

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»

Л.А. Каминская

БИОХИМИЯ ГРУДНОГО МОЛОКА. ЕДИНСТВО ДИТЯ И МАТЕРИ

Учебное пособие

Екатеринбург
2021

УДК 612.664.1
ББК 57.121
К 182

*Печатается по решению
Центрального методического совета
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
(протокол № 1 от 25.09.2019)*

*Ответственные редакторы
д-р мед. наук, проф. И.В. Вахлова*

*Рецензент
д-р мед. наук, проф. С.А. Царькова*

Каминская, Л.А.

К 182 **Биохимия грудного молока. Единство дитя и матери** : учебное пособие / Л. А. Каминская ; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург : Изд-во «ИИЦ «Знак качества», 2021. — 174 с. : ил. ; 21 см. