

ОНА СУТИ ЦИТОКИН ВА ГОРМОНЛАРИНИНГ (ПРОЛАКТИН) ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚНИНГ ИММУН ХУЖАЙРАЛАРИ ФУНКЦИЯЛАРИГА ТАЪСИРИ



Хасанов Бахтиёр Буртханович

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ И ГОРМОНОВ ГРУДНОГО МОЛОКА (ПРОЛАКТИНА) НА ФУНКЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК НОВОРОЖДЕННЫХ

Хасанов Бахтиёр Буртханович

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

EFFECT OF BREAST MILK CYTOKINES AND HORMONES (PROLACTIN) ON IMMUNE CELL FUNCTIONS OF NEWBORN INFANTS

Khasanov Bakhtiyor Burtkhanovich

Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: info@bsmi.uz

Резюме. Она сутининг цитокинлари, ўсиш омиллари ва турли гормонлар иммунитет ҳужайраларининг кўпайиши, омон қолиши, дифференциацияси ва функциясини биргалликда бошқаради. Ушбу бирикмаларнинг кенг доираси инсон сутида мавжуд бўлиб, янги туғилган чақалоққа ичак билан боғланган ва периферик лимфоид тўқималарнинг тез ривожланиши ва етилиши даврида берилади. Янги туғилган чақалоқларга она сутти таркибий қисмларининг кўпчилигининг кўрсатиладиган иммуномодуляцион функционал аҳамияти номаълум. Шу билан бирга, сут пролактинининг неонатал иммунитет тизимининг ривожланишининг регулятори бўлиб хизмат қилиши ҳақида далиллар мавжуд бўлиб, сутнинг иммуномодуляцион фаоллиги бўлган таркибий қисмлар неонатал иммунитетни ривожлантириши ағенти бўлиб хизмат қилиши мумкин деган тахминни қўллаб-қувватлайди.

Калит сўзлар: цитокинлар, пролактин, сут, иммун тизимининг ривожланиши.

Abstract. Cytokines, growth factors and various hormones collectively control the proliferation, survival, differentiation and function of immune cells. A wide array of these compounds is present in maternal milk and ingested by neonates during a period of rapid maturation of gut-associated and peripheral lymphoid tissues. The functional consequences of most milk immunomodulatory constituents in neonates are unknown. However, there is evidence that milk prolactin acts as a developmental regulator of the neonatal immune system, supporting the premise that milk constituents with immunomodulatory activity may serve as neonatal immunodevelopment agents.

Key words: cytokines, prolactin, milk, immune system, development.

Она сутти янги туғилган чақалоқларнинг ўсиши ва ривожланиши учун энергия ва зарур озик моддалар билан таъминлайдиган, асосан, озик-овқат сифатида тан олинган мураккаб биологик суюқликдир. Шу билан бирга, сут таркибида турли хил биокимёвий хусусиятларга эга бўлган ҳар хил биологик фаол ферментлар, гормонлар, ўсиш омиллари ва иммунологик воситалар мавжуд [1–8, 13, 17]. Ушбу агентларнинг кўпчилиги дастлаб сут беши секретларининг кичик кўшимча маҳсулоти деб ҳисобланган, чунки улар сутда суб-пикограмм миқдорда мавжуд. Ушбу компонентлар, одатда, янги туғилган чақалоқнинг орган тизимларининг сезиларли функционал

етилиши амалга ошган пайтда, эрта сутда (оғиз мутида) ортиқча бўлади. Ушбу вақтда сутнинг биоактив компонентлари неонатал ривожланишда муҳим рол ўйнаши мумкинлигини кўрсатади. Янги туғилган чақалоқларда иммунитет тизимининг ривожланишининг регуляторлари сифатида она сутти орқали узатиладиган цитокинлар ва гормонлар функциясини тасдиқловчи мавжуд маълумотлар келтирилган [15, 26–31].

Неонатал иммунитетнинг ривожланиши. Маълумки, янги туғилган чақалоқларнинг иммун тизими функционал жиҳатдан етук эмас ва туғруқдан кейинги эрта даврда кенг камровли фарқлаш ва қайта ташкил

