



Турабидинова Гуллола Алимжоновна¹, Турдиева Шохида Толкуновна²

1 - Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.;

2 - Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АКТИВНОСТЬЮ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ МЛАДЕНЦЕВ И ТОКОФЕРОЛОМ В КРОВИ

Турабидинова Гуллола Алимжоновна¹, Турдиева Шохида Толкуновна²

1 – Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан;

2 - Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

THE RELATIONSHIP BETWEEN INFANT IMMUNE SYSTEM ACTIVITY AND TOCOPHEROL IN THE BLOOD

Turabidinova Gullola Alimjonovna¹, Turdieva Shokhida Tolkunovna²

1 – Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan;

2 - Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: shohidahon69@mail.ru

Резюме. Мақола яллиғланиш касалликлари бўлган болаларнинг иммунитетига токоферол моддаси таъсирини ўрганишга бағишланган. Турли хил турдаги яллиғланиш жараёнларида токоферолнинг иммунитет тизимига таъсири учун масъул бўлган механизмлар экспериментал ва клиник тадқиқотларда ўрганиш натижасида олинган янги маълумотлар таҳлили мақолада акс эттирилган. Илмий маълумотларни таҳлил қилиш жараёнида токоферол этишмовчилиги ҳайвонлар ва одамларда, айниқса болаларда иммунитет тизимининг нормал функцияларини бузиши аниқланди. Токоферол Т-ҳужайра мембраналарининг яхлитлигига бевосита таъсир кўрсатиб, унинг функцияси, шунингдек, сигнал узатиш ва ҳужайра бўлинишида иштирок этади, шу билан билвосита бошқа иммун ҳужайраларининг синтезига, шу жумладан каскад механизмга таъсир қилади. Хулоса. Экспериментал ва клиник тадқиқотларни ўзида акс эттирувчи, сўнги 10 йил ичида нашр этилган замонавий илмий манъбалар таҳлили ўтказилганда, токоферолнинг иммунорегуляцион ролининг ишончли далиллари мавжуд. Аммо шу билан бирга, токоферол этишмовчилиги ҳолати ҳамда нафас йўллари касалликлари бўлган болаларнинг иммун тизими ўртасидаги муносабат масаласи очиқ қолмоқда.

Калит сўзлар: гўдаклар, токоферол, иммун тизими, иммун функцияси, яллиғланиш, инфекция.

Abstract. The article is devoted to the study of the effect of tocopherol on the immunity of children with inflammatory diseases. The mechanisms of tocopherol action on the immune system in inflammatory processes of various origins have been studied in experimental and clinical studies. During the analysis of literary data, it was found that tocopherol deficiency disrupts the normal functions of the immune system in animals and humans, especially in children. Tocopherol directly affects the integrity of T-cell membranes, participates in their function, as well as in signal transmission and cell division, thereby indirectly affecting the synthesis of other immune cells, including the cascade mechanism. Conclusion. When analyzing modern scientific sources published over the past 10 years, including experimental and clinical studies, convincing evidence of the immunoregulatory role of tocopherol was obtained. But at the same time, the relationship between the state of tocopherol deficiency and the immune system of children with respiratory diseases remains open.

Key words: infant, tocopherol, immune system, immune function, inflammation, infection.

Қириш. Янги туғилганда гўдаклар ўзига хос туғма иммунитетга эга бўлишига қарамай, унинг ишлаши бир қатор омилларга, хусусан, перинатал даврнинг кечуви ва асоратларига (анемия, жинсий йўл билан юқадиган инфекциялар, онада соматик касалликлар ҳамда сурункали ўчоқли инфекциялар мавжудлиги, ва бошқалар) боғлиқ, жумладан,

ҳомиладорлик даврида онага етарли даражада зарур озик моддалар билан таъминлаши ҳам муҳимдир [1, 3]. Ҳомила ва гўдакнинг тўлиқ ривожланиши учун зарур элементлардан бири токоферол моддаси бўлиб у кўплаб органлар ва тизимларнинг, шу жумладан гепатобилиар, юрак-қон томир ва нафас олиш тизимларининг нормал ишлашида аҳамиятга эга. Шу

