

А. Г. СМЕРНОВА

## **ВЛИЯНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ГИПОГАЛАКТИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ГОРМОНОВ, НЕЙРОМЕДИАТОРОВ И ИММУНОГЛОБУЛИНОВ А, М, G В КРОВИ У ЖЕНЩИН ПРИ ПОВТОРНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

(Институт физиологии человека и животных МОН РК)

*В плазме крови у женщин в III триместре беременности изучали содержание пролактина, инсулина, кортизола, адреналина, норадреналина, серотонина, гистамина, иммуноглобулинов А,М, G. Концентрации гормонов определяли радиоизотопным методом, содержание биогенных аминов – спектрофлюориметрическим методом, уровни иммуноглобулинов – иммуноферментным методом. У женщин с длительной лактацией показано увеличение концентраций лактогенных факторов и иммуноглобулинов. Содержание стрессовых гормонов и нейромедиаторов у них было несколько ниже. У женщин с перенесенной гипогалактией при повторной беременности обнаруживается повышение содержания кортизола, катехоламинов и гистамина. Концентрации пролактина, инсулина, серотонина и иммуноглобулинов А,М, G при этом уменьшаются.*

Лишение ребенка в ранние сроки жизни материнского молока наносит непоправимый урон его здоровью. Искусственное вскармливание на первом году жизни является предрасполагающим фактором для развития диареи, острых респираторных заболеваний, пневмонии, отита, анемии, кожных заболеваний, гипотрофии и ряда других патологий [1]. У младенцев-искусственников также закладывается основа некоторых широко

распространенных заболеваний, которые проявляются в более старшем возрасте [2].

Лактационную функцию человека определяют ряд взаимосвязанных процессов, среди которых значительное место занимает маммогенез – развитие железы в период беременности [3]. Предлактационная дифференцировка тканей молочной железы регулируется сложным комплексом биологически активных веществ, в том чис-

ле гормонов и нейромедиаторов. Кроме того, развитие молочной железы связано с функционированием лимфоидной системы организма [4].

В основе патогенеза гипогалактии у женщин лежат нарушения нейрогуморальной регуляции функции молочных желез [5]. Практически не исследованы механизмы влияния перенесенной гипогалактии на функцию молочных желез при последующих беременностях. Опрос женщин, проведенный через год после родов, выявил, что 60% матерей, имевших в анамнезе гипогалактию, кормили своих детей менее 6 месяцев [6]. Основной причиной раннего прекращения грудного вскармливания явилась недостаточная секреция молока (71,4%). 80% женщин с длительной лактацией в анамнезе вскармливали детей более года. Случаев раннего прекращения грудного вскармливания среди них не наблюдалось.

Цель настоящего исследования состояла в изучении содержания гормонов, нейромедиаторов и иммуноглобулинов А, М, G в крови у беременных женщин в зависимости от характера предыдущей лактации.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в трех группах. Контрольную группу составили женщины с первой беременностью (n=12). В группу с длительной лактацией были включены повторнородящие женщины, кормившие первого ребенка грудью 8–18 месяцев (n=11). Группу с гипогалактией составили повторнородящие женщины, прекратившие грудное вскармливание до 3 месяцев жизни ребенка из-за недостаточной секреции молока (n=10). Женщины были обследованы в III триместре, так как именно в этот период беременности наблюдаются наиболее выраженные сдвиги в деятельности нейроэндокринной и иммунной систем.

Кровь у обследуемых собирали из локтевой вены утром натощак в охлажденные центрифужные пробирки с гепарином, которые помещали в сосуд с тающим льдом. Полученную кровь центрифугировали 20 мин в рефрижераторной центрифуге ( $t = +4^{\circ}\text{C}$ , 4000 об/мин). Плазму отделяли, замораживали и хранили до проведения исследования при  $t = -20^{\circ}\text{C}$ .

Содержание пролактина, инсулина и кортизола определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов зарубеж-

ного производства (Чехия). Содержание биогенных аминов изучали спектрофлуориметрическим методом. Определение концентраций адреналина и норадреналина проводили по Э.Ш. Матлиной [7]. Содержание серотонина и гистамина определяли по методу Ц.И. Герасимовой [8]. Для изучения содержания иммуноглобулинов А, М, G применяли иммуноферментный метод, используя стандартные наборы реактивов (Россия).

При статистической обработке результатов исследования рассчитывали среднюю арифметическую, ее ошибку ( $M \pm m$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В обследованных группах наблюдались значительные различия по содержанию гормонов и нейромедиаторов (рис. 1). Для большей наглядности полученных результатов был проведен подсчет уровней изученных веществ у женщин с длительной лактацией и гипогалактией в процентах по отношению к таковому у первородящих, взятому за 100%.