этиш ҳолатига киради [48]. Т ва В хужайралари ўзига хос эффектор функцияларига эга бўлгунга қадар, бир қатор муҳим бўлган камолот ходисалари содир бўлади. Туғилганда тимуснинг гематопоетик илдиз хужайралари томонидан тўлиқ колонизацияланади, улар аста-секин махсус функцияларга эга бўлган Т-лимфоцитларнинг турли гуруҳларига айланади, яъни: Т ёрдамчи (Th) ёки Т ситотоксик (Tc) хужайралари. Хужайра юзаси оксиллари ёки Т-хужайралардаги дифференциалланиш белгиларининг кластери (CD) ўзгаради; шунинг учун бу ифода намунаси етукликнинг турли босқичларида лимфоцитларни аниқлаш учун ишлатилади. Т-хужайра рецепторлари (TCR) ва CD3 ва CD5 молекулалари каби маълум хужайра юзаси оксиллари барча ёки энг этук Т-лимфоцитлар томонидан ифодаланади. Етилмаган Т-лимфоцитлар ҳам тандемда CD4 ва CD8 молекулаларини ифодалайди. Вояга етганида, Th энди CD8 ни ифода этмайди ва CD4+/CD8- лимфотситларга айланади, Т ситотоксик хужайралари (Tc) эса CD4 ни экспрессияламайди ва CD4-/CD8+ га айланади. Туғилгандан сўнг, В хужайраларининг прекурсорлари Т хужайраларининг етилиш жараёнидан бутунлай ажралиб турадиган камолотга киришади. Т-лимфоцитларда бўлгани каби, хужайра юзасининг ўзига хос оксиллари, бу ҳолда иммуноглобулинларнинг ифодаси В хужайралари етук бўлганда ўзгаради. Талок ва лимфа тугунларининг умумий хужайралиги туғруқдан кейинги даврда кескин ортади, бунда Т ва В хужайралари бирламчи иммунитет органларидан ҳаракатлана бошлайди ва иккиламчи иммун органларда жойлашади. Иккиламчи иммунитет органларида Т ва В лимфоцитлари ўзига хос антигенлар учун хотирани ривожлантиради.

Одамлар ва каламушларнинг янги туғилган лимфоцитларини фаоллаштириш қийинлиги аниқланган [37]; уларнинг тўқима трансплантатини қабул қилмаслик қобилияти паст бўлиши ва поликлонал митогенлар билан *in vitro* таъсиридаг кейин сўнг циркуляциядаги лимфоцитлар, тимоцитлар ва спленоцитларнинг клонал кенгайиши (яъни пролиферацияси) катталарга нисбатан пастроқ бўлиши кўрсатилган [20]. Лимфоцитларнинг фаоллашув қобилиятининг чекланганлиги янги туғилган чақалоқнинг иммун реакциясининг доимий равишда кузатиладиган хусусияти бўлиб, бу қисман лимфоцитлар пролиферациясининг фаол бостирилиши ва қисман янги туғилган чақалоқнинг иммун хужайраларининг бошқарувчи цитокинларни синтез қилиш қобилиятининг пасайиши билан боғлиқлиги аниқланган. Табиий қотил хужайралар оз миқдорда мавжудлиги ва уларнинг функционал жавоблари янги туғилган чақалоқларда жуда пастлиги кўрсатилган [34].

Ингичка ичакда жойлашган интраэпителиал лимфоцитлар ва Пеер пилакчалари [22, 23] туғруқдан кейинги даврда янги туғилган чақалоқлар атроф-муҳит антигенлари таъсирида юқори даражада ривожланишлари кузатилади. Пейер пилакчалари етилган хужайралар ичакдан иккиламчи иммун органларга ўтишга қодир [38, 43], интраэпителиал лимфоцитлар эса кўчиб ўтмайди, лекин ичакда маҳаллий мавжуд бўлган антиген моддаларга жавоб беришда катнашадилар.

Она сутининг иммуномодуляцияцион фаолияти ва уларнинг янги туғилган чалоқга бўлган таъсири. Кўкрак сутида иммуномодулятор фаолликка эга бўлган кўплаб биологик фаол моддалар (масалан, цитокинлар, баъзи эндокрин гормонлар ва ўсиш омиллари), шу жумладан камида 10 та классик цитокинлар мавжуд: интерлейкинлар 1 β , 6, 8 ва 10, колонияларни стимулловчи омиллар М ва G, α ва β трансформацияловчи ўсиш омиллари, α ўсма некрози омили ва γ интерферон [17]. Дастлаб эндокрин гормон сифатида таснифланган бўлсада, пролактин 23-24-кДа (PRL) ва унинг бир нечта вариантлари сутда мавжуд бўлган потенциал иммуномодуляцияцион агентлар қаторига киритилган, чунки янги туғилган чақалоқларда ва катталарда PRL нинг иммун тизими хужайраларига цитокинга ўхшаш таъсири батафсил кўрсатилган [40, 41].

