

ФАКТОРЫ ГИПОФЕРТИЛЬНОСТИ. РОЛЬ ЭКЗОГЕННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ



Е.М. КОРЕНЕВА

к.биол.н., старший научный сотрудник лаборатории репродуктивной эндокринологии Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины



Н.А. КАРПЕНКО

к.биол.н., заведующая лабораторией репродуктивной эндокринологии, старший научный сотрудник Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины

Функционирование репродуктивной системы человека зависит от многочисленных эндогенных и экзогенных факторов. И хотя на данный момент имеется тенденция к увеличению населения планеты, в то же время наблюдается сокращение численности людей в отдельно взятых странах. К ним относится и Украина [1]. Падение рождаемости может быть вызвано действием различных факторов, к которым относятся: низкий уровень жизни населения, неблагоприятные экологические условия, политическая и экономическая нестабильность и, конечно же, нарушение репродуктивного здоровья. Значительная часть причин нарушений последнего формируется во время беременности и в раннем детском возрасте [2]. Стресс и поступление вредных веществ химической природы (промышленные и бытовые токсиканты, лекарства), избыток гормоноподобных веществ окружающей среды [3, 4, 5, 6], действуя в раннем детстве, в период грудного вскармливания и оказывая значительное влияние на дальнейшее развитие ребенка, приводят к нарушениям его соматополового развития и могут вызвать снижение фертильного потенциала особи. Последствия этого могут плохо сказаться на всей последующей жизни человека (обучение, работа, семья). Поэтому поиск причин, вызывающих нарушения репродуктивного здоровья, является не только актуальным, но и имеет большое социальное значение.

ПРОЦЕСС ЛАКТАЦИИ И ФАКТОРЫ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ

Физиология секреции молока

Молочные железы (МЖ) начинают развиваться у человека на 6-й неделе внутриутробной жизни. Сосок формируется в течение первых двух лет после рождения ребенка. У мужчин на этом этапе развитие МЖ приостанавливается. По гистологическому строению они сходны с железами новорожденных. У женщин же развитие МЖ продолжается и к 17-летнему возрасту оно практически завершается, хотя до наступления беременности в МЖ возникают изменения, связанные с менструальным циклом [7]. Полным развитием с образованием альвеол железа харак-

теризуется лишь в периоды беременности и лактации. В этот период она увеличивается в размерах, расширяются молочные протоки и вокруг них возникает густая сеть кровеносных сосудов [7].

Полный цикл лактации включает в себя следующие процессы: развитие МЖ (маммогенез), возникновение секреции молока после родов (лактогенез), развитие и поддержание выделения молока (лактопоз) [7, 8].

У женщины отделение молока, как правило, начинается не раньше 2-го или 3-го дня после родов, хотя появление молока может быть ускорено прикладыванием к груди чужого ребенка в последние дни беременности. Отделение молока начинается на 2-3-й день, даже в том случае, если ребенок родился мертвым и никаких попыток сосания не производилось. Однако для поддержания секреции молока стимуляция сосков МЖ в процессе сосания является обязательной, поскольку при этом в гипоталамусе происходит образование рилизинг-фактора, стимулирующего секрецию пролактина – пролактолиберина. Рилизинг-фактор, оказывающий тормозящее влияние на его секрецию, называется пролактостатином [8].

Акт сосания уже через несколько минут приводит к повышению концентрации пролактина в сыворотке крови и снижению его содержания в гипофизе. Тот же эффект можно получить и при механической стимуляции МЖ. Стимуляция МЖ значительно повышает уровень пролактина и у нелактирующих женщин с нормальным менструальным циклом [8].

Рефлекс молокоотделения в норме возникает в момент прикладывания ребенка к груди. При рефлекторном сокращении миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы, они сжимаются, и молоко поступает в систему молочных протоков и в синусы [8]. Рефлекс подачи молока имеет нервный афферентный и гормональный эфферентный пути, т. е. является нейрогормональным. В ответ на сосание из задней доли гипофиза в кровяное русло выделяется окситоцин, который вызывает сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы. В процессе кормления грудью ребенок получает только часть молока, содержащегося в МЖ перед началом кормле-

ния, другая часть остается в альвеолах. Если активно секретирующая МЖ не опорожняется от молока через регулярные промежутки времени, то секреторные процессы быстро угнетаются и лактация полностью прекращается. Рефлекс молокоотделения может принять условный характер и возникать в ответ на те явления, которые у кормящей женщины ассоциируются с сосанием. Этот рефлекс легко подавляется такими факторами, как страх, боль и т. п. (т. е. в результате стресса); при этом угнетение вызывается либо раздражением симпатико-адреналовой системы, либо центральным торможением выделения окситоцина [8].

После окончания периода лактации в МЖ происходит ряд структурных перестроек, и она подвергается функциональной инволюции. В климактерическом периоде у женщин в связи со снижением функции яичников и, как следствие, падением уровня эстрогенных гормонов и повышением секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) постепенно наступает инволюция секреторных структур МЖ [9].

Гормональная регуляция лактации

Для полноценной лактации необходимо присутствие целого ряда гормонов [10]. У млекопитающих, в том числе и у человека, для подготовки и поддержания процесса лактации наиболее важное значение имеет пролактин. Этот гормон передней доли гипофиза участвует в регуляции многих процессов, в том числе роста организма. Прولاктин кроме МЖ имеет много периферических органов-мишеней: печень, надпочечники, половые железы. Однако он в периферических органах не выполняет функцию обратной связи для клеток, синтезирующих пролактин. Уровень базальной секреции этого гормона у мужчин и женщин одинаков. Его секреция существенно повышается при беременности в ответ на действие эстрогенов и поддерживается во время лактации за счет рефлекторной стимуляции при кормлении грудью [7].

У людей, как и у других нежвачных млекопитающих, пролактин непосредственно воздействует на эпителиальные клетки МЖ, где находятся связывающие его рецепторы. Суть воздействия заключается в стимуляции трансляции РНК, сопряженной с предшествующим ускорением процесса транскрипции под влиянием инсулина и кортизола. Прولاктин специфически стимулирует синтез белков, в том числе казеина, лактоальбумина, а также липидов и углеводов молока [11].

Показано, что секреция пролактина у человека в гипофизе выявляется уже на 5-7-й неделе эмбрионального развития, а с 20-й недели беременности его содержание про-

грессивно увеличивается. К концу беременности уровень пролактина в сыворотке крови плода достигает 150 мкг/л. По мнению большинства исследователей, такая его гиперсекреция индуцирована эстрогенами матери. После родов концентрация пролактина в сыворотке крови снижается и к 4-6-й неделе после родов достигает уровня, наблюдаемого у взрослых [10]. Прولاктин в период беременности секретируется также плацентой, и его содержание в амниотической жидкости достигает высоких цифр [10].

Регуляция секреции пролактина осуществляется гипоталамусом в основном посредством дофамина и тиролиберина. В физиологических условиях стимуляция высвобождения пролактина наблюдается под влиянием стресса, физической нагрузки, акта сосания, полового акта (у женщин), в период беременности, а также при употреблении белковой пищи [7].

Стимуляция секреции пролактина гипофизом в послеродовом периоде определяется относительно высоким уровнем эстрогенов и низким содержанием прогестинов в организме кормящей матери. Действие женских половых гормонов на секрецию пролактина реализуется через гипоталамус и гипофиз. Лактогенный эффект гормона, как уже упоминалось, усиливается под действием соматотропного гормона (СТГ) и пермиссируется глюкокортикоидами. Причиной усиленной секреции этих гормонов является, по-видимому, родовая и послеродовая стрессовая ситуация, возникающая в материнском организме [12].

В увеличении секреции пролактина важную роль играет рефлекторное торможение дофаминергических нейронов гипоталамуса. Соответственно дофамин и его агонисты (бромкриптин и α -эргокриптин) ингибируют секрецию пролактина и лактацию [10].

Особая роль в регуляции лактации отводится окситоцину – гормону, вырабатываемому нейросекреторными клетками передних ядер гипоталамуса и затем переносимому по нервным волокнам в заднюю долю гипофиза, где он накапливается и откуда выделяется в кровь, вызывая отделение молока [7]. Гипоталамус стимулирует лактотропную функцию передней доли гипофиза, при этом образуются пролактин и СТГ, которые стимулируют рост и развитие МЖ [9].