У повторнородящих женщин с длительной лактацией в анамнезе по сравнению с контрольной группой показано увеличение концентраций пролактина, инсулина, адреналина, серотонина и гистамина – на 25,3, 19, 1,6, 2,6 и 38,1% соответственно. Содержание кортизола и норадреналина было несколько ниже – на 12,7 и 6,0%.

У повторнородящих женщин с гипогалактией в анамнезе по сравнению с первородящими было обнаружено различие в уровнях всех изученных соединений. Разница содержания для пролактина составила 9,7%, для инсулина – 23,8%, для кортизола – 10,4%, для адреналина – 81,1%, для норадреналина – 17,5%, для серотонина – 29,1%, для гистамина – 166,0%. При этом уровни кортизола, адреналина, норадреналина и гистамина были повышены, а уровни пролактина, инсулина и серотонина, напротив, понижены.

Сравнение групп женщин с длительной лактацией и с недостаточной секрецией молока выявило у вторых увеличение концентрации кортизола – в 1,3 раза, адреналина в 1,8 раза, норадреналина в 1,3 раза, гистамина в 1,9 раз. Содержание пролактина, инсулина и серотонина было выше на 27,9% ( $p < 0,01$ ), 36 и 68,3% у женщин с длительной лактацией.

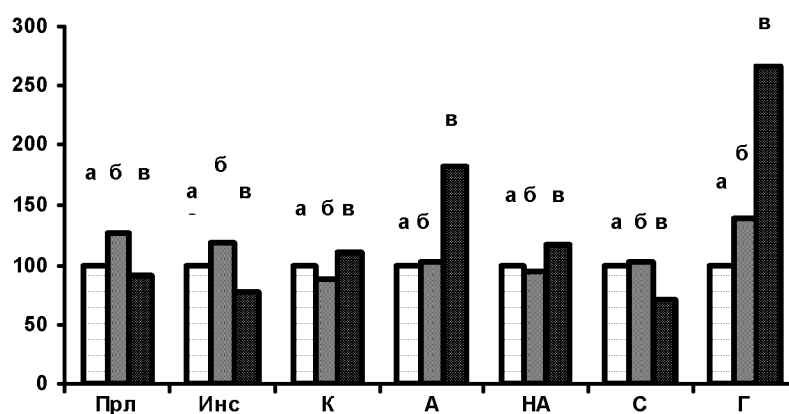


Рис. 1. Содержание гормонов и нейромедиаторов в плазме крови у беременных женщин в зависимости от характера предыдущей лактации. По оси абсцисс – исследуемые соединения: Прл – пролактин, Инс – инсулин, К – кортизол, А – адреналин, НА – норадrenalин, С – серотонин, Г – гистамин. По оси ординат – содержание гормонов и нейромедиаторов у женщин с длительной лактацией (б) и гипогалактией (в) в % по отношению к таковому у первородящих (а)

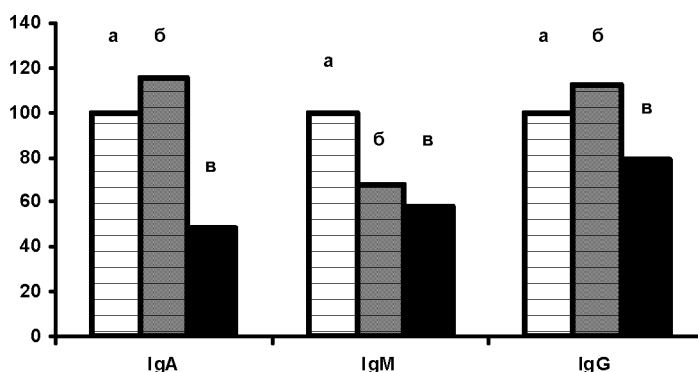


Рис. 2. Содержание иммуноглобулинов А, М, G в плазме крови у беременных женщин в зависимости от характера предыдущей лактации. По оси абсцисс – исследуемые классы иммуноглобулинов. По оси ординат – содержание иммуноглобулинов у женщин с длительной лактацией (б) и гипогалактией (в) в % по отношению к таковому у первородящих (а)

На рис. 2 представлены результаты исследования уровней иммуноглобулинов. При обработке данных использовался прием, аналогичный таковому для гормонов и нейромедиаторов. Наиболее высокое содержание IgA и IgG наблюдалось у женщин с длительной лактацией, IgM – в контрольной группе. Концентрация IgA у женщин с гипогалактией была достоверно ниже, чем у первородящих и женщин с длительной лактацией, на 51,5 и 58,1% соответственно ( $p < 0,05$ ). Разница по данному классу иммуноглобулинов между первородящими и женщинами с длительной лактацией составила 15,7%.

