



## **СУТ БЕЗЛАРИНИНГ ИММУНОЛОГИК ФУНКЦИЯЛАРИ** **СУТ БЕЗИ СЕКРЕТОР МАҲСУЛОТЛАРИНИНГ** **ҲУЖАЙРАЛАРИ**

**Хасанов Бахтиёр Буртханович**

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт  
институтини, Ўзбекистон, Бухоро ш.

**Аннотация.** Ушбу мақола турли хил сутэмизувчилар турларида онадан чақалокқа иммунологик функцияларни ўтказишда сут оғиз сути ва етук сутдаги ҳужайраларининг турга хос хусусиятлари ва эмизикли авлод учун аҳамиятини очиб берадиган адабиёт шарҳи келтирилган.

### *Соғлом сут безлари секретларида лейкоцитларнинг тарқалиши*

Сут саноати тарихан SCC ни мастит кўрсаткичи сифатида қўллаган бўлса-да, 1960-йиллардан бошлаб иммунологлар сут ҳужайраларига эътиборни сотувчанлик ўлчови сифатида эмас, балки бу ҳужайраларнинг функцияси биринчи навбатда сут безларининг иммунитетини ҳимоя қилиш билан боғлиқ эмаслигига қаратишган, аммо лекин, тадқиқотлар сут беzi эмизикли янги туғилган организмнинг ичакларини ҳимоя қилиш учун мўлжалланганлигини кўрсатдилар [8, 77, 80, 98]. Сут нейтрофиллари сут ишлаб чиқарувчиларни ташвишга солаётган бўлса-да, 10% дан 20% гача лимфоцитларнинг мавжудлиги эса иммунологлар учун ташвиш уйғотади [2-6, 17, 54-63, 104, 109].

Сут лейкоцитлари ҳақидаги маълумотларнинг кўпчилиги сут саноати билан боғлиқлиги сабабли қорамоллардан олинади. Сут ҳужайралари фақат лактация даврида ўрганиладиган одамлар ва лаборатория кемирувчилардан фарқли ўлароқ, сигирлар ва қўйлардан бутун репродуктив цикл давомида, шу жумладан МГ инволюцияси ҳақида маълумотлар мавжуд. Параллел маълумотлар йирик чорва ҳайвонларида репродуктив цикл давомида иммуноглобулинлар (ва бошқа оқсиллар) учун ҳам мавжуд. Умуман олганда, инволюцияланган ёки “қуритилган” МГ жуда камайган ёки кичиклашган бўлади ва секретлари ҳам жуда концентрацияланади. Қорамолларда инфекцияланмаган безлардаги SCC одатда лактация давридаги секретларда  $2 \times 10^6$  дан  $5 \times 10^6$  / мл гача ҳужайраларни ташкил қилади, аммо сут безининг юқумли статусга ўтганидан кейин катта фарқ қилади, бунда SCC даражаси  $10^7$  / мл дан юқори бўлиши мумкин [52, 105]. Аммо айрим адабиётлар шуни кўрсатадики қорамолларда SCC “қуритиш” пайтида (лактациянинг назорат остида тўхташи)  $5 \times 10^5$  дан туғилишдан 3 ҳафта олдин  $10^7$  дан юқори чўккигача кўтарилади. Суялтиришга боғлиқ бўлган кескин пасайиш без секрецияси фаоллашганда бошланади ва етказиб бериш вақтида ҳужайра даражаси  $7 \times 10^4$  га тушади. Бироқ, етказиб беришда SCC ҳали ҳам  $10^6$  / мл дан ошиши одатий ҳолдир ва кейин соғлом безларда лактациянинг биринчи кунларида кескин камаяди [52, 75]. Оқ қон ҳужайраларининг барча кенг тоифалари тенг даражада таъсир қилса-да, асосий ўзгаришлар лимфоцитларда кузатилади.

SCC даражаси лактация даврида ва айниқса оғиз сутидан етук сутга ўтиш даврида пасайишда давом этмоқда. Одамларда етук сутдаги даражалар оғиз сутига қараганда икки

логарифмга паст [46]. Бу ўзгариш қонда акс етмайди, бу ерда лейкоцитлар даражаси нисбатан доимий бўлиб қолади [72, 118]. Шу билан бирга, стресс нейтрофилияси кортизол концентрациясининг перинатал ўсиши билан боғлиқ ҳолда аниқланган, бу айланма нейтрофилларда CD62L ифодасининг вақтинчалик пасайиши билан боғлиқ [69]. SCC ҳам ҳар куни ўзгариб туради, айниқса без яллиғланганда [77].

Кемирувчилар, одамлар ва қорамоллардаги кўпгина тадқиқотларда соғлом безлардан оғиз сутида топилган SCC нинг 40% дан 50% гача моноситлар / макрофаглар. Инсон оғиз сути ва қуритилган MG секретларида моноклеар хужайраларнинг учдан икки қисмигача моноцитлар бўлиши мумкин, баъзи ҳолларда юқори даражаларда [22, 47, 96, 118]. Бу хужайралар “экспорт” ёки “уй мудофааси” учун мўлжалланганми? Чўчка оғиз сутида ҳам нейтрофилларнинг жуда юқори даражалари қайд этилган, гарчи уларнинг концентрацияси лактация даврида бошқа турларнинг етук сутида кузатилган даражагача пасаяди.

**1 Жадвал**

**Сут безларининг секретларида лейкоцитларнинг тақсимланиши**

Параметрлар	Турлар			
	Одамлар	Қорамол	Чўчка	Қаламушлар
Жами хужайралар / мл				
Оғиз сути	$10^6 - 10^7$	$5 \times 10^5$	$10^6 - 10^7$	-
Етук сут	$10^4 - 10^5$	$<4,5 \times 10^5$	$1-5 \times 10^6$	-
Моноцит./макрофаг. (%)				
Оғиз сути	47-66	21-46	1-11	-
Етук сут	44	25-45	2-22	-
Нейтрофиллар (%)				
Оғиз сути	21-60	37-40	45-92	-
Етук сут	16	5-40	14-33	-
Лимфоцитлар (%)				
Оғиз сути	5-11	17-23	10-26	-
Етук сут	2	$<20$ ; 6-50	0,5-13	-
Лимфоцитлар субпопул-си (умумий лимфоцитлар %)				
В-хужайралар (жами)	7-35	3,5	10-30	55
Т-хужайралар (жами)	50-88	88	70-90	45
CD4	43	21	25-33	35
CD8	48	51	45-57	34
NK	9	15	-	21
Эпител. хужайралари (%)				
Оғиз сути	$<1$	$<1$	0,4-20	-



Етук сут	10-90	<25	30-99	-
----------	-------	-----	-------	---

Лактация даврида нейтрофиллар улушининг пасайиши одамларда ҳам кузатилади. Шунини айтиб ўтиш керакки сквамоз хужайрали карсиномада оқ кон хужайраларининг аниқ фарқлари идентификация қилиш муаммосини келтириб чиқариши мумкинлигини билишлари керак. Қон учун ишлатиладиган Ficoll ва Percoll градиентлари сут хужайралари учун самарасиздир ва энг эрта тадқиқотлар фенотипик маркерлар ва хужайраларнинг оқим цитометрик таҳлили (flow cytometric analyses – FCM) дан фойдаланмасдан ўтказилди. Ушбу маркерлар билан ҳам, FCM ёрдамида аниқ қийматларни олиш қийин бўлиши мумкин, чунки нейтрофиллар деградацияси натижасида олдинга тарқаладиган силжиш ва макрофаг ёғини ўзлаштириш натижасида юзага келадиган ён тарқалиш туфайли хужайра турлари алоҳида популяцияларга ажралмайди.

