

34. Budde K, Fritsche L, Neumayer H-H (1997) Differing proteinuria control with cyclosporine and tacrolimus. *Lancet* 349:330
35. Kessler M, Champigneulle J, Hestin D, Frimat L, Renoult E (1999) A renal allograft recipient with late recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis after switching from cyclosporine to tacrolimus. *Transplantation* 67:641-643
36. Maruyama K, Tomizawa S, Sekei Y, Arai H, Kuroume T (1992) Inhibition of vascular permeability factor production by cyclosporine in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 62:27-30
37. Maruyama K, Tomizawa S, Sekei Y, Arai J, Ogawa T, Kuroume T (1994) FK506 for vascular permeability factor production in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 66:486-487.

Поступила 09.09. 2019

УДК 618.73+616.36+616.34-053.31.612.017.1

МАММОГЕНЕЗНИНГ ЭНДОКРИН БОШҚАРИЛУВИ

Хасанов Б.Б.

Бухоро давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Мақола маммогенез жараёналарига - сут безларининг ўсиши ва ривожланиши, асосан эстрогенлар, прогестерон, пролактин, кортикостероидлар, тироксин, инсулин гормонлари ва эпителийнинг ўсиш омилларининг in vivo ва in vitro шароитларида безнинг эпителий ҳужайраларига таъсир механизмларининг ўрганишига бағишланган ҳозирги пайтгача қилинган илмий ишларнинг умумлаштиришга бағишланган.

Калит сўзлар: маммогенез жараёналари, сут безларининг ўсиши, эстрогенлар, прогестерон, пролактин, кортикостероидлар, тироксин, инсулин гормонлари

ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МАММОГЕНЕЗА

Хасанов Б.Б.

Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Статья посвящена обзору литературы по вопросу изучения механизмов влияния гормонов на процессы маммогенеза - роста и развития молочной железы, а именно, при воздействии эстрогенов, прогестерона, пролактина, кортикостероидов, тироксина, инсулина и фактора роста эпителия на эпителиальные клетки молочной железы на экспериментальных моделях in vivo и in vitro.

Ключевые слова: эпителиальные клетки молочной железы на экспериментальных моделях in vivo и in vitro, механизмов влияния гормонов на процессы маммогенеза

ENDOCRINE REGULATION OF MAMMOGENESIS

Khasanov B.B.

Bukhara State Medical institute.

✓ Resume,

The article is devoted to a review of the literature on the study of the mechanisms of the influence of hormones on the processes of mammo genesis - growth and development of the mammary gland, namely, under the influence of estrogens, progesterone, prolactin, corticosteroids, thyroxine, insulin and epithelial growth factor on breast epithelial cells in experimental models in vivo and in vitro.

Key words: factor on breast epithelial cells in experimental models in vivo and in vitro, study of the mechanisms of the influence of hormones on the processes of mammo genesis

Долзарблиги

Сут безларининг чақалоқ ўсиши ва ривожланиши учун аҳамияти шубҳасиздир [23]. Шуни таъкидлаш керакки, она сути янги туғилган чақалоқ учун идеал озиқ-овқат маҳсулотидир, унинг таркибида ўрнини босолмайдиган моддалар мавжуд бўлиб, улар ҳатто сунъий озиқлантириш учун энг мослаштирилган "идеал" аралашмаларда ҳам мавжуд эмас [2,6]. Физиологик ҳомиладорлик, соғлом аёлнинг туғруқдан кейинги лактацияси чақалоқнинг тўлиқ ривожланиши учун асосий шартдир. Бироқ, сўнгги йилларда жамиятда рўй бераётган муҳим прогрессив ўзгаришлар эркаклар билан бир қаторда аёллар ҳам жамиятнинг фаол аъзоларига айланишига сабабчи бўлаяпти, удан ташқари, университет ва коллежларда ўқиёт-

ган қизлар ва аёллар сони кўпаймоқда. Ушбу ижобий ўзгаришлар аёлларнинг бандлигини ошириб уларнинг ўзларига ва болаларига ажратадиган вақтнинг камайишига сабабчи бўлаяпти, экологиянинг бузилиши билан боғлиқ муаммоларни ҳам ҳисобга олсак, улар ўз навбатида она ва бола патологиясини кучайтирувчи омиллардан бирига айланаёпти. Яна шуни ҳам таъкидлаш керакки, кўп мамлакатларда туғиш ёшидаги аёллар орасида экстрагенитал патология юқори даражада сақланиб қолмоқда [26]. Афсуски, юқорида кўрсатилган омилларнинг натижасида, чақалоқларни она сути билан эмизувчи аёлларнинг сони камайиб кетиши кузатилмоқда.

Сут безлари ноёб орган, чунки туғруқдан кейин она ва бола организмни боғлайдиган ягона аъзо бўлиб, ҳар сафар янги пайдо бўлаётган наслини озуқа

ва бошқа зарур бўлган моддалар билан тўлиқ таъминлаш учун ўзининг ўсиш ва ривожланишининг тўлиқ такорлайди [3,19,57]. Аксарият тадқиқотлар сут безларининг функционал фаоллиги бир-бири билан ўзаро боғлиқ бўлган жараёнларнинг бирлашиши билан боғлиқлигини кўрсатди. Жумладан: маммогенез - сут безлари ўсиши ва ривожланиши; лактогенез - бола тутилгандан кейинги сут секрециясининг бошланиши ва лактопоездан - сут секрециясини сақлаш босқичлари [7,12,16].

Маммогенез даврида асосан сут безларининг лобулоальвеолар структуралари тўлиқ ривожланиши кузатилади. Маммогенез дастлабки эмбрионал ривожланиш даврининг бошида бошланиб, сўнггра дам олишдан сўнг, балоғат ёшига етган даврида давом этади. Ҳомилада сут безлари эрта ҳомиладорлик даврида тананинг вентрал девори бўйлаб ривожланган жуфтлашган эпителий чизиқлари шаклида ҳосил бўлиб, кейинчалик улардан бир нечта сут безларининг эпителиал "дўмбоқлари" ажралиб чиқади. Кўп ўтмай, ушбу сегментларда эпителий тўқимаси ривожланиши ҳисобига бўлажак сут безларининг жойлашувига қараб сут безларининг куртаклари пайдо бўлади. Улар қолбага ўхшаш шаклда тегида ётган мезенхима ичида жойлашади [19]. Кейинчалик мезенхима ўз навбатида ўсиб сут безлари учун таянч функциясини бажарувчи маммогенез жараёнида жуда катта аҳамиятга эга бўлган ёғ ва бириктирувчи тўқималар ривожланади [55,24].