билан бирга, токоферол болаларда иммунитет тизими фаолиятида марказий рол ўйнайдиган муҳим антиоксидантлардан биридир. Сўнгги ўн йилликдаги илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, токоферол хужайра мембраналарини эркин радикаллар келтириб чиқарадиган оксидловчи шикастланишдан ҳимоя қилиш орқали иммунитетни ҳимоя қилиш қобилиятига ҳам эга [6]. Бу, айниқса, болалар учун жуда муҳим, чунки уларнинг иммун тизими ривожланиш жараёнида ташқи таъсирларга кўпроқ мойил бўлади [33]. Шу билан бирга, токоферол хужайра бўлиниши ва ДНКни тиклаш жараёнларида ҳам иштирок этади, бу ўсаётган боланинг танаси учун муҳим аҳамиятга эга, аммо потенциал фойдаларга қарамай, токоферолнинг болалар иммунитетига ҳар томонлама таъсирини ўрганиш кўшимча тадқиқотларни, шу жумладан экспериментал тадқиқотларни талаб қилади. Ўсаётган организмда иммун тизимининг шаклланиши ва фаолиятида унинг ролини ҳар томонлама ўрганиш мақсадида муофиқдир [4, 25]. Ушбу фонда иммунитет тизими асосан инфекция агентларга қарши ҳимоя, хужайра шикастланишини олдини олиш ва ўсимта хужайраларини аниқлаш, ҳамда йўқ қилиш вазифасини бажаради [2], бу эса боланинг ҳаёти давомида акс этади. Пренатал ривожланишдан бошлаб, маълум яллиғланиш омиллари таъсири остида, ҳомила иммунитет тизими ўзгаришлар юзага келиб, бу боланинг ҳаётининг биринчи кунидан бошлаб аниқроқ намоён бўлади. Хусусан, амниотик суюқликда цитокинлар мавжудлигини ҳисобга олсак, ҳомила ичи инфекцияси (ХИИ) пайтида патогеннинг кўпайиши амниотик суюқликда содир бўлади, ҳамда патоген омиллар амниотик суюқлик ҳимоячиси бўлган шиллик пардалар билан бевосита алоқага киришиб, уни шикаслангириши, ҳомилага токсикэмбриопатик таъсир кўрсатиши ҳам мумкин. Хусусан, ХИИ туфайли пневмониядан вафот этган гўдаклар ва ўлик туғилган чақалоқларнинг ўпкасида ўлимдан кейинги текшириш жараёнида онадан олинган лейкоцитлар ва аспирацияланган амниотик қолдиқларни аниқлади, бу ХИИ билан инфекцияланган амниотик суюқликдан тўғридан-тўғри шиллик қават шикасланиши натижасида пайдо бўлиши мумкин деган тушунчани кўллаб-қувватлайди [19]. Шу билан бирга, баъзи муаллифларнинг фикрича, бу хужайраларнинг мембранасини ҳимоя қилиш функциясининг бузилиши - ҳомиланинг амнеотик суюқлигига инфекцияни киритишига олиб келиши мумкин [15]. Иммунитет реакцияларининг самарадорлиги кўп жиҳатдан тизимнинг антигенлар ва комменсал бактериялар каби "ўзини", ҳамда вируслар, бактериялар, паразитлар ва бошқа патогенлар каби "ўзини ўзи" ажрата олиш қобилиятига боғлиқ. Бу жараёнда туғма ва ортирилган ("мослашувчан") иммунитет тизимлари танани ҳимоя қилиш учун яқиндан ишлайди. Нейтрофиллар, моноцитлар/макрофаглар, табиий ҳимояловчи қотил (NK - Natural killer) хужайралар, дендритик хужайралар ва гранулоцитлар каби туғма иммун тизимининг хужайралари, инвазив патогенлар билан бевосита курашда ва адаптив иммун тизимининг фаоллигини рағбатлантиришда муҳим рол ўйнайди [7, 19]. Оддий шароитларда иммунитет тизими кескин ҳаракат қилади, шунинг учун босқинчи патогенларга қарши вақтинчалик таъсир кўрсатади. Ушбу

яллиғланиш реакцияси иммунитет тизимининг муҳим таркибий қисми бўлиб, турли иммун хужайралари, цитокинлар ва бошқа сигнализация молекулалари ўртасидаги мувофиқлаштиришни ўз ичига олади [15]. Бироқ, иммун тизимининг фаоллашуви узоқ давом этган бўлса, яллиғланиш давом этади ва бу латент кечувчи сурункали яллиғланиш ҳолатга олиб келади [7, 33]. Латент кечувчи сурункали яллиғланиш кўплаб сурункали метаболик касалликлар, жумладан, семизлик, алкогольсиз ёғли жигар касаллиги ва 2-тоифа диабетнинг умумий хусусиятига ҳам мансуб [2, 6]. Маълумки, овқатланиш ҳолати иммунитет тизимининг нормал функцияларини сақлаб туриш ва ички ёки ташқи омиллар таъсирида дисфункцияни олдини олиш ёки юмшатиш учун муҳимдир. Озиқа моддаларнинг етишмаслиги кўпинча иммун дисфункциясига олиб келади ва аксинча, тавсия этилган даражада ёки ундан юқори миқдорда қабул қилиниши иммунитет тизимининг фаолиятини тиклаши ёки янада кучайтириши ҳам мумкин [6], бироқ болалик давридаги кўплаб соматик касалликлар озуқа моддаларининг етишмаслиги билан тавсифланади [7], бу нафас йўллари патологияси [36] ва эндокрин тизим [15] касалликлари патогенезида ҳам намоён бўлади. Бинобарин, болаларда токоферол етишмовчилигини бир қатор патологик жараёнларнинг ажралмас қисми сифатида қаралиши лозим.

Шу билан бирга, Lewis ED et al., 2019, фикрига биноан, токоферол биологик фаол модда бўлиб, иммуномодуляторлик хусусиятларга эга [23]. Бу функция иммунитет хужайраларининг мембраналарига бой бўлган тўйинмаган ёғли кислоталарнинг оксидланишига қарши ҳимоя таъсири билан боғлиқ бўлиб, бу уларни патогенетик омиллардан ҳимояланиш жараёнида юқори метаболик фаоллик натижасида юзага келувчи оксидланиш шикастланишига мойилликни олдини олади [8, 13]. Токоферол етишмовчилиги турли хил патологик ҳолатлар, жумладан, мембрана яхлитлиги ва фаоллигини ўзгариши, яллиғланиш воситачиларини (яллиғланиш оксилларини) ва хужайра циклини бузилиши орқали иммунитет тизимининг ишлашига бевосита таъсир кўрсатиши кузатилади [9]. Шуни таъкидлаш керакки, баъзи муаллифлар ўз тадқиқотларида токоферол билан иммун функциясини модуляция қилиш (стимуляция қилиш) кэнг клиник аҳамиятга эга эканлигини кўрсатадилар, чунки у беморнинг бактериал ва вирусли инфекцияларга мойиллик таъсир билан боғлиқлигини қайд этишган [24, 29].