**2 Жадвал**

**Репрезентатив турларнинг сут безлари секретидagi иммуноглобулинлар миқдори**

Турлар	Концентрация мг/мл			
	Имуноглоб-н	Оғиз сути	Етук сут	Қон зардоби
Одам	IgG (умумий)	0,85/0,21	0,04	12,4
	IgA	86,8/13,6	1,0	2,91
	IgM	2,64/0,92	0,1	1,17
Каламушлар	IgG (умумий)	2,6	1,06	24,6
	IgG2a	0,67	0,8	6,91
	IgG2b	-	0,26	0,89
	IgA	1,15	1,02	0,18
	IgM	-	<0,002	0,95
Қуён	IgG	1,5	0,1	5→10
	IgA	~30,0	~5,0	0,01
	IgM	0,01	из	0,01
Ит	IgG (умумий)	12,1	0,15	15,6
	IgA	3,6	1,75	0,94
	IgM	0,6	0,13	1,6
Чўчка	IgG (умумий)	61,8	1,6	24,0
	IgA	11,3	4,1	2,0
	IgM	3,8	1,5	2,5
Қорамол	IgG1	46,4	0,58	11,2
	IgG2	2,87	0,05	9,2
	IgG3	-	-	-
	IgA	5,36	0,10	0,37
	IgM	6,77	0,09	3,1
Қўй	Ig1	94→162	1,0	18,1
	Ig2	2,0	0,1	7,9
	IgA	3,5	0,2	0,2



	IgM	1,3→21,2	0,2	3,6
От	Ig1/Ig2 (Iga)	82	0,2	3,4
	Ig4/Ig5 (Igb)	183	0,3	19,6
	Ig6 (Igc)	0,3	-	0,2
	Ig3/Ig5 (IgT)	44	0,1	4,0
	IgA	9,0	0,7	0,4
Мушук	IgM	2,3	0,07	1,6
	IgG	2,3	-	14,7
	IgA	26,5	-	2,2
	IgM	0,64	-	5,3

Ушбу таъсирлар қон лейкоцитлари учун кузатилган классик нақшни бузади [108]. Масалан, сут ва оғиз сутидаги фаготситар хужайралар одатда вакуолланади ва ёғ глобуллари, казеин ва соматик хужайра қолдиқларини ютади, бу уларнинг *in vitro* фагоцитар фаоллиги ва фаоллашув даражаси одатда бир хил ҳайвондан бир вақтнинг ўзида олинган қон фаготситларига қараганда паст эканлигини тушунтириши мумкин, чунки ёғ глобуллари, казеин ва оғиз сути фагоцитозни пасайтиради [29, 31, 35, 78, 81, 84, 106, 94]. Бу тушунтириш, шунингдек, қондан энг яқинда олинган нейтрофиллар энг фаол эканлиги ҳақидаги кузатувга мос келади [9, 81].

SCC (somatic cell count - SCC) фақат лейкоцитлардан иборат эмаслиги аниқлаган. Маълумки, эпителий хужайралари безнинг лўменине, айниқса инволютсия пайтида ажралиб чиқади ва "оғиз бўшлиғи органлари" деб аталадиган ёғли макрофаглар мавжуд [81]. Эпителия хужайралари соғлом безлардаги этук сутда SCC нинг 30% дан 90% гача бўлиши мумкин [21, 68, 70, 73]. Эпителия хужайралари мембраналарида тасодифий иммуноглобулин ва SC мавжудлиги билан аниқланиши мумкин ва баъзилари CD11a / CD18 ни ифодалашлари ҳақида хабар беришган []. Лактация охирида эпителия хужайраларининг сутга чиқиши CD8 (+) хужайралари томонидан қўзғатилган апоптотик ҳодисани акс эттириши мумкин [105]. Эпителия ёки "кўпикли" макрофаглар каби хужайраларни аниқлаш тарихан баҳсли бўлиб келган [74]. Қўй ва қорамолларга келсак, бу масала макрофаглар фойдасига ҳал қилинган кўринадди [81, 84].

Кўпгина сут хужайралари иммуноглобулинлар билан боғлиқ, шу жумладан Т-хужайралари, В-хужайраларини аниқлаш учун анти-иммуноглобулин реагентларидан фойдаланиш ишончсиздир [9, 24, 27, 88,]. Эҳтимол, сут хужайраларида кўпчилик сирт иммуноглобулин ифодаси барча турларда нейтрофиллар ва моноцитларни қоплаб турган Fc ретсепторлари билан боғлиқ иммуноглобулинни акс эттиради. Аслида, қўй нейтрофилларининг IgG2 маститнинг қўзғатувчиси бўлган *Staphylococcus aureus* фагоцитозини учун зарур эканлиги кўрсатилган (Watson, 1976) [113].

#### **Сут бези секретларининг лимфоцитлари**

Сутдаги лимфоцитлар периферик қондан эмас, чунки у эрда Т хужайралари кўпроқ учрайди ва  $\alpha/\beta$  хужайралари орасидаги CD4:CD8 нисбати пастроқ [7, 27, 28, 68, 106, 114, 117]. Шу билан бирга, қондан хужайралар MG га кириб, алвеоляр эпителийдан ўтиб, сутга киради. Розет техникаси, антииммуноглобулин реагентлари ва лектин яқинлигига асосланган олдинги тадқиқотлар В-хужайралари даражасини ошириб юборган ва Т-хужайралари даражасини кам баҳолаган бўлиши мумкин [22, 25, 98].



Сут лимфоцитларининг ўзига хос хусусияти табиий қотил (NK) хужайраларининг юқори нисбатида ҳам намоён бўлади [27]. Одамларда  $\gamma/\delta$  хужайраларининг  $\alpha/\beta$  хужайраларига нисбати қондагидан икки баравар кўп [11, 34].  $\gamma/\delta$  хужайраларининг юқори улуши ажабланарли эмас, чунки ёш қавш қайтарувчи ҳайвонлар ва чўчқаларда айланиб юрувчи Т-хужайраларининг 50% гачаси Т хужайра рецепторларини олиб юриши ва уларнинг шиллиқ қават ва секретсия тўқималарида кўпроқ жойлашиши характерлидир. Шунинг учун барча сутэмизувчилар, кенг ўрганилган [72]. Хабар қилинган рақамлар фарқ қилиши мумкин, чунки баъзи  $\gamma/\delta$ -га хос mAb моноклонал антитаналар фақат ноковалент шакллари танийди [12].

Сигир сутидаги CD45R(+) ва CD8(+) хужайраларининг даражаси ҳам қондагидан беш баравар юқори, улар бир хил (intraepithelial lymphocytes - IELs). IELs ёки ичакдан олинган IELs эканлигини кўрсатади [7, 94]. Матбуотдаги маълумотлар бўйича,  $\gamma/\delta$  хужайраларининг юқори частотаси, CD4:CD8 паст нисбати ва HML-1 нинг инсон сути Т хужайраларида 12 баравар юқори ифодаланиши туфайли бу хужайралар “шиллиқ қават фенотипига” эга эканлигини таклиф қилдилар, “ичак IEL ларига” ўхшаш. Бундан ташқари, инсоннинг колострал Т-хужайралари кўп ичак IELларига хос бўлганидек, ковалент бўлмаган  $\gamma/\delta$  занжирларини афзал кўради ва “хотира хужайралари фенотипини” (CD45R, LFA-1 ва UCHL1) намоёиш этади ва юқори даражада IFN $\gamma$  ни ажратиш қобилиятига эга [28, 117].

Масалан, сут Т хужайралари *Escherichia coli* соли нинг K1 капсуляр антигенига жавоб беради бу жавоб MG эмас, балки ичакдан олинган хужайралар учун кутилади (Parmely ва бошқ. 1976) [87]. Қон ва сут лимфоцитлари ўртасидаги баъзи фарқлар микро муҳит бўлиши мумкин. Текширишлар бўйича колострал моноклеар хужайраларнинг заиф митоген реакциясини макрофагларни олиб ташлаш орқали яхшилаш мумкинлигини ва оғиз сути супрессив бўлиб кўринса-да, етук сут эмаслигини хабар қилди [21]. Бошқалар, шунингдек, сут лимфоцитлари митогенларга камроқ жавоб беришини хабар қилишди ва оғиз сути периферик қон лимфоцитларининг митоген жавобини пасайтириши мумкин сигир сутидаги CD4 (+) хужайраларининг ёмон муносабати фаоллашув фенотипига (ACT2) эга бўлган CD8 (+) популяцияси томонидан бостирилиши билан боғлиқлигини таклиф қилди [25, 66, 78, 79, 85, 108].

Лимфоцитларнинг MG га иммиграцияси гормонал назорат остида бўлиб кўринади, бу эса ўз навбатида хоминг рецепторлари МАДСАМ-1 ифодасини назорат қилиши мумкин. MG эндотелиал хужайраларида МАДСАМ-1 хомилаторликнинг охирида хужайралар траффиги энг юқори бўлганида энг юқори ифодага этади [104]. Чўчқаларда MGдаги лимфоцитлар даражаси пролактин рецепторлари зичлигига параллел равишда ортади.

### **Лактация ва яллиғланиш даврида сут лейкоцитларининг келиб чиқиши ва ўзгариши**

Хужайра сони, асосан, макрофаглар туғилишдан 3 ҳафта олдин ( $>10^7$ ) сигирларда энг юқори бўлади, лекин туғилиш пайтида 20 баравар камаяди [46, 82]. Қорамол ва чўчқаларда туғилишдан бир ҳафта олдин В-хужайраларининг улуши ортади ва Т-хужайралари даражасига тенг бўлиши мумкин (Hurley ва бошқ., 1990; Chabaudie ва бошқ., 1993) [20, 47]. Юқорида айтиб ўтилганидек, CD8 (+) хужайралари соғлом безларда лактация даврида Т-хужайра популяциясида устунлик қилади, бу имтиёзли траффикни акс эттириши мумкин [99].



Бирок, баъзи тадқиқотчилар CD4 (+) хужайралари бола туғилгандан кейин ёки лактация даврида босқичма-босқич ўсиб боришини хабар қилишади, ammo бу бошқаларнинг иши билан тасдиқланмаган [7, 44, 94, 105, 106]. Кейинчалик таърифланганидек, бундай натижалар MG нинг субклиник инфекцияси натижаси бўлиши мумкин деб тан олинмаган. Лимфоцитлардан фарқли ўларок, туғилиш яқинида MG бу кўрсаткичлар тушади, қондаги нейтрофиллар қондаги даражаси энг юқори бўлганлиги сабабли бундай ўзгаришлар кузатилмайди [39, 104]. Бу MG га ўтиш учун зарур бўлган адгезив рецепторларининг ифодаланишининг бузилишидан келиб чиқиши мумкин [69].

MG нинг туғма ва эҳтимол адаптив иммун тизими алоҳида қийинчиликка дуч келади, чунки без ва унинг таркиби стерил бўлиб қолиши керак. Экзокрин без бўлиб, у патогенларни истисно қиладиган ҳимоя шиллиқ қавати ва нормал флорага эга эмас. Шундай қилиб, у *S. aureus*. ҳамма ерда учрайдиган шартли патогенлар томонидан босиб олиниши хавфи остида. Шунинг учун MGда яллиғланишни назорат қилиш бўйича аниқланган далиллар кўпчилик томонидан шиллиқ қаватнинг иммунитет тизимининг бир қисми деб ҳисобланган ва бошқа экзокрин безлар учун ҳам қўлланилиши мумкинлиги таъкидланган. Сут саноат учун иқтисодий аҳамиятга эга бўлганлиги сабабли, MG биологиясида энг кўп ўрганилган ҳодисалардан бири сигир MG нинг яллиғланиши/инфекциясидир. MG яллиғланиши (яъни, мастит) ҳақида маълумотлар (1) ҳақиқий инфекциялар ва (2) эндотоксин, устица гликогени, иссиқлик билан ўлдирилган бактериялар ёки туберкулин оксиди ва жонли патогенлар инфузияси билан симулятсия қилинган яллиғланиш пайтида олинган [49, 81, 101, 102]. Ушбу процедуралар инфузиядан кейин ~ 24-30 соат ичида SCCнинг тез ўсишига ва лейкоцитлар дифференциаллигининг кескин ўзгаришига олиб келади. Хусусан, 90% бу ўсиш нейтрофиллар натижасида юзага келади [70, 78, 84].

Қорамол MG табиий равишда билан касалланган бўлса, SCC 10 баробар кўпайиши мумкин (соғлом без учун 50 000 / мл нормалдир). 750 000/мл дан ортик SCCлар Европа Иттифоқи ва АҚШ сут стандартларига жавоб бермайди. Ўртача SCC даражаси 250,000 / мл Америка сут подаларида субклиник маститни кўрсатади.

Таъкидланганидек, экспериментал яллиғланиш кўпинча маститни ўрганиш учун ишлатилади. Бир тажрибада, 10 мкг *E. coli* липополисахаридининг инфузиясидан кейинги 7 соат ичида SCC нинг 10 баравардан кўпроқ ўсишига олиб келди [102]. Яллиғланиш пайтида безга кирадиган нейтрофиллар қондан келиб чиқади [83, 99]. Дастлаб фаол бўлса-да, уларнинг фаолияти сутда казеин ва ёғ глобулинлари билан боғлиқ бўлган ингибирлангани туфайли камаяди ва улар охир-оқибат апоптоз билан ўлиши мумкин [83, 84, 110]. Нейтрофилларнинг MG даги яллиғланиш/инфекцияга жавоб бермаслиги вазиятни ёмонлаштиради, чунки MG олдиндан юқтирилган қорамолларда ёмон хемотаксис *E. coli* маститининг юқори частотаси билан боғлиқ [67]. Ушбу лейкоцитоз IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6 ва IL-8 нинг кўпайиши билан бирга келади [101].

Ушбу цитокинлар одатда макрофаглардан келиб чиқадиган эндоген пирогенлар ва химокинлардир. Уларнинг чиқарилиши рецепторлари орқали макрофагларни тўғридан-тўғри стимулятсия қилиш ва / ёки яллиғланишли CD4 Th1 хужайралари оқими орқали билвосита стимулятсия туфайли бўлиши мумкин [107]. Ушбу воситачилар “сутни ушлаб туриш” га мажбур бўлган аёлларда ҳам, қорамолларда ҳам кузатилган реакцияларнинг яллиғланиш табиати учун жавобгар бўлиб кўринади [95]. C5a нинг кўпайиши IL-8 кўпайишидан олдин бўлганлиги сабабли,

муқобил комплемент йўлининг фаоллиги яллиғланган MG нинг нейтрофил инфилтрациясида ҳам муҳим рол ўйнаши мумкин [100].

Мастит, шунингдек, қон-сут тўсиғининг бузилиши билан боғлиқ, бу сутда албумин ва IgG2 каби зардоб оқсилларининг сезиларли даражада ошиши билан тасдиқланади [18, 38]. Бу ўзгаришлар, шунингдек, безнинг шишиши, сут секреция хужайраларининг рад этилиши ва соғлом безларга қараганда камроқ секреция билан боғлиқ [83]. Шундай қилиб, SCC ва эпителия хужайраларининг шикастланиши ўртасида ижобий корреляция мавжуд [91]. Умуман олганда, мастит бактериал маҳсулотлар томонидан макрофагларни рағбатлантириш ва яллиғланиш CD4 Т хужайраларини иммигрантсия қилиш орқали цитокинларни рағбатлантириш натижасида юзага келадиган ҳар қандай жойда яллиғланиш реакцияларига мос келади. Сут саноати бу ўзгаришларни сут ишлаб чиқаришнинг камайиши, сут сифатига таъсири (масалан, пишлоқ ишлаб чиқаришга яроқлилигининг пасайиши) ва хавфсизлик қоидаларига таъсири туфайли сут сотишнинг мумкин бўлган бекор қилиниши нуқтаи назаридан қараса-да, бу ўзгаришларнинг иммунобиологик аҳамияти шундаки, бу ўзгаришлар безларнинг соғлиғини тиклаш ва патогенларнинг эмизикли янги туғилган чақалоққа ўтказилишини камайтиришга уринишдир.