Маммогенез жараёнининг гормонал бошқаруви масаласига жуда кўплаб тадқиқотлар бағишланган бўлишига қарамай, бу масала бўйича ҳали ҳам тўлиқ аниқлик йўқ. Бу асосан, сут безларининг ўсиши ва ривожланиши жараёнларини эндокрин бошқарилувини ўрганишдаги услубий қийинчиликлар билан боғлиқ. *In vivo* шароитида ўтказиладиган тадқиқотларда индивидуал гормонлар таъсирининг табиати ва хусусиятларини аниқлаштириш мураккаб, чунки организм шароитида кўплаб гормонал омиллар ва биологик фаол бирикмалар сут безига таъсир қиладиган ҳолатда алоҳида битта гормоннинг таъсирини ажратиб бўлмайди. *In vitro*-да ишлаб чиқилган моделларда эса битта гормоннинг сут безининг қайси таркибий элементларига: альвеолалари, чиқарув найлари, стромаси - бириктирувчи тўқимасига индивидуал таъсирини аниқлашга имкон бермайди. Айрим культурал муҳитларда, шу жумладан зардобсиз муҳитда ажратиб олинган эпителий ҳужайралари культураси сут безлари эпителийига гормон таъсирининг моҳиятини тушунтириш учун энг қулай модель. Аммо, шунга қарамай, строма туфайли юзага келиши мумкин бўлган ноаниқ ва айрим аниқлаб бўлмайдиган таъсирларга қарамай, гормон сут безининг эпителиясига бевосита таъсир қиладими ёки пермиссив рол ўйнайдими, деган савол очиқ қолади.

Маммогенезни гормонал бошқариш хусусида фикр юритишдан олдин, умумий маънода сут безининг тузилишини, шунингдек гормонларнинг ҳужайрадаги таъсир механизмлари ва тамойилларига тўхталиб ўтиш зарур.

Маълумки, сут безлари тузилиши урғочи ҳаётининг турли давларида ўзгаради. Ўсмирлик даврида бу орган асосан эпителий билан қопланган чиқарув найларининг бир новдаси ва оз миқдордаги альвеолалардан ташкил топган. Репродуктив ёшда чиқарув найлар шаклланиши тўхтайдиган ва ҳайз циклининг турли фаза-

лари давомида ишлаб чиқариладиган жинсий стероидлар таъсирида сут безларининг морфологик тузилиши ўзгаради. Ушбу даврда, асосан ҳомиладорлик даврида альвеолар эпителийининг жадал ривожланиши, лобуло-альвеолар тузилмалар ўсиши билан бирга без эпителиал ҳужайралари дифференциацияланиши ҳам кузатилади.

In vivo ва *in vitro* тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ҳайвонларда сут безлари ҳужайраларининг ўсиши ва дифференциацияланиши турли хил гормонлар томонидан бошқарилади. Гормонларнинг ҳужайрадаги таъсир механизмининг баъзи жиҳатлари ва уларнинг (кимёвий тузилишига қараб) молекуляр ҳужайрали тузилмалар билан ўзаро таъсири хусусиятлари аллақачон ўрганилган. Ҳужайра билан ўзаро таъсирининг харақтерига кўра шартли равишда икки хил гормонлар ажралиб туради [18,22,52,58]. 1-тоифа стероид ва қалқонсимон без гормонларни ўз ичига олади, улар плазма мембранасини ҳужайрага осонликча кириб боради. Ҳужайра ичидаги воситачига ўз таъсирини кўрсатишини талаб қилмайди ва ядродаги биосинтетик ва транскрипция жараёнларига бевосита таъсир қилади. Ушбу гормонларнинг рецепторлари аппарати ҳужайра ичида, цитоплазманинг эрувчан қисмида - цитозоль ва ядрода, шунингдек, эҳтимол митохондрияда ҳам локализация қилинади. 2-тоифа гормонлар - пептид, катехоламин, простагландин, гистамин, ацетилхолин ҳужайра ичидаги воситачилар (аденилатциклаза, гуанилатциклаза, Ca^{2+}) орқали билвосита таъсир қилади. Ушбу гормонларнинг рецептор аппарати плазма мембранасининг ташқи юзасида жойлашган.

Маммогенезни эндокрин бошқарилиш механизmlарини кўриб чиқаётганда, биринчи навбатда, овариал гормонлар (эстрогенлар ва гестагенлар), гипофиз гормони (пролактин), кортикостероид ва тироид гормонлари, ошқозон ости бези гормони (инсулин) ва эпидермал ўсиш омили (ЭҶО) нинг таъсири ҳақида тўхташ керак. Шуни таъкидлаш керакки, ушбу бирикмаларнинг барчаси учун сут бези тўқималарида ўзига тегишли ва ўзига хос рецепторлари топилган.

Эстрогенлар. Эстрогенларнинг сут бези эпителиал ҳужайраларининг ўсиши ва дифференциацияланишига таъсири ҳали ҳам аниқ эмас. Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, эстрадиолнинг *in vivo* ва *in vitro* тадқиқотларидаги таъсири бир хил эмас. *In vivo* тадқиқотларда эстрогенлар сут бези эпителиал ҳужайраларининг кўпайишини рағбатлантиради. Катта ёшли боккира сичқонларга эстрадиолни сурункали юбориш кўкрак ҳужайраларининг ядро фракциясида эстроген рецепторлари ва цитозол таркибидаги прогестерон рецепторларини кўпайишига олиб келди. *In vitro* тажрибаларида эстрадиолнинг сут бези эпителиал ҳужайралари ўсишига рағбатлантирувчи таъсирини намоиш этишнинг иложи бўлмади [9]. Эстрадиол эпителий ҳужайраларининг ўсишини рағбатлантирмади ва прогестерон ёки пролактиннинг таъсири билан синергизмни кўрсатмади [17]. Ҳужайра культурасида эстрогенлар прогестерон рецепторларини (*in vivo* тажрибаларида бўлгани каби) индукциялашга нисбатан биологик фаол эдилар, аммо ҳужайралар ўсишига сезиларли таъсир кўрсатмади. *In vivo* сут бези эпителий ҳужайралари эстрадиолга ҳужайралар кўпайишига қараганда кўпроқ оксил синтези орқали жавоб берганлар [22]. Эстрадиолнинг ҳужайралар кўпайишига ва прогестерон рецепторларининг индукциясига турли хил таъсирини Gumenyuk O.I. таъкидлаган [46]. *In vitro*-даги

функционал эстроген рецепторлари сони ва *in vivo*-да эстрогенлар таъсирида қўзғатилган ҳужайра кўпайиши ўртасида қатъий боғлиқлик йўқ эди. Эстроген рецепторларининг сифатли ёки миқдорий этишмаслиги сут бези эпителиал ҳужайралари культураси ареактивлигининг сабаби деб ҳисобланади [47].

Эстрадиолнинг эпителий ҳужайраларининг ўсишига таъсир этувчи механизмлари аниқланмаган, яъни тўғридан-тўғри ёки билвоситами ҳали номаълум. Назарий жиҳатдан, эстрадиолнинг таъсири тўқималарнинг ўзига хос митогенларини қўзғатиш ёки циркуляциядаги митозни ингибирловчи омилларнинг инактивациялаш орқали амалга оширилади деб тахмин қилиш мумкин. Эстрадиол таъсирида гипофиз безининг стимуляцияси натижасида тиреотроп гормони секрецияси билан рўй берадиган пролактин секрецияси орқали воситачилик қилиниши ҳам мумкин. Бошқа томондан, пролактин ўсишни рағбатлантирувчи гормон эканлиги маълум. Gumenyuk O.I. [44] сут безининг эпителиал ҳужайраларининг ўсиши уларнинг эстрадиол билан бевосита таъсирининг натижаси деб ҳисоблайди, аммо лекин бу учун эпителий ҳужайраларининг строма билан жисмоний ўзаро таъсирини кучайтириш зарурлигини таъкидлайди.

D. Ricketts ва бошқалар томонидан ишлаб чиқилган эпителиал ҳужайралар культураси билан *in vitro* ишлаш тизими ёрдамида [29,32,34] стероид рецепторларининг гормонал бошқарилишини ўрганганда, рецепторлар миқдори ва уларнинг тегишли лигандлари (гормонлар) ўсишини рағбатлантириш қобилияти ўртасидаги боғлиқликни ўрганиб чиқишди. Сут бези тўқимасига коллагеназа билан таъсир кўрсатиш натижасида юзага келган эпителий ҳужайраларининг диссоциацияси натижасида рецепторлари сони сезиларли даражада ошди. Муаллифлар бокира сичқонларнинг сут безларининг дисперсия йўли билан ажратиб олинган эпителиал ҳужайраларида эстроген рецепторлари таркиби 399 фмол/мг ДНК эканлигини ва эпителиал ҳужайралар бўлмаган фракцияда бу кўрсаткич анча паст эканлигини кўрсатди. Агар цитозольда эстрадиол, прогестерон ёки ушбу гормонлар пролактин билан комплексда мавжуд бўлса, эстрадиол рецепторлари миқдори ўзгармайди. Эстрадиол таъсирида ядронинг эстрадиол рецепторлари миқдори 3 баравар ортади, лекин культурода пролактин, прогестерон ва эпидермал ўсиш омили мавжуд бўлганда камаяди. Эстрадиол прогестерон рецепторлари сонини 3 баравар оширди [33]. Овариэктомия ва гипофизэктомия қилинган каламушларнинг сут безларида эстрадиол ва прогестерон рецепторлари таркибига турли гормонлар таъсирини ўрганган Pike M.C. [28], эстрадиол дозага боғлиқ ҳолда прогестерон рецепторларининг синтезини келтириб чиқаришини, аксинча, эстрадиол рецепторлари прогестерон таъсири остида камайишини аниқладилар. Сут бези эпителий ҳужайраси эстроген рецепторларининг таърифи бир қатор асарларда берилган улар таъкидлашларича, *in vitro*-даги эстроген рецепторларини гормонал бошқарилиши *in vivo* шароитидаги билан бир хил. Сут безининг ёғ тўқимасида эстроген рецепторларининг юқори концентрацияси ва прогестерон рецепторларининг анча паст концентрацияси мавжудлиги кўрсатилган. Бундан, фақат эстрогенларнинг бир ўзи сут безининг эпителиал ҳужайралари учун митоген таъсир кўрсата олмас деган хулосага келиш мумкиндир. *In vivo* тадқиқотларида эстрогенларнинг сут безининг эпителиал ҳужайралари ри-

вожланишида митоген таъсир кўрсатиши мумкин, аммо *in vitro* тажрибаларида бу аниқланмади. *In vivo* тадқиқотларида кузатилган эстрадиолнинг ўсишни рағбатлантирувчи таъсири тўғридан-тўғри ёки билвосита бўлиши мумкин. Сут бези эпителиал ҳужайраларининг ўсишига эстрогенларнинг тўғридан-тўғри таъсири прогестерон рецепторлари индукциясига олиб келади ва билвосита таъсирида прогестерон ва пролактин рецепторларининг пайдо бўлишига олиб келадиган ва пролактин гормонининг секрециясини ошириш йўли билан амалга оширилади.

Прогестерон. Мавжуд маълумотларга кўра *in vivo* ва *in vitro* ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, прогестерон сут безининг эпителиал ҳужайраларининг ўсишини рағбатлантиради.

Ўсмирлик даврида сут безлари йўллариининг жадал ўсиб бориши асосан ушбу гормон томонидан бошқарилади. Прогестерондан ташқари, эстрадиол, ўсиш гормони (ёки пролактин) ва адренал стероидлар ҳам бу жараёнга таъсир қилади. Вояга етган бокира қиз сичқонларининг кўкрак бези ҳужайраларида максимал даражада прогестерон рецепторлари мавжудлиги аниқланган [41]. Экзоген прогестерон ДНК синтезининг оширишига олиб келади. Овариэктомия ва гипофизэктомия қилинган каламушларга прогестерон юборилганда уларнинг прогестерон рецепторларини рағбатлантириши ва аксинча эстрадиол рецепторларининг ҳосил бўлишини пасайтириши аниқланган. Маълумотлар бўйича бокира сичқонларнинг сут безлари эпителиал ҳужайраларининг культурасида, прогестерон ўз рецепторларини рағбатлантиришини, эпителий ҳужайраларининг ядро фракциясида эстрадиол рецепторлари миқдорини камайитишини, аммо цитозолдаги эстрадиол рецепторлари сонига таъсир қилмаслигини таъкидладилар. Цитозолдаги прогестерон рецепторлари сони нафақат прогестерон, балки культурал муҳитида эстрадиол ва пролактин иштирокида сезиларли даражада ошиши аниқланган. Шу билан бирга бу рецепторларнинг максимал ошиши эстрадиол ва пролактиннинг комбинацияси билан таъсир қилганда кузатилади. Эстрадиол таъсирида бу рецепторларнинг сони 3 марта ошиши кузатилади. W. Imagawa ва ҳаммуаллифлар [37] *in vitro* тажрибаларда прогестерон, пролактин таъсирида ҳам бокира сичқонлар сут бези эпителиал ҳужайраларининг ўсиши 2-4 мартага ошишига сабаб бўлишини таъкидладилар. Ушбу гормонлар бир вақтда киритилганда улар таъсирининг синергияси қайд этилди, ҳужайра ўсиши 3-17 мартага кўпайди. Муаллифларнинг хулосасига кўра, прогестерон сичқонларнинг сут бези эпителий ҳужайраларининг ўсишига бевосита рағбатлантирувчи таъсир кўрсатиши мумкин.

Юқоридаги маълумотларни сарҳисоб қилганда, прогестерон гормонининг маммоген таъсирида сичқонларнинг сут бези эпителиал ҳужайраларининг кўпайиши кузатилади, деб айта оламиз. Сичқонларнинг сут бези эпителиал ҳужайраларида прогестерон рецепторларининг юқори концентрацияда бўлиши рағбатлантиради, рецепторлар воситасидаги таъсир механизмлар орқали эпителиал ҳужайраларга таъсир қилиб, оқсил синтези ва ҳужайралар ўсиши жарёнларига қўшилиши умумкин. Проллактин билан синергизмда сут безларининг эпителиал ҳужайраларига прогестероннинг ўсишини рағбатлантирувчи таъсири кучайиши кузатилади.