Ҳайвонлар ва одамларда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, токоферол етишмовчилиги гуморал ва хужайра (айниқса, Т-хужайрада) иммунитетни функцияларининг ёмонлашишига сабаб бўлади [21]. Ичакдаги малабсорбция бузилишлари туфайли токоферол етишмовчилиги юзага келиши оқибатида хужайра воситачилигидаги иммунитет функциясининг, яъний Т-хужайра фаолияти учун зарур бўлган интерлейкин 2 (IL-2) фаолиятида ҳам кескин бузилишлар юзага келиши мумкин. Тадқиқот натижасида, яллиғланиш цитокинларининг камайиши фонида кўшимча тарзда давога токоферол қўшилиши Т-хужайраларни пролиферациясининг яхшиланиши кузатилди [20]. Худди шундай тадқиқотда, токоферол етишмаслиги

туфайли эрта туғилган чақалоқларда нейтрофилларни бактерицид фаоллиги ва фагоцитар қобилятини бузилиши кузатилган [5]. Токоферол етишмовчилиги иммунитет функциясини заифлаштира-да, ҳайвонлар ва одамларда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, даволанишга токоферол қўшилиши иммунитет тизимининг фаолиятини яхшилади. Хусусан, ҳайвонларнинг кундалик рационига токоферол қўшилиши Т-хужайралари функциясининг яхшиланишига олиб келди, шу жумладан Т-хужайраларининг дифференциацияси, лимфоцитлар пролиферацияси, шунингдек, IL-2 ишлаб чиқариш ва Т-хужайра фаоллигини ошишига олиб келди [16]. Шунга ўхшаш натижалар сичқонларга Е витамини (500 ppm α -токоферол ацетат) қўшилиши Т-хужайралари воситачилигидаги жавобларни, шу жумладан лимфоцитлар пролиферациясини, IL-2 ишлаб чиқаришни ва юқори сезувчанлик реакцияларини кечиктиришга олиб келган [27]. Шу билан бирга, туғма иммунитет функциялари, шу жумладан, педиатрияда кўпроқ қўлланиладиган α -токоферол шаклида Е витамини қўшимчаларини қабул қилиш орқали НК-хужайраларининг фаоллиги ва макрофагларнинг фагоцитар қобиляти ҳам яхшиланган [3]. Турли ёшдаги беморларда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, Е витаминини қабул қилишда туғма ва адаптив иммунитетнинг кучайиши ва лейкоцитларнинг фагоцитик қобилятининг ошишига сабаб бўлган [9], лекин шу билан бирга хужайраларнинг бактерицид фаоллигининг пасайиши аниқланган [38], ва бу ҳолат токоферолнинг антиоксидант функцияси, унинг мембрана тузилишида бир вақтнинг ўзида пероксид водород ишлаб чиқаришнинг пасайиши билан боғлиқ, деган фикр билдирилган. Бир нечта йўлдош тадқиқотлар натижасига кўра, плацебо-назорат остидаги клиник тадқиқотлар, бир ой давомида кунига 800 ХБ α -токоферол ацетат қабул қилиш натижасида Т-хужайралари воситачилигидаги функцияларини яхшилашда самарадорлигини кўрсатди [14]. Кейинги тадқиқот шуни кўрсатадики, кунига 200 ХБ α -токоферол ацетат қабул қилиш, қоқшол ва гепатитга қарши вакцина самарадорлигини ошириш учун эса кунига 60 ва 800 ХБ қабул қилиш хужайра иммун тизимини шаклланишига яхши таъсир доирасига эга [11].

Токоферолнинг иммуномодуляцион таъсирига масъул бўлган механизмлар ҳайвонлар ва беморларда ўтказилган тадқиқотларда ўрганилган. Жумладан, токоферол иммунитет хужайраларига ҳам тўғридан-тўғри, ҳам билвосита таъсир кўрсатиши, аксарият далиллар Т-хужайраларининг фаолиятига таъсир доирасини аниқловчи қатор тадқиқотлар олиб борилган [17]. Токоферол хужайраларни фаол кислород (АФК) турларининг шикастланишидан ҳимоя қила оладиган кучли антиоксидант эканлигини ҳисобга олсак, фаол кислород турларининг ортиқча ишлаб чиқарилиши натижасида юзага келадиган оксидловчи стресс иммунитет тизимига салбий таъсир кўрсатиши мумкин, натижада у хужайра мембраналарига зарар етказиши, яллиғланишни келтириб чиқариши ва хужайра фаолиятини бузилишига олиб келиши мумкин, ҳамда иммунитет тизими хужайралари ўртасида сигналларни айирбошлаш жараёнлари бузади. Ушбу фонда токоферол оксидловчи стрессни

камайтиришга ёрдам беради, хужайраларни шикастланишдан ҳимоя қилади ва уларнинг яхлитлигини сақлайди [15, 17]. Бу, айниқса, инфекциялар ва патогенларга қарши курашда фаол иштирок этадиган иммунитет тизимининг хужайралари учун жуда муҳимдир. Мембраналарнинг яхлитлигини ва иммунитет тизими хужайраларининг нормал ишлашини таъминлаш, уларнинг инфекцияларга қарши курашиш қобилятига ва умуман тананинг соғлиғини сақланишига фойдали таъсир кўрсатади [37]. Шу сабабдан, токоферолнинг иммун тизимига таъсирининг иккита механизмни шартли равишда ажратиш кўрсатишимиз мумкин:

1. *Иммунитет хужайраларининг морфофункционал хусусиятларига бевосита таъсир қилиши.* Юқорида айтиб ўтилганидек, токоферол билан бойитилган иммунитет хужайралари мембраналардаги кўп тўйинмаган ёғли кислоталарнинг юқори миқдоридан, уларнинг юқори метаболик фаоллиги ва нормал ҳимоя функцияси натижасида оксидловчи шикастланишдан ҳимоя қилади [26]. Иммун хужайралари хужайра мембраналарининг таркиби ва тузилишига ахамиятлидир, чунки уларнинг мембраналари асосий тартибга солувчи генларни модуляция қилиш учун турли сигнализация механизмлари орқали плазма ва ядрога ташқи сигналлар узатиладиган асосий жойдир. Шу билан бирга, токоферол липид пероксидациясини ва хужайра мембранасининг шикастланишини олдини олиш орқали мембрана яхлитлигини сақлашга ёрдам беради, сигнал узатилишини ва асосий оксиллар, ҳамда бошқа воситачиларни ишлаб чиқаришни қўллаб-қувватлайди ва иммун хужайра функциясига бевосита таъсир қилади. Бундан ташқари, токоферол хужайра мембраналарининг маълум хусусиятларини, шу жумладан, липид толаларининг ҳаракатчанлигини тўғридан-тўғри модуляция қилиши мумкин, бу еса илгари кўриб чиқилганидек, сирт сигнализация молекулаларининг ҳаракати ва фаоллашувига таъсир қилиши мумкин. Хужайра мембраналарининг яхлитлигини демодуляция қилиш сигнал узатилишидаги ўзгаришларга олиб келиши мумкин, бу охир-оқибатда морфофункционал ўзгаришларга олиб келади, айниқса Т-хужайралар гуруҳига мансуб иммун хужайраларида бу ҳолат кузатилади. Токоферолнинг мембрана яхлитлиги ва сигнализациядаги ўзгаришларга бевосита таъсири турли моделларда кўрсатилган. Ёши катта сичқонлардан ажратилган талоқ Т- хужайралари ёш сичқонларнинг Т-хужайраларига нисбатан катта миқдорда IL-2 ни ажратиш ва ишлаб чиқариш қобилятига эгадир [28, 35]. Шу билан бирга, ёши хужайраларнинг митохондриялари турли хил хужайра жараёнларида, шу жумладан кальций балансини аниқ назорат қилишда қатнашади, озикланишда эса оч қолиш (диета сақлаш) пайтида энергия субстратларининг метаболизмида, шунингдек, хужайрали сигнализация йўлларида юзага келувчи стресс ҳолатларида иштирок этиши мумкин. Бундан ташқари, митохондриялар бири-бирига қарама-қарши бўлган митохондриял мембраналарнинг синтези ва бўлиниши ўртасидаги мувозанат сақлаб туради [28], шунинг учун иммунитет хужайраларининг бу механизмлари хужайра яхлитлиги ва функционал имкониятларига ҳам боғлиқдир. Шу

билан бирга, токоферол НК ва Т-хужайраларининг фаолиятини кучайтиришда, ўткир яллиғланиш жараёнларида қаршилик кўрсатишда иштирок этиши исботланган. Бу қобилятлар оддий Т- хужайраларига хосдир, лекин иммун хотира Т-хужайраларига хос эмас [18]. Бу содда Т-хужайралари оксидланиш шикастланишига кўпроқ мойил эканлиги ҳақидаги хабарларга мос келади [26]. Ушбу таъсирлар токоферолнинг заиф Т- хужайраларининг эрта фаоллашув ходисаларига таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин, дебган фикр билдирилган. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, токоферол Т-хужайраларининг фаоллашувини, шу жумладан оддий ёрдамчи (CD4+) Т- хужайралари ва антиген тақдим қилувчи хужайралар ўртасида синапсларнинг шаклланишини кучайтириши мумкин [18]. Токоферол томонидан содда Т-хужайралар функциясининг яхшиланиши, шунингдек, мембрана билан боғланган калит сигнализация молекулаларининг, шу жумладан Т-хужайралар оиласи аъзоларининг (linker for activation of T cells – LAT), серин/треонин киназа, протеинкиназа C θ (PKC θ), С γ -фосфолипаз (PLC γ) фаоллаштирувчи боғловчиларининг қайта тақсимланиши билан боғлиқдир [36], ва бу механизм Т-, В-хужайралари, ҳамда туғма иммун хужайраларини турли синфлар цитокин рецепторлари ва кўп занжирли иммунитетни аниқлаш рецепторларига эга эканлиги билан боғлиқ. Булар: Т-хужайра рецепторлари (TCP), В-хужайра рецепторлари (BCP), IgG учун Fc рецепторлари (Fc), табиий НК хужайра рецепторлари ва бошқалар. Бу рецепторлар фаоллашувнинг биринчи босқичларини кўзғатиш учун фосфорланишдан фойдаланиши ёки адаптер молекулалари орқали киназлар билан боғлиқ бўлиши мумкин [12]. Шу сабабли, токоферол етишмовчилиги ҳолати бир вақтнинг ўзида иммунитет хужайраларининг структуравий оксилларини фосфорланишига таъсир қилиши мумкин, бу еса киназлар ва фосфатазаларни ўз ичига олган жараёнларнинг бузилиши билан бирга келади, бу хужайраларни тартибга солишнинг асосий механизмларини, шу жумладан, мембран бузилишлар асосий жараёнларда хужайра оксилларининг фаоллигини, хужайра ўсиши, дифференциацияси, ҳаракати, метаболизми ва апоптозни бузишдир.

