



IMPORTANCE OF MELATONIN HORMONE IN FERTILE WOMEN WITH OBESITY AND ITS CORRELATION WITH OVARIAN DYSFUNCTION

d.m.s **D.K Najmutdinova**

Phd **Z.A.Rakhimberdieva**

Sh.S.Makhmadullaeva

Telephone: +998909543791

missginekologakushera@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13836535>

ARTICLE INFO

Received: 18th September 2024

Accepted: 24th September 2024

Online: 25th September 2024

KEYWORDS

*Polycystic ovary syndrome,
melatonin, obesity.*

ABSTRACT

Today, influence of the melatonin hormone on the gonadotropic function of the pituitary gland and the process of ovariogenesis is widely studied as a new direction in the study of reproductive problems of obese women. In addition, obesity, which is a co-morbidity of polycystic ovary syndrome, and its correlation with melatonin secretion are of interest to many people today. In this article, we talked about the importance of the problem mentioned above.

SEMIZLIK MAVJUD BO'LGAN FERTIL YOSHDAGI AYOLLARDA MELATONIN GORMONING AHAMIYATI VA UNING TUXUMDONLAR DISFUNKSIYASI BILAN O'ZARO BOG'LIQLIGI

T.F.D **Najmutdinova Dilorom Kamaritdinovna**

T.F.N **Rahimberdiyeva Ziyoda Agzamovna**

Mahmadullayeva Shaxnoza Sodiqjon qizi

Telefon: +998909543791

missginekologakushera@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13836535>

ARTICLE INFO

Received: 18th September 2024

Accepted: 24th September 2024

Online: 25th September 2024

KEYWORDS

*Tuxumdonlar polikistozi
sindromi, melatonin, semizlik.*

ABSTRACT

Bugungi kunda semizligi mavjud bo'lgan ayollarning reproduktiv muammolarini o'rganishda yangi yo'nalish sifatida melatonin gormonining gipofizning gonadotrop funksiyasi va ovariogenez jarayoniga ta'siri keng o'rganilmoqda. Bundan tashqari tuxumdonlar polikistozi sindromida yondosh kasallik sifatida qayd etiladigan semizlik va uning melatonin sekretsiyasi bilan o'zaro bog'liqligi bugungi kunda ko'pchilikni qiziqtirib kelmoqda. Mazkur maqolada yuqorida aytib o'tilgan muammoning ahamiyati haqida so'z yuritdik.

Mavzuning dolzarbligi. Bugungi kunda ayollar reproduktiv muammolarining jumladan, hayz siklining buzilishining turli xil ko'rinishlari, bepushtlikning sabablari qatorida



tuxumdonlar polikistozi sindromi va semizlik yetakchi o'rinni egallab kelmoqda. Butun Jahon Sog'liqni saqlash tashkilotining 1980-2013 – yillar oralig'idagi bergan ma'lumotlariga asoslangan holda tana vazn indeksi 25 dan yuqori odamlar foizi ayollar orasida 29,8 % dan 38% gacha, erkaklar orasida esa 28,8% dan 36,9% gacha oshganligini ko'rishimiz mumkin.

Ma'lumki, semizlik – hozirgi kunda “sotsial pandemiya” ko'rinishida e'tirof etilayotgan, nasliy omilga, metabolism buzilishiga va turmush tarziga bog'liq xolda kelib chiquvchi surunkali kasallik bo'lib, ko'plab og'ir asoratlarga va o'linga ham olib kelishi mumkin. Ayollarda android tipdagi semizlik bo'lishi ularda qator kasalliklar va klinik holatlarning kelib chiqishiga sabab bo'lmoqda. Ayollarda qorin sohasida abdominal tipda yog'ning depolanishi ayol organizmida yog'-uglevod almashinuvining jiddiy ko'rinishida buzilganligidan dalolat beradi. Mazkur maqolada semizligi mavjud bo'lgan ayollarda reproduktiv funktsiya bilan bog'liq bir qator buzilishlar va ularning kelib chiqishida melatonin gormonining roli va ularning o'zaro bog'liqligi haqida so'z yuritdik.