Такие тропные гормоны, как адренокортикотропный гормон (АКТГ), а также СТГ и тиреотропный гормон (ТТГ), играют немаловажную роль в регуляции лактации гипофизом [7]. Действие тропных гормонов гипофиза на альвеолярные клетки МЖ осуществляется при участии циклического аденозинмонофосфата и, возможно, полиаминов – спермина



Полный цикл лактации включает в себя следующие процессы: маммогенез, лактогенез и лактопоз



У людей для полноценной лактации необходимы такие гормоны: пролактин, окситоцин, эстрогены, прогестин, кортикостероиды, инсулин

и спермидина. СТГ может оказывать прямой эффект на альвеолярный эпителий МЖ, что подтверждается опытами с культурой ткани, а также воздействовать на различные стороны белкового, углеводного и липидного обмена. При этом в крови возрастает концентрация глюкозы, кетоновых тел, свободных жирных кислот, фосфолипидов и аминокислот [11].

Большое влияние на рост и развитие МЖ у женщин оказывают половые гормоны (эстрогены и прогестерон), в ткани которой к ним имеются соответствующие рецепторы [13], что вызывает непосредственное действие половых гормонов на эпителиальные клетки и модулирует развитие и функцию МЖ человека. Эстрогены и андрогены могут также косвенно влиять на функционирование эпителиальных клеток посредством действия на стромальные клетки.

Несмотря на то что МЖ способна вырабатывать молоко уже к середине беременности, до родов секреция молока не происходит (или наблюдается незначительная секреция). Высокая концентрация эстрогенов и прогестерона во время беременности ингибирует его секрецию. Снижение уровня этих стероидов при родах инициирует лактацию [11].

Эстрогены вызывают развитие МЖ и ветвление альвеолярных протоков в ней и, кроме того, сенсibiliзируют клетки железы к действию прогестина и пролактина, стимулирующих формирование альвеолярного аппарата. Главными инициаторами предлактационной дифференцировки МЖ является сначала прогестерон, а затем пролактин [11].

Гормон надпочечников кортизол в физиологических концентрациях благотворно влияет на процесс молокообразования, обеспечивая поддержание гомеостаза в организме и непосредственно воздействуя на секреторный эпителий (ускорение транскрипции матричной РНК) [11, 14].

На процесс лактации и молокообразование оказывают влияние и гормоны щитовидной железы. Так, тироксин, изменяя основной обмен, усиливает образование предшественников молока (глюкозы, оксимасляной кислоты, ацетата), а также способствует поглощению этих предшественников МЖ [11].

Необходимым компонентом гормонального комплекса, стимулирующего секреторную активность МЖ, является гормон поджелудочной железы инсулин, который модулирует эффект многих гормонов, индуцирует лактогенез и косвенно поддерживает установившийся лактопоэз [14, 15].

Не следует забывать и о том, что плацента также секретирует гормональные вещества, которые по своим биологическим действиям сходны с пролактином и СТГ [14]. В период

беременности и в предродовой период плацента обычно секретирует возрастающие количества эстрогенов, одна из функций которых – стимуляция аденогипофизом секреции пролактина и, возможно (у некоторых животных), СТГ. В результате усиливается выработка и повышается активность пролактина – главного фактора, индуцирующего лактогенез у всех видов животных [11].

В настоящее время установлено, что на рост и развитие МЖ в период беременности большое влияние (даже больше, чем пролактин) также оказывает хорионический соматомаммотропин (плацентарный лактоген) [10].

Биосинтез α -лактальбумина и, следовательно, лактозы, а также биосинтез казеина, β -лактоглобулина и лактоферрина непосредственно стимулируется хорионическим соматомаммотропином и пролактином, особенно в присутствии инсулина и СТГ. Все эти эффекты пермиссируются глюкокортикоидами и эстрогенами в низких концентрациях. В то же время прогестерон и, особенно, тестостерон тормозят образование специфических компонентов молока. Ингибиторный эффект упомянутых стероидов также пермиссируется глюкокортикоидами [15].

Расширение и пролиферация молочных протоков, а также значительное развитие альвеол МЖ, т. е. стимуляция лактогенеза происходят под влиянием эстрогенов, прогестерона, пролактина, СТГ и других гормонов. Полный комплекс лактационных гормонов пока что не выяснен. Однако считается, что снижение уровня эстрогенов и прогестерона после родов стимулирует секрецию гипофизарного пролактина и, по-видимому, других гормонов лактогенного комплекса. Выделение пролактина контролируется гипоталамусом, в котором вырабатывается особый пролактин-рилизинг фактор [7].

Не следует забывать и о том, что лактация оказывает непосредственное влияние на эндокринную систему кормящей матери. На пике лактации женщина выделяет в день более 1 л молока, содержащего 40-50 мг жира, 9-10 мг белка, 70-100 мг лактозы и 0,3 мг кальция. Выделение молока приводит к значительному метаболическому истощению организма матери. В норме эти вещества должны быть обеспечены нормальным питанием, но при неадекватной диете они будут получены из запасов организма матери. В последнем случае лактация вызывает повышение концентрации паратиреоидного гормона, мобилизацию кальция из костной ткани и может быть причиной сдвига эндокринного контроля метаболизма, в результате которого в МЖ обеспечится быстрая поставка кальция, глюкозы и жирных кислот [16].

Кроме того, лактация супрессирует функцию яичников. При этом продолжительность такого действия довольно различна. В обществе, в котором социальная культура обуславливает факт зависимости детей от вскармливания грудью как от главного источника энергии в течение продолжительного времени (2-3 года), послеродовая аменорея длится до трех лет и является основным способом контрацепции. В другом социальном обществе, где грудное вскармливание не так интенсивно и продолжительно, фертильные циклы могут возобновиться в течение 2-3 мес. после родов [16].

Лактация вызывает аменорею путем ингибирования секреции лютеинизирующего гормона и ФСГ. Возможно, что сосательный стимул и гиперпролактинемия при лактации действуют подавляюще на выделение гонадотропинвысвобождающего гормона, индуцируя таким образом гипогонадотропный статус [11].

Таким образом, **лактация, лактопоз и качественный состав молока являются гормонозависимыми процессами, и, следовательно, факторы, вызывающие изменение гормонального гомеостаза, могут привести к нарушению этих сложных взаимосвязей.**

Состав грудного молока

Грудное молоко – белая непрозрачная жидкость с характерным запахом и сладковатым вкусом. В разные периоды лактации грудное молоко имеет свой особый состав, следовательно, МЖ словно приспосабливается к меняющимся потребностям новорожденного [14].

После родов в течение первых 2-3 дней лактации выделяется так называемое **молозиво** – более густой, нежели зрелое молоко, секрет клейкой консистенции желтого цвета. Цвет молозива зависит от окраски входящего в него жира, богатого каротиноидами. По своему составу молозиво ближе к тканям организма новорожденного, чем зрелое грудное молоко. Набор аминокислот молозива занимает промежуточное место между белковыми фракциями зрелого молока и крови. По-видимому, это один из механизмов, способствующих адаптации организма новорожденного в период перехода от плацентарного питания к питанию грудным молоком. В молозивный период лактации отмечено повышение концентрации иммуноглобулинов всех классов. Преимущественно это касается наиболее биологически активного класса IgA, которые синтезируются в клетках МЖ. Молозиво богато и гормонами, особенно кортикостероидами. Это имеет важное значение в первые дни жизни новорожденного, так как функции ряда органов и систем его организма являются еще незрелыми, а активный иммунитет пока находится в стадии становления. Следовательно, естественное вскармливание новорожденных с первых моментов появления на свет обеспечивает местную пассивную иммунологическую защиту [7].

Молоко является сложной биологической жидкостью, содержащей пищевые вещества в оптимальных соотношениях. Оно служит наилучшей пищей для ребенка первого года жизни, обеспечивая его полноценное



Алкоголь, никотин, кофеин, йод, ацетилсалициловая кислота, снотворные, наркотические и некоторые фармацевтические препараты могут легко попадать в молоко





Важнейшим фактором, от которого зависит перенос лекарства из плазмы в молоко, является градиент концентрации

развитие [7]. В молоке содержатся все вещества, необходимые для нормального роста и развития новорожденных. Среди специфических гормонозависимых составляющих молока особо следует отметить белки – казеин (фосфопротеин), α -лактальбумин, β -лактоглобулин, лактоферрин, а также дисахарид лактозу. Биосинтез белков, углеводов и липидов осуществляется в альвеолярных клетках МЖ, остальные компоненты поступают из крови. Биосинтез белков в форме предшественников происходит в особых ансамблях полисом, связанных с эндоплазматическим ретикуломом. Синтезируемые белки депонируются в агрегируемой форме в секреторных гранулах и освобождаются из них в протоки под действием гормональных стимулов путем экзоцитоза [11].

Биологическая ценность белков женского молока достигает почти 100%. Они схожи со многими белками сыворотки крови. В женском молоке присутствуют четыре класса иммуноглобулинов – А, G, M, D [7]. Высокое содержание ненасыщенных жирных кислот оказывает берегающее действие на белок пищи, повышает его усвояемость, способствует проявлению физиологического действия витаминов, особенно B₁, C, и повышает устойчивость организма к инфекциям [7].