Пролактин балоғат ёшидан бошлаб ва лактация билан тугайдиган сут безлари чиқарув найларининг ривожланишида иштирок этувчи маммогенез жараёниларда жуда муҳим роль ўйнайдиган гормон. Сут бези эпителиал ҳужайраларининг фаол ўсишини таъминлайди. Бу таъсир ҳайвонларда ўтказилган тажрибаларда ҳам, сут безининг ҳужайра культурасидаги таъсирда ҳам кўрсатилган. Пролактин таъсирида (прогестерон таъсирига ўхшаш) эпителиал ҳужайраларининг 2-4 марта ўсишининг ошиши кузатилади. Бир вақтнинг ўзида прогестерон ва пролактин юборилганда уларнинг таъсирида синергизм кузатилиб, эпителий ҳужайраларининг ўсиши 3-17 мартага кўпайиши қайт этилди. Шу билан бирга, ҳомиладорликнинг ўрта давралида сичқонларнинг сут безлари эпителиал ҳужайраларининг прогестерон ва пролактиннинг ўсишни рағбатлантирувчи таъсирига сезгирлиги пасайиб, уларнинг сони фақат 2 барабар кўпайиши кузатилди [38,48].

P. Talwaker ва J. Meites текширишлари натижасида [50] пролактин адреналэктомия ва овариэктомия қилинган каламушларда маммогенезни рағбатлантирувчи таъсир кўрсатиши кўрсатилган. Тажрибада қўшимча гипофиз бези трансплантация қилинганидан сўнг, плазма таркибидаги пролактин концентрациясининг ошиши натижасида сут безларининг фаол ўсиши аниқланди. Қизиги шундаки, прогестерон имплантацияси плазмадаги пролактин гормонининг миқдорига ва сут безининг ўсишига таъсир кўрсатмади. Парлодел таъсирида қонда пролактин миқдорининг камайиши эстрадиол ва прогестерон рецепторларининг кўпайишини тўхтатиб қўйди [59].

Ҳомиладорлик даврида пролактиннинг аҳамияти жуда катта бўлиб, сезиларли даражада унинг миқдорининг ошиши кузатилди. Бу вақтда сут безларининг интенсив лобуло-алвеолалар ўсиши ва лактогенез жараёни - сутнинг ҳосил бўлиши ва секрецияси бошланади. Ҳомиладорлик пайтида каламушларнинг сут безининг лобуло-алвеолар структураларининг ўсиши пролактин, прогестерон таъсирида бошланиб эстрогенлар, кортикостероидлар, инсулин, ўсиш гормони ва қалқонсимон без гормонлари билан синергизмда амалга ошади. Қалқонсимон без гормонлари алвеолар ҳужайраларининг пролактин билан боғланган қобилятини ошириши натижасида пролактин ҳужайралар кўпайишига олиб келади деган фикр билдирилган. Пролактиннинг ўсишини рағбатлантирувчи таъсири *in vitro* экспериментларда аниқ намоён бўлган. Ҳужайралар культурасига прогестерон ва пролактин билан таъсир қилинганда ҳужайралар кўпайиши ва прогестерон рецепторларининг миқдори ошиши аниқланган. Пролактин ва прогестерон рецепторлари сут безининг эпителий ҳужайраларида юқори концентрацияда бўлади. Шунинг учун сут бези эпителиал ҳужайраларининг культураси бу гормонларнинг *in vitro* таъсирига жуда сезгирлигини тушунтиради. Пролактин сичқонларнинг сут безлари ҳужайраларида ўз рецепторлари даражасини ошириши мумкинлиги аниқланган [61].

In vivo тадқиқотлар шуни кўрсатдики, пролактин таъсирида цитозол таркибидаги эстроген рецепторлари миқдори ортади. Бир вақтнинг ўзида пролактин ва эстрадиолнинг таъсири натижасида эстроген рецепторларини стимуляция қилиниши даражаси фақат пролактиннинг ўзининг таъсирига ўхшайди. Бироқ, муаллифлар пролактиннинг *in vivo* таъсирида прогестерон рецепторларига таъсирини кузатмаган. Ҳужайра

культурасида ўтказилган тажрибаларда пролактин сут бези ҳужайраларининг цитозоль фракциясида эстроген ва прогестерон рецепторлари миқдорини ошириши, аммо эпителий ҳужайраларининг ядро фракциясида эстроген рецепторларини камайитириши кўрсатилган [31]. Лекин пролактин ва прогестерон гормонларининг комбинацияси пролактин ёки прогестероннинг алоҳида таъсирига қараганда прогестерон рецепторлари миқдорини янада самаралироқ ошириши аниқланди. Шунинг учун *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида пролактиннинг таъсири фарқ қилиши кўрсатилган. Ҳужайра культурасига пролактиннинг таъсири прогестерон рецепторларининг сонини кўпайтурса [30], *in vivo* таъсирида бу ҳолат кузатилмади.

Сут безлари ҳужайралари мембранаси юзасида гормон-рецептор комплексларини ҳосил қилувчи пролактин аденилатциклаза билан эмас, гуанилатциклаза билан реакцияга киришиб, натижада ҳосил бўлган гуанилат монофосфатдан фойдаланиб, ўзига хос таъсирини амалга ошириши аниқланган [1]. Шунинг учун, гормонларга боғлиқ бўлган мембранада жойлашган гуанилат циклаза гормон-рецепторлари комплексининг акцептори бўлиб, пролактин таъсирини амалга оширади.

Сут безларида допамин рецепторлари мавжудлиги ҳам аниқлаган. Тугруқдан кейинги даврда сулпирид изомерларининг (допамин антагонисти) лактацияга таъсирини ўрганиш давомида α -сулпириднинг энг катта таъсири борлиги аниқланди, лактация етишмовчилиги ёки бўлмаганида лактация даврини узайтиради ва бўлмаганда уни ҳосил бўлишини таъминлайди. Шунини инобатга олиш керакки, унинг таъсирида сутнинг таркиби ўзгармайди. Ушбу натижалар муаллифларга α -сулпиридни тугруқдан кейинги даврда лактация йўқлигида ёки етишмовчилигида уни самарали кучайтириш воситаси сифатида тавсия этиш мумкинлиги ҳақида ҳулоса чиқаришди.

Шундай қилиб, *in vitro* ва *in vivo* тадқиқотлар шуни кўрсатдики, пролактин сут безининг эпителиал ҳужайраларига аниқ ўсишни рағбатлантирувчи таъсир кўрсатади, ўз рецепторларини шаклланишига олиб келади. *In vivo* шароитида у ҳужайраларининг цитозоль фракциясида эстрадиол ва прогестерон рецепторлари даражасини оширади ва ядрога эстрадиол рецепторлари миқдорини камайтиради.