Tuxumdonlar polikistozi sindromi (TPS) – ginekologik endokrinologiyaning eng ko'p o'rganilayotgan muhim muammolaridan biri hisoblanadi. Hozirgi vaqtda ayollar orasida uchrash chastotasi 4-12% ni tashkil qiladi. Bu kasallik nasldan naslga o'tadigan geterogen kasallik bo'lib, klinikasida hayz siklining buzilishi, surunkali anovulyatsiya va bepushtlik, giperandrogeniya va tuxumdonlar o'lchamining kattalashishi bilan kechadi. Kasallikning kelib chiqish mexanizmi va patologiyasi to'g'risida bugungi kunda juda ko'plab gipotezalar mavjud lekin ularning hech biri bu muammoni to'liqligicha yechib berolmagan. [14]

Tuxumdonlar polikistozi bilan kasallangan ayollarning deyarli yarmida kasallikning kelib chiqish sababi semizlik hisoblanadi. TPS bilan og'rikan ayollarda asosan android tipdagi semizlik (visseral semizlik) uchraydi. Va bunday ayollarda 70%< hollarda insulinrezistentlik ham uchraydi. Bunday bemorlarda tana vazn indeksidan tashqari bel aylanasi va son aylanasi ham o'lchash maqsadga muvofiq bo'ladi. [14]

Bugungi kunda tuxumdonlar polikistozi sindromi bilan og'rikan ayollarda melatoninning qondagi sutkalik konsentratsiyasi va uning ta'sirini o'rganish borasidagi qiziqishlar oshib bormoqda. Bilamizki, melatonin gormoni uyqu gormoni bo'lib, asosan tungi uyqu vaqtida hosil bo'ladi. Hozirgi kunda tuxumdonlar polikistozi sindromi va uyqu buzilishining o'zaro bog'liqligini etiopatogenetik jihatdan o'rganishning 2 xil mexanizmi taklif qilingan: gipotalamo-gipofizar va psixofiziologik mexanizm. Birinchi mexanizmning asosida insulinrezistentlikka olib keluvchi giperandrogeniya, kortizol va melatonin sekretsiasining oshishi yotadi. Ikkinchi mexanizm asosida esa surunkali stress (depressiya), salbiy xulq – atvor va zararli odatlar (chekish, spirtli ichimliklar iste'mol qilish, gipodinamiya) yotadi.[7]

TPS bilan kasallangan ayollarda melatonin konsentratsiyasi tungi uyqu davomiyligi bilan o'zaro bog'lanishda bo'lmasligi ham mumkin. Ayni vaziyatda bu giperandrogeniya bilan bog'liq bo'lishi ham mumkin. Melatoninning qon plazmasidagi konsentratsiyasi kamayishi testosterone miqdorining kamayishi bilan parallel ro'y berganligini kuzatishimiz mumkin.[5,6] Buning sababi esa kombinirlangan oral kontraseptivlarni muntazam iste'mol qilish hisobiga yuzaga keladigan yaqqol antiandrogen effekti hisoblanadi.[5,6] Shu borada olib borilgan klinik tadqiqotda tuxumdonlar polikistozi sindromi bilan kasallangan ayollarni melatonin bilan (2 mg / kuniga 6 oy davomida) davolanganda qondagi testosteron miqdori kamayganligi va hayz siklining tiklanganligi kuzatilgan. Bu esa melatonin sekretsiasini va