Основным углеводом молока является лактоза. В грудном молоке женщины ее количество составляет 7,0-7,5%; в коровьем – 4,0-4,5%. Содержащийся в лактозе моносахарид галактоза в течение первых недель жизни используется для образования галактоцереброзидов (структурный материал клеток головного мозга). В грудном молоке содержится также оптимальное количество минеральных солей, соотношение концентраций которых является гарантией их наилучшей утилизации [7].

Молоко синтезируется из метаболитов, содержащихся в крови: лактоза из глюкозы под действием фермента лактозосинтетазы, белки – из аминокислот, жиры – из жирных кислот, глицерола и ацетата [7].

Состав грудного молока:

- ⇒ сухие вещества – 11,9%;
- ⇒ жир – 3,9%;
- ⇒ белок – 1,0% (в том числе казеин – 0,4%);
- ⇒ лактоза – 6,8%;
- ⇒ минеральные вещества – 0,2% [17].

Исследование минерального состава показало наличие в нем 50 химических элементов, основными из которых являются кальций, магний, калий, натрий, фосфор, хлор и сера, а также соли – фосфаты, цитраты и хлориды [17].

Периоды грудного вскармливания

Лактация – это процесс образования и выделения молока из МЖ. В нем различают три

стадии. Молоко первой и последней стадии считают аномальным, так как резкое изменение физиологического состояния в начале и в конце периода лактации сопровождается образованием секрета, состав, физико-химические и органолептические свойства которого значительно отличаются от этих же показателей молока, секретирующегося в основной период лактации [17].

У человека также выделяют этапы лактации, при которых происходит выделение молозива, переходного молока и зрелого молока, состав которого также различен по многим параметрам, например липидам [17].

Имеются сведения и об изменении экспрессии факторов роста в зависимости от стадии лактации [16].

Исходя из вышеприведенного, логично предположить, что экзогенные вещества различной природы могут оказывать влияние на процесс лактации, количество и качество отделяемого молока, а, следовательно, и на поступление этих веществ в развивающийся организм и, возможно, влиять на его дальнейшее соматополовое развитие.

ДЕЙСТВИЕ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ Стресс

Развитие репродуктивной функции зависит от многочисленных эндогенных и экзогенных факторов. Значительная часть причин нарушения репродуктивного здоровья формируется во время беременности и в раннем детском возрасте [2].

Хотя МЖ и выполняет функцию избирательного барьера для попадания в организм ребенка вредных веществ, принимаемых матерью, тем не менее существуют определенные физиологические состояния организма матери, при которых резко изменяется гуморальный состав. К ним в первую очередь относят стресс.

Стресс рассматривают как фактор, влияющий на реализацию генетической программы развивающегося организма. Стрессовая реакция разворачивается на уровне нервной и эндокринной систем, при этом повышается содержание в крови катехоламинов, а также кортизона и кортизола в крови матери, а, учитывая вышесказанное [19], и в ее молоке. Предельные уровни этих гормонов изменяют процесс развития различных органов и систем, задерживая или нарушая его.

Гормоны стресса, действуя в перинатальный период и в течение первого года жизни, участвуют в формировании мозга. Аномальные уровни гормонов во время его развития могут играть роль вредоносных факторов, способных вызвать физиологические и/или психологические нарушения его функций

в последующей жизни [20]. Развитие головного мозга человека происходит до трех лет, следовательно, переживаемые в этот период жизни стрессы приводят к отставанию, а в последующем к нарушению развития [19]. В результате этого у детей, подвергавшихся, например, жестокому или грубому обращению, в коре головного мозга зоны, отвечающие за эмоции, на 20-30% меньше, чем у нормальных детей. А у взрослых, испытавших в детстве насилие, гиппокамп, контролирующей память, меньше. Подобное может быть вызвано токсическим воздействием кортизола. Повышенное содержание кортизола у особо впечатлительных детей до трех лет усиливает деятельность тех долей мозга, которые контролируют чувство настороженности и агрессию. В результате мозг находится в постоянной тревоге и готовности к отпору, и достаточно мысли или малейшего воспоминания о первоначальной травме (или присутствия ее виновника), чтобы некогда пораженные зоны мозга реактивировались. Ничтожный стресс или слабый страх способны спровоцировать новый выброс кортизола. Это приводит к возникновению тревоги, гиперактивности, повышенной импульсивности. В пораженных гормонами стресса областях мозга возникает сбой в системе нейрогуморальной регуляции, что может привести к снижению когнитивных способностей. Наблюдаются нарушения поведения. Все вышеперечисленные нарушения впоследствии могут приводить к снижению и нарушениям сексуальных отношений (полового поведения) и диссоциации отдельных компонентов поведения типа «вить гнездо», что в конечном итоге вызывает снижение и изменение рождаемости.

Стресс, пережитый в раннем детстве во время грудного вскармливания, может иметь как отдаленные, так и ближайшие последствия. Ближайшими последствиями стресса у младенцев являются: отказ от груди, задержка нарастания массы и роста; соматическая боль; неадекватная реакция на внешние раздражители; нарушения сна [19], что может быть вызвано изменениями гормонального гомеостаза.

Чрезмерный стресс матери может даже привести к прекращению молокоотделения, а, следовательно, к дополнительному стрессу, вызванному голоданием и недостаточным поступлением пластических веществ в организм ребенка.

Известно, что индивидуальные особенности реактивности нейроэндокринной системы, как и целого организма, зависят не только от наследственных факторов, но и от условий ее формирования в раннем онтогенезе. В равной мере это относится к нейроэндокринным проявлениям стресса – одного из важнейших

феноменов реактивности. В то же время вызываемые стрессорными раздражителями гормональные и нейромедиаторные сдвиги могут оказывать существенное влияние на незрелую нейроэндокринную систему развивающегося организма и модифицировать ее регуляторные и адаптационные функции (Dorner, 1986). Учитывая это и вышеизложенное, можно заключить, что стресс в период лактации приводит к нарушению соматополового развития и сказывается в дальнейшем на фертильности особей.

Влияние изменения уровня гормонов в период лактации (дополнительное введение гормонов или их депривация)

Как уже говорилось выше, для поддержания лактопоза у разных видов животных необходимо наличие определенных гормонов. Например, у кроликов установившуюся лактацию можно поддерживать одним гормоном аденогипофиза – пролактином; у крыс, мышей, морских свинок, собак – двумя (пролактином и АКТГ), у жвачных – несколькими гормонами (пролактином, СТГ, АКТГ, ТТГ). Основным гормоном у всех видов, кроме жвачных, является пролактин, а у жвачных животных – СТГ [15]. У людей для полноценной лактации необходимо присутствие целого комплекса гормонов, среди них: пролактин, окситоцин, эстрогены, прогестины, кортикостероиды, инсулин [10].

Введение веществ, действующих на дофаминовые рецепторы и высвобождение пролактина из аденогипофиза, подавляет лактопоз у нежвачных животных и людей и не оказывает влияние на отделение молока у жвачных, хотя уровень пролактина в их крови резко снижается [15].

АКТГ и ТТГ влияют на лактацию через контролируемые ими эндокринные органы – надпочечники и щитовидную железу. Так, например, удаление надпочечников у коз в ходе установившейся лактации ведет к прекращению секреции молока, а удаление щитовидной железы или подавление ее функции тиреостатиками вызывает снижение количества молока (на 50-75%), уменьшение его жирности и изменение жирового состава. Это связано с тем, что под влиянием тироксина происходит повышение содержания ацетата в крови. Интересно, что у коров молочного направления высокой продуктивности уровень секреции тироксина примерно вдвое выше, чем у коров мясного направления [15].

Повышение концентрации эстрогенов может привести к значительному снижению количества грудного молока. Введение прогестиновых производных изменяет биохимический состав молока, в частности снижает в нем количество липидов [21].



Недостаточное питание матери приводит к нарушению гормонального фона у ребенка

ТАБЛИЦА 1

Лекарственные средства, усиливающие лактацию	Лекарственные средства, ослабляющие лактацию
☞ Никотиновая кислота	☞ Каберголин
☞ Ксантинола никотинат	☞ Бромокриптин
☞ Пентоксифиллин	☞ Эстрогены
☞ Теофиллин	☞ Эргометрин
☞ Аскорбиновая кислота (витамин С)	☞ Диуретики
☞ Витамин А	☞ Антигистаминные препараты (диазолин, дифенгидрамин, лоратадин и др.)
☞ Витамин В ₆ (в умеренных дозах – 20-30 мг/сут.) Высокие дозы (500-600 мг/сут.) могут угнетать лактацию	☞ Леводопа
☞ Витамин В ₁	☞ М-холинолитики (атропин, платифиллин и др.)
☞ Глутаминовая кислота	☞ Сосудосуживающие (адреналин, нор-адреналин, эфедрин и др.)
☞ Окситоцин – в большей степени способствует экскреции молока, нежели его секреции	☞ Клонидин
☞ Пирроксан	☞ Амантадин
☞ Метилдофа	
☞ Метоклопрамид – в большей степени способствует экскреции молока, чем его секреции	
☞ Сульпирид	
☞ Лактин	
☞ Фенотиазин	

ТАБЛИЦА 1.
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ОКАЗЫВАЮЩИЕ УСИЛИВАЮЩЕЕ
ИЛИ ОСЛАБЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА
ЛАКТАЦИЮ
(В.И. Медведь и др., 2001) [23]

Нарушение секреции инсулина (на модели аллоксанового диабета у крыс) вызывает резкое падение образования молока. Участие инсулина в лактогенезе связано с его влиянием (совместно с кортизолом) на процессы транскрипции РНК и синтеза белка в эпителии альвеол МЖ. В оптимальных дозах инсулин во время лактации влияет на поглощение глюкозы железами, а также участвует в перераспределении предшественников молока между МЖ и периферическими тканями [15].

Интересно, что в молоке могут содержаться в большом количестве эстрогены и их производные. Частое употребление в больших объемах такого молока может привести у девочек к наступлению раннего полового созревания. У мальчиков же, напротив, – отсрочить его наступление [17].

Интересно, что недостаточное питание матери также приводит к нарушению гормонального фона и их детей. В таких условиях при достижении половой зрелости у потомков наблюдали модулирование фолликулогенеза и изменение соотношения различных изоформ лептина, рецепторов к гонадотропинам и активности фермента ароматазы, что авторы считают последствием изменения в перинатальном возрасте концентрации лептина, что, возможно, играет критическую роль в некоторых метаболических изменениях, наблюдаемых у взрослых особей [22].

Лекарственные средства и другие экзогенные вещества химической природы

Несмотря на то что МЖ выполняет функцию избирательного барьера для ряда лекарственных веществ, принимаемых матерью,

известно, что алкоголь, никотин, кофеин, йод, ацетилсалициловая кислота, снотворные, наркотические и некоторые другие фармацевтические препараты могут легко проникать в молоко [7].

При этом медикаментозные средства, применяемые во время лактации, могут потенциально оказывать действие и на организм матери (усиливая либо тормозя секрецию молока), и на организм вскармливаемого ребенка [23].

Лекарственные средства проникают в женское молоко в различном количестве, и их соотношение в сыворотке крови и экскретуемом молоке варьирует в зависимости от их растворимости в липидах, протеинсвязывающей способности и др. Важнейшим фактором, от которого зависит перенос лекарства из плазмы в молоко, является градиент концентрации. Одна и та же концентрация лекарства в молоке и плазме матери может обуславливать разные его концентрации в органах-мишенях у ребенка [19].

В настоящее время для процесса проникновения лекарственных средств в молоко и выделения их с последним при вскармливании грудного ребенка описаны следующие закономерности [23]:

- ☞ соотношение концентрации препарата молоко/плазма крови (М/ПК) не зависит от значения концентрации его в крови, т. к. для большинства препаратов это соотношение постоянно, т. е. концентрация в молоке всегда пропорциональна концентрации в плазме крови;
- ☞ концентрация лекарства в молоке не зависит от интенсивности процесса лактации, т. е. от объема секретируемого молока, однако абсолютное количество лекарства, поступающего к ребенку, прямо пропорционально объему лактации;
- ☞ периоды полувыведения препарата из крови и молока для одного препарата одинаковы;
- ☞ чем больше интервал времени от приема лекарства до кормления, тем ниже концентрация его в молоке и тем меньше его поступит к ребенку (практический вывод из этого положения – принимать лекарство лучше сразу после грудного кормления).

Некоторые из фармпрепаратов влияют на секрецию и выделение грудного молока, тем самым увеличивая или уменьшая поступление трофических и эссенциальных веществ в организм новорожденного (табл. 1).

Показано, что в молоко могут проникать следующие лекарственные средства: пропилтиоурацил, метимазол, варфарин, дикумарин, морфин, кодеин, метадон, нейрорептики и антидепрессанты, седативные препараты

и транквилизаторы, контрацептивы, этанол, никотин, метронидазол, антибиотики, на-лидиксовая кислота, гипотензивные препа-раты, диуретики, оральные и гормональные контрацептивы, барбитураты, фенитоин и др. [19]. В обзоре В.И. Медведя и соавт. (2001) при-веден не только список фармпрепаратов, способных проникать из материнского моло-ка в организм ребенка, но и их соотношение в М/ПК (табл. 2) [23].

Список лекарственных средств, интересую-щих неонатологов и фармацевтов, и дальше будет пополняться по мере изучения вопроса и появления новых препаратов.

Например, индукторы интерферона, в на-стоящее время широко используемые для профилактики и лечения вирусных заболе-ваний, являются претендентами на попол-нение этого списка. Индукция интерферона в период раннего онтогенеза приводит к из-менению гормонально-медиаторного фона взрослых потомков, что выражается в сни-жении базального уровня кортикостерона, повышении концентрации тиреоидных гор-монов крови и снижении фонового уровня норадреналина мозга [24]. В то же время ин-дукция интерферона в раннем онтогенезе не вызывает существенных нарушений процесса физического развития и несколько повышает выживаемость животных в течение лактаци-онного периода [24].

При этом прием многих препаратов кормя-щими матерями не приводит к появлению па-тологических симптомов у грудных детей, но отрицательный эффект их применения может проявиться в период полового созревания или даже половой зрелости [19].

К потенциально вредным воздействиям для растущего организма, вскармливаемого груд-ным молоком, относится целый ряд бытовых токсикантов. Остановимся на отдаленном дей-ствии на соматополовое развитие некоторых из них, попадающих в организм матери в пе-риод грудного вскармливания. Так, ни для кого не секрет, что во время лактации категориче-ски запрещено употреблять спиртные напит-ки, поскольку это может сказаться не только на развитии моторики у ребенка (причем воз-действие тем сильнее, чем выше дозы алкого-ля [25]), но и привести к нарушению соматополового и когнитивного развития ребенка [26].

Неблагоприятное влияние на созревание половой системы ребенка оказывает курение матери, поскольку никотин и другие вредные вещества (в том числе и содержащиеся в таба-ке тяжелые металлы, обладающие эндокрин-но-деструктивным действием) при посту-плении в организм могут вызвать не только рвоту, диарею, тахикардию, возбуждение ЦНС у ребенка и снижение продукции молока

ТАБЛИЦА 2. СООТНОШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ И ПЛАЗМЕ КРОВИ МАТЕРИ (ПРИ ПРИЕМЕ МАТЕРЬЮ СРЕДНЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА) [23]

Препарат	Соотношение концентраций в М/ПК
Антибактериальные препараты	
Бензилпенициллин	0,03 - 0,2
Ампициллин	0,25 - 0,3
Оксациллин	Не проникает в молоко
Цефалоспорины	0,05 - 0,2
Стрептомицин	0,5 - 1
Эритромицин	0,5 - 2,5
Спирамицин	1
Гентамицин	0,3 - 0,35
Канамицин	0,2 - 0,4
Хлорамфеникол (левомицетин)	0,5 - 0,7
Тетрациклины	0,5 - 0,75
Рифампицин	0,2 - 0,45
Линкомицин	0,15
Клиндамицин	0,1
Изониазид	0,4 - 1
Налидиксовая кислота	0,1 - 0,25
Нитрофурантоин	В молоке – следы
Сульфаметоксазол	1
Сульфацидидин	1
Хлоридин	0,2 - 0,4
Метронидазол	0,6 - 1,4
Тинидазол	1
Препараты, преимущественно влияющие на ЦНС	
Лития карбонат	0,5
Карбамазепин	0,6 - 0,8
Диазепам	0,1 - 0,5
Бромиды	0,06 - 0,25
Фенобарбитал	0,15 - 0,25
Фенитоин (дифенин)	0,4
Мепробамат	2,0 - 4,0
Вальпроат натрия	1,5 - 2,5
Аминазин	0,3 - 0,5
Имизин	0,1 - 0,5
Этанол (этиловый спирт)	1,0
Тиопентал натрия	1,0
Другие препараты	
Дигоксин	0,8
Каптоприл	0,06
Теofilлин	0,7
Неодикумарин	0 - 0,12
Дигидрокумарин	0,01 - 0,015
Фолиевая кислота	0,025
Йод-131	До 65 (!)
Циметидин	5 - 12
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	0,7 - 0,9
Индометацин	0,15
Бутадион	0,1
Хинина сульфат	0,14
Хинидин	0,1 - 0,2
Метотрексат	0,1
Циклосерин	0,6 - 0,75
Колистин	0,1 - 0,2
H ₁ -гистаминоблокаторы	В молоке – минимальное количество
Пропранолол	1,0
Эстрогены	0,05
Гестагены	0,05
Андрогены	0,01

у матери, но и изменение гормонального гомеостаза с вытекающими отсюда последствиями [27].