### 3 Жадвал

#### Репрезентатив турларнинг сут безлари секретидagi иммуноглобулинлар миқдори

Турлар	Концентрация мг/мл			
	Имуноглоб-н	Оғиз сути	Етук сут	Қон зардоби
Одам	IgG (умумий)	0,85/0,21	0,04	12,4
	IgA	86,8/13,6	1,0	2,91
	IgM	2,64/0,92	0,1	1,17
Қаламушлар	IgG (умумий)	2,6	1,06	24,6
	IgG2a	0,67	0,8	6,91
	IgG2b	-	0,26	0,89
	IgA	1,15	1,02	0,18
Қуён	IgG	1,5	0,1	5→10
	IgA	~30,0	~5,0	0,01
	IgM	0,01	из	0,01
Ит	IgG (умумий)	12,1	0,15	15,6
	IgA	3,6	1,75	0,94
	IgM	0,6	0,13	1,6
Чўчка	IgG (умумий)	61,8	1,6	24,0
	IgA	11,3	4,1	2,0
	IgM	3,8	1,5	2,5
Қорамол	IgG1	46,4	0,58	11,2
	IgG2	2,87	0,05	9,2
	IgG3	-	-	-
	IgA	5,36	0,10	0,37

	IgM	6,77	0,09	3,1
Кўй	Ig1	94→162	1,0	18,1
	Ig2	2,0	0,1	7,9
	IgA	3,5	0,2	0,2
От	IgM	1,3→21,2	0,2	3,6
	Ig1/Ig2 (Iga)	82	0,2	3,4
	Ig4/Ig5 (Igb)	183	0,3	19,6
	Ig6 (Igc)	0,3	-	0,2
	Ig3/Ig5 (IgT)	44	0,1	4,0
	IgA	9,0	0,7	0,4
Мушук	IgM	2,3	0,07	1,6
	IgG	2,3	-	14,7
	IgA	26,5	-	2,2
	IgM	0,64	-	5,3

MG яллиғланишини тавсифловчи нейтрофиллардан фаркли ўларок, моноцит-макрофаглар доимий хужайра туридир. Баъзилар маълум бир сут моноцит эпителилари қон моноцитларида ёки ўпка алвеоляр ёки перитонеал макрофагларда топилмаслигини хабар қилишди [13].

Иммуноглобулин ўз ичига олган сут макрофагларининг пайдо бўлиши, эҳтимол бу хужайраларнинг тозаловчи ролини акс эттиради, чунки бундай макрофагларда топилган иммуноглобулин изотипи секретциядаги иммуноглобулин изотипининг частотаси билан бевосита боғлиқдир (яъни IgA да). чорва молларида одамлар ва IgG1) [88].

MG да Т ва В-лимфоцитларининг келиб чиқиши ҳар хил бўлиши ва турлар орасида фарк қилиши мумкин. Чўчка, одам ва каламуш сути Т-хужайралари ичак IELларини эслатувчи фенотипни кўрсатади ва ичак келиб чиқиши таклиф қилинган [7, 34, 68, 86, 106]. Уларнинг “хотира” ёки “шиллик қават” фенотипига асосланиб (олдинги муҳокамага қаранг), улар периферик қонданлиги билинмади. Қорамол ва қўйларда MG лимфоцитларининг ичакдан келиб чиқиши даргумон, чунки сут лимфа тугунидаги хужайралар MG га қайтади, илеомезентерик лимфа тугунлари эса йўқ [43, 45]. Сигир сути лимфоцитларининг L-селектин фенотипи ичак лимфоцитларига эмас, балки периферик қон лимфоцитларга ўхшайди [14]. Сут ва МГдаги Б хужайраларининг келиб чиқиши кейинроқ муҳокама қилинади.

#### **Сут беши маҳсулотларининг цитокинлари ва бошқа иммунорегуляторлари**

Сут безлари секретларида топилган оқсилларнинг катта ассортименти ва 43 дан ортиқ турли хил ферментлар орасида турли хил иммуномодулятор моддалар ҳам мавжуд. Буларга цитокинлар, кимёкинлар ва ўсиш омиллари киради. Рўйхат мунтазам равишда янгиланади, чунки сут маҳсулотларида бу омиллар сонининг тобора ортиб бораётганидан ва уларни аниқлаш учун янги иммуноанализлар ишлаб чиқиши билан боғлиқдир. Она сутидаги цитокинлар ҳақида кўпроқ маълумот олиш учун кўпчилик шархлар мавжуд [32].

Кўкрак биологиясида иммуномодуляторлар икки гуруҳга бўлинади: (1) безнинг яллиғланиш реакциясини акс эттирадиганлар ва (2) соғлом безнинг маҳсулоти бўлганлар ва шунинг учун уларнинг бир қисми бўлиши мумкин. онадан авлодга пассив иммунитет. Оддий сут ва оғиз сути ин витро турли хил хужайра турларининг ўсишини рағбатлантириши кўрсатилган *in vitro*, бу эпителий ўсиш омили (epithelial growth factor - EFG) ва колонияни стимулловчи оми





(colony stimulating factor - CSF) mavjudligidan kelib chiqishi mumkin (103.4-jadval). EFG odamlar, qoramollar va chўqalarнинг sut sekretsiyasida uchraydi [51, 92, 117]. Chўqa oғiz sutida 1500 ng/ml EFG, sigir sutida esa 18-320 ng/ml mavjud. EFG kemiruvchilar ham uchraydi [48, 90, 118, 121]. Oғiz orqali yuboriladigan ekzogen EFG ichak ўsishini tezlashtiradi va chўqa bolasida oғiz orqali yuboriladigan EFG ochakning laktaza va saharaza fermentlarining faolligini sezilarli darajada oshiradi, shuningdek, transformatsiyani oshiruvchi ўsish omili TGF [10, 50, 76, 92]. Insulin-ga ўxshash ўsish omillari (Insulin-like growth factors - IGFs) sutda ham mavjud.

Chўqa va qoramol oғiz sutini 70-350 ng/ml ni ўz ichiga oladi, ammo odam oғiz sutini miqdori pastroq. IGFs taъsirining administratsiyasi (1 mg/1 kuni) ingichka ichak hoşiyali epiteliyasi chegarasidagi fermentlarini va oshqozon-ichak traktining ўsishini ragbatlantiradi [46, 71]. Sut ўsishi omillarining batafsil sharhları mavjud [26, 46].

Oғiz sutini va sut tarkibida turli xil boşqaruvchi sitokinlar ham mavjud (103.4-jadval). Odamlarda faol TGF $\beta$  konsentrasiyasini oғiz sutida va sutda mos ravishda 952 va 178 ng / ml ni tashkil qiladi. Kundalik 700 ml sut isteъmoli asoslaniб, bu shuni anglatadiki, -125 pg faol TGF $\beta$  har kuni bolaning oshqozon-ichak traktiga etib boradi, tugilgandan keyingi dastlabki kunlarda kuni taхminan 2,5 marra kўproq ichakka tuşadi. TGF $\beta$ 1 va TGF $\beta$ 2 sigir sutida ham mavjud va TGF $\beta$ 1 darajasi 248 ng/ml ga etishi mumkin [23, 36]. Chўqalarda TGF $\beta$ 1 darajasi 125-260 ng / ml ni tashkil qiladi, bolalashdan 12 soat ўtgach 73 ng / ml gacha tuşadi va 5 kundan keyin aniqlanmaydi [119]. TGF $\beta$  neonatal oshqozon-ichak traktida muхim bўlishi mumkin bўlgan kўplab harakatlarni amalga oshiradi. Birinchidan, TGF $\beta$  IgA ifodasi uchun ўtish omilidir, shuning uchun u yangi tugilgan chaqaloqdagi Peyer pilakchalari zonasini В хужайраларини IgM dan IgA ga ўtishni ragbatlantirishi mumkin. Ikkinchidan, TGF $\beta$  IL-10 bilan birgalikda ichakdagi surunkali yalliglanishni susaytirishi mumkin bўlgan Txl javoblari bostiradi. Kalamushlarda bunday rol uchun baъzi dalillar mavjud, unda TGF $\beta$ 2 asosiy izoformdir va TGF reseptorlari ichakda ifodalanaди [89, 122]. Qiziqi shundaki, IL-10 darajasi odamlarda laktatsiya davrining dastlabki 80 soatida ham juda yuqori [33]. Nihoyat, TGF $\beta$  ichakning epitelida rol ўйнаши mumkin, chunki u qattiq biirikma hosil bўlishiga olib keliши mumkin [119].