Кортикостероидлар. Маълумотлар бўйича буйрак усти бези гормонлари маммогенез жараёнига тўғридан-тўғри ва билвосита таъсир кўрсатади. Kallen С. В. [45] 8-25 ёшдаги қизлар ва аёлларнинг буйрак усти безлари ва сут безларининг морфологик ва функционал кўрсаткичларини таҳлил қилишганида, 12-16 ёшларда сут безларининг жадал ривожланиши ва ўсиши, адренал бези пўстлоқ моддасининг коптокчали, тутамли-тўрсимон зоналари функционал фаолиятининг ошиши билан мос келади. Ушбу маълумотлар ўсмирлик даврида сут бези эпителиал ҳужайраларининг интенсив ўсиши жараёнида кортикостероидларнинг иштироки катта аҳамиятга эгаллигини кўрсатади. *In vitro* тадқиқотларида [39] кортикостероид гормонлари сут бези чиқарув найларининг эпителиал ҳужайраларни ўсишини рағбатлантириши аниқланди. Пролактин билан синергизмда кортикостерон, дезоксикортикостерон ва альдостерон (аммо кортизол эмас), вояга етган сичқонларининг эпителиал ҳужайралари ўсишини кучайтириши, дезоксикортикостерон пролактин йўқлигида ҳам эпителий ҳужайраларининг

ўсишини кучайтирганлиги кўрсатилган. Муаллифларнинг фикрига кўра, кортикостероидлар, пролактин ва прогестеронга ўхшаб, сичқончларнинг сут бези эпителий ҳужайраларининг ўсишига бевосита таъсир қилади. Баъзи муаллифлар [25,42] адренал кортикостероидлари сут безининг чиқарув найланрининг ўсишини рағбатлантириши, пролактин рецепторларининг индукциясига боғлиқлигини таъкидлайдилар. Бу, эҳтимол, кортикостероидлар ва пролактиннинг безнинг чиқарув найларининг ўсиши жараёнига синергистик таъсирини тушунтиради. Бундан ташқари, қуёнларнинг сут бези тўқимасининг културасида пролактин инсулин ва кортикостерон иштирокида баъзи липогенез ферментларининг (ацетил-CoA карбоксилаза, ёғ кислоталарининг синтетазаси ва глюкоза-6-дегидрогеназа) фаоллиги ошишига олиб келиши ва шу билан бирга глицеролипидлар синтезни кучайтириши аниқланди. Ушбу маълумотлар глюкостероидларнинг сут бези эпителиал ҳужайраларининг дифференциацияланиш жараёнларидаги ролини кўрсатади. Шундай қилиб адренал гормонларнинг маммогенездаги ролини пролактин рецепторлари индукциясига олиб келиши ва пролактин билан бирга кортикостероидлар эпителий ҳужайраларининг ўсишини рағбатлантиришда, шунингдек дифференциацияланиш жараёнларида иштирок этишини таъкидлаш мумкин.

Тиреоид гормонлари. Тиреоид гормонлари (тироксин ва трийодтиронин) сут бези эпителиал ҳужайраларининг морфогенези ва функционал дифференциацияланишида ҳал қилувчи рол ўйнайди. Қалқонсимон без гормонларнинг сут безлари морфологик тузилишини ва гормонларга нисбатан реактивлиги тартибга солишда *in vivo* [11] ва *in vitro* тажрибаларида аниқланган [4,12]. Қалқонсимон без гормонлари сутнинг асосий таркибий компонентларининг синтези ва секрециясига алоҳида таъсир кўрсатиши исботланган [1]. Сичқонларнинг сут безлари эксплантатлари културасида учйодтиронин иштирокида α -лакталбумин синтезини кучайтириши аниқланган. Ушбу таъсир гормоннинг физиологик концентрациясида ҳали туғмаган, ҳомиладор [5], шунингдек лактациядан кейинги даврдаги ҳайвонларнинг сут безида кузатилган. М. Bhattacharjee и В. Vonderhaar ажратиб олинган сут бези тўқималари учйодтиронин пролактин, кортизол ва инсулин иштирокида α -лакталбуминнинг ва унинг бошқа икки хил шаклини ҳам синтезини ва секрециясини кучайтиришини кўрсатганлар. Бу α -лакталбуминнинг шакллари нафақат сут бези тўқимасидан олинган културада, балки сут эмизувчи ҳайвонларнинг сут бези тўқимасида ҳам топилган [59]. Учйодтиронин таъсирида α -лакталбумин секрециясига муносиб равишда лактоза секрециясининг кучайиши ҳам кузатилган. Учйодтиронин ёки тироксинни инсулин, кортизол ва пролактин ўз ичига олган културал муҳитга (зардобсиз) қўшилиши нафақат α -лакталбумин, балки казеиннинг ҳам синтезини сезиларли кучайтириши кўрсатилган. В.А.Howard ва бошқалар [36] қуён сут безининг эксплантатларида тироксин таъсирида β -казеин (сутнинг асосий оқсили) ишлаб чиқаришнинг ўзгарувчан ўсишини кузатди, аммо бу кўпайиш казеин мРНҚ даражасининг ўзгаришига олиб келмади. Қалқонсимон без гормонлари таъсирида сичқонлар ва ҳомиладор эчкиларнинг сут безлари эксплантатларида казеин синтезини ошиши аниқланди.

Қалқонсимон без гормонларининг сут безларига таъсир этиш механизми турли хил йўллар билан: тўғридан-тўғри ёки бошқа гормонлар рецепторларига таъсири орқали амалга оширилиши мумкинлиги аниқланган. Қалқонсимон без гормонининг сут безларига таъсир қилиш механизмларидан бири пролактин рецепторларига таъсир кўрсатиш ҳисобига амалга ошади. Қалқонсимон гормонлар сичқонларнинг сут безларида ЭҶО (эпителиал ўсиш омили) рецепторларига таъсир кўрсатиш орқали ҳам амалга ошиши кўрсатилган. Қалқонсимон без гормонларининг сут безларини эндокрин бошқарилишида қатнашиши бошқа тўқималарда бўлгани каби сут бези тўқимасида ҳам қалқонсимон без гормонларининг боғланишига тўсқинлик қилувчи омилнинг мавжудлиги далолат беради. Ушбу ингибиторни радиоиммунологик усул билан аниқлаш шуни кўрсатдики, эмизish давридаги каламушлар сут безининг тўқимасида шунга ўхшаш фаоллик ҳомиладор каламушлар сут безининг тўқимасида қараганда 3 барабар, ҳомиладор бўлмаган ҳайвонларга нисбатан 7 барабар юқори бўлиши аниқланган. Муаллифларнинг фикрига кўра, маммогенез ва лактогенез даврида сут безининг ортиб бораётган метаболик эҳтиёжи унинг таркибидаги қалқонсимон без гормонларнинг юқори концентрацияси бу тиреоид гормонни боғлайдиган ингибитор фаоллиги туфайли таъминланади. Шунинг учун тиреоид гормонлари сут бези ҳужайраларининг морфогенези ва функционал дифференциацияланишида муҳим рол ўйнайди. Уларнинг сут безларига таъсири пролактин рецепторлари ва ЭҶО рецепторларини миқдорини бошқариш орқали амалга оширилади.

Инсулин. Адабиётларда бўлган маълумотлар бўйича инсулиннинг сут бези ҳужайраларига таъсири бошқа гормонал таъсирлар орқали амалга оширилади. Инсулин эстрадиол цитоплазмик рецепторлари концентрациясини пасайтиради. Аммо, шу билан бир қаторда, инсулин концентрациясининг пасайиши эстрадиолнинг митоген таъсирини ёки *in vitro*-даги эстрадиол рецепторларининг кўпайишини келтириб чиқармайди. Р. Martel ва бошқалар [49] ҳужайра културасига *in vitro* ўтказилган таъсирида мавжуд бўлган прогестерон, пролактин ва кортикостерон туфайли келиб чиққан ҳужайралар ўсишини рағбатлантириш жараёнларида инсулин пермиссив рол ўйнаши мумкинлигини таъкидлашди.

ЭҶО (Эпителий ўсиш омили). Биринчи марта 1962 йилда бу модда эркак сичқонларнинг жағости сўлак безларидан ажратиб олиниши ҳақида хабар пайдо бўлди. Бу омил янги туғилган ҳайвонларда кўз қовоқларининг очилишини ва тишларнинг ўсиб чиқишини тезлаштириши кўрсатилган. Бу янги кашф этилган, илгари номаълум бўлган ЭҶО деб номланган модда молекуляр оғирлиги 6000 га тенг бўлган битта занжирли полипептид эди. Тез орада ЭҶО таъсири натижасида [43] сут бези эпителиал ҳужайраларининг кўпайиши кузатилиши ҳақида хабарлар пайдо бўлди. *In vitro* тадқиқотларида ҳали туғмаган сичқонлар сут безларининг эпителиал ҳужайраларини ЭҶО прогестерон ва пролактиннинг комбинацияланган таъсири натижасида бўлинишининг стимуляция қилиши, яъни 3 дан 17 мартагача ўсиши [49] кузатилган. Сичқонларда радиоиммунологик усул билан ўтказилган тажрибада ўлчанадиган ЭҶО плазмадаги концентрацияси ҳайвоннинг ёшига, α -адренергик воситаларнинг таъсирига, стероид гормонларига ва кастрациядан кейин ўзгариши

кузатилиши кўрсатилган. Бундай ўзгаришлар сиаладе-нектомиядан кейин кузатилмаган [43, 61]. Соғлом ҳомиладор аёлларда ЭҶО нинг максимал концентрацияси 14 ва 24 ҳафта орасида аниқланди (154 пг%), яъни йўлдош ва ҳомила максимал ўсиш даврида, ҳомиладор аёл организмда эпителий ҳужайраларининг интенсив ўсиши пайтида ва сут безларида ҳужайралар кўпайиши кузатилган пайтда аниқланади. Бола туғилгандан кейин қон зардобидеги ва киндик венасида ЭҶО концентрацияси пасайганлиги (109 пг%), ҳомиладор бўлмаган аёлларнинг, шунингдек эркакларнинг қонида ЭҶО аниқланмаганлиги кўрсатилган. ЭҶО нинг биологик таъсири маълум даражада ҳужайралар мембранасидаги рецепторларига боғлиқлиги ва улар орқали амалга оширилиши аниқланган, рецепторлар миқдорининг даражаси ЭҶО концентрацияси билан бошқарилади. ЭҶО рецепторлари даражаси ўсиш жараёнларининг интенсивлиги ва сут бези ҳужайраларининг дифференциалланиши билан боғлиқ. Шундай қилиб, сут безларида ЭҶО рецепторларининг максимал даражаси ҳомиладорликнинг ўрталарида ДНК синтези тезлигининг ошиши ва пролифератив жараёнларнинг кўпайиши билан аниқланди. Шу билан бирга, айниқса лактация даврининг ўрталарида ЭҶО рецепторлари даражаси пасаяди, чунки бу даврда, сут безидаги пролифератив жараёнларнинг пасайиши ва сут ишлаб чиқаришнинг максимал даражаси кузатилади [56] сичқонларнинг сут безларида ЭҶО рецепторлари даражаси қалқонсимон гормонлар томонидан бошқарилши ҳақида фикр билдирган. Экспериментал гипотиреозда ЭҶО рецепторлари даражасининг пасайиши қайд этилган. Шу билан бирга, қисқа муддатли гипотиреоз ушбу рецепторларнинг сонига таъсир қилмаган. ЭҶО рецепторларини индукция қилиш учун тироксин узоқ вақт таъсир қилишни талаб қилади ёки гипертиреознинг таъсири бошқа механизмлар орқали амалга ошиши тахмин қилинган. ЭҶО (инсулиндан фарқли ўлароқ) пролактиннинг синергисти эмаслиги ва ҳатто сичқон сут безлари эпителиал ҳужайралари томонидан казеин ишлаб чиқарилишини пасайтириши мумкинлиги кўрсатилган. Юқорида айтиб ўтилганидек, пролактин ва прогестерон биргаликда прогестерон рецепторларининг ҳосил бўлишига олиб келади. Ушбу таъсир ўша муҳитга ЭҶО қўшилганида тўхтаб қолиши кўрсатилган [27]. Y. Taketani и T. Oka [58] таъкидлашларича, ЭҶО икки хил мустақил биологик таъсирга эга: биринчидан, ҳужайралар кўпайишини рағбатлантиради ва иккинчидан, функционал дифференциалланишини пасайтириб, сичқонларнинг сут безлари эпителиал ҳужайраларидаги пролактин рецепторлари даражасини пасайтиради. Муаллифларнинг фикрича, ЭҶО сут бези эпителиал ҳужайраларининг ўсиши ва дифференциалланишини бошқарувчи таъсир кўрсатади. Шундай қилиб, ЭҶО, қалқонсимон без гормонлари сингари, сут бези ҳужайраларининг ривожланиши ва функционал дифференциалланишида муҳим рол ўйнаб, ҳужайралар кўпайишини оширади, аммо эпителий ҳужайраларини дифференциалланиш жараёнларини тормозлади.

Шундай қилиб, тадқиқотларни умумлаштириб, шуни таъкидлаш мумкин, сут безидаги асосий биологик жараёнлар (эпителий ҳужайраларининг ўсиши, ривожланиши ва дифференциалланиши) ҳар хил гормонлар ва ЭҶО-нинг бевосита таъсири остида ва уларнинг бир-бири билан комплекс ўзаро таъсири натижасида содир бўлади. Бундан ташқари, битта гормон-

нинг бошқасининг фаолиятига таъсири одатдаги механизм, шу жумладан тегишли рецепторларнинг даражаси ёки фаоллигини бошқариш орқали амалга оширилади. Сут бези эпителиал ҳужайраларининг ўсишига эстрогенларнинг таъсири бевосита бўлиши мумкин - прогестерон рецепторларини индукция қилиш орқали ёки билвосита пролактин секрециясини рағбатлантириши сут бези эпителиал ҳужайраларининг ўсишига олиб келади. Пролактин ўз рецепторларини ва прогестерон рецепторларини кўзгатади. Адренал гормонлар пролактин рецепторларини кўзгатиши мумкин ва шунинг учун пролактин билан синергизмда сут бези эпителиал ҳужайраларининг ўсишини рағбатлантиришда иштирок этади. Тиреоид гормонлар ЭҶО рецепторлари даражасини оширади, иккинчиси эпителий ҳужайраларининг ўсишини рағбатлантиради, аммо уларнинг дифференциалланиш жараёнларини тўхтатади.