Не следует забывать, что на состав молока могут оказывать влияние факторы окружающей среды. Так, веществами, поступающими в организм матери помимо ее воли и загрязняющими молоко, могут быть [23, 28]:

- ☞ токсичные элементы – свинец (0,1 мг/кг и не более), мышьяк (0,05 мг/к и не более), кадмий (0,03 мг/к), ртуть (0,005 мг/к);
- ☞ микотоксины – афлатоксин М1;
- ☞ антибиотики – левомицетин, препараты тетрациклиновой группы, стрептомицин, пенициллин;
- ☞ ингибирующие вещества (моющие и дезинфицирующие средства, пищевая сода);
- ☞ пестициды;
- ☞ радионуклиды – цезий-137, стронций-90;
- ☞ гормоны – эстрогены и походыные;
- ☞ бактерии и др.

Несмотря на вышеприведенные данные, необходимо подчеркнуть, что в современных условиях, в которых зна-

чительная часть женщин, решивших стать матерями, страдают хроническими заболеваниями и в связи с этим нуждаются в постоянной медикаментозной терапии, проживают на загрязненных территориях, в условиях повышенного содержания поллютантов, переводить новорожденного на искусственное вскармливание следует исключительно редко и лишь по очень строгим показаниям. Кормящая женщина не должна принимать лекарственные средства, приведенные в первой части табл. 3, где указаны категорически противопоказанные в период лактации препараты [23].

Прекращение грудного вскармливания из-за применения других лекарств не только неоправданно, но и вредно как для ребенка, так и для женщины. Вместе с тем стремление минимизировать медикаментозную терапию кормящей женщины, назначение ей лекарств только при наличии настоятельных показаний должно быть руководящим принципом действий врача [23]. Что же касается пребывания кормящей женщины во вредных условиях, то их, естественно, необходимо как можно раньше и в наибольшей мере нивелировать.

ТАБЛИЦА 3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРОНИКАЮЩИЕ В ГРУДНОЕ МОЛОКО И ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫЕ ДЛЯ РЕБЕНКА* (В.И. Медведь и др., 2001) [23]

Препарат	Побочные эффекты
1. КАТЕГОРИЧЕСКИ ПРОТИВПОКАЗАННЫЕ	
<i>Антибактериальные препараты</i>	
☞ Хлорамфеникол (Алфидетин, Биофеникол, Левомицетин, Левомицетин-Дарница, Синтомицин, Хемицетин)	Угнетение кроветворной функции костного мозга, тошнота, срыгивание, рвота, желтуха, гипотермия, судороги, затруднение дыхания, отказ от молока из-за его горького вкуса
Тетрациклины: ☞ окситетрациклин; ☞ доксициклин (Вибрамицин Д, Докси-М-Ратиофарм, Доксибене, Доксициклин Солютаб-Нортон, Доксициклин-Дарница, доксициклина гидрохлорид, Юнидокс Солютаб) и др.	Повреждения эмали зубов, возможно токсическое воздействие на различные органы ребенка, хондротоксичность, нарушение процесса роста костей и суставов
Фторхинолоны: ☞ норфлоксацин (Нолицин, Норбактин, Нормакс, Норфлоксацин-Здоровье, Норфлоксацин-Лугал, Ютибид); ☞ цiproфлоксацин (Алокс, Ифидипро, Медоциприн, Флоксимед, Ц-Флокс, Ципринол, Ципро Сандоз, Ципробай, Ципробакс, Ципробел, Ципробид, Ципровин, Ципрокс, Ципроксол, Ципролет, Ципром, Ципромед, Ципронат, Ципросандоз, Ципрофарм, Цiproфлоксацин-Фармекс, Цiproфлоксацин-Дарница, Цiproфлоксацин-Максфарма, Цiproфлоксацин-Новофарм, Цiproфлоксацин-Нортон, цiproфлоксацина гидрохлорид, Цитерал, Цитровенот, Цифомед, Цифомед-ТЗ, Цифран, Цифран-OD, Цилоксан); ☞ офлоксацин (Джеофлокс, Заноцин, Заноцин-OD, Зофлокс, Кофлоксин, Лофлокс, Офло-Сандоз, Офлогексал, Офлоксацин-Дарница, Офлоксацин-ЛХ, Офлоксацин-Нортон, Офлоксацин-Фармекс, Офлоксин, Офло, Унифлокс, Флоксал, Флокса); ☞ левофлоксацин (Абифлокс®, Глево, Золев, Л-Флокс, Л-Флокс-Фармекс, Лебел, Лево-ФК, Левобакс, Левобакт, Леволет, Левомак, Левофлокс, Левофлоксацин-Здоровье, Левофлоксацин-КР, левофлоксацина гемигидрат, Левофлоцин, Лефлокс, Лефлоцин, Локсоф, Офтаквикс, Таваник, Тайгерон, Таксацин, Флексид, Флоксиум, Хайлефлокс); ☞ ломефлоксацин (Ксенаквин, Ломадей, Ломфлокс, Максаквин, Окацин) и др.	Хондротоксичность, нарушение процесса роста костей и суставов
Сульфаниламиды: ☞ сульфадиметоксин (Сульфадиметоксин-Дарница, Сульфадиметоксин-Здоровье); ☞ сульфаметоксазол; ☞ сульфаметоксазол с триметопримом (Бактисептол-Здоровье, Бактрим, Бебитри детская суспензия, Би-Септ-Фармак, Би-Тол, Бисептол, Бисептрим-Дарница, ко-тримоксазол, Ориприм, Расептол, Солюсептол, Суметролим, Трисептол) и др.	Гемолитическая анемия у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, билирубиновая энцефалопатия, сыпь
☞ Налидиксовая кислота (Невиграмон, Неграм и т.д.)	Гемолитическая анемия при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
☞ Метронидазол (Гравагин, Интезол-М1, Метрид, Метрогил, Метрозол, Метрозол-Дента, Метронидазол, Метронидазол Б. Браун, Метронидазол-Дарница, Метронидазол-Здоровье, Метронидазол-Новофарм, Метронидазол-Нортон, Метронидазол-Фармекс, Розамет, Трикасайд, Трихопол, Флагил, Эфлоран)	Мутагенное и канцерогенное действие, рвота, анорексия, диарея, угнетение функции костного мозга
☞ Тинидазол (Тинидазол, Фазижин)	Мутагенное и канцерогенное действие

Препарат	Побочные эффекты
Противовирусные препараты	
Амантадин (Амантин, Неомидантан, ПК-Мерц);	
ганцикловир (Вирган, Цимевен);	
зидовудин (Виро-Z, Зидо-Н 300, Зидовир, Ретровир);	
ремантадин (Ремавир, Ремантадин, Ремантадин-КР, Ремантадин-Дарница)	Задержка мочеиспускания, тошнота, рвота, кожная сыпь
Средства, преимущественно влияющие на ЦНС	
Фенитоин (Дифенин)	Метгемоглобинемия, петехии на коже, сонливость, коллапс
Вальпроат (вальпроат натрия, вальпроевая кислота, Вальпроат Орион, Вальпроком-хроно, Депакин, Депакин-хроно, Депакин-энтерик, Конвульсофин, Конвулекс, Орфирил, Орфирил-ретард, Орфирил-сироп, Энкорат, Энкорат-хроно)	Сонливость, угнетение рефлексов, редко гепатотоксичность
Препараты лития	Гипотония мышц, гипотермия, сердечно-сосудистые нарушения, дисфункция почек
Барбитураты	Седативный эффект, метгемоглобинемия, угнетение рефлексов, в т. ч. сосательного, ускорение метаболизма стероидных гормонов
Резерпин	Сонливость, отек слизистой оболочки носа с затруднением носового дыхания, отказом от груди, гиперкриния бронхов, понос
Наркотические препараты (регулярное применение)	Угнетение дыхания, нарушения функции ЖКТ (запоры), развитие привыкания и зависимости, синдром отмены
Цитостатики	
Все цитостатические препараты	Высокая анти-ДНК-активность, поражение кроветворной и иммунной систем, нарушение роста, дифференцировки тканей и органов
Препараты других групп	
Йодиды	Угнетение функции щитовидной железы
Антитиреоидные средства	Зоб, угнетение функции щитовидной железы, лейкопения, агранулоцитоз
Радиофармацевтические средства (¹³¹ I, ¹²⁵ I, Ga)	Нарушение функции, редко рак щитовидной железы (I), угнетение костного мозга (Ga)
Фениндион	Геморрагические осложнения
Алкалоиды спорыньи	Ингибирование секреции пролактина, угнетение лактации, симптомы эрготизма у ребенка (рвота, диарея, слабый пульс, гипотензия, судороги)
Циклоспорин	Нефротоксичность
2. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Бромиды	Сыпь, сонливость, беспокойство, слабость
Мепробамат	Угнетение ЦНС, снижение тонуса скелетных мышц
Бензодиазепины (диазепам, хлорзепид, оксазепам и др.)	Седативный эффект, кумуляция, эпизоды апноэ, гипотензия
Аминазин	Сонливость, вялое сосание, тремор
Этосуксимид	Угнетение ЦНС
М-холиноблокаторы	Антихолинергические эффекты
Глюкокортикостероиды (в дозах более 100 мг/сут. по преднизолону)	Угнетение функции надпочечников
Индометацин	Судороги
Салицилаты (в высоких дозах)	Метаболический ацидоз, сыпь, геморрагии
Производные сульфонилмочевины	Гипогликемия
Теофиллин	Раздражительность, нарушение сна, тахикардия, тремор
Хлорохин	Гемолиз у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Нитрофурантоин	Гемолиз у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Изониазид	Дефицит пиридоксина (витамина В ₆), анти-ДНК-активность, поражение печени
Циметидин (в Украине запрещен)	Угнетение метаболизма лекарств, возбуждение, значительное снижение кислотности желудочного сока
Алюминийсодержащие антациды	Задержка развития ребенка
Эстрогены	Феминизация, гинекомастия у мальчиков
Препараты золота	Сыпь, воспалительное поражение почек и печени
Ретиноиды	Возможны канцерогенные эффекты

* Составлено на основании литературных данных, официальных изданий ВОЗ и Американской педиатрической академии. В случаях, когда один препарат или группа препаратов в различных источниках отнесены к разным категориям, мы относили их к категорически противопоказанным. В скобках с прописной буквы указаны торговые названия препаратов, со строчной – непатентованные названия действующих веществ.

ТАБЛИЦА 4. СВОЙСТВА КСЕНОЭСТРОГЕНОВ И ОСОБЕННОСТИ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА, КОТОРЫЕ УВЕЛИЧИВАЮТ ИНТЕНСИВНОСТЬ ИХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МЛАДЕНЦЕВ ПРИ ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ (Massart et al., 2005) [3]

Свойства ксеноэстрогенов	Особенности материнского организма
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Высокая концентрация химического вещества ➤ Высокая растворимость в липидах ➤ Высокая метаболическая стабильность 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Рацион питания матери (диета) ➤ Возраст матери (срок после действия загрязняющего агента и его накопление в тканях организма) ➤ Высокие уровни холестерина/липидов крови ➤ Изменения индекса массы тела (вероятность усиленного выхода из жировой ткани при похудении, где они были кумулированы) ➤ Низкое число беременностей/вскармливаний грудью ➤ Короткий срок предыдущей лактации ➤ Прием (попадание в организм) химических и фармацевтических агентов, которые влияют на метаболизм ксенобиотика

Влияние гормоноподобных веществ

Большое количество экополлютантов (загрязнителей окружающей среды) и ксенобиотиков оказывает эстрогеноподобное воздействие, поэтому существует вероятность появления отдаленных последствий их влияния в ранние критические периоды, в частности в период грудного вскармливания, а также воздействует на соматополовое развитие, репродуктивный потенциал половозрелого индивида и его эндокринный статус.

Гормоноподобные соединения, в т. ч. наиболее распространенные из них – ксеноэстрогены – опасны тем, что легко проникают из молока матери в организм ребенка, вызывая функциональные нарушения развития, которые проявляются спустя многие годы в результате гормонального импринтинга [1-2]. В табл. 4 приведены факторы, которые влияют на проникновение экзогенных веществ в организм ребенка в период грудного вскармливания.

Наиболее изученными из ксеноэстрогенов являются гормоноподобные соединения, такие как фитоэстрогены, полифенолы, диоксины и др. Об их потенциально негативном влиянии на сексуальное здоровье написано немало, в том числе и сотрудниками лаборатории репродуктивной эндокринологии нашего института.

В данной статье опишем действие одной из групп указанных веществ – фитоэстрогенов, которые обладают слабыми эстрогеноподобными свойствами и в организме могут связываться с рецепторами к эстрогенам. В развивающемся организме эти вещества могут заменить эстрогены при первом контакте гормон–рецептор и тем самым нарушить процесс гормонального импринтинга этих рецепторов. В дальнейшем это может приводить к неправильной реакции рецепторов на эндогенные эстрогены [4].

Пути поступления фитоэстрогенов в организм человека:

- изменение западной диеты на азиатскую, что приводит к 7-кратному увеличению поступления фитоэстрогенов [5];
- введение сои в продукты питания для улучшения их качества и снижения себестоимости [6];
- использование молока коров, которых кормят сеном из клевера или люцерны [7];
- употребление некоторых БАДов, фитопрепаратов (традиционно считаются безвредными для детей [33]);
- распространение искусственного питания младенцев [8] молочными смесями, в 25% которых присутствуют фитоэстрогены [9], что способствует 500-кратному увеличению их содержания в моче детей [10].

Среднее количество фитоэстрогенов (генистеина и дайдзеина), которые поступают в организм ребенка с соевыми молочными смесями, составляет в день $3,2 \pm 0,2$ мкг/кг [38]. Кроме того, во время беременности

имеет место внутриутробный контакт плода с пищевыми фитоэстрогенами: последние обнаруживаются в амниотической жидкости большинства беременных [11], а дети во время лактации получают фитоэстрогены с материнским молоком, где последние содержатся в активной форме [38]. С грудным молоком матерей, которые потребляют богатую соей пищу, дети получают около 4,9 мкг/кг в день фитоэстрогенов, что составляет приблизительно одну тысячную от общего количества фитоэстрогенов, поступающих при искусственном кормлении [12, 13].

Фитоэстрогены влияют на транскрипцию и пролиферацию клеток, моделируют активность ферментов и передачу сигналов, а также обладают антиоксидантной активностью [14]. В зависимости от обстоятельств они могут проявлять эффект ингибирования или усиления экспрессии разных генов, что приводит к развитию репродуктивных аномалий или дисфункций как в женском, так и в мужском организме. Фитоэстрогены в критические периоды (беременность и лактация) могут вызывать транзиторные или выраженные изменения процесса полового развития и созревания индивида [15, 46].

Наибольшее число работ, посвященных действию фитоэстрогенов, выполнено с использованием наиболее изученного из них генистеина. Генистеин – вещество, содержащееся в сое. В случае его употребления самками крыс во время беременности и лактации отмечены изменения в репродуктивной системе их потомков мужского пола [16]. У самцов, родившихся от подопытных самок, уменьшены тестикулы и увеличена простата, снижен уровень гормона тестостерона, что может сильно влиять на потенцию и эякуляцию во время спаривания.

Установлено, что генистеин может действовать как эстроген или антиандроген, блокируя функции эндогенных андрогенов – половых гормонов, необходимых для нормального развития мужской репродуктивной системы. Данных о подобном воздействии генистеина на человеческий организм пока нет, поскольку соответствующие исследования не проводились [16].

Таким образом, избыток поступления фитоэстрогенов в ранние критические периоды развития может сказаться на разных составляющих программы развития репродуктивной функции [17, 18].

Известно, что программирование развития репродуктивной системы, которое происходит на ранних этапах онтогенеза, в значительной мере зависит от гормонального гомеостаза беременной. Среди факторов, которые могут быть причинами его нарушения, важное место занимают стресс, прием гормоноподобных соединений и лекарственных препаратов.