Yana bir muхim tartibga soluvchi sitokin IL-6 hisoblanadi. Sut IL-6 sut epiteliyasi хужайралари tomonidan ishlab chikariladi va IL-6 kontsentratsiyasi sutdagi monotsitlar soni bilan ijobiy bogliқdir [95]. Odam oғiz sutida IL-6 kontsentratsiyasi qondagidan 10-20 baravar yuqori, sutda esa undan ham yuqori bўlishi mumkin [95]. Qiyamatlar 0,8-300 pg / ml ni tashkil qiladi [111]. IL-6 miya ichidagi suyukligini kўzgatadi, В-хужайраларининг ўsishi va differentsiatsiyasida ishtirok etadi va uning ona sutidagi tarkibi zarfobiga qaraganda 10-100 baravar yuqori [42]. Saito sut В-хужайралари tomonidan IgA sekretsiyasini IL-6 ga bogliқligini kўrsatdi. Sut bezlari sekretsiyasida IL-6 darajasi soғlom bezda makrofaqlar ustunligining oddiy natijasini bўlib tuyulsa-da, IL-6 kuyi oқim taъsiriga ega bўlishi mumkin. Yangi tugilgan chaqaloqlar tarkibida IL-6 va uni sintezlab chikaradigan makrofaqlari bўlgan sutni isteъmol qiladilar. Shunday qilib, IL-6 yangi tugilgan chaqaloqlarning oshqozon-ichak traktidagi epiteliyasi va limfoid хужайраларини farqlashda rol ўйнаши mumkin. Yangi tugilgan chaqaloq tomonidan isteъmol qilinadigan monotsitlar/makrofaqlar tomonidan IL-6 sekretsiyasini ham



унинг ошқозондаги деградациясини қоплаш механизми бўлиши мумкин. Бироқ, мастит билан оғриган қорамолларнинг қонида ва сутида IL-6 даражаси ҳам кўтарилганлиги сабабли, унинг роли иммунитет тизимини тартибга солишдан кўра, биринчи навбатда безнинг ўзини ҳимоя қилиш билан боғлиқ. янги туғилган чақалоқлар [41, 102].

MG инфекцияси ва/ёки яллиғланиши оғиз сути ёки сутдаги цитокин профилининг соғлом безларникидан фарқ қилиши ва ҳар қандай жойда яллиғланиш реакциясига хос бўлиши кутилмоқда. Макрофаглар (яъни, IL-6, TGF $\alpha$ , IL-12, IL-8 ва IL-1) томонидан "ендоген пирогенлар" нинг транскрипсияси ва секретсияси кучайиши кутилмоқда. Шу муносабат билан, сигир MG кутилган тарзда жавоб беради, бу безнинг яллиғланиши (мастит) макрофагларнинг маҳаллий фаоллашувига олиб келади.

TGF $\alpha$ , IL-8 ва GM-CSF даражаларининг тез ўсиши LPS билан даволаш қилинган MG кўйларида ҳам кузатилди []. Бу нафақат безда, балки қон зардобидида ҳам IL-6 даражасининг ошиши ва IL-12 нинг кўпайиши билан боғлиқ [41, 107, 112]. Бу шуни кўрсатадики, маститнинг ўзига хос белгиси бўлган нейтрофиллар оқими MG даги макрофаглар/моноцитлар/дендритик хужайраларнинг фаоллашиши натижасида юзага келади. Агар потенциал колонизация қилувчи микроорганизмлар билан алоқада бўлган эпителий энгил яллиғланиш ҳолатида бўлса, яллиғланган безнинг цитокин профилини оддий безникидан "айириш" (1) соғлом безларда муҳим бўлган цитокинлар/хемокинлар/ўсиш омиллари ҳақида тушунча бериши керак. (2) янги туғилган чақалоқнинг ошқозон-ичак трактида соғлом безлар ҳолатида ишлаши мумкин ва (3) MG яллиғланиш реакциясининг белгисидир. Инфекцияланган MG нинг цитокин профили одатда яллиғланиш реакцияси ҳақида маълум бўлган нарсага мос келишига қарамасдан, соғлом безнинг цитокин профили оғиз сути ва сутнинг цитокин профилининг пассив иммунитетга қандай таъсир қилиши ҳақида муҳим маълумот бермайди. TGF $\beta$  ва IL-6 нинг мумкин бўлган роли неонатал шиллик қаватнинг реактсияси билан боғлиқ ҳолда муҳокама қилинган бўлса-да, бу табиатнинг ғоялари спекулятив бўлиб қолмоқда ва экспериментал далиллар йўқ. Бироқ, чақалоққа таъсир қилиши мумкин бўлган пассив узатилган омиллардан бири эрийдиган CD14 [30]. Сут ва оғиз сутида мавжуд бўлган эрийдиган CD14 молекулалари, LPS билан боғланишда иштирок этмайдиган ҳудудларида В-хужайраларининг ўсишини ва дифференциациясини келтириб чиқариши мумкин.

#### Адабиётлар

1. Актуальные проблемы грудного вскармливания / О. Б. Ладодо [и др.] // Медицинский оппонент. - 2020. - № 4 (12). - С. 18-23.
2. Зуфаров К. А., Тухтаев К. Р., Хасанов Б. Б. Количественные и ультраструктурные характеристики иммунокомпетентных клеток молочной железы в динамике беременности и лактации //Морфология. – 2003. – Т. 124. – №. 4. – С. 74-79.
3. Хасанов Б. Б. Влияние хронического токсического гепатита на процессы лактации //Морфология. – 2020. – Т. 157. – №. 2-3. – С. 226-226.
4. Хасанов Б. Б. Структурно-функциональные особенности молочной железы в динамике беременности и лактации на фоне токсического гепатита //Врачебное дело, Киев" Здоров'я",(7-8). – 2009. – Т. 94.



5. Хасанов Б. Б. Экстрагенитальная патология и функциональные особенности процесса лактации //Астана медициналық журналы. – 2022. – №. S1. – С. 155-160.
6. Хасанов Б. Б., Султанова Д. Б. Развитие и морфогенез иммунных органов потомства от матерей с экспериментальным аутоиммунным энтероколитом //Морфология. – 2020. – Т. 157. – №. 2-3. – С. 226-227.
7. Asai, K., Kai, K., Rikiishi, H., Sugawara, S., Maruyama, Y, Yamaguchi, T , Ohta, M., and Kumagai, K. (1998). Variation in CD4+T and CD8+ T lymphocyte subpopulations in bovine mammary gland secretions during lactating and non-lactating periods. *Vet. Immunol. Immunopath.* 65, 51-61.
8. Beer, A. E., Billingham, R. E., and Head, J. R. (1975). Natural trans-plantation of leukocytes during suckling. *Transplant. Proc.* 7, 399.
9. Berning, L. M.j Paape, M. J., and Peters, R. R. (1991). Altercations in phagocytosis and the binding of immunoglobulin to bovine neutrophils after chemotaxis. *Comp. Haematol. Inti.* 7, 129-134.
10. Berseth, C. L. (1987). Enhancement of intestinal growth in neonatal rats by epidermal growth factor in milk. *Amer. J. Physiol.* 253, G662-G665.
11. Bertotto, A., Castellucci, G., Fabietti, G., Scalise, F., and Vaccaro, R. (1990). Lymphocytes bearing the T-cell receptor  $\gamma/\delta$  in human breast milk. *Arch. Dis. Child* 65, 1274.
12. Bertotto, A., Gerli, R., Castellucci, G., Scalise and, F., and Vaccaro, R. (1991). Human milk lymphocytes bearing the  $\gamma/\delta$  T- cell receptor are mostly TCS1-positive cells. *Immunology* 74, 360-361.
13. Biondi, A., Rossing, T. H., Bennett, J., and Todd, R. F. (1984). Surface membrane heterogeneity among human mononuclear phagocytes. *J. Immunol.* 132, 1237-1243.
14. Bosworth, B. T, Dowbenko, D., Shuster, D. E., and Harp, J. A. (1993).
15. Bovine L-selectin: A peripheral lymphocyte homing receptor. *Vet. Immunol. Immunopath.* 37, 201-215.
16. Bovine milk lymphocytes display the phenotype of memory T- cells and are predominately CD8(+). *Cell. Immunol.* 156, 245-253.
17. Burtkhanovich K. B. Extragenital Pathology and Immunocompetent Cells Relations of Lactating Breast Gland and Offspring Jejunum //American Journal of Internal Medicine. – 2022. – Т. 10. – №. 2. – С. 28-33.
18. Butler, J. E., Kiddy, C. A., Pierce, C. S., and Rock, C. A. (1972a). Quantitative changes associated with calving in the levels of bovine immunoglobulins in selected body fluids. I. Changes in the levels of IgA, IgG1 and total protein. *Can. J. Comp. Med.* 36, 234-242.
19. *Cell Biol.* 69, 387-393.
20. Chabaudie, N., Le Jan, C., Olivier, M., and Salmon, H. (1993). Lymphocyte subsets in the mammary gland of sows. *Res. Vet. Sci.* 55, 351-355.
21. Collins, R. A. and Oldham, G. (1986). Proliferative responses and IL-2 production by mononuclear cells from bovine mammary secretions, and the effect of mammary secretions on peripheral blood lymphocytes. *Immunology* 58, 647-651.
22. Concha, C., Hu, S., and Holmberg, O. (1996). The proliferative response of cow stripping milk and blood lymphocytes to pokeweed mitogen and ginseng in vitro. *Vet. Res.* 27, 107-115.