Агар сутнинг иммуномодуляцияцион фаоллиги бўлган таркибий қисмлар неонатал тизимнинг етуклиги учун муҳим бўлса, бу омиллар мавжуд бўлмаган янги туғилган чақалоқларда иммунитет тизимининг фаолияти заифлашиши мумкин. Камида иккита далил янги туғилган чақалоқларнинг иммунитет тизимига она сути таркибидаги иммуномодуляторлар таъсир қилиши мумкинлигини кўрсатади. Биринчидан, *in vitro* ва *ex vivo* тадқиқотлар шуни кўрсатдики, орттирилган ёки антигенга боғлиқ иммунитет реакциясининг баъзи жиҳатлари инсон сути билан озиқланган янги туғилган чақалоқлар ва иммуномодуляцияцион фаолликка эга бўлмаган сунъий озиқланган чақалоқлар ўртасида фарқ қилади [44]. Иккинчидан, эпидемиологик тадқиқотлар шуни кўрсатадики, эмизиш ўткир ва сурункали касалликлардан ҳимоя қилади, масалан, респиратор синтиал вирус, отит, диарея ва ҳеч бўлмаганда қисман иммунитет тизимининг бузилиши билан боғлиқ касалликлар, яъни аутоиммун касалликлардан (Крон касаллиги ва қандли диабет) ва лимфомадан [18]. Бундан ташқари, эмизишнинг ҳимояси нафақат гўдаклик даврида, балки балоғат ёшида ҳам намоён бўлади [13].

Пролактин – иммуномодулятор таъсир қилувчи модда. Катталар ва янги туғилган

чакалоқларда PRL иммунорегуляцион фаолликка эга бўлган гормон сифатида таснифланади. Пролактин ўз таъсирини IL-2 цитокин рецепторлари юқори оиласининг аъзоси бўлган PRL рецепторлари (PRL-R) орқали амалга оширади [9]. Пролактин лимфоцитларнинг етилишига ва функциясига таъсир қилади [40], Т-хужайрага боғлиқ макрофагларнинг фаоллашуви ва табиий қотил хужайралар фаолиятига [10]. Пролактин гиперпролактинемик каламушларнинг лимфоцитларнинг интерлейкин-2 рецепторларини ва интерлейкин-2 рецепторларини индукция қилиш орқали *ex vivo* таъсир кўрсатиши мумкинлиги кўрсатилган [43, 46]. Катта ёшли каламушларга PRL қўлланилиши антитаналарни ишлаб чиқаришни кучайтириши ва кучли вакцина ёрдамчиси сифатида ишлайши аниқланган. PRL гормонининг дефицити кузатилган хайвонлар булар асосан ўсиш гормони, тиреотроп гормонларининг секрециясида нуқсонлар кузатиладиган балоғат ешига етган митти сичқон штамлари каби хайволарида лимфоид тўқиманинг инволютив ўзгаришлари, оғирлигининг камайиши, лимфоид хужайраларнинг камайиши ва етилишининг кечикиши кузатилиши кўрсатилган [35]. Бу сичқонларни қўй PRL билан даволаш тимус хужайраличилигини кескин камайиши ва циркуляциядаги антигенга хос Т хужайралари сони ва фаоллигини сезиларли даражада оширишига сабаб бўлганлиги аниқланган. Шундай қилиб, сут безлари PRL лимфоцитларнинг бирламчи иммунитет органларидан иккиламчи органларга миграциясини ва иммун хужайраларини қон айланиш тизимига ўтказишни бошқариши мумкин.

Она сутининг биологик фаол пролактини.

Одам ва каламуш сути юқори пролактин биоактивлигини ўз ичига олади, бу молекуляр оғирлик, гликозилланиш даражаси ёки фосфорилланиш даражасида фарқ қилувчи бир нечта изоформ вариантлари орасида тақсимланади [14, 25]. PRL-нинг ўзгартирилган шакллари барча таҳлил тизимларида бир хилда аниқланмаганлиги умумий қабул қилинган бўлса-да, биоанализ ва иммунологик анализлар усуллари сутнинг умумий PRL миқдорини кам баҳолайди. Мисол учун, Nb-2 ленфома хужайраларининг кўпайиши таҳлили иммуноанализга қараганда инсон сутида 1,4-4 баравар кўп умумий PRL ва каламуш сутида 2-6 баравар кўпроқ умумий PRL-ни аниқлайди. Худди шундай, онанинг қон зардобидида мавжуд бўлган PRL иммунореактивлиги даражаси сутдаги PRL иммунореактивлиги даражасига ўхшайди, аммо сутдаги PRL-нинг биоактивлиги

қон зардобидидаги қараганда сезиларли даражада юқори.

Сут безлари PRLни сутга концентрациялайди ёки танлаб ўтказди. Пролактин секрецияси тартибга солинадиган кўринади, чунки вариантлар сони ва уларнинг сони лактация даврида энг кўп бўлади ва лактация ўсиши билан камаяди. Одам ва каламуш сутидаги PRL-нинг биологик фаоллиги эрта лактация даврида тўрт-олтита PRL варианты орасида доимий равишда тақсимланади, аммо кейинги лактация даврида асосан гипофиз бешида устун бўлган PRL-га ўхшаш 23-24 кДа ўзгармаган шаклда мавжуд [12].

Сутнинг гликолизланган/фосфорланган фракциясида мавжуд бўлган PRL вариантларига қўшимча равишда, қуён [39], ва одамлар [33] ва каламушлар [12] сутида PRL нинг юқори молекуляр оғирликдаги шакллари мавжуд. PRL нинг жуда юқори молекуляр оғирлиги ёки "катта-катта" ва "катта" шакллари бошқа биологик суюқликларда тасвирланган ва 23-24 кДа PRL ёки уларнинг вариантлари ассоциациясидан келиб чиқиши маълум. PRL-R, PRL-боғловчи оқсиллар ёки иммуноглобулин ёки PRL-нинг димеризацияси орқали. Мажбурий оқсиллар/рецепторлар билан комплексда PRL-нинг сутга секрецияси сут PRL-ни протеолитик деградациядан ҳимоя қилиш ва неонатал ичак трактида PRL биологик фаоллигини сақлаш учун муҳим механизм бўлиши мумкин.

Сут пролактинининг янги туғилган чақалоқларига кўрсатадиган таъсири. Янги туғилган чақалоқларда иммунитет хужайраларининг ривожланишига таъсир қилиш учун сут PRL биологик фаоллигини сақлаб қолиши ёки мақсадли жойда фаоллашиши керак. Сутдаги PRL-нинг биологик фаоллиги янги туғилган сичқонларнинг ошқозонида аниқланган [16, 45, 49] ва инсон сутининг PRL фосфорланган фракциясининг биоактивлиги ишқорий фосфатаза ичак ферменти билан даволаш орқали ортиши кузатилган [14]. Янги туғилган каламушларда олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, сут PRL бузилмаган ва / ёки қайта ишланган паст молекуляр оғирликдаги шаклларда оч ва ёнбош ичаклардан сўрилади [11, 19, 47]. Сут PRL нинг янги туғилган чақалоқ ичакларидан қон зардобидида ўтиши шиллик қават хужайралари орқали рецептор воситачилигидаги эндоцитоз орқали содир бўлиши ва PRL-R неонатал хайвонларда ушбу хужайралар томонидан кўп миқдорда ифодаланиши кузатилган [36]. Каламуш гипофиз беши томонидан PRL-нинг эндоген ишлаб чиқарилиши ҳаётнинг 5-кунига қадар содир бўлмаслигига қарамасдан [24], қон зардобидидаги PRL-нинг юқори биологик фаоллиги ҳаётнинг 2-5 кунидида аниқланган [25]. Ингичка ичакда мавжуд бўлган биологик фаол PRL неонатал

спленоцитларда ифодаланган PRL-R билан солиштирганда миқдорий жиҳатдан юқори зичликда PRL-R-ни ифодаловчи интраэпителиал лимфоцитлар каби ичак билан боғланган лимфоид тўқималарнинг дифференциалланишини ва ёки функциясини модуляция қилиши мумкинлиги кўрсатилган [32].

Неонатал иммунитет хужайралари функциясига сут пролактиннинг таъсир этиш механизми. Сутдаги PRL-ни экспериментал равишда эмизикли ҳайвонларда гипофиздан PRL секретсиясини допамин агонисти бромокриптин билан ингибирлаш орқали камайтириш мумкин [44]. Сут ишлаб чиқариш кунига тахминан 1,25 мг/кг онанинг тана вазнига бромокриптин дозалари билан сақланади. Бромокриптин билан даволанган она каламушлардан пролактин миқдори пасайган сутни истеъмол қиладиган янги туғилган чақалоқларнинг спленоцитлари ва тимоцитлари пролактинга эга бўлган сутни истеъмол қиладиган янги туғилган чақалоқларга иммун хужайралига қараганда сезиларли даражада фарқ қилувчи кўпайиш реакциялари ва дифференциалланиш белгиларининг кластерли ифодасини намоёни этилиши пасайгани билан фарқ қилиши аниқланган [20]. Одатда, *in vitro* да поликлонал митогенлар таъсир қилган неонатал тимоцитлар ва спленоцитларнинг кўпайиши каламушларда 15 кунлик ёшга қадар сезиларли даражада камайдди. Шу билан бирга, пролактин миқдори паст бўлган сутни истеъмол қиладиган янги туғилган каламушларда (2-5 кунларда) спленоцитлар ва тимоцитлар митогенларга эрта жавоб беради, сезиларли пролиферация ҳаётнинг 10-кунида кузатилган. Кам пролактинли сутни истеъмол қилиш, шунингдек, CD4 ва CD5 дифференциалланиш белгиларини ифодаловчи тимоцитлар фоизини ва TНУ1 эмиграция белгисини ифодаловчи спленоцитлар фоизини камайтиради.

Бошқа бир тадқиқотда, шунингдек, туғилишдан бошлаб паст пролактин сути билан озикланган 5 кунлик сичқонларнинг тимоцитлари ва спленоцитларида пролифератив жавоб ва CD маркер ифодасини ўрганиб чиқилган [16]. Ушбу натижаларни неонатал каламушлардаги натижалар билан солиштириш қийин, чунки олдинги иммун текширишлар янги туғилган сичқонларда амалга оширилган, каламушларда эса ($d=10$) 10 кунлик ва ($d = 5$) 5 кунлик каламушларда текширилган. Шу билан бирга, пролактин миқдори паст бўлган сут билан озикланган янги туғилган сичқонларда ва $d5$ каламушларда ҳам спленоцитлар сонининг сезиларли даражада камайишини кузатилган, ammo пролиферация ва дифференциалланиш белгиларидаги фарқлар ҳали аниқланмаган эди. Ундан ташқари, гипофиз PRL синтезини сақлаб

қолган ҳолда қон зардобининг PRL даражасини пасайтириш учун, анти-PRL зардобини тўғридан-тўғри неонатал сичқонлар ва каламушларга юбориш йўли ҳам ишлатилган.

Ҳаётнинг 1-3-кунларида PRL қарши антизардоб билан даволанган эмизикли сичқонларнинг тимоцитлари ва спленоцитлари CD4/T ёрдамчи лимфоцитлари ва иммуноглобулин G-ни ифодаловчи B хужайралари фоизининг сезиларли даражада камайиши билан тавсифланган [42].

Хулоса қилиб айтганда, неонатал каламушлар ва сичқонлардан олинган маълумотларга кўра, пролактин миқдори камайган сутни истеъмол қилиш тимусдаги иммунитет хужайраларининг дифференциалланишига, тимоцитларнинг иккиламчи иммунитет органларига кўчишига ва поликлонал митогенлар таъсирида тимоцитлар ва спленоцитларнинг кўпайишига *in vitro* да таъсир қилиши мумкин. Ушбу ўзгаришларнинг қачон намоён бўлиши номаълум; улар сутда пролактин миқдорини камайтириш даврида ёки ундан кейин дарҳол аниқ бўлмаслиги мумкин ва фақат янги туғилган чақалоқ етук бўлганда аниқ бўлиши мумкин.

Пролактин ўзининг биологик таъсирини PRL-R-и орқали сигналларни ўтказилиши орқали амалга оширади. Ҳам тимоцитлар, ҳам спленоцитлар туғилишда PRL-R нинг узун ва қисқа шакллари ифодалайди [21]. Тимусдаги пролактин рецепторлари ифодаси туғилишдан эрта вояга етгунга қадар сезиларли даражада ўзгармайди, ammo талокда у ҳаётнинг дастлабки 2 ҳафтасида ортиши кўрсатилган. Янги туғилган чақалоқларнинг талок ва тимусида PRL-R-нинг ифодаси сут истеъмоли билан камайиши кузатилган. Сут истеъмол қиладиган янги туғилган чақалоқларда талокнинг PRL-R-нинг даражаси туғилгандан сўнг 7 соатдан кейин сут истеъмол қилмайдиган чақалоқларга нисбатан камайгани аниқланган. Сут билан озикланган янги туғилган чақалоқларнинг талоқида PRL-R-нинг камайиши сут PRL-нинг иммун хужайралари фаолиятини бошқарувчи ва лимфоцитлар транспортига таъсир қилувчи механизмлардан бири бўлиши мумкин. Яқинда биз интраэпителиал лимфоцитлар неонатал даврда юқори даражадаги PRL-R-ни ифодаланиши кузатдик ва биз PRL-ли сутини истеъмол қилиш ушбу хужайра популяциясида PRL-R-лар ифодасига таъсир қилишини ёки қилмаслигини ўрганмоқдамиз.

Хулоса ва келажакдаги тадқиқотлар йўналишлари. Хулоса қилиб айтганда, сут PRL-ни янги туғилган чақалоқларда неонатал иммунитет тизимининг модулятори эканлигини бир нечта далиллар ёрдамида биргаликда

тасдиқланган. Пролактин катталардаги лимфоцитлар ва уларни қўллаб-қувватловчи хужайраларнинг иммун реакциясини модуляция қилиши тасдиқланган. Қўпгина лимфоцитлар турлари PRL-R-ни эрта неонатал даврда ифодалайди ва бу ифода сутни қабул қилиш билан бошқарилади. Неонатал лимфоцитларнинг динамик ихтисослашуви даврида биологик фаол PRL-нинг бир нечта шакллари инсон сутида тўпланган. Янги туғилган чақалоқларда пролактиннинг биологик фаоллиги сақланиб қолади ва эхтимол ичакда кучаяди ва маҳаллий равишда интраэпителиал лимфоцитлар ва Пейер пиллакчалари лимфоцитларининг етилишига таъсир келиши мумкин. Бундан ташқари, сут PRL-ни қон оқимида ташилади ва у йўқ бўлганда, спленоцитлар ва тимоцитлар популяциялари ўзгарган лимфоцитлар дифференциациясини ва пролифератив реакцияларини намоён қиладилар.

Неонатал иммунитет тизимини ривожлантиришда иммуномодуляторларнинг роли ҳозирда батафсил ўрганишни кутаётган бўлсада, бундай тадқиқотларни қўллаб-қувватлайдиган қўллаб-далиллар мавжуд. Пролактин инсон сутида иммуномодуляцион фаолликка эга бўлган қўллаб-воситалардан бири бўлиб, бошқа сут цитокинлари янги туғилган чақалоқнинг мақсадли тўқималарига плейотроп таъсир кўрсатиши мумкин. Бироқ, сут цитокинлари ва гормонларининг иммуномодуляцион ролларини аниқлашнинг бевосита мақсадлари: сутдан омилларни ажратиш, янги туғилган чақалоқларда ушбу агентларнинг мақсадли хужайраларини аниқлаш ва уларни ўрганиш учун *in vitro* модел тизимларини яратишни ўз ичига олади. Янги туғилган чақалоқларнинг қонида сут орқали ўтадиган цитокинлар ва гормонларнинг шакли ёки фаоллиги уларнинг шакли ёки фаолиятдан фарқ қилиши мумкин, шунинг учун она сути цитокинлари ва гормонларининг чақалоқнинг ошқозон-ичак трактининг мумкин бўлган модификаторлари сифатида ролини баҳолаш керак. Ушбу мақсадларга эришилгунга қадар, янги туғилган чақалоқларда, айниқса эрта туғилган чақалоқларда сут иммуномодуляторларининг потенциал таъсирини баҳолашнинг иложи йўқ.

Адабиётлар:

1. Азизова, Ф. Х., Юлдашева, М. Т., Тухтаев, К. Р., Сагдуллаев, Н. Х., & Худойбергенова, Ш. Ш. (2014). Структурные особенности тимуса при экспериментальном гипотиреозе у молодых крыс. *Морфология*, 145(3), 11-11а.
2. Зуфаров, К. А., Тухтаев, К. Р., & Хасанов, Б. Б. (2003). Количественные и ультраструктурные характеристики иммунокомпетентных клеток

- молочной железы в динамике беременности и лактации. *Морфология*, 124(4), 74-79.
3. Хасанов, Б. Б. (2022). Морфология молочной железы при беременности и лактации. Бухара. Типография "Sadriiddin Salim Vohoriy" при Бухарском государственном университете, 120.
4. Хасанов, Б. Б. (2022). Иммунотенные свойства молочных желез и грудного молока. *Re-health journal*, (3 (15)), 21-30.
5. Хасанов, Б. Б. (2022). Структурно-функциональные особенности селезенки. *Достижения науки и образования*, (5 (85)), 66-73.
6. Хасанов, Б. Б. (2024). Клеточные компоненты секретов молочной железы и постнатальный иммунитет потомства. *Re-health journal*, (1 (21)), 64-79.
7. Хасанов, Б. Б. (2024). Влияние экстрагенитальной патологии матери на гематологические показатели потомства в динамике раннего постнатального онтогенеза. *Re-health journal*, (1 (21)), 111-115.
8. Bakhtiyor Burtkhanovich Khasanov (2023). The influence of toxic hepatitis of the mother structural and functional relationships of immunocompetent breast cells of lactating rats and small intestines of rats during lactation. *Journal of Korean Academy of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 5 (4), 26-32.
9. Bazan, J. F. (1989) A novel family of growth factor receptors: a common binding domain in the growth hormone, prolactin, erythropoietin and IL-6 receptors and the p75 IL-2 receptor b-chain. *Biochem. Biophys. Research Comm.* 164: 788-795.
10. Bernton, E., Meltzer, M. & Holaday, J. (1988) Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science* 239: 401-407.
11. Chen, P., Smith, M.S. Regulation of Hypothalamic Neuropeptide Y Messenger Ribonucleic Acid Expression during Lactation: Role of Prolactin (Article) (Открытый доступ) // The Netherlands. *Endocrinology*, Volume 145, Issue 2, February 2004, Pages 823-829
12. Ellis, L. A., Mastro, A. M. & Picciano M. F. (1996) Milk-borne prolactin and neonatal development. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 1: 259-270.
13. Ellis, L. A. & Picciano M. F. (1992) Milk-borne hormones: regulators of development in neonates. *Nutr. Today* 27: 6-14.
14. Ellis, L. A. & Picciano M. F. (1995) Bioactive and immunoreactive prolactin variants in human milk. *Endocrinology* 136: 2711-2720.
15. Furdui, V., Leorda, A., & Balan, I. (2023). Особенности репродуктивной функции при вирусном гепатите и сахарном диабете: обзор. *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare:*