qonda androgen konsentratsiyasi orasida qaytar bog'lanish bor deb aytishga imkon beradi.[3,5] bundan tashqari bu borada bir qator klinik tadqiqotlar o'tkazilgan bo'lib bular orasidan 2 ta o'tkazilgan izlanishlarni o'rganib chiqdik. [4]Bu ishlarda tekshirish uchun olingan tuxumdonlar polikistozi bilan kasallangan ayollar va nazorat guruhidagi ayollar qonida/siydigida melatonin metabolizmining birlamchi mahsuloti 6-sulfotoksimelatonin miqdori o'rganilgan. [4,5]Bunda natijalar shuni ko'rsattiki, tuxumdonlar polikistozi bilan kasallangan ayollar guruhida (1-tadqiqot uchun n=35, 2-tadqiqot uchun n=26) 6-sulfotoksimelatoninning siydik bilan ajralishi nazorat guruhidagi ayollar (1- tadqiqot uchun n=35, 2- tadqiqot uchun n=26)ga nisbatan yuqori ekanligi aniqlangan. [5]Lekin yuqorida aytib o'tganimizdek 6-sulfotoksimelatoninning konsentratsiyasi kombinirlangan oral kontraseptivlarning antiandrogen effekti bilan bog'liq bo'lishi ham mumkin.

Melatonin gormoni va uning organizm uchun asosan, reproduktiv tizim uchun ahamiyati va roli.

Melatonin gormoni epifiz bezida neyromediator serotonin sintezida ishtirok etuvchi triptofan aminokislotasidan N-atsetiltransferaza fermenti ishtirokida hosil bo'ladi.[15] Bu gormonning organizmdagi asosiy vazifalari sirkad ritmni boshqarish va antioksidant sifatida ahamiyatga ega. Gipotalamusning supraxiazmatik yadrolarida joylashgan ritm boshqaruvchilari signallarini organ to'qimalarga yetkazib beruvchi asosiy gormon hisoblanadi. [15]Shuning uchun ham bu gormonning qondagi konsentratsiyasi va tungi sekretsiyasi muhim ahamiyatga ega. Melatonin gormoni ko'z to'r pardasiga yorug'lik tushmagan tungi soatlarda sintezlanadi, kunduzgi vaqtda esa uning sintezi sezilarli kamayadi yoki to'xtaydi. [15] melatonin sintezi kechki uyqu soatlarida boshlanadi va tungi soat 2-4 oralig'ida maksimal darajaga yetadi. Ertalabgi 7-8 dan kechki soat 8 gacha uning sintezi minimal darajada bo'ladi.

Bundan yuz yillar oldin yorug'likning inson hayot tarziga ta'sirini o'rganish ishlari boshlangan. Bunda tungi yorug'likning ortiqcha bolishi ya'ni "yorug'likdan zaxarlanish" fenomeni inson sog'ligida va hayot tarzida jiddiy muammolarga sabab bo'lishi mumkinligini kuzatishgan. [2] Mazkur gipoteza xulosasiga ko'ra, organizm "sirkad ritmining buzilishi" kechki soatlarda yorug'likning ta'sir qilishi endogen sirkad ritmning buzilishiga melatoninning tungi asosiy sintezining kamayishi va buzilishiga, buning natijasida esa qonda gormon konsentratsiyasining kamayishiga olib keladi.

Bir qator o'tkazilgan ilmiy izlanishlar shuni ko'rsattiki, 1 lyuks monoxrom ko'k rangdagi yorug'lik yoki 100 lyuks oq rangli yorug'lik epifizdan melatonin sintezining sezilarli kamayishiga olib kelishi mumkin. [2] Ilmiy izlanishlar natijalari shuni ko'rsatdiki, yorug'likning noto'g'ri taqsimlanishiga erkaklarga nisbatan ayollar ko'proq sezgir bo'ladi bu holat aynan ayollar organizmida endokrinolog kasalliklar asosan, semizlikning yuzaga kelishi sabab bo'ladi. [2]

Uyqu gormonining reproduktiv tizim faoliyatiga ta'siri muhim ahamiyatga ega. Mazkur gormon follikulogenezda, steroidlar va granulyoz hujayralar sintezida judayam zarur hisoblanadi. Bundan tashqari uyqu gormoni jinsiy balog'atga yetish va ovulyatsiya, homiladorlikni saqlash, menopauza davrida organizmning moslashisi kabi jarayonlarni ham boshqarishda ishtirok etadi.



Bugungi kungacha “yorug’likdan zaxarlanish” nazariyasi ya’ni melatonin gormonining yetarlicha sintezlanmasligi natijasida kelib chiqadigan reproduktiv o’zgarishlar hayvonlarda (kalamush va sichqonlarda) tekshirib ko’rilgan. Kun davomida yorug’lik soatlarini 2-4 soatgacha oshirish kemiruvchilarda estral sikli davomiyligining oshishiga va siklning turli xil buzilishlariga sabab bo’lganligi kuzatildi. [2] Agar yorug’lik soatlari 24 soatgacha oshirilsa bu qisqa vaqt ichida sichqon va kalamushlarda estrus persistensiyasi sindromiga sabab bo’lgan. Fiziologik sharoitda esa bu holat kemiruvchilarning “keksa yoshdagi”vakillarida (kalamushlarda 15-18 oyda) kuzatiladi va keyin anestrus holatiga o’tadi. Bu holat insonlardagi klimaks yoki menopauza holatiga tog’ri keladi. [2,3] Yuqorida aytib o’tilgan sharoit ta’siri ostida kemiruvchilarda yuzaga kelgan estrus persistensiyasi sindromi kemiruvchi tuxumdonida follikulyar kistalar va teka hujayralar giperplaziyasiga, shu bilan birga sariq tananing yo’qolishiga sabab bo’ladi.[3] Shu bilan birga gonadotropinlar, prolactin, estrogen, progesteronlarning atsiklik hosil bo’lishi va buning natijasida sut bezlari va bachadonda giperplastik jarayonlarning kuchayishiga va onkologik muammolarga olib kelishi mumkin. Doimiy ta’sir qiluvchi yorug’lik urg’ochi kemiruvchilarda estrogenning ingibirlovchi ta’siriga gipotalamusning sezuvchanlik bo’sag’asining oshishiga olib keladi. Bu mexanizm o’z navbatida nafaqat urg’ochi kemiruvchilarda balki ayollarda ham qarish jarayoni tezlashuviga sabab bo’lishi mumkin.[3]

Melatoninning TMI yuqori bo’lgan va tuxumdonlar disfunktsiyasi bilan og’rigan fertile yoshdagi ayollarda kuzatiladigan reproduktiv buzilishlarni o’rganish maqsadida klinik tadqiqot o’tkazilgan. [16]Tadqiqot uchun 30 nafar Yoshi 18-35 yosh oralig’ida bo’lgan, semizlik va hayz siklining noorganik buzilishi bilan og’rigan ayollar va 30 nafar nazorat guruhi uchun sog’lom, TMI normada va hayz sikli buzilmagan ayollar olingan. Ularning barchasida so’lakda melatonin va siydikda 6- sulfotoksimelatonin tekshirilgan. Olingan natijalar ikkala guruhda solishtirilgan. [16]Semizligi mavjud bo’lgan guruhda 47% hollarda uyqu buzilishi va 30% ida uyqudagi apnoe holati kuzatilgan. Laborator tahlil natijalari asosida tekshiruv guruhida nazorat guruhidagiga nisbatan siydikda va so’lakdagi melatonin va 6-sulfotoksimelatonin konsentratsiyasi sezilarli darajada kam ekanligini aniqlashgan.[16] Tadqiqot xulosasiga ko’ra TMI yuqori bo’lgan va hayz sikli buzilishi bo’lgan ayollarda uyqu buzilishlari ko’p uchraydi va so’lakda melatonin hamda siydikda 6-sulfotoksimelatonin miqdori kam bo’lishi aniqlandi. [16]