Юқорида келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, маммогенез муаммоси, гормонлар таъсирининг роли ва механизми қўшимча ва батафсил ўрганишни талаб қилади, чунки маммогенез жараёнига сут безларининг асосий функцияси - лактация боғлиқ ва, ундан ташқари, маммогенез жараёнидаги бузилишлар сут безларининг ўсма касалликлари ривожланишига сабабчи бўлиши мумкин.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // Гинекология. - 2012; 14(1): 12-16.
2. Бекарова, А. М. Лактирующая молочная железа: уход, профилактика лечения / А. М. Бекарова // Медицинский совет. - М.: Медицина, 2013; 8: 69-71.
3. Грачев И.И., Попов С.М., Скопичев В.Г., Цитофизиология секрети молока. - Ленинград: Наука, 1976; 242.
4. Гусейнов А.З., Истомин Д.А. Заболевания молочной железы. Тульский государственный университет. - 2011; 242.
5. Зотов А.С. Щепотин И.Б. Костюченко Е.А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы // Вопросы онкологии. - 2007; 2: 131-139.
6. Кешишян Е. С. Почему так важно для ребенка грудное вскармливание и как его сохранить? / Е. С. Кешишян // Медицинский совет. - № 12. - М.: Медицина, 2012; 112-116.
7. Колодина Л.Н., Корхов В.В. Нейрогуморальная регуляция лактации // Акушерство гинекология. - 1985; 5: 5-8.
8. Летагин В.П., Высоцкая И.В., Ким Е.А. Факторы риска развития рака молочной железы // Маммология. - 2006; 4: 10-12.
9. Маммология: национальное руководство / под ред. В. П. Харченко, Н. И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 328 с. Молочные железы и их заболевания у детей / А. Б. Окулов, Л. В. Адамян, Д. Н. Бровин [и др]. М.: МИА. - 2016; 160.
10. Молочная железа и пубертат: взгляд гинеколога / Хамошина М.Б., Руднева О.Д., Лебедева М.Г., Личак Н.В., Архипова М.П. // Вестник РУДН, серия Медицина. - 2012; 6: 198-204.
11. Мустафин Ч. Н. Гормональная регуляция молочных желез и предменструальный синдром // Акушерство гинекология. - 2013; 1: 34-41.
12. Никитина Е.Б., Мезинова Н.Н. Влияние раннего прикладывания ребенка к груди индивидуального режима вскармливания галактопоз. // Акушерство и гинекология. - 1990; (3): 56-58.
13. Прокопьева Т.А., Горбунова Е.Е.. Заместительная гормональная терапия и рак молочной железы // Практическая медицина. - 2011; 6(54): 23-27.
14. Родионов В.В., Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез // Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. - 2018; 1: 90-100.
15. Самчук П.М., Розалиева Ю.Ю. Прогнозирование нарушения лактации по уровню гормонов плаценты после экстракорпорального оплодотворения // Международный научно-исследовательский журнал. - 2016; 9(87): 79-84.

16. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Старкова Т.Г., Рыбин М.В. Физиология и патология послеродового периода. // М.: ИД "Династия". - 2004; 14-18.
17. Травина М. Л., Поляева Т. Ю. Подростковая маммология // Consilium Medicum: Педиатрия. - 2017; 4: 68-73.
18. Участие пролактина в маммогенезе и канцерогенезе молочной железы Сергеева Н.И., Дзеранова Л.К., Меских Е.В. Рожкова Н.И. Андреева Е.Н. Акушерство и гинекология. - 2005; 3: 13-17.
19. Beatrice A. Howard and Barry A. Custer. Human breast development. // J. of Mammary Gland Biology and Neoplasia. - 2000; 5(2): 119-137.
20. Becker GE1, Smith HA, Cooney F. Methods of milk expression for lactating women // Cochrane Database Syst Rev. - 2016; 29(9): CD006170. doi: 10.1002/14651858.CD006170.pub5.
21. Boss M., Gardner H., Hartmann P. Normal Human Lactation: closing the gap. // F1000Res. - 2018; 20: 7. pii: F1000 Faculty Rev-801. doi: 10.12688/f1000research.14452.1. eCollection 2018.
22. Beesley R.D., Johnson J.V. Hormones, Mammary Growth, and Lactation: a 41-Year Perspective I Symposium: hormonal regulation of milk synthesis H. A. Tucker Journal of Dairy Science Vol. 83, No. 4, 2000. P.874-884. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life / Grote V.; Verduci E.; Scaglioni S.; Vecchi F.; Contarini G.; Giovannini M.; Koletzko B.; Agostoni C. // Eur. J. Clin. Nutr. - 2016; 70: 250-256.
23. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life / Grote V.; Verduci E.; Scaglioni S.; Vecchi F.; Contarini G.; Giovannini M.; Koletzko B.; Agostoni C. // Eur. J. Clin. Nutr. - 2016; 70: 250-256.
24. Breast pump use amongst mothers of healthy term infants in Melbourne, Australia: A prospective cohort study / Johns H.M.; Amir L.H.; McLachlan H.L.; Forster D.A. // Midwifery. - 2016; 33: 82-89.
25. Brooks C. L. Molecular mechanisms of prolactin and its receptor / C. L. Brooks // Endocr Rev. - 2012; 33: 504-525.
26. Centers for Disease Control and Prevention CDC Breastfeeding Report Card 2016. Available online: www.cdc.gov/breastfeeding/pdf/2016breastfeedingreportcard.pdf (accessed on 10 July 2018), Accuracy of a user-friendly centrifuge for measuring creatocrits on mothers' milk in the clinical setting / Meier P.P.; Engstrom J.L.; Zuleger J.L.; Motykowski J.E.; Vasan U.; Meier W.A.; Hartmann P.E.; Williams T.M. // Breastfeed. Med. - 2006; 1: 79-87.
27. Connolly G.M., Rosse D.P. Epidermal growth factor-like proteins in proteins in breast fluid and human milk. Life sci. - 1988; 42: 1751-1756.
28. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk / Pike M.C. et al. // Epidemiol. Rev. - 1993; 15(1): 17-35.
29. Estrogen, progesterone, and vascular reactivity: potential cellular mechanisms / White M. et al. // Endocrine Rev. - 2005; 16: 739-751.
30. Estrogen receptor alpha gene polymorphism are associated with changes in bone remodeling markers and treatment response to estrogen / Rapuri P. B. [et al.] // Maturitas. - 2006; 53(4): 371-379.
31. Estrogen therapy and coronary-artery calcification / Manson J.E. [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2007; 356: 2591-2602.
32. Estrogen and progesterone receptors in the normal female breast / Ricketts D. et al. // Cancer Res. 2010; 51: 1817-1822.
33. Estrogen and progesterone receptors in vessel walls / Bergqvist A. et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. 2016; 12: 10-16.
34. Evaluation and management of breast pain / Smith R.L. et al. // Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2004; 79: 353-372.
35. Hourly Breast Expression to Estimate the Rate of Synthesis of Milk and Fat / Kent J.C., Gardner H., Lai C.T., Hartmann P.E., Murray K., Rea A., Geddes D.T. // Nutrients. - 2018; 22: 10(9). pii: E1144. doi: 10.3390/nu10091144.
36. Howard B.A., Custer B.A. Human breast development // J. of Mammary Gland Biology and Neoplasia. - 2000; 5(2): 119-137.
37. Imagawa W. et al. Isolation and serum free cultivation of mammary epithelial cells within a collagen gel matrix. In G.Sato, D.Sibasku and D.Barnes (eds), Method for Serum-Free Culture of Cells of the Endocrine System, Alan R. Liss, New York. - 1994; 2: 127-141.
38. Iakashvili S. N. Vliyanie gormonov placenty na podgotovku rodovoyh putej u zhenshih s beremennost'ju, nastupivshej posle jekstra-
39. korporna'nogo oplodotvorenija i transplantacii jembriona, v zavisimosti ot formy besplodija [Influence of placental hormones on preparation of the birth canal in women with pregnancy after in vitro fertilisation and embryo transfer, depending on the form of infertility] / S. N. Iakashvili, P. M. Samchuk // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. - 2017. - № 16 (4). - P. 49-53.
40. Immunocytochemical localization of sex steroid hormone receptors in normal human mammary gland / Li S. et al. // J. Histochem. Cytochem. - 2010. -Vol.58. - P.509-515.
41. Feasibility of Standardized Human Milk Collection in Neonatal Care Units / Galante L., Vickers M.H., Milan A.M., Reynolds C.M., Alexander T.L., Bloomfield F.H., Pundir S. // Sci Rep. - 2019. - Oct 4;9(1):14343. doi: 10.1038/s41598-019-50560-y.
42. Franke, H.R. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. / Franke H.R., Vermes I. // Maturitas. 2003. - Vol.46, suppl.1. - P. 555-558.
43. Fowden A. L. Review: Endocrine regulation of placental phenotype / A. L. Fowden, A. J. Forhead, A. N. Sferruzzi-Perri and others // Placenta. - 2015. - № 36 (Suppl 1). - P. S50-59.
44. Ghosh-Dastidar P, Fox C.F. Epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor-dependent phosphorylation of a MR=34,000 protein substrate for pp60src // J. Biol. Chem. - 1983 - 258. - H. 2041-2045. Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding: tissue distribution, species variation and characterization / Posner B.I., Kelly P.A., Shiu R.P.C., Friesen H.G. // Endocrinology. - 1974. - 95. - P. 521-524.
45. Gumenyuk O. I., Chernenkov Yu. V. Condition and protection of the reproductive health of adolescent girls as a basis of the preconception health care // Program and Abstract of 1st European Congress "Preconception Care and Preconception Health". - 2016. - P. 38-49.
46. Kallen C. B. Steroid hormone synthesis in pregnancy / C. B. Kallen // Obstet Gynecol Clin North Am. - 2004. - № 31 (4). - P. 795-816. Immunocytochemical localization of sex steroid hormone receptors in normal human mammary gland / Li S. et al. // J. Histochem. Cytochem. - 2010. -Vol.58. - P.509-515.
47. Mammary glands dysplasia in adolescent girls / O. I. Gumenyuk, Yu. V. Chernenkov, A. S. Eyberman [et al.] // Abstracts 12th European congress of paediatric and adolescent gynaecology, Plovdiv, Bulgaria, May 25-28. - 2011. - P. 73-74.
48. Mansfield J. F. Precocious puberty. In: Pediatric and Adolescent Gynecology. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. - 2017. - P. 141-62.
49. Manzoni H.I. The role of prolactin in osmoregulation: a review. Gen Comp Endocrinol 2002; 25(2): 291-310. Iakashvili S. N. Vliyanie gormonov placenty na podgotovku rodovoyh putej u zhenshih s beremennost'ju, nastupivshej posle jekstra-
50. korporna'nogo oplodotvorenija i transplantacii jembriona, v zavisimosti ot formy besplodija [Influence of placental hormones on preparation of the birth canal in women with pregnancy after in vitro fertilisation and embryo transfer, depending on the form of infertility] / S. N. Iakashvili, P. M. Samchuk // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. - 2017. - № 16 (4). - P. 49-53. [in Russian].
51. Martel P., Houdebine L.M. Effect of various drugs affecting cytoskeleton and plasma membranes on the induction of DNA synthesis by insulin, epidermal growth factor and prolactin in mammary explants. // Biol. Cell. -1982- 44. - P. 111-114.
52. Neville M.C. Physiology and endocrine changes underlying human lactogenesis. J Nutrit 2001; 131(11): 300-8. Tomer L., et al. Increased hypothalamic expression of prolactin in lactation involvement in behavioral and neuroendocrine stress response. Eur J Neurosci 2002; 15(8): 1381-9.
53. Preterm infants' mothers' initiation and frequency of breast milk expression and exclusive use of mother's breast milk in neonatal intensive care units / Ikonen R., Paavilainen E., Helminen M., Kaunonen M. // J Clin Nurs. - 2018. - Feb;27(3-4). - P. 551-558.
54. Purified malignant mammary epithelial cells maintain hormone responsiveness in culture / Kothari M.S., Ali S., Buluwela L., Livni N., Shousha S., Sinnett H.D., Vashist R., Thorpe P., Noorden R., Van S // Tucker Journal of Dairy Science. - 2018. - Vol. 112, No. 4. P.656-661.
55. Posner B.I., Kelly P.A., Shiu R.P.C., Friesen H.G. // Endocrinology. - 1974 - 95. - P. 521-524.
56. Receptors for thyroid stimulating hormone and thyroid hormone / Aghajanova L., Lindeberg M., Carlsson I.B., Evers A., Zhang

- P., Scott J.E., Hovatta O., Sparre L. // *Reprod. Biomed. Online.* - 2009. - 18(3). - P. 337-347.
55. Russo J. and Russo I.H. Development of the human mammary gland. In Neville M.C. Daniel C.W. (eds.) // *The mammary gland: Development Regulation and Function*, Plenum Press, New York. - 1987. - P.67-93.
 56. Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding: tissue distribution, species variation and characterization / Posner B.I., Kelly P.A., Shiu R.P.C., Friesen H.G. // *Endocrinology* 1974; 95: 521]. B. Vonderhaar ва бошқалар [Vonderhaar B. K. - 1987 - Local effects of EGF, ?-TGF, and EGF-like grows factors on lobulualveolar development of mouse mammary gland in vivo // *J. Cell Physiol.* 132. - P. 581-584.
 57. Studies on human lactation. I. Within-feed and between-breast variation in selected components of human milk / Neville, M.C.; Keller, R.P.; Seacat, J.; Casey, C.E.; Allen, J.C.; Archer // *P. Am. J. Clin. Nutr.* - 1984. - №40. - P. 635-646.
 58. Taketani Y., Oka T. (1983a) Epidermal growth factor stimulates cell proliferation and inhibits functional differentiation of mouse mammary epithelial cells in culture. *Endocrinology.* - 113. - 871-877.
 59. Tomer L., et al. Increased hypothalamic expression of prolactin in lactation involvement in behavioral and neuroendocrine stress response. *Eur J Neurosci* 2002; 15(8): 1381-9.
 60. Vonderhaar B.K., Bhattacharya A. et al. Isolation, Characterization, and Regulation of the Prolactin Receptor *Journal of Dairy Science.* - 1985. - Volume 68, Issue 2. - P. 466-488.
 61. Vonderhaar B. K. Local effects of EGF, ?-TGF, and EGF-like grows factors on lobulualveolar development of mouse mammary gland in vivo // *J. Cell Physiol.* - 1987. - 132. - P. 581-584.

Келиб тушган вақти 09.09. 2019