2. Билвосита таъсири: яллиғланиш омилларини бостириши. Токоферол проинфламатор цитокинлар ва липид воситачиси бўлган простагландин E $_2$ (PGE $_2$) каби яллиғланиш воситачиларининг модуляцияси орқали Т-хужайраларига билвосита тартибга солувчи таъсир кўрсатади. Токоферолнинг макрофаглар томонидан PGE $_2$ ишлаб чиқариш модуляциясига таъсири илгари ҳам кўриб чиқилган [12, 35]. Бунда PGE $_2$ аденилат циклазани фаоллаштиради, циклик аденозинмонофосфата (цАМФ) даражасини оширади, бу еса Т-хужайра жавобини бостиришга олиб келади [18]. PGE $_2$ ҳам туғма, ҳам адаптив иммунитет тизимига таъсир қилади [28], жумладан Т-хужайралари кўпайишини, IL-2 рецепторлари экспрессиясини ва IL-2 ишлаб чиқаришни инҳиба қилади [10]. PGE $_2$ нинг Т-хужайраларига бостирувчи таъсири Т-хужайралари фаоллашганидан кейин содир бўлган бир нечта эрта сигнализация ходисаларини секинлаштирувини (ингибицияни) ўз ичига олади [28]. Токоферолнинг простагландин E $_2$ (PGE $_2$) ишлаб чиқариш

секинлаштируви механизми ҳали тўлиқ тушунилмаган бўлса-да, тадқиқотлар шуни кўрсатадики, Е витамини кўшилиши (30 кун давомида 500 мг / кг), арахидон кислотасини простагландинларга айлантиришда иштирок этадиган тезликни чекловчи фермент циклоксигеназа-2 (Cyclooxygenase 2 – COX 2) ферментатив фаоллигини секинлаштириши орқали PGE $_2$ ишлаб чиқаришни камайтиради [32]. Қизиғи шундаки, Е витамини кўшилиши COX 1 ёки COX-2 мРНК ёки протеин [28] ифодасига таъсир қилмади. Бу шуни кўрсатадики, COX-2 ферментатив фаоллигини токоферол билан тартибга солиш пост-транслятсия даражасида содир бўлади. Шу мақсадда, тадқиқотлар шуни кўрсатадики, COX-2 фаоллигини токоферол томонидан секинлаштириш жараёнига фаол ҳолатдаги кислород (АФК) турлари пероксинитрит [17, 27] томонидан воситачилик қилиши мумкин. PGE $_2$ ни бостиришдан ташқари, токоферол бошқа яллиғланиш белгиларининг, шу жумладан ўсимта некрози омили (TNF- α) ва IL-6 синтезини камайтиради, айниқса патогенларга жавобан [5, 17]. A/Port Chalmers/1/27 (H3N2) гриппи вируси билан касалланган сичқонларда ўпқада вирус титрлари юқори бўлган IL-2 Т-хелпер 1 (Th1) цитокинлари ва интерферон (IFN)- γ ишлаб чиқариш бузилганлигини кўрсатди [27], бу синовдаги сичқонларнинг ёшига қараб ҳам ўзгариши аниқланди. Шу билан бирга, яна бир тадқиқот шуни кўрсатадики, токоферол ацетатни 30 кун давомида 500 мг/кг дозада қабул қилганда, у Th1 реакциясини кучайтирди, унинг фаоллиги эса ёш ўтган сайин камаяди. Бу шуни кўрсатадики, Th1 жавобини кучайтириш токоферолнинг грипп инфекциясига жавобини яхшилайдиган марказий механизм бўлиши мумкин [34]. Шунингдек, лаборатория тажрибасида токоферол цитокинларни ишлаб чиқаришда ингибитор ролини ўйнаши аниқланган. Нафас олиш йўллари инфекцияси моделларига мувофиқ, соғлом сичқонларнинг рационига α -токоферол кўшилиши (4-6 ҳафта давомида) IFN- γ ишлаб чиқаришни кўпайтириш ва яллиғланишга қарши цитокин TNF- α ишлаб чиқаришни камайтириш орқали Th1 жавобини рағбатлантиради [27]. Периферик қоннинг мононуклеар хужайраларида токоферол моноцитлардан IL-1 β , IL-6 ва TNF- α каби яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорини камайтириш орқали яллиғланиш реакциясини камайтиради [20, 32]. PGE $_2$ даги ўзгаришларга ўхшаб, Е витаминининг яллиғланишга қарши цитокинларга таъсири ҳам цАМФ ни стимуляция қилиш орқали содир бўлади [17]. Хусусан, тажриба давомида яллиғланиш жараёнида кузатилган ўзгаришлар аниқланди: хужайраларнинг интенсив миграцияси ва яллиғланишга қарши воситачилар - маҳаллий хужайралар (синовиоцитлар, макрофаглар, фибробластлар, хондроцитлар) ва жалб қилинган лейкоцитлар яллиғланиш медиаторларини цитокинлар (TNF- α , IL-1 β , IL-6 ва бошқалар), арахидон кислотаси метаболитлари, АФК ва протеолитик ферментлар ишлаб чиқаради. Бу барча ферментлар ва воситачилар яллиғланиш жараёнининг ривожланишида иштирок этади, лейкоцитлар мигратсиясини рағбатлантиради. α -Токоферолни тери остига юбориш билан ўтказилган тажрибачилар IL-1 β , TNF α ва АФК даражасининг пасайишини қайд етдилар. Улар α -токоферол

тўғридан-тўғри эркин радикаллардан тозалаш, эндоген антиоксидант тизимни рағбатлантириш ёки яллиғланишни камайтириш (токоферолнинг билвосита таъсир механизми) орқали оксидловчи стрессни камайтириши мумкин деган хулосага келишди, ва бу механизмлар токоферолнинг АФК ни камайтириши билан боғлиқлигини исботлашди. Ушбу гипотеза токоферолнинг эритроид-2 (Nfr2) билан боғлиқ ядро омилининг ингибицияга қарши туришига асосланади, ва бу хулосанинг тасдиғи бўлиб α -токоферолни TNF α , IL-1 β ва IL-бдаражасини пасайтириши билан боғлашади [27].