Semizlik va tuxumdonlar polikistozi sindromi – Hozirgi vaqtda semizlik har qanday yoshda rivojlanishi mumkin bo’lgan, moddalar almashinuvining surunkali buzilishi hisoblanadi. Jahon sog’liqni saqlash tashkilotining 2016- yilda bergan ma’lumotlariga ko’ra 0-5 yoshgacha bo’lgan bolalarning 41 mln nafarida ortiqcha tana vazni va semizlik qayd etilgan. 5 yoshdan 19 yoshgacha bo’lgan bolalar orasida esa 340 mln ni tashkil qilgan. Semizlik va ortiqcha tana vaznidan aziyat chekayotganlar sonining ko’pligi jihatidan Amerika Qo’shma Shtatlari va Rossiya Federatsiyasi yetakchi o’rinlarni egallaydi. Semizlikning uchrash chastotasi Hindistonda – 3,9% va Xitoyda – 4,2% eng kam qayd etilgan. Yuqoridagi raqamlarga asoslangan holda bu kasallikning bugungi kunda sotsial pandemiya ko’rinishini olganligini tushunish mumkin.

Tuxumdonlar polikistozi sindromining yondosh patologiyasi sifatida mazkur kasallikka xarakterli bo’lgan nisbiy giperandrogeniya natijasida kelib chiqqan metabolic stress natijasi



deyishimiz mumkin. Shu borada o'tkazilgan tadqiqotlarga asoslanib aytilish mumkinki, abdominal tipdagi semizlik qayd etilgan 54% ayollar orasidan 49% tuxumdonlar polikistozi sindromi aniqlangan.[9] Ayollarda uchrashi mumkin boshqa endokrinopatiyalarga nisbatan tuxumdonlar polikistozi sindromida semizlikning uchrash chastotasi 2 baravarga ko'proq. Buning isboti sifatida Avstraliyada ko'p yillar davomida keng miqyosda o'tkazilgan tadqiqot natijalarini keltirishimiz mumkin.[10] Umumiy 9145 nafar ayol tekshirish uchun olingan. Shundan 4478 nafar ayolda tuxumdonlar polikistozi sindromi qayd etilgan va aynan shu guruh ayollarida qolgan ayollarga nisbatan o'rtacha TMI yuqori ekanligi va tana vaznining 10 yillik muddat oralig'ida o'sish tezligi yuqori ekanligi aniqlangan.[11,12] Tuxumdonlar polikistozi bilan kasallangan va semizligi mavjud bo'lgan ayollarda testosterone va lyuteinlovchi gormonning miqdori normal tana vazniga ega bo'lgan ayollarga nisbatan yuqori bo'ladi. Italiyalik bir guruh olimlar o'r[17]ta yer dengizi hududlaridagi aholi orasida olib brogan ilmiy tadqiqoti natijalariga ko'ra, tuxumdonlar polikistozi bilan kasallangan va semizligi bo'lgan ayollarda glyukozaga tolerantlikning buzilishi hamda qandli diabet 2-tipining rivojlanishi foizi mos ravishda 15,7% va 2,5% ni tashkil qildi.[17] Glyukozaga tolerantlik buzilishi kuzatilgan ayollarda qonda insulin miqdorining yuqoriligi, insulinrezistentlikning yaqqol namoyon bo'lishi, yaqqol giperandrogeniya va AKTG bilan stimulyatsiya qilinganda unga javoban kortizol va androstendionning sezilarli darajada yuqori reaksiyasi kuzatilgan. [17]

1.2 Xulosa

Yuqorida ko'rsatib o'tilgan ma'lumotlarga asoslanib quyidagilarni xulosa qilishimiz mumkin:

- Ayollarda reproduktiv funktsiya bilan bog'liq muammolarga olib kelish ehtimoli yuqori bo'lgan kasalliklar qatorida tuxumdonlar polikistozi sindromi uchrash darajasi ancha yuqori bo'lib, hayz siklining buzilishi, bepushtlik, tashqi kosmetik muammolar kabi holatlarga sabab bo'ladi.
- Tuxumdonlar polikistozi sindromi bilan og'rigan ayollar orasida semizlikning uchrash chastotasi boshqa endokrinopatiyalargta qaraganda 2 baravarga ko'proq. Tuxumdonlar polikistozi sindromida semizlikning yuzaga kelishi sababi asosan giperandrogeniya hisobiga kelib chiqadigan metabolic stress hisoblanadi.
- Hozirgi kunda ko'pchilikda yuqori qiziqish uyg'otayotgan "yorug'likdan zaxarlanish" fenomeni ya'ni sutkalik yorug'lik soatlarining ortishi hisobiga melatonin gormoni sekretsiasining kamayishi va buning natijasida kelib chiqadigan sutkalik sirkad bioritmlarning buzilishi inson organizmida bir qator tizimli buzilishlarga jumladan reproduktiv buzilishlarga sabab bo'ladi.