Materialele Conferinței Științifice Internaționale, ediția a VI-a, 6-7 octombrie 2023.

16. Gala, R. & Shevach, E. (1993) Influence of bromocriptine administration to mothers on the development of pup thymocyte and splenocyte subsets and on mitogen-induced proliferation in the mouse. *Life Sci.* 53: 1181 - 1994.
17. Goldman, A. S., Chheda S., Garafalo R. & Schmalsteig, F. C. (1996) Cytokines in human milk. Properties and potential effects upon the mammary gland and the neonate. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 1: 251 - 258.
18. Goldman, A. S. & Goldblum, R. M. (1995) Defense agents in milk. In: *Handbook of Milk Composition* (Jensen, R. G., ed.), pp. 727 - 748. Academic Press, San Diego, CA.
19. Gonnella, P., Harnatz, P. & Walker, W. A. (1989) Prolactin is transported across the epithelium of the jejunum and ileum of the suckling rat. *J. Cell Physiol.* 140: 138-149.
20. Grove, D. S., Bour, B., Kacsoh, B. & Mastro, A. M. (1991) Effect of neonatal milk-prolactin deprivation on the ontogeny of the immune system. *Endocr. Regul.* 25: 111-119.
21. Gunes, H. & Mastro, A. M. (1996) Prolactin receptor gene expression in rat splenocytes and thymocytes from birth to adulthood. *Mol. Cell. Endocrinol.* 117: 41 -52.
22. Guy-Grand, D., Rocha, B. & Vassalli, P. (1993) Origin and development of gut intraepithelial lymphocytes. In: *Advances in Host Defense Mechanisms* (Gallin, J. I. & Faus, A. S., eds.) Vol. 9
23. *Mucosal Immunology: Intraepithelial Lymphocytes* (Kiyono, H. & McGhee J. R., eds.), pp. 21 - 31. Raven Press, New York, NY.
24. Hoeffler, J. P., Boockfor, F. R. & Frawley, L. S. (1985) Ontogeny of prolactin cells in neonatal rats: initial prolactin secretors also release growth hormone. *Endocrinology* 117: 187 - 195.
25. Kacsoh, B., Veress, Z., Toth, B. E., Avery, L. M. & Grosvenor, C. E. (1993) Bioactive and immunoreactive variants of prolactin in milk and serum of lactating rats and their pups. *J. Endocrinol.* 138: 243 - 257.
26. Khasanov, B. B. (2020). Experimental chronic toxic hepatitis and hematological features in the dynamics of mother's and the offspring lactation. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(09), 1367-1373.
27. Khasanov, B. B. (2021). Structural and functional features of immunocompetent breast cells glands during pregnancy and lactation in chronic hepatitis. *Psychology and Education*, 58(2), 8038-8045.
28. Khasanov, B. B., Azizova, F. K., Sobirova, D. R., Otajonova, A. N., & Azizova, P. K. (2022). Toxic hepatitis of the female and the structural and functional formation of the lean intestine of the offspring in the period breastfeeding.
29. Khasanov, B. B. (2022). Experimental autoimmune enterocolitis and features of mother's fertility and development of offspring. *New Day in Medicine*, 40(2), 466-471.
30. Khasanov, B. B., Ilyasov, A. S., & Sultanova, D. B. (2023). Extragenital pathology of the mother and morphological features of the development of the spleen in the period of early postnatal ontogenesis. *European Chemical Bulletin*, 12(8), 8332-8341.
31. Khasanov, B. B., & Azimova, S. B. (2023). Extragenital pathology of the mother and morphological features of the development of the thymus in the period of early postnatal ontogenesis. *European Chemical Bulletin*, 12(8), 8322-8331.
32. Mastro, A. M., Gunes, H., Reed, A., Urtishzk, S. & Frankel, J. (1995) Prolactin receptor expression by lymphoid cells of neonatal rats: downregulation by milk ingestion. Presented at the Annual Meeting of the International Society for Research on Human Milk and Lactation, Tlaxcala, Mexico.
33. Mercado, M. & Baumann, G. (1994) A growth hormone/prolactin-binding protein in human milk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79: 1637 - 1641.
34. Middleton, P. & Bullock, W. (1984) Ontogeny of the T-cell mitogen response in Lewis rats: III. Juvenile adherent suppressor cells block adult mitogen responses. *Cell. Immunol.* 88: 421 - 435.
35. Murphy, W. J., Rui, H. & Longo D. L. (1995) Effects of growth hormone and prolactin: immune development and function. *Life Sci.* 57: 1 -14.
36. Nagano, M., Chastre, E., Choquet, A., Bara, J., Gespach, C. & Kelly, P. A. (1995) Expression of prolactin and growth hormone receptor genes and their iso-forms in the gastrointestinal tract. *Am. J. Physiol.* 268: G431 - G442.
37. Nehlesen-Cannarella, S. L. & Chang, L. (1992) Immunology and organ trans-plantation in the neonate and young infant. *Pediatr. Transplant.* 4: 179 - 191.
38. Ottaway, C. A., Cheng, H. P. & Bejerknes, M. L. (1987) Migration of individual lymphocytes into Peyer's patches in vivo. In: *Recent Advances In Mucosal Immunology* (McGhee, J., Mestecky, J., Ogra, P. & Bienenstock, J., eds.), pp. 295 -303. Plenum Press, New York, NY.
39. Postel-Vinay, M. C., Belair, L., Kayser, C., Kelly, P. A. & Djiane, J. (1991) Identification of prolactin and growth hormone binding proteins in rabbit milk. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88: 6687-6690.
40. Reber, P. M. (1993) Prolactin and immunomodulation. *Am. J. Med.* 95: 637-644.
41. Reichlin, S. (1993) Neuroendocrine-immune interactions. *N. Engl. J. Med.* 329: 1246-1252.
42. Russell, D. H., Mills, K. T., Talamantes, F. J. & Bern, H. A. (1988) Neonatal administration of prolactin antiserum alters the developmental pattern of T- and B-lymphocytes in the thymus and spleen of