Содержание IgM у женщин с длительной лактацией по сравнению с первородящими было ниже на 32,1%, а у женщин с гипогалактией – на 42,5%. Концентрация IgM у женщин с длительной лактацией была больше, чем у женщин с гипогалактией, на 15,4%.

Уровень IgG у первородящих женщин был на 12,6% ниже такового у женщин с длительной лактацией и на 21,2% выше, чем у женщин с гипогалактией. Содержание IgG у женщин с гипогалактией было ниже по сравнению с женщинами с длительной лактацией на 30,0%.

В проведенном исследовании четко прослеживается взаимосвязь между содержанием исследованных соединений во время беременности и характером предыдущей лактации. У женщин с недостаточной секрецией молока в анамнезе были повышены концентрации стрессорных факторов. Как известно, катехоламины принимают немаловажное участие в генезе гипогалактии [5,9]. При стрессе они могут накапливаться в паренхиме молочной железы. При этом блокируются рецепторы лактогенных гормонов, что может привести к снижению активности процессов предлактационной дифференцировки тканей молочной железы.

Содержание серотонина у женщин с длительной лактацией по сравнению с остальными обследованными было самым высоким, что способствует процессам маммогенеза. Понижение уровня серотонина у женщин с гипогалактией могут вызвать нарушение синтеза пролактина. Многими исследователями было доказано, что гипоталамический серотонин является одним из стимуляторов секреции пролактина [3,10]. Его действие связано с подавлением активности тубероинфундибулярных дофаминэргических нейронов.

Большая концентрация гистамина у женщин с гипогалактией является тревожным фактом, так как свидетельствует о нарушении его обмена. При увеличении содержания гистамина выше физиологической нормы может наблюдаться нарушение нормальной жизнедеятельности организма, расстройство функций, патологические явления [11]. Повышение содержания гистамина у женщин с длительной лактацией было не таким значительным, как при гипогалактии, что можно рассматривать как благоприятный фон для маммогенеза, учитывая центральное и периферическое влияние этого амина на молочные железы [3,12].

На основании полученных результатов можно полагать, что у женщин, перенесших гипогалактию, есть предрасположенность к недостаточности функции молочной железы при последующих родах.

Колебания концентраций различных классов иммуноглобулинов в обследованных группах беременных свидетельствуют о том, что женщины с длительной лактацией характеризуются более высоким иммунитетом. Повышенное содержание IgG у женщин с длительной лактацией является благоприятным для развивающегося плода, так как в отличие от других иммуноглобулинов IgG свободно проходит через плаценту [13]. Между IgM и IgG существует взаимосвязь: увеличение синтеза IgG угнетает синтез IgM. Этим можно объяснить более низкие концентрации IgM у женщин с длительной лактацией по сравнению с контрольной группой, так как для них было характерно высокое содержание IgG. Увеличение секреции IgA на поздних сроках беременности очень важно, поскольку в этот период уже начинают функционировать молочные железы. Данные антитела преобладают в экст-

раваскулярных секретах, в том числе в грудном молоке, в виде секреторного иммуноглобулина A [14]. SIgA предохраняет организм от контакта с антигенами окружающей среды, препятствуя их всасыванию со слизистых оболочек. Молозиво и грудное молоко обеспечивают передачу иммунитета от матери к ребенку.

Вследствие того что у женщин с гипогалактией наблюдалось понижение уровней всех изученных классов иммуноглобулинов, можно утверждать о наличии в данной группе иммунодефицита. Более того, можно прогнозировать понижение функции иммунной системы у будущего ребенка. При снижении уровня сывороточного IgA усиливается риск заболеваемости организма острыми респираторными вирусными инфекциями. Врожденный дефицит IgG может способствовать развитию комплексной иммунопатологии.

Таким образом, гипогалактию следует рассматривать гораздо шире, чем проблему снижения секреторной активности молочных желез. Скорее, она является комплексной нейроэндокринно-иммунной патологией, имеющей отсроченные эффекты. Поскольку взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем обеспечивает приспособление организма к изменяющимся условиям окружающей среды, можно считать, что в основе гипогалактии лежит срыв адаптации. Для профилактики гипогалактии необходимо заботиться о повышении адаптационных способностей и делать это еще до наступления беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Тажибаяв Ш.С., Ергалиева А.А., Долматова О.В.* Роль грудного вскармливания в обеспечении нормального роста, развития и здоровья детей // Актуальные проблемы оздоровления населения природными факторами. Алматы, 2002. С.303-305.
2. *Набиева Э.М.* Формирование эндокринно-метаболических функций в зависимости от характера вскармливания в грудном периоде: Автореф. дис. ... к.м.н. Баку, 2004. 24 с.
3. *Колодина Л.Н., Корхов В.В.* Нейрогормональная регуляция лактации // Акушерство и гинекология. 1985. №5. С. 5-8.
4. *Хрусталева Г.И.* Роль лимфоузлов различной локализации в маммогенезе сельскохозяйственных и лабораторных животных // VII Всесоюз. симп. по физиол. и биохим. лактации. Ч. II. Алма-Ата, 1986. С. 112-114.
5. *Дюсембин Х.Д.* Гипогалактия. Алматы: ғылым, 1993. 196 с.
6. *Смирнова А.Г.* Физиологические аспекты грудного вскармливания при длительной лактации: Автореф. дис. ... к.б.н. Алматы, 2002. 28 с.

7. *Матлина Э.Ш.* Метод определения адреналина, норадреналина, ДОФА и дофамина // Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции. М., 1967. С. 136-144.

8. *Герасимова Ц.И.* Определение серотонина, триптофана, 5-окситриптофана, 5-оксииндолилуксусной кислоты, гистамина и гистидина в одной пробе биологического материала // Лабораторное дело. 1977. №1. С. 14-21.

9. *Конкабаева А.Е.* Надпочечниковый механизм гипогалактии при стрессе: Автореф. дис. ... к.б.н. Алма-Ата, 1983. 25 с.

10. *Садых-Заде Р.А.* Активация гипоталамического серотонинергического механизма регуляции секреции пролактина и молока // VII Всесоюз. симп. по физиол. и биохим. лактации. Ч. II. М., 1986. С.60-61.

11. *Вайсфельд И.Л., Кассиль Г.Н.* Гистамин в биохимии и физиологии. М.: Наука, 1981. 280 с.

12. *Schagen F.H., Knigge U., Kjaer A. e. a.* Involvement of histamine in suckling-induced release of oxytocin, prolactin and adrenocorticotropin in lactating rats // Neuroendocrinology. 1996. V.63, N6. P.550-558.

13. *Тель Л.З., Лысенков С.П., Галустьян А.Ш. и др.* Физиология системы крови, кислотно-основного равновесия и водно-солевого обмена. Алматы: Казахстан, 1994. 100 с.

14. Иммунология. Т.1 / Под ред. У. Пола. М.: Мир, 1987. 476 с.

### Резюме

Жүктіліктің III кезеңіндегі әйелдердің қан плазмасындағы пролактин, инсулин, кортизол, адреналин, норадреналин, серотонин, гистамин, А,М,Г иммундық глобулиндердің

мөлшері зерттелді. Гормондардың концентрациясын радиоизотоптық, биогендік аминдердің мөлшерін – спектрофлюориметрлік, иммундық глобулиндердің мөлшерін – иммуноферменттік әдістермен анықталды. Гипогалактиямен босанған әйелдерде екінші ретті жүктілік кезінде кортизол, катехоламин және гистамин мөлшерінің жоғары болатындығы, ал пролактин, инсулин, серотонин және А,М,Г иммундық глобулиндердің мөлшерінің төмендеуі байқалды. Әйелдердің ұзақ лактация кезеңінде лактогенді әсерлердің және иммундық глобулиндердің көрсеткіші жоғарылайды. Стресс гормондар мен нейромедиаторлар оларда біршама төмен болды.

### Summary

The maintenance of prolactin, insulin, cortisol, adrenalin, noradrenalin, serotonin, histamine and immunoglobulins A,M,G in the blood plasma of women in III trimester of pregnancy was investigated. The concentrations of hormones were determined by the radioimmunological method, the maintenance of biogenic amines was investigated by the spectrofluorimetric method, the levels of immunoglobulins A,M,G were analysed by the immunofluorimetric method. The increase of cortisol, catecholamine and histamine maintenance was observed in women with repeated pregnancy after endured hypogalactia. The concentrations of prolactin, insulin, serotonin and immunoglobulines A,M,G were fell down in this women. The maintenance of lactogenic factors and immunoglobulines was increased in women with long lactation. The concentrations of stress hormones and neurotransmitters were decrease in this group.