23. Cox, D. A. and Burke, R. R. (1991). Isolation and characterization of milk growth factor, a transforming-growth-factor-p2-related polypeptide, from bovine milk. *Eur. J. Biochem.* 197, 353-358.
24. Crago, S. S., Prince, S. J., Pretlow, T. G., McGhee, J. R., and Mestecky, J. (1979). Human colostrum cells. I. Separation and characterization. *Clin. Exp. Immunol.* 38, 585-597.
25. Diaz-Jouanen, E. P. and Williams, R. C. (1974). T and B lymphocytes in human colostrum. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 3, 248-255.
26. Donovan, S. M. and Odle, J. (1994). Growth factors in milk as mediators of infant development. *Annu. Rev. Nutr.* 14, 147-167.
27. Duhamel, G. E., Bernoco, D., Davis, W. C., and Osburn, B. I. (1987). Distribution of T- and B-lymphocytes in mammary dry secretions, colostrum and blood of adult dairy cattle. *Vet. Immunol. Immunopath.* 14, 101-122.
28. Eglinton, B. A., Robertson, D. M., and Cummins, A. G. (1994). Phenotype of T cells, their soluble receptor levels and cytokine profile of human breast milk. *Immunol. Cell Biol.* 72, 306-316.
29. Evans, P. A., Newby, T. J., Stokes, C. R., and Bourne, F. J. (1982). A study of cells in the mammary secretions of sows. *Vet. Immunol. Immunopath.* 3, 515-527.
30. Filipp, D., Alizadeh-Khiave, K., Richardson, C., Palma, A., Paredes, N., Takeuchi, O., Skira, S., and Julius, M. (2001). Soluble CD 14 enriched in colostrum and milk induces B-cell growth and differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 603-608.
31. France, G. L., Marmer, D. J., and Steele, R. W. (1980). Breast-feeding and Salmonella infection. *Amer. J. Dis. Child.* 134, 147-152.
32. Garofalo, R. P. and Goldman, A. S. (1998). Cytokines, chemokines and colony-stimulating factors in human milk: The 1997 Update. *Biol. Neonate* 74, 134-142.
33. Garofalo, R., Chheda, S., Mei, E., Palkovetz, K. H., Rudloff, H. E., Schmalsieg, F. C., Rassin, D. K., and Goldman, A. S. (1995). Interleukin-10 in human milk. *Ped. Res.* 37, 444-449.
34. Gibson, C. E., Eglinton, B. A., Penttila, I. A., and Cummins, A. G. (1991). Phenotype and activation of milk-derived and peripheral blood lymphocytes from normal and coeliac subjects. *Immunol. Cell Biol.* 69, 387-393.
35. Gilbert, R. O., Grohn, Y. T., Miller, P. M., and Hoffman, D. J. (1993). Effect of parity on periparturient neutrophil function in dairy cows. *Vet. Immunol. Immunopath.* 36, 75-82.
36. Ginjala, V. and Pakkanen, R. (1998). Determination of transforming growth factor beta 1 (TGF $\beta$ 1) and insulin-like growth factor (IGF-1) in bovine colostrum samples. *J. Immunoassay* 19, 195-207.
37. Grueters, A., Alm, J., Lakshmann, J., and Fisher, D. A. (1985). Epidermal growth factor in mouse milk during early lactation: Lack of dependency on submandibular glands. *Pediatr. Res.* 8, 853-856.
38. Guidry, A. J., Paape, M. J., and Pearson, R. E. (1980b). Effect of udder inflammation on milk immunoglobulins and phagocytosis. *Am. J. Vet. Res.* 41, 751-753.
39. Guidry, A. J., Paape, M. J., and Pearson, R. E. (1976). Effects of parturition and lactation on blood and milk cell concentrations, corticosteroids and neutrophil phagocytosis in the cow. *Am. J. Vet. Res.* 37, 1195-1200.



40. Guyer, R. L., Koshland, M. E., and Knopf, P. M. (1976). Immunoglobulin binding by mouse intestinal epithelial cell receptors. *J. Immunol.* 117, 587-593.
41. Hagiwara, K., Kataoka, S., Yamanaka, H., Kirisawa, R., and Iwai, H. (2000). Detection of cytokines in bovine colostrum. *Vet. Immunol. Immunopath.* 76, 183-190.
42. Hara, T., Irie, K., Saito, S., Ichijo, M., Yamada, M., Yanai, N., and Miyazaki, S. (1995). Identification of macrophage colony-stimulating factor in human milk and mammary epithelial cells. *Ped. Res.* 37, 437-443.
43. Harp, J. A. and Moon, H. W. (1988). Lymphocyte localization in lymph nodes of swine: Changes induced by lactation. *Vet. Immunol. Immunopath.* 18, 219-227.
44. Harp, J. A., Kehrl, Jr., M. E., Hurley, D. J., Wilson, R. A., and Boone, T. C. (1991). Numbers and percent of T-lymphocytes in bovine peripheral blood during the periparturient period. *Vet. Immunol. Immunopath.* 28, 29-35.
45. Harp, J. A., Runnels, P. L., and Pesch, B. A. (1988). Lymphocyte recirculation in cattle: Patterns of localization by mammary and mesenteric lymph node lymphocytes. *Vet. Immunol. Immunopath.* 20, 31-37.
46. Ho, F. C. S., Wang, R. L. C., and Lawton, J. W. M. (1979). Human colostrum and breast milk cells. A light and electron microscopic study. *Acta Radiol. Scand.* 68, 389-396.
47. Hurley, D. J., Kensinger, M. H., Mastro, A. M., and Wilson, R. A. (1990). An evaluation of the mononuclear cells derived from bovine mammary gland dry secretions using leukocyte antigen specific monoclonal antibodies, light scattering properties and non-specific esterase staining. *Vet. Immunol. Immunopath.* 25, 177-193.
48. Jaeger, M. A., Lamar, C. H., Bottoms, G. D., and Cline, T. R. (1987). Growth-stimulating substances in porcine milk. *Am. J. Vet. Res.* 48, 1531-1533.
49. Jain, N. C., Schalm, O. W., Carroll, E. J., and Lasmanis, J. (1968). Experimental mastitis in leukopenic cows: Immunological induced neutropenia and response to intramammary inoculation of *Aerobacter aerogenes*. *Am. J. Vet. Res.* 29, 2089-2097.
50. James, P. S., Smith, M. W., Tivey, D. R., and Wilson, T. J. G. (1987). Epidermal growth factor selectively increases maltase and sucrase activities in neonatal piglet intestine. *J. Physiol.* 393, 583-594.
51. Jansson, L., Karlson, F. A., and Westermark, B. (1985). Mitogenic activity and epidermal growth factor content in human milk. *Acta Paediatr. Scand.* 74, 250-253.
52. Jensen, D. L. and Eberhart, R. J. (1981). Total and differential cell counts in secretions of the nonlactating bovine mammary gland. *Am. J. Vet. Res.* 42, 743-747.
53. Jin, Y., Cox, D. A., Kenecht, R., Raschdorf, S., and Cerletti, N. (1991). Separation, purification and sequence identification of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2 from bovine milk. *J. Prot. Chem.* 10, 565-575.
54. Kh.Ia. Karimov., Tukhtaev K. R., Khasanov B. B. Effect of maternal toxic hepatitis on the functional characteristics of the lactation process // *Likars' ka sprava.* – 2004. – №. 5-6. – C. 68-71.
55. Khasanov B. B. et al. Toxic Hepatitis of the Female and the Structural and Functional Formation of the Lean Intestine of the Offspring in the Period Breastfeeding // *NeuroQuantology.* – 2022. – T. 20. – №. 6. – C. 3489.