References:

1. Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н. Ожирение у женщин /Под ред. акад. РАН Мельниченко Г.А. — М.: МИА; 2017. —С. 13-17. [Troshina EA, Pokusaeva VN, Andreeva EN. Female obesity. Moscow: MIA; 2017: 13-17. (in Russ.)]
2. Анисимов В.Н. Мелатонин — роль в организме, применение в клинике. — СПб.: Система; 2007. — С. 17-21. [Anisimov VN. Melatonin, its physiological role and using in clinical medicine. St. Petersburg: Sistema; 2007; 17-21. (in Russ.)].



3. Данилова М.В., Усольцева Е.Н. Роль мелатонина в сохранении здоровья женщин репродуктивного возраста //Акушерство, гинекология и репродукция. — 2019. —No4. — С. 337-334. [Danilova MV, Usoltseva EN. Significance of the pineal gland hormone melatonin in maintaining the health of women of reproductive age (a review). Obstetrics, gynecology and reproduction. 2019;4:337-334. (in Russ.)].doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.337-344>.
4. Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Herer P, Nave R. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: The effect of ethinyl estradiol-cyproterone acetate treatment. Gynecol Endocrinol.2003. doi:<https://doi.org/10.1080/09513590312331290368>
5. Shreeve N, Cagampang F, Sadek K, et al. Poor sleep in PCOS; is melatonin the culprit? Hum Reprod. 2013;28(5):1348-53. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det013>
6. Jain P, Jain M, Halder C, et al. Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome. J Hum Reprod Sci.2013;6(4):253-8. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-1208.126295>
7. Fernandez RC, Moore VM, Van Ryswyk EM, et al. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. Nat Sci Sleep. 2018;10:45-64. doi: <https://doi.org/10.2147/NSS.S127475>
8. Xu XH, Kou LC, Wang HM, et al. Genetic polymorphisms of melatonin receptors 1A and 1B may result in disordered lipid metabolism in obese patients with polycystic ovary syndrome. Mol Med Rep. 2019;19(3):2220-2230. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9872>
9. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al. Subfecundity in overweight and obese couples. Hum Reprod. 2007;22(6):1634-7. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dem035>
10. Diamanti-Kandaraki E, Papalou O, Kandaraki EA, et al. Mechanisms in endocrinology: nutrition as a mediator of oxidative stress in metabolic and reproductive disorders in women. Eur J Endocrinol. 2017;176(2):R79-R99. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0616>
11. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2013;14(2):95-109. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-89X.2012.01053.x>
12. Ezech U, Yildiz BO, Azziz R. Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):E1088-96. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1295>
13. Guriev T.D “Синдром поликистозных яичников” 2010
14. [file:///C:/Users/maxma/Downloads/sindrom-polikistoznyh-yaichnikov%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/maxma/Downloads/sindrom-polikistoznyh-yaichnikov%20(1).pdf)
15. Абсатарова Ю.И “Роль мелатонина в патогенезе синдрома поликистозных яичников” Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Е.Н.Андреева1,2,О.П.Григорян1Ю.С.Абсатарова1н Е.В.Шереметьева Р.К. Михеев <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12849/10225>



17. I.I.Dedov, S.A.Butrova "Синдром поликистозных яичников и метаболический синдром"
C:/Users/махма/Downloads/sindrom-polikistoznyh-yaichnikov-i-metabolicheskiy-sindrom.pdf