Ҳайвонлар ва одамларда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, токоферолнинг иммунорегуляцион роли нафас олиш йўллари инфекциялари каби юқумли касалликлар, шунингдек, астма каби баъзи аллергик касалликлар хавфини камайтириш хусусияти билан боғлиқ. Нафас олиш йўллари инфекциялари, масалан, стрептококк пневмония ва грипп, айниқса ёш болалар учун муаммоли бўлиб, улар ушбу патологияларга кўпроқ мойил, ҳамда ушбу касаллик туфайли касалхонага беморларни госпитализация қилиниши, асоратлар туфайли ўлим даражаси юқори бўлиниши аниқланган [3]. Е витамини, яний токофероллар ва токотриеноллар тўртта кимёвий вариантга бўлинади: α -, β -, γ - ва δ - (делта). Улар орасида α -токоферол боланинг соғлиғи учун энг муҳим элементлардан бири ҳисобланади, у жигарда метаболизм жараёни иштирок этиб, гепатобилиар тизимнинг яллиғланиш жараёнига бевосита ёки билвосита жалб қилиниши, биринчи навбатда болалардаги юқумли касалликларда унинг камайиши қайд этилган. Бу жараён, айниқса, ёш болаларда ушбу тизимнинг морфо-функционал етук эмаслиги туфайли сезилади. Ҳомиладорлик даврида токоферолнинг минимал миқдори йўлдош орқали ўтади [5], бунинг натижасида янги туғилган чақалоқларда токоферол жуда кам захирага эга, ҳамда неонатал ва чақалоқлик давридаги яллиғланиш жараёнлари натижасида вақтинчалик (қайтариланувчи) иммунитет танқислиги аниқланади [22]. Шу билан бирга, токоферол етишмовчилиги периферик ва мотор нервларининг шикастланиши туфайли атаксия, миопатия каби нейродегенератив касалликларга олиб келиши мумкин [31]. Экспериментал тадқиқотларда токоферолнинг миқдорининг ёш экспериментал каламушларда ўпқасининг яллиғланиш касалликларининг ўзгариши билан бевосита боғлиқлиги исботланган, бу айниқса аллергик ҳолатлар кузатилган ҳомиладор ва эмизикли каламушларда яққол намоён бўлган [9]. Бундан ташқари, ушбу иккала токоферол изоформаси биргаликда қўлланилганда, γ -токоферол α -токоферолнинг иммунорегуляцион таъсирини бостириши аниқланган [10, 29]. Бундай иммуно-аллергик механизмлар эрта ёшда α - ва γ -токоферол даражаси нисбатан паст бўлиши билан боғлиқ ва бу ўзгаришлар бола танасининг ёшга боғлиқ морфофункционал хусусиятлари, бир вақтнинг ўзида иммунитет тизимини етук эмаслиги билан боғлиқдир [9]. Гарчи бу гипотеза тўлиқ ўрганилмаган бўлса-да, бироқ, α - ва γ -токофероллар нафакат нафас йўлларидаги аллергик патологияларида, балки вирусли ва бактериал келиб чиқишга эга патологик жараёнларда ҳам, эрта ёшдан бошлаб, ўпқада

иммуноаллергик реакцияларни тартибга солишини тасдиқловчи тадқиқотлар ўтказилган [19]. Нафас олиш йўлларидаги киприк эпителий тўқималари нафас йўлларидаги ҳимоя тўсиғини ташкил этишини, лекин болаларда, айниқса ёш гўдақларда у тўлиқ ривожланмаганлигини, ва эпителийда тегишли рецепторларнинг (масалан, toll-рецепторлари) ифодаланишини ҳисобга олсак, болаларда нафас олиш йўллари инфекциялари тез-тез такрорланиши эҳтимоли юқори. Хусусан, вирус инфекцияси туфайли болаларда келиб чиқадиган нафас олиш касалликларининг оғир ҳолатларида интерферон (ИФН) окими йўлларида бузилишлар кузатилади, бу эса ўз навбатида, вирусга қарши воситалар томонидан тикланади, шу билан бирга, яллиғланишга қарши цитокин окимини индукция қилиш учун жавобгардир [30]. Бактериал инфекцияларда иммунитет реакциясини қўзғатишда асосий ролларидан бирини липополисахарид (LPS) дан иборат бактериал мембрана ўйнайди. Бактериал LPS учун рецептор CD14 бўлиб, у TLR 4 (CD284) ва MD-2 (мийелоид дифференциация омили-2) билан бирга тўғма иммун жавобни фаоллаштиради [39]. Ушбу фонда кучли антиоксидант таъсирга эга бўлган токоферол Т хужайраларининг метаболизмига бевосита таъсир қилади ва нафас йўлларидаги шиллиқ каватининг мембрана тузилишини барқарорлаштиради, шиллиқ пардаларнинг иммунитет ҳолатини оширади (секретор иммунитет) ва х.о, ва шу билан бирга, токоферол А витаминининг барқарорлигини яхшиланиши, иммуноглобулин ҳосил бўлиш механизмларида билвосита иштирок этиши билан боғлиқлиги исботланган [3, 32]. Шундай қилиб, болаларда нафас йўллари касалликларда токоферолни бошқа ёшда эрийдиган витаминлар билан комплекс қўллаш зарурати туғилади. Аммо токоферолнинг респиратор касалликларга чалинган болаларнинг иммунитетига таъсир қилиш механизмларини ақс эттирувчи замонавий адабиёт маълумотлари етарли эмас, бу борадаги клиник тадқиқотлар кам ўрганилган, натижада бу муаммо долзарблигича қолмоқда.