56. Khasanov B. B. Experimental chronic toxic hepatitis and hematological features in the dynamics of mother's and the offspring lactation //European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. – T. 7. – №. 09. – C. 1367-1373.
57. Khasanov B. B. Offspring jejenum structural and functional development during breastfeeding against the background of mother's chronic toxic hepatitis //Europe's Journal of Psychology. – 2021. – T. 17. – №. 3. – C. 330-335.
58. Khasanov B. B. Structural and functional features of immunocompetent breast cells glands during pregnancy and lactation in chronic hepatitis //Psychology and Education. – 2021. – T. 58. – №. 2. – C. 8038-8045.
59. Khasanov B. B. The influence of extragenital pathology of the mother on the processes of fertility and the formation of the immune system of the offspring //German International Journal of Modern Science. – 2022. – T. 37. – C. 17-24.
60. Khasanov B. B. 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. – 2023. – T. 5. – №. 4. – C. 26-32.
61. Khasanov B. B., Azimova S. B. Extragenital pathology of the mother and morphological features of the development of the thymus in the period of early postnatal ontogenesis //European Chemical Bulletin. – 2023. – T. 12. – №. 8. – C. 8322-8331.
62. Khasanov B. B., Ilyasov A. S., Sultanova D. B. Extragenital pathology of the mother and morphological features of the development of the spleen in the period of early postnatal ontogenesis //European Chemical Bulletin. – 2023. – T. 12. – №. 8. – C. 8332-8341.
63. Khasanov, B. B. Morphology of the mammary gland during pregnancy and lactation. Bukhara. Printing house "Sadriiddin Salim Buxoriy" at the Bukhara State University-2022.-S, 120.
64. Klagsbrum, M. (1978). Human milk stimulates DNA synthesis and cellular proliferation in cultured fibroblasts. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75, 5057-5061.
65. Kohl, S., Pickering, L. K., Cleary, T. G., Steinmetz, K. D., and Loo, L. Kumar, S. N., Seeling, Jr., L. L., and Head, J. R. (1985). Migration of radiolabeled, adoptively transferred T-lymphocytes into the mammary gland and milk of lactating rats. J. Reprod. Immunol. 8, 235-248.
66. Kohl, S., Pickering, L. K., Cleary, T. G., Steinmetz, K. D., and Loo, L. S. (1980). Human colostrum cytotoxicity. II. Relative defects in colostrum leukocyte cytotoxicity and inhibition of peripheral blood leukocyte cytotoxicity by colostrum. J. Infect. Dis. 142, 884-891.
67. Kremer, W. D. J., Noordhuizen-Strassen, E. N., Grommers, F. J., Daemen, A. J., Hendricks, P. A., Brand, A., and Burvenich, C. (1993). Preinfection chemotactic response of blood polymorphonuclear leukocytes to predict severity of Escherichia coli mastitis. J. Dairy Sci. 76, 1568-1574.
68. Le Jan, C. (1994). A study of the flow cytometry of lymphocytes in sow colostrum. Res. Vet. Sci. 57, 300-304.
69. Lee, E. K. and Kehrl, Jr., M. E. (1998). Expression of adhesion molecules on neutrophils of periparturient cows and neonatal calves. Am.J.Vet. Res. 59, 37-43.



70. Leitner, G., Shoshani, E., Krifucks, O., Chaffer, M., and Saran, A. (2000). Milk leucocyte population patterns in bovine udder infection of different aetiology. *J. Vet. Med. Series B* 47, 581-590.
71. Lemmey, A. B., Martin, A. A., Read, L. C., Tomas, F. M., Owens, P. C., and Ballard, F. J. (1991). IGF-I and the truncated analogue des (1-3) IGF-I enhance growth in rats after gut resection. *Am. J. Physiol.* 260, E213-E219.
72. Machugh, N. D., Mburu, J. K., Carol, M. J., Wyatt, C. R., Orden, J. A., and Davis, W. C. (1997). Identification of two distinct subsets of bovine  $\gamma/5$  T-cells with unique surface phenotype and tissue distribution. *Immunology* 92, 340-345.
73. Magnusson, U., Rodriguez-Martinez, H., and Einarsson, S. (1991). A simple, rapid method for differential cell counts in porcine mammary secretions. *Vet. Rec.* 129, 485-490.
74. Mayer, G. and Klein, M. (1961). Histology and cytology of the mammary gland. In *Milk: The Mammary Gland and Its Secretions* (eds. S. K. Kon and A. T. Cowie), 47. New York: Academic Press.
75. Merilainen, V., Mayra, A., Korhonen, H., Antila, M., and Uusi-Rauvi, A. (1979). Cells in bovine colostrum and properties of lymphocyte population. *Meijeritieteellinen Aikakauskirya* 37, 45-48.
76. Miettinen, P. J. (1993). Transforming growth factor p and epidermal growth factor expression in human fetal gastrointestinal tract. *Pediatr. Res.* 33, 481-486.
77. Mohr, J. A. (1973). The possible induction and/or acquisition of cellular hypersensitivity associated with ingestion of colostrum. *J. Pediatr.* 8, 1062-1064.
78. Nonneke, B. J. and Kehrli, Jr., M. E. (1985). Isolation of mononuclear cells from bovine milk by continuous-flow and density gradient centrifugation: Response of cells to mitogens. *Am. J. Vet. Res.* 46, 1259-1262.
79. Ogra, S. S. and Ogra, P. L. (1978). Immunologic aspects of human colostrum and milk. II. Characteristics of lymphocyte reactivity and distribution of E-rosette forming cells at different times after the onset of lactation. *J. Pediatr.* 92, 550-555.
80. Ogra, S., Weintraub, D., and Ogra, P. L. (1977). Immunologic aspects of human colostrum and milk. III. Fate and absorption of cellular and soluble components in the gastrointestinal tract of the new-born. *J. Immunol.* 119, 245-248.
81. Outteridge, P. M. and Lee, C. S. (1981). Cellular immunity in the mammary gland. In *The Ruminant Immune System* (eds. J. E. Butler, J. R. Duncan, and K. Nielson), 513-534. New York: Plenum Press.
82. Outteridge, P. M. and Lee, C. S. (1988). The defense mechanisms of the mammary gland of domestic ruminants. *Prog. Vet. Microbiol. Immun.* 4, 165-196.
83. Paape, M. J., Shafer-Weaver, K., Capuco, A. V., Van Oostveldt, K., and Burvenich, C. (2000). Immune surveillance of mammary tissue by phagocytic cells. In *Biology of the Mammary Gland* (eds. J. A. Mol and R. A. Clegg), 259-277. New York: Kluwer/Plenum Press.
84. Paape, M. J., Wergin, W. P., Guidry, A. J., and Schultze, W. D. (1981). Phagocytic defense of the ruminant mammary gland. In *The Ruminant Immune System* (eds. J. E. Butler, J. R. Duncan, and K.