BALB/c female mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85: 7404-7407.

43. Shyr, S. W., Crowley, W. R. & Grosvenor, C. E. (1986) Effect of neonatal prolactin deficiency on prepubertal tuberoinfundibular and tuberohypophysial dopaminergic neuronal activity. Endocrinology 119: 1217 - 1221.

44. Stephens, S. (1991) Maturation of the immune system in breast fed and bottle fed infants. In: Nutrient Modulation of the Immune Response (Cunningham-Rundles, S., ed.), pp. 301 -318. Marcel Dekker, New York, NY.

45. Talbot, P. Lacasse. The effect of incomplete milking or nursing on milk production, blood metabolites, and immune functions of dairy cows //J. Dairy Sci., 95 (2012), pp. 6503-6512

46. Viselli, S. M., Stanek, E. M., Mukherjee, P., Hymer, W. C. & Mastro, A. M. (1991) Prolactin-induced mitogenesis of lymphocytes from ovariectomized rats. Endocrinology 129: 983-990.

47. Whitworth, N. S. & Grosvenor, C. E. (1978) Transfer of milk prolactin to the plasma of neonatal rats by intestinal absorption. J. Endocrinol. 79: 191 - 199.

48. Xanthou, M. (1993) The development of the immune system. In: Neonatal Haematology and Immunology II (Xanthou, M., Bracci, R. & Prindull, G., eds.), pp. 113 - 122. Elsevier, Amsterdam, Cytokine

49. Yousef Rasmi, Ladan Jalali, Saliha Khalid at others The effects of prolactin on the immune system, its relationship with the severity of COVID-19, and its potential immunomodulatory therapeutic effect //Cytokine, Volume 169, September 2023, 156253

**ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ И ГОРМОНОВ
ГРУДНОГО МОЛОКА (ПРОЛАКТИНА) НА
ФУНКЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК
НОВОРОЖДЕННЫХ**

Хасанов Б.Б.

Резюме. Цитокины, факторы роста и различные гормоны совместно контролируют пролиферацию, выживание, дифференцировку и функцию иммунных клеток. Широкий спектр этих соединений присутствует в материнском молоке и попадает в организм новорожденных в период быстрого созревания кишечного-ассоциированных и периферических лимфоидных тканей. Функциональные последствия большинства иммуномодулирующих компонентов молока у новорожденных неизвестны. Однако есть доказательства, что пролактин молока действует как регулятор развития иммунной системы новорожденных, что подтверждает предположение о том, что компоненты молока с иммуномодулирующей активностью могут служить агентами развития иммунной системы новорожденных.

Ключевые слова: цитокины, пролактин, молоко, иммунная система, развитие.