Хулоса. Экспериментал ва клиник тадқиқотларни ўзида ақс эттирувчи, сўнгги 10 йил ичида нашр этилган замонавий илмий манъбалар таҳлили ўтказилганда, токоферолнинг иммунорегуляцион ролининг ишончли далиллари мавжуд. Аммо шу билан бирга, токоферол етишмовчилиги ҳолати ҳамда нафас йўллари касалликлари бўлган болаларнинг иммун тизими ўртасидаги муносабат масаласи очик қолмоқда.

Адабиётлар:

- Абдурашидова Х.Б., Турдиева Ш.Т. Результаты хеликобактериального исследования детей и подростков с хронической гастроудоденальной патологией. // Детская медицина Северо-Запада = Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2021; 1 (9): 18-19.
- Андреев Ю.Ю., Топтыгина А.П. Адьюванты и иммуномодуляторы в составе вакцин. // Иммунология. 2021; 42 (6): 720-729.
- Горелик К.Д., Горелик Ю.В., Дмитриев А.В., Быков К.В. Роль витаминов и микроэлементов в парентеральном питании новорожденных. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 2 (8):39-46.
- Даренская М.А., Рычкова Л.В., Астахова Т.А., По-

- година А.В., Долгих О.Н., Климкина Ю.Н., Колесникова Л.И. Взаимосвязь показателей фактического питания и параметров системы липопероксидации и антиоксидантной защиты крови у подростков 14–17 лет, проживающих в сельской местности. //Сибирский научный медицинский журнал. 2022;42(5):25-36. DOI:10.18699/SSMJ20220504
5. Иштутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н. Роль α -токоферола и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в невынашивании беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции. //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021;(81):98-104.
6. Никитина О.А., Даренская М.А., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения. //Сибирский научный медицинский журнал. 2022;42(3):4-17.
7. Турдиева Ш.Т. Преморбидный фон и наиболее значимые предикторы развития хронической гастродуоденальной патологии у детей. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(9):78-85.
8. Турдиева Ш.Т., Ганиева Д.К., Насирова Г.Р. Влияние ингаляционной бактериофаг-терапии на мукозальный иммунитет ротовой полости у детей с острым тонзиллитом. //Инфекция и иммунитет. Москва. 2023;13(5); 939-946.
9. Abdala-Valencia H, Soveg F, Cook-Mills JM. γ -Tocopherol supplementation of allergic female mice augments development of CD11c+CD11b+ dendritic cells in utero and allergic inflammation in neonates. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016 Apr 15;310(8):L759-71. DOI:10.1152/ajplung.00301.2015
10. Berdnikovs S, Abdala-Valencia H, McCary C, Somand M, Cole R, et al. Isoforms of vitamin E have opposing immunoregulatory functions during inflammation by regulating leukocyte recruitment. *J Immunol*. 2009 Apr 1;182(7):4395-405. DOI:10.4049/jimmunol.0803659
11. Busso D, David A, Penailillo R, Echeverría G, Rigotti A, et al. On Behalf Of The Elans Study Group. Intake of Vitamin E and C in Women of Reproductive Age: Results from the Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS). *Nutrients*. 2021 Jun 7;13(6):1954. DOI:10.3390/nu13061954
12. Castelo-Soccio L, Kim H, Gadina M, Schwartzberg PL, Laurence A, O'Shea JJ. Protein kinases: drug targets for immunological disorders. *Nat Rev Immunol*. 2023 Dec;23(12):787-806. DOI:10.1038/s41577-023-00877-7
13. Cook-Mills JM, Averill SH, Lajiness JD. Asthma, allergy and vitamin E: Current and future perspectives. *Free Radic Biol Med*. 2022 Feb 1;179:388-402. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.037
14. De la Fuente M, Sánchez C, Vallejo C, Díaz-Del Cerro E, Arnalich F, Hernanz Á. Vitamin C and vitamin C plus E improve the immune function in the elderly. *Exp Gerontol*. 2020 Dec;142:111118. DOI:10.1016/j.exger.2020.111118
15. Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity. *Trends Immunol*. 2014 Jul;35(7):299-310. DOI:10.1016/j.it.2014.04.007
16. García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, et al. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. *Implications for Health and Disease. Nutrients*. 2021 Feb 22;13(2):699. DOI:10.3390/nu13020699
17. Hashida M, Ranard KM, Steelman AJ, Erdman JW Jr. α -Tocopherol Transfer Protein-Null Mice with Very Low α -Tocopherol Status Do Not Have an Enhanced Lipopolysaccharide-Induced Acute Inflammatory Response. *Curr Dev Nutr*. 2023 Jan 13;7(1):100017. DOI:10.1016/j.cdnut.2022.100017
18. Hieber C, Grabbe S, Bros M. Counteracting Immunosenescence-Which Therapeutic Strategies Are Promising? *Biomolecules*. 2023 Jul 6;13(7):1085. DOI:10.3390/biom13071085
19. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Aug;22(4):206-213. DOI:10.1016/j.siny.2017.03.002
20. Jiang Q, Im S, Wagner JG, Hernandez ML, Peden DB. Gamma-tocopherol, a major form of vitamin E in diets: Insights into antioxidant and anti-inflammatory effects, mechanisms, and roles in disease management. *Free Radic Biol Med*. 2022 Jan;178:347-359. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.012
21. Jiang Q. Metabolism of natural forms of vitamin E and biological actions of vitamin E metabolites. *Free Radic Biol Med*. 2022 Feb 1;179:375-387. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.012
22. Lešić S, Ivanišević Z, Špiljak B, Tomas M, Šoštarić M, Včev A. The Impact of Vitamin Deficiencies on Oral Manifestations in Children. *Dent J (Basel)*. 2024 Apr 17;12(4):109. DOI:10.3390/dj12040109
23. Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*. 2019 Apr;71(4):487-494. DOI:10.1002/iub.1976
24. Meydani SN, Lewis ED, Wu D. Perspective: Should Vitamin E Recommendations for Older Adults Be Increased? *Adv Nutr*. 2018 Sep 1;9(5):533-543. DOI:10.1093/advances/nmy035
25. Miazek K, Beton K, Sliwińska A, Brożek-Pluska B. The Effect of β -Carotene, Tocopherols and Ascorbic Acid as Anti-Oxidant Molecules on Human and Animal In Vitro/In Vivo Studies: A Review of Research Design and Analytical Techniques Used. *Biomolecules*. 2022 Aug 7;12(8):1087. DOI:10.3390/biom12081087
26. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Malavolta M, Basso A, et al. Vitamin E-gene interactions in aging and inflammatory age-related diseases: implications for treatment. A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014 Mar;14:81-101. DOI:10.1016/j.arr.2014.01.001
27. Moreira LS, Chagas AC, Ames-Sibin AP, Pateis VO, Gonçalves OH, et al. Alpha-tocopherol-loaded polycaprolactone nanoparticles improve the inflammation and systemic oxidative stress of arthritic rats. *J Tradit Complement Med*. 2021 Dec 24;12(4):414-425. DOI:10.1016/j.jtcme.2021.12.003
28. Napolitano G, Fasciolo G, Muscari Tomajoli MT, Venditti P. Changes in the Mitochondria in the Aging Process-Can α -Tocopherol Affect Them? *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 5;24(15):12453. DOI:10.3390/ijms241512453
29. Pae M, Wu D. Nutritional modulation of age-related changes in the immune system and risk of infection. *Nutr Res*. 2017 May;41:14-35. DOI:10.1016/j.nutres.2017.02.001
30. Sahoo DK, Wong D, Patani A, Paital B, Yadav VK, Patel A, Jergens AE. Exploring the role of antioxidants in sepsis-associated oxidative stress: a comprehensive review.

Front Cell Infect Microbiol. 2024 Mar 6;14:1348713. DOI:10.3389/fcimb.2024.1348713

31. Shahidi F., Pinaffi-Langley A.C.C., Fuentes J., Speisky H., de Camargo A.C. Vitamin E as an Essential Micronutrient for Human Health: Common, Novel, and Unexplored Dietary Sources. *Free Radic. Biol. Med.* 2021;176:312–321. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.025

32. Shojadoost B, Yitbarek A, Alizadeh M, Kulkarni RR, Astill J, et al. Centennial Review: Effects of vitamins A, D, E, and C on the chicken immune system. *Poult Sci.* 2021 Apr;100(4):100930. DOI:10.1016/j.psj.2020

33. Szewczyk K, Chojnacka A, Górnicka M. Tocopherols and Tocotrienols-Bioactive Dietary Compounds; What Is Certain, What Is Doubt? *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 9;22(12):6222. DOI:10.3390/ijms22126222

34. Talib WH, Ahmed Jum'AH DA, Attallah ZS, Jallad MS, Al Kury LT, et al. Role of vitamins A, C, D, E in cancer prevention and therapy: therapeutic potentials and mechanisms of action. *Front Nutr.* 2024 Jan 11;10:1281879. DOI:10.3389/fnut.2023.1281879

35. Traber MG. Vitamin E: necessary nutrient for neural development and cognitive function. *Proc Nutr Soc.* 2021 Aug;80(3):319-326. DOI:10.1017/S0029665121000914

36. Turdieva ST, Nasirova GR. Oral Microbiota in Children with Acute Tonsillitis. *Biomed Biotechnol Res J.* 2021 Jul-Sep;5(3):272-275 DOI:10.4103/bbrj.bbrj_84_21

37. Turdieva ST. Endoscopic changes in the gastrointestinal tract in children with helicobacteriosis. *Biomed Biotechnol Res J.* 2022;6:448-53. DOI:10.4103/bbrj.bbrj_2_22

38. Xiong Z, Liu L, Jian Z, Ma Y, Li H, Jin X, Liao B, Wang K. Vitamin E and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Nutrients.* 2023 Jul 25;15(15):3301. DOI:10.3390/nu15153301

39. Yuki K, Koutsogiannaki S. Pattern recognition recep-

tors as therapeutic targets for bacterial, viral and fungal sepsis. *Int Immunopharmacol.* 2021 Sep;98:107909. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107909

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АКТИВНОСТЬЮ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ МЛАДЕНЦЕВ И ТОКОФЕРОЛОМ В КРОВИ

Турабидинова Г.А., Турдиева Ш.Т.

Резюме. Статья посвящена изучению влияния токоферола на иммунитет детей с воспалительными заболеваниями. Механизмы действия токоферола на иммунную систему при воспалительных процессах различного генеза изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. В ходе анализа литературных данных установлено, что дефицит токоферола нарушает нормальные функции иммунной системы у животных и человека, особенно у детей. Токоферол непосредственно влияет на целостность мембран Т-клеток, участвует в их функции, а также в передаче сигналов и делении клеток, тем самым косвенно влияя на синтез других иммунных клеток, в том числе по каскадному механизму. Вывод. При проведении анализа современных научных источников, опубликованных за последние 10 лет, включающих экспериментальные и клинические исследования, получены убедительные доказательства иммунорегуляторной роли токоферола. Но в то же время связь между состоянием дефицита токоферола и иммунной системой детей с заболеваниями органов дыхания остается открытой.

Ключевые слова: младенцы, токоферол, иммунная система, иммунная функция, воспаление, инфекция.