85. Park, Y. H., Fox, L. K., Hamilton, M. J., and Davis, W. C. (1993). Suppression of proliferative response of BoCD4<sup>+</sup>T lymphocytes by activated BoCD8<sup>+</sup> T lymphocytes in the mammary gland of cows with *Staphylococcus aureus* mastitis. *Vet. Immunol. Immunopath.* 36, 137-151.
86. Parmely, M. J. and Manning, L. S. (1983). Cellular determinants of mammary cell-mediated immunity in the rat: Kinetics of lymphocyte subset accumulation in the rat mammary gland during pregnancy and lactation. *Annals. N.Y. Acad. Sci.* 409, 517-533.
87. Parmely, M. J., Beer, A. E., and Billingham, R. E. (1976). In vitro studies on the T-lymphocyte population of human milk. *J. Exp. Med.* 144, 358-337
88. Pittard, III, W. B., Polmar, S. H., and Fanaroff, A. A. (1977). The breast milk macrophage: A potential vehicle for immunoglobulin transport. *J. Reticuloendothelial Soc.* 22, 597-603.
89. Playford, R. J., Floyd, D. N., Macdonald, C. E., Calnan, D. P., Ademekan, R. O., Johnson, W., Goodlord, R. A., and Marchbank, T. (1999). Bovine colostrum is a health food supplement which prevents NSAID induced gut damage. *Gut* 44, 653-658.
90. Raabery, L., Nexø, E., Tollund, L., Poulsen, S. S., Christensen, S. B., and Christensen, M. S. (1990). Epidermal growth factor reactivity in rat milk. *Regulatory Peptide* 30, 149-157.
91. Raubertas, R. F. and Shook, G. E. (1982). Relationship between lactation measures of somatic cell concentration and milk yield. *J. Dairy Sci.* 65, 419-425.
92. Read, L. C., Upton, F. M., Francis, G. L., Wallace, F. J. C., Dahlenberg, G. W., and Ballard, F. J. (1984). Changes in the growth-promoting activity of human milk during lactation. *Pediatrics Research* 18, 133-139.
93. Richie, E. R., Steinmetz, K. D., Meistrich, M. L., Ramirez, I., and Hilliard, J. K. (1980). T lymphocytes in colostrum and peripheral blood differ in their capacity to form thermostable E-rosettes. *J. Immunol.* 125, 2344-2346.
94. Riollet, C., Rainard, P., and Poutrel, B. (2001). Cell subpopulations and cytokine expression in cow milk in response to chronic *Staphylococcus aureus* infection. *J. Dairy Sci.* 84, 1077-1084.
95. Saito, S., Maruyama, M., Kato, Y., Moriyama, I., and Ichijo, M. (1991). Detection of IL-6 in human milk and its involvement in IgA production. *J. Reprod. Immunol.* 20, 267-276.
96. Salmon, H., Oliver, M., Delouis, G., Paly, J., and Fevre, J. (1984). A study of lymphocyte migration into the mammary gland of pregnant sows by in vivo labeling of lymphocytes. In *Cell Mediated Immunity* (ed. P. J. Quinn), 216-223. Seminar CEE.
97. Schlesinger, J. J. and Covelli, H. D. (1977). Evidence for transmission of lymphocyte responses to tuberculin by breast-feeding. *Lancet* 9/20, 529-532.
98. Schore, C. E., Osburn, B. I., Jasper, D. E., and Tyler, D. E. (1981). B- and T-lymphocytes in the bovine mammary gland: Rosette formation and mitogen response. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2, 561-570.
99. Shafer-Weaver, K. A. and Sordillo, L. M. (1997). Bovine CD8<sup>+</sup> suppressor lymphocytes alter immune response during the postpartum period. *Vet. Immunol. Immunopath.* 56, 53-64.
100. Shuster, D. E., Kehrl, Jr., M. E., Rainard, P., and Paape, M. (1997). Complement fragment C5a and inflammatory cytokines in neutrophil recruitment during intramammary infection with *Escherichia coli*. *Infect. Immunity* (pending).





101. Shuster, D. E., Lee, E. K., and Kehrli, M. E. (1996). Bacterial growth, inflammatory cytokine production and neutrophil recruitment during coliform mastitis in cows within ten days after calving, compared with cows at midlactation. *Amer. J. Vet. Res.* 57, 1569-1575.
102. Shuster, D. E., Kehrli, Jr., M. E., and Stevens, M. G. (1993). Cytokine production during endotoxin-induced mastitis in lactating dairy cows. *Am. J. Vet. Res.* 54, 80-85.
103. Smith, C.W and Goldman, A. S. (1968). The cells of human colostrum. I. In vitro studies of morphology and functions. *Pediatr. Res.* 2, 103-109.
104. Sordillo, L. M., Nickerson, S. C., Akers, R. M., and Oliver, S. P. (1987). Secretion composition during bovine mammary involution and the relationship with mastitis. *Int. J. Biochem.* 19, 1165-1172.
105. Tanneau, G. M., Hibrawd-Saint Oyan, L. C., Chevaleyre, C. C. and Salmon, H. (1999). Differential recruitment of T and IgA B lymphocytes to the developing mammary gland in relation to homing receptors and vascular adhesion. *J. Histochem. Cytochem.* 47, 1581-1592.
106. Tatarczuch, L., Philip, C., Bischof, R., and Lee, C. S. (2000). Leucocyte phenotypes in involuting and fully involuted mammary glandular tissue and secretions in sheep. *J. Anatomy* 196, 313-326.
107. Taylor, B. C., Dellinger, J. D., Cullors, J. S., and Stott, J. L. (1994). Bovine milk lymphocytes display the phenotype of memory T-cells and are predominately CD8(+). *Cell. Immunol.* 156, 245-253.
108. Taylor, B. C., Keefe, R. G., Dellinger, J. D., Nakamura, Y., Culla, J. S., and Stott, J. L. (1997). T-cell populations and cytokine expression in milk derived from normal and bacterial-infected bovine mammary gland. *Cell. Immunol.* 182, 68-76.
109. Torre, R, Konur, P., and Oliver, S. P. (1992). Proliferative response of mammary gland mononuclear cells to recombinant bovine interleukin-2. *Vet. Immunol. Immunopath.* 32, 351-358.
110. Tukhtaev K. R., Khasanov B. B., FKh A. 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 // *Morfologiya* (Saint Petersburg, Russia). – 2003. – T. 124. – №. 6. – C. 70-72.
111. Van, O. K., Tomita, G. M., Paape, M. J., Capuco, A. V, and Burvenich, C. (2002). Apoptosis of bovine neutrophils during mastitis experimentally induced with *Escherichia coli* or endotoxin. *Am. J. Vet. Res.* 63, 448-453.
112. Wallace, J. M., Ferguson, S. J., Loane, P., Kell, M., Millar, S., and Gillmore, W. S. (1997). Cytokines in human breast milk. *Br. J. Biomed. Sci.* 54, 85-87.
113. Waller, K. P., Golitz, I. G., Flapper, P., and Seow, H. F. (1997). Leukocyte and cytokine accumulation in the ovine teat and udder during endotoxin-induced inflammation. *Vet. Res. Comm.* 21, 101-115.
114. Watson, D. L. (1976). The effect of cytophilic IgG2 on phagocytosis by ovine polymorphonuclear leukocytes. *Immunology* 31, 159-165.
115. Wei, W. Z., Malone, K., Mahoney, K., and Heppner, G. (1986). Characterization of lymphocyte infiltrates and normal, preneoplastic and neoplastic mouse mammary tissues. *Cancer Res.* 46, 2680-2685.



116. Widdowson, E. M., Colomlo, V. E., and Artavanis, C. A. (1976). Changes in the organs of pigs in response to feeding for the first 24 hr after birth. II. The digestive tract. *Biol. Neonate* 23, 272-291.
117. Wilson, R. A., Linn, J. A., and Eberhart, R. J. (1986). A study of bovine T-cell subsets in the blood and mammary gland secretions during the dry period. *Vet. Immunol. Immunopath.* 13, 151-164.
118. Wirt, D. P., Adkins, L. T., Plakowtez, K. H., Schnalstieg, F. C., and Goldman, A. S. (1992). Activated and memory T lymphocytes in human milk. *Cytometry* 13, 282-290.
119. Xiao, X., Xiong, A., Chen, X., Mao, X., and Zhou, X. (2002). Epidermal growth factor concentrations in human milk, cow's milk and cow's milk-based infant formula. *Chin. Med. J.* 115, 451-454.
120. Xu, R. J. (1996). Development of the newborn GI tract and its relation to colostrum/milk intake: A review. *Reprod. Fertil. Dev.* 8, 35-48.
121. Xu, R. J., Mellor, D. J., Birtles, M J., Brier, M J., and Gluckman, P. D. (1994). Effect of oral IGF-I or IGF-II on digestive organ growth in newborn piglets. *Biol. Neonate* 66, 280-287.
122. Yagi, H., Suzuki, S., Noji, T, Nagashima, K., and Kuroume, K. (1986). Epidermal growth factor in cow's milk and milk formulas. *Acta Pediatr. Scand.* 75, 233-235.
123. Zhang, M., Zola, H., Read, L., and Penttila, L. (2001). Identification of soluble transforming growth factor-beta receptor III (TGFpIIIR) in rat milk. *Immunol. Cell Biol.* 79, 291-297.