На фоне ухудшения качества окружающей среды, распространения стрессов, неудовлетворительного питания не только развиваются так называемые болезни цивилизации, но и закладываются основы в пренатальный, неонатальный и ранний перинатальный периоды онтогенеза для возникновения заболеваний во взрослом возрасте, таких как гипфертильность неопределенного генеза, метаболический синдром, депрессия. При условии совместного воздействия указанных факторов в критический период грудного вскармливания они могут потенцировать влияние друг друга относительно нормального протекания процесса полового развития и созревания репродуктивной системы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чисельність населення на 1 грудня 2009 року та середня за січень-листопад 2009 року [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
Population on 1 December 2009 and the average population for January-November 2009 [electronic resource]. – Access: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
2. Резников А.Г. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология [Текст] / А.Г. Резников, В.П. Пишак, Н. Д. Носенко [и др.] – Черновцы: Медакадемия, 2004. – 318 с.
Reznikov AG
Prenatal stress and neuroendocrine pathology [Text] / A. Reznikov, VP Pishak, ND Nosenko [etc.] Chernivtsi Medical Academy, 2004. – 318 p.
3. Резников А.Г. Эндокринологические аспекты стресса [Текст] / А. Г. Резников // Міжнарод. ендокринологіч. журн. – 2007. Т. 10, № 4. 103-111 с.
Reznikov AG
Endocrinological aspects of stress [Text] / A.G. Reznikov // International Endocrin. Journal. – 2007. Т. 10, No. 4. 103-111 p.
4. Никитин А.И. Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система [Текст] / А.И. Никитин // Пробл. репрод. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 5-15.
Nikitin AI
Endocrine and reproductive systems of xenobiotics [Text] / AI Nikitin // Probl. Reproductive. – 2002. – Vol. 8, No. 2. – P. 5-15.
5. Roberts D
Effects of chronic dietary exposure to genistein, a phytoestrogen, during various stages of development on reproductive hormones and spermatogenesis in rats / D. Roberts, D.N. Veeramachaneni, W.D. Schlaff, C.A. Awoniyi // Endocrine. – 2000 – Vol. 13, № 3. – 281-286 p.
6. Peterson SW
Effects of ewe size and nutrition on fetal mammary gland development and lactational performance of offspring at their first lactation [Text] / S.W. Peterson, D.D. Mackenzie, D.S. Van der Linden et al. // J. Anim. Sci. – 2009. – Vol. 87, № 12. – P. 3944-3954.
7. Заболевания, связанные с нарушением секреции ПРЛ [Электронный ресурс].
Режим доступа : <http://med-lib.ru/encik/endok/part3-13.php>.
Diseases associated with the violation of PRL secretion [Electronic resource].
Access: <http://med-lib.ru/encik/endok/part3-13.php>.
8. Покровский В.М. Физиология человека [Текст] : учеб. литер. для студ. мед. Вузов / В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько. – Издательство «Медицина». – 1997. – 368 с.
Pokrovsky VM
Human Physiology [text]: textbook for students of medical institutions / VM. Pokrovsky, GF Korot'ko. – Publishing «Medicine.» – 1997. – 368 p.
9. Ноздрачев А.Д. Начало физиологии [Текст] / А.Д. Ноздрачев, Ю.И. Баженов, И.А. Баранникова, А.С. Батуев [и др.]; под ред. акад. А.Д. Ноздрачева. – 2-е изд. испр. – СПб.: Издательство «Лань», 2002. – с.1006-1011.
Nozdrachev AD
Home physiology [Text] / AD Nozdrachev, YI Bazhenov, IA Barannikova, AS Batuev [et al.], ed. by acad. AD Nozdracheva. – 2 ed. rev. – St.P: Publishing «Lan», 2002. – P. 1006-1011.
10. Фатеева У.М. Грудное вскармливание и психологическое единство «Мать – дитя» / У.М. Фатеева, Ж.В. Цареградская. – М.: Агар, 2000. Периоды грудного вскармливания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.uaua.info/content/articles>.
Fateeva UM
Breastfeeding and psychological unity «Mother – Baby» / UM Fateeva, JV Tsaregradskaya. – M.: Agar, 2000. Breastfeeding periods. – [Electronic resource]. – Access: <http://www.uaua.info/content/articles>.
11. Лактация: действие на эндокринную систему матери. [Электронный ресурс].
Режим доступа: <http://www.humbio.ru/humbio/reprod/0003f1bd.htm>.
Lactation: effects on the mother's endocrine system. [Electronic resource].
Access: <http://www.humbio.ru/humbio/reprod/0003f1bd.htm>.
12. Покровский В.М. Физиология человека под редакцией [Текст]: учеб. литер. для студ. мед. Вузов / В.М. Покровский, Г.Ф. Коротько. – Издательство «Медицина». – 1997. – 368 с.
Pokrovsky VM
Human Physiology [text]: textbook for students of medical institutions / VM. Pokrovsky, GF Korot'ko. – Publishing «Medicine.» – 1997. – 368 p.
13. Li S
Immunocytochemical localization of sex steroid hormone receptors in normal human mammary gland / S. Li, B. Han, G. Liu et al. // Histochem. Cytochem. – 2009 [Electronic resource]. – Access: <http://www.jhc.org/cgi/rapidpdf/jhc.2009.954644v1>.
14. Курбанова В.Д. Генеративная функция и ранний период лактации у азербайджанок с конституциональным гирсутизмом // Современные проблемы лактации и грудного вскармливания [Текст] / В.Д. Курбанова, Д.Д. Мир-Багирова. – Баку, 1996. – 50-56 с.
Kurbanova WD
Generative function and early period of lactation in Azerbaijani women with constitutional hirsutism // Modern problems of lactation and breastfeeding [text] / VD Kurbanova, DD Mir-Bagirova. – Baku, 1996. – P. 50-56.
15. Розен В.Б. Основы эндокринологии [Текст] / В.Б. Розен: Московский университет. – М.: 1994. с. 321-330.
Rosen VB
Principles of Endocrinology [Text] / VB Rosen: Moscow University. – M.: 1994. – P. 321-330.

16. Sun J

Expression of OPN gene during different lactation stages in mammary gland of dairy goat and its effect on growth of MCF-7 cell line [Text] / J. Sun, J. Luo, J. X. Liu, D. Q. Li // Yi Chuan. – 2009. – Vol. 31. – № 8. – P. 825-830.

17. Грудное вскармливание [Электронный ресурс].

Режим доступа : <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F>.

Breastfeeding [Electronic resource].

Access: <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F>.

18. Sala-Vila A

Lipid composition in human breast milk from Granada (Spain): Changes during lactation [Text] / Nutrition, 2005 – V. 21. – № 4, P. 467-473.

19. Алипов Н.

Лекарственные препараты и лактация [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.medeffect.ru/care/care-0012.shtml>.

Alipov N

Drugs and lactation [Electronic resource]. – Access: <http://www.medeffect.ru/care/care-0012.shtml>.

20 Воздействие стресса на развитие ребенка [Электронный ресурс].

Режим доступа: <http://www.laktaciya.ru/uxod-za-novorozhdennym-i-realizaciya-ego-fiziologicheskix-potrebnostej/vozdjstvie-stressa-na-razvitie-rebenka-2.html>.

Impact of stress on children's development [Electronic resource].

Access: <http://www.laktaciya.ru/uxod-za-novorozhdennym-i-realizaciya-ego-fiziologicheskix-potrebnostej/vozdjstvie-stressa-na-razvitie-rebenka-2.html>.

21. Лекарство и лактация [Электронный ресурс].

Режим доступа : http://www.viprodi.ru/problemi_grud_vsk/lekarstva.html

22. Medication and breastfeeding [Electronic resource].

Access: http://www.viprodi.ru/problemi_grud_vsk/lekarstva.html.

22. Maternal malnutrition during lactation affects folliculogenesis, gonadotropins, and leptin receptors in adult rats [Text]

T. da Silva Faria, F. de Bittencourt Brasil, F. J. B. Sampaio, C. da Fonte Ramos // Nutrition. – 2009. – V.6, № 10. – P. 1000-1007.

23. Медведь В.И.

Медикаментозная терапия и лактация / В.И. Медведь, А.П. Викторов, Л.И. Тутченко [Текст] // Лікування та діагностика. – 2001. – № 2. – С. 54-69.

Medved VI

Drug therapy and lactation / VI Medved, AP Victorov, LI Tutchenko [Text] // Treatment and diagnostics. – 2001. – No. 2. – P. 54-69.

24. Даниленко Е.Д.

Некоторые закономерности применения индукторов интерферона в раннем онтогенезе млекопитающих / Е.Д. Даниленко, В.И. Масычева. – Новосибирск. : Медицина, 2004 [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://vetfac.nsau.edu.ru/new/text/confer/t97/t10.htm>.

Danilenko ED

Some patterns of interferon inducers use in early ontogeny of mammals / ED Danilenko, VI Masycheva. – Novosibirsk., Medicine, 2004 [Electronic resource]. – Mode of access: <http://vetfac.nsau.edu.ru/new/text/confer/t97/t10.htm>.

25. Алкоголь и беременность.

Алкоголь во время лактации [Электронный ресурс].

Режим доступа: <http://www.dictat.ru/legalnie%20narkotiki/Mama.aspx>.

Alcohol and pregnancy.

Alcohol during lactation [Electronic resource].

Access: <http://www.dictat.ru/legalnie%20narkotiki/Mama.aspx>.

26. Гладкова Л.В.

Нейробиологические особенности формирования эмоционального стресса у потомков крыс,отягощенных эмоциональным стрессом родителей [Текст]. – Дисс. канд. биол. наук, 1992. – 192 с.

Gladkova LV

Neurobiological features of the formation of emotional stress in the offspring of rats burdened with the emotional stress of parents [text]. – Diss. Candidate. of Biol. Science, 1992. – 192 p.

27. Влияние различных фармакологических препаратов на лактацию и новорожденного ребенка [Электронный ресурс].

Режим доступа: <http://akev.narod.ru/lib/metodukaz.html>.

Effect of various pharmacological agents on lactation and newborn [Electronic resource].

Access: <http://akev.narod.ru/lib/metodukaz.html>.

28. Шалыгина А.М.

Общая технология молока и молочных продуктов [Текст] / А.М. Шалыгина, Л.В. Калинина. – М.: Колосс, 2007. – 230 с.

Shalygina AM

General technology of milk and milk products [Text] / A. Shalygina, LV Kalinin. – Moscow: Colossus, 2007. – 230 p.

29. Резников А.Г.

Функциональная тератология нейроэндокринной системы: этиология, патогенез, профилактика [Текст] // Здоров'я України. – 2007. – № 22/1 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://health-ua.com/articles/2269.html>.

Reznikov AG

Functional teratology of neuroendocrine system: etiology, pathogenesis, prevention [Text] // Health of Ukraine. – 2007. – № 22/1 [electronic resource]. – Access: <http://health-ua.com/articles/2269.html>.

30. Differential neonatal imprinting and regulation by estrogen of estrogen receptor subtypes alpha and beta and of the truncated estrogen receptor product (TERP-1) mRNA expression in the male rat pituitary [Text]

M. Tena-Sempere, B.M. Larreiro, L.C. González et. al // Neuroendocrinology. – 2001. – Vol. 74, № 5. – P. 347-358.

31. Wilson ME

Estrogen receptor-alpha gene expression in the cortex: sex differences during development and in adulthood / M.E. Wilson, J.M. Westberry, A.L. Trout [Text] // Horm. Behav. – 2011. – Vol. 59, № 3. – P. 353-357.

32. Human breast milk and xenoestrogen exposure: a possible impact on human health / F. Massart, J.C. Harrell, G. Federico, G.J. Saggese [Text]

Perinatol. – 2005. – Vol. 25, № 4. – P. 282-288.

33. Віддалені наслідки впливу стресу та надлишку фітоестрогенів у період молочного вигодування на репродуктивне здоров'я нащадків і корекція його порушень [Текст]: звіт о НДР (проміжний): ДУ «ІПЭП»; рук. Н. Карпенко. – М., 2009. – № 0109U0003099.

Long-term effects of stress and phytoestrogen excess during breastfeeding at reproductive health of descendants and correction of violations [text]: report about scientific work (intermediate): SI «IPEP»; haed N. Karpenko. – M., 2009. – № 0109U0003099.

34. Coward L

Genistein and daidzein, and their-glucoside conjugate: anti-tumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets [Text] / L. Coward, N. Barnes, K.D.R. Setchell, S. Barnes [Text] // J. Agric. Food Chem. – 1993. – Vol. 41. – P. 1961-1967.

35. Соевый протеин 50% (со вкусом молока) [Электронный ресурс].

Режим доступа: www.china-portal.com.ua.

Soy protein 50% (with milk flavor) [Electronic resource].

Access: www.china-portal.com.ua.

36. Шапошников А.А.

Изофлавоноиды растений семейства бобовых и их биологическое действие [Текст] / А.А. Шапошников, А.Ю. Хорошевский // Успехи совр. биол. – 2003. – Т. 123, № 1. – 76-81 с.

Shaposhnikov AA

Legume isoflavones and their biological effects [Text] / A. Shaposhnikov, A. Khoroshevsky // Success of Modern. Biol. - 2003. - Т. 123, No. 1. - P. 76-81.

37. Щеплягина Л.А.

Пренатальная и постнатальная профилактика и коррекция дефицита микроэлементов у детей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t9/n19/809.htm>.

Scheplyagina LA

Prenatal and postnatal prevention and correction of micronutrient deficiencies in children [Electronic resource]. – Access: <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t9/n19/809.htm>.

38. Irvine CH

Daily intake and urinary excretion of genistein and daidzein by infants fed soy- or dairy-based infant formulas [Text] / C.H. Irvine, N. Shand, M.G. Fitzpatrick, S.L. Alexander // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 68, № 6 (Suppl). – P. 1462S-1465S.

39. Cao YA

Isoflavones in urine, saliva, and blood of infants: data from a pilot study on the estrogenic activity of soy formula [Text] / Y.A. Cao, A.M. Calafat, D.R. Doerge [et al.] // J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. – 2008. – Vol. 30.

40. Engel SM

Xenobiotic phenols in early pregnancy amniotic fluid [Text] / S.M. Engel, B. Levy, Z. Liu, [et al.] // Reprod. Toxicol. – 2006. – Vol. 21. – P. 110-112.

41. Franke AA

Daidzein and genistein concentrations in human milk after soy consumption. [Text] / A.A. Franke, L.J. Custer // Clin. Chem. – 1996. – Vol. 42. – P. 955-964.

42. Widdowson EM

Scientific foundations of paediatrics [Text] / E.M. Widdowson, J.A. Davis, J. Dobbing // London: William Heinemann Medical Books. – 1981. – P. 41-53.

43. Wolters M

Sojaisoflavone – ein Therapeutikum gegen menopaesale Beschwerden [Text] /

M. Wolters, A. Hahn // Wien. Med. Wochenschr. – 2004. – Vol. 154, № 13-14. – P. 334-341 p.

44. Hughes CL

Effects of Genistein or Soy Milk During Late Gestation and Lactation on Adult Uterine Organization in the Rat [Text] / C.L. Hughes, G. Liu, S. Beall [et al.] // Experim. Biol. Med. – 2004. – № 229. – P. 108-117 p.

45. McClellan RM

Reproductive safety studies with genistein in rats [Text] / R.M. McClellan, E. Wolz, A. Davidovich [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2007. – Vol. 45, № 8. – P. 1319-1332.

46. Віддалені наслідки впливу стресу та надлишку фітоестрогенів у період молочного годування на репродуктивне здоров'я нащадків і корекція його порушень [Текст]: звіт о НДР: ДУ «ІПЕП»; рук. Н.О. Карпенко; виконавці Є.М. Коренева, Ф.Г. Яременко. – М., 2009. – 187 с.

Long-term effects of stress and excess phytoestrogenic during breast feeding on the reproductive health of offspring and correction of disorders [text]: report about scientific work: SI «ІПЕП»; head NO Karpenko, performers EM Koreneva, FG Yaremenko. – М., 2009. – 187 p.

47. Визначити вікову залежність реактивності до несприятливих чинників у нащадків батьків з репродуктивними розладами [Текст]: звіт о НДР (проміжний): ДУ «ІПЕП»; рук. А. Гладкова. – М., 2007. № 0109U0003099.

Identify age-dependent reactivity to adverse factors in the offspring of parents with reproductive disorders [text]: report about scientific work (intermediate): SI «ІПЕП»; head A. Gladkov – Moscow, 2007. № 0109U0003099.

ФАКТОРИ ГИПОФЕРТИЛЬНОСТИ. РОЛЬ ЭКЗОГЕННЫХ ВЛИВИВ У ПЕРИОД ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ

Є.М. Коренева, к.біол.н., старший науковий співробітник лабораторії репродуктивної ендокринології Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України

Н.А. Карпенко, к.біол.н., завідувачка лабораторії репродуктивної ендокринології, старший науковий співробітник Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України

Перебіг періоду грудного вигодовування може обумовлювати соматостатевий розвиток дорослої людини. Цей період особливо важливий для репродуктивної системи. Функціонування системи відтворення залежить від численних ендогенних і екзогенних причин. До факторів, що мають відстрочений прояв дії, відносять: стрес, прийом гормоноподібних сполук, лікарських препаратів. Вплив цих факторів у період грудного вигодовування може призводити до порушень фізичного, психічного розвитку, а також репродуктивної системи в нащадків.

Ключові слова: гіпофертильність, екзогенні фактори, репродуктивна система.

HYPOFERTILITY FACTORS. ROLE OF EXOGENOUS IMPACTS DURING LACTATION

E.M. Koreneva, PhD, senior researcher, Laboratory of Reproductive Endocrinology, Institute of Endocrine Pathology named after V.J. Danilevsky NAMS of Ukraine

N.A. Karpenko, PhD, head of the Laboratory of Reproductive Endocrinology, senior researcher, Institute of Endocrine Pathology named after V.J. Danilevsky NAMS of Ukraine

Course of breastfeeding can cause disorders in somatic and sexual development of adult. This period is especially important for the reproductive system. Function of this system depends on the numerous endogenous and exogenous factors. Factors that have delayed manifestation actions include: stress, intake of hormone-like compounds, medications. Impact of these factors during breast feeding can lead to violations of physical and mental development, and reproductive system disorders in descendants.

Keywords: hypofertility, exogenous factors, reproductive system.