdir. Havo, suv, shaxsiy parvarish vositalari va oziq-ovqat tarkibidagi pestitsidlar/qo'shimchalar orqali zararli kimyoviy moddalarni qabul qilish va ularga ta'sir qilish kuzatilishi kerak. Tadqiqot hamjamiyati estrogenning yashirin jihatlarini ochib berishga intilishi kerak.

ADABIYOTLAR RO’YXATI:

1. Зуфаров КА, Тухтаев КР, Хасанов ББ. Количественные и ультраструктурные характеристики иммунокомпетентных клеток молочной железы в динамике беременности и лактации. Морфология. 2003;124(4):74–79.
2. Каримов ХЯ, Тухтаев КР, Хасанов ББ. Токсический гепатит и структурно-функциональные особенности молочной железы при беременности и лактации. Морфология. 2008;133(2):59–60.
3. Хасанов ББ. Влияние хронического токсического гепатита на процессы лактации. Морфология. 2020;157(2–3):226.
4. Хасанов ББ. Искусственное вскармливание и особенности развития потомства и становление надпочечников в раннем постнатальном онтогенезе. Проблемы биологии и медицины. 2020;(119):160–163.
5. Хасанов ББ. Морфология молочной железы при беременности и лактации. Бухара: Типография «Sadriddin Salim Buxoriy» при Бухарском государственном университете; 2022. 120 с.
6. Хасанов ББ, Султанова ДБ. Развитие и морфогенез иммунных органов потомства от матерей с экспериментальным аутоиммунным энтероколитом. Морфология. 2020;157(2–3):226–227.

7. Хасанов ББ, Зокирова НБ, Тухтаев КР. Влияние токсического гепатита матери на структурно-функциональные взаимоотношения иммунокомпетентных клеток молочной железы лактирующих крыс и тонкой кишки крысят в период молочного вскармливания. Педиатрия. 2021;(4):225–229.
8. Basu S, Combe K, Kwiatkowski F, Caldefie-Chézet F, Penault-Llorca F, Bignon YJ, et al. Cellular expression of cyclooxygenase, aromatase, adipokines, inflammation and cell proliferation markers in breast cancer specimen. PLoS One. 2015;10(10):e0138443. doi: 10.1371/journal.pone.0138443.
9. Bates GW, Legro RS. Long-term management of polycystic ovarian syndrome (PCOS). Mol Cell Endocrinol. 2013;373(1–2):91–97. doi: 10.1016/j.mce.2012.10.029.
10. Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: contributions to physiology and disease in women and men. Physiology (Bethesda). 2016;31(4):258–269. doi: 10.1152/physiol.00054.2015.
11. Burtkhanovich KB. Extragenital pathology and immunocompetent cells relations of lactating breast gland and offspring jejunum. Am J Intern Med. 2022;10(2):28–33.
12. Dechering K, Boersma C, Mosselman S. Estrogen receptors alpha and beta: two receptors of a kind? Curr Med Chem. 2000;7(6):561–576. PMID: 10702625.
13. García-Barrado MJ, Blanco EJ, Catalano-Iniesta L, Sanchez-Robledo V, Iglesias-Osma MC, Carretero-Hernández M, et al. Relevance of pituitary aromatase and estradiol on the maintenance of the population of prolactin-positive cells in male mice. Steroids. 2016;111:121–126. doi: 10.1016/j.steroids.2016.03.020.
14. Gillies GE, McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicine. Pharmacol Rev. 2010;62(2):155–198. doi: 10.1124/pr.109.002071.
15. Gupta SK, Rai AK, Kanwar SS, Sharma TR. Comparative analysis of zinc finger proteins involved in plant disease resistance. PLoS One. 2012;7(8):e42578. doi: 10.1371/journal.pone.0042578.
16. Khasanov BB. Structural and functional features of the mammary gland in pregnancy and lactation on the background of toxic hepatitis. Likars'ka Sprava. 2009;(7–8):94–97.
17. Khasanov BB. Experimental chronic toxic hepatitis and hematological features in the dynamics of mother's and the offspring lactation. Eur J Mol Clin Med. 2020;7(9):1367–1373.
18. Khasanov BB. Offspring jejunum structural and functional development during breastfeeding against the background of mother's chronic toxic hepatitis. Europe's J Psychol. 2021;17(3):330–335.
19. Khasanov BB. Structural and functional features of immunocompetent breast cells glands during pregnancy and lactation in chronic hepatitis. Psychol Educ. 2021;58(2):8038–8045.
20. Khasanov BB, Azimova SB. Extragenital pathology of the mother and morphological features of the development of the thymus in the period of early postnatal ontogenesis. Eur Chem Bull. 2023;12(8):8322–8331.
21. Khasanov BB, Azizova FK, Sobirova DR, Otajonova AN, Azizova PK. Toxic hepatitis of the female and the structural and functional formation of the small intestine of the offspring in the period of breastfeeding. NeuroQuantology. 2022;20(6):3489–3496.
22. Khasanov BB, Ilyasov AS, Sultanova DB. Extragenital pathology of the mother and morphological features of the development of the spleen in the period of early postnatal ontogenesis. Eur Chem Bull. 2023;12(8):8332–8341.
23. Lee HR, Kim TH, Choi KC. Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ERα and ERβ, identified by estrogen receptor knockout mouse. Lab Anim Res. 2012;28(2):71–76. doi: 10.5625/lar.2012.28.2.71.
24. Linares PM, Algaba A, Urzainqui A, Guijarro-Rojas M, González-Tajuelo R, Garrido J, et al. Ratio of circulating estrogen receptors beta and alpha (ERβ/ERα) indicates endoscopic activity in patients with Crohn's disease. Dig Dis Sci. 2017;62(10):2744–2754. doi: 10.1007/s10620-017-4717-5.
25. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012;39(4):535–549. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002.

26. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. J Med Life. 2014;7(3):349–357. PMID: 25408753.
27. Min J, Weitian Z, Peng C, Yan P, Bo Z, Yan W, et al. Correlation between insulin-induced estrogen receptor methylation and atherosclerosis. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:156. doi: 10.1186/s12933-016-0471-9.
28. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. J Am Acad Dermatol. 2001;45(3 Suppl):S116–S124. PMID: 11511861.
29. Patel S. Pathogenicity-associated protein domains: the fiercely conserved evolutionary signatures. Gene Rep. 2017;7:127–141. doi: 10.1016/j.genrep.2017.04.004.
30. Piriu G, Torac E, Gaman LE, Iosif L, Tivig IC, Delia C, et al. Clozapine and risperidone influence on cortisol and estradiol levels in male patients with schizophrenia. J Med Life. 2015;8(4):548–551. PMID: 26664488.
31. Shook LL. An update on hormone replacement therapy: health and medicine for women: a multidisciplinary, evidence-based review of mid-life health concerns. Yale J Biol Med. 2011;84(1):39–42. PMID: 21451783.
32. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2013;6:1–13. doi: 10.2147/CLEP.S37559.
33. Smith AM, Hansey CN, Kaeppler SM. TCUP: a novel hAT transposon active in maize tissue culture. Front Plant Sci. 2012;3:6. doi: 10.3389/fpls.2012.00006.
34. Tukhtaev KR, Khasanov BB. Structural and functional interrelations of immunocompetent cells in the mammary gland of lactating rats and in the small intestine of newborn rats during suckling period. Morfologiia. 2003;124(6):70–72.
35. Yue W, Yager JD, Wang JP, Jupe ER, Santen RJ. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. Steroids. 2013;78(2):161–170. doi: 10.1016/j.steroids.2012.11.001.
36. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. Front Med. 2013;7(2):207–222. doi: 10.1007/s11684-013-0263-5.
37. Zufarov KA, Tukhtaev KR, Khasanov BB. Quantitative and ultrastructural characteristics of immunocompetent cells in the mammary gland during pregnancy and lactation. Morfologiia. 2003;124(4):74–79.

Qabul qilingan sana 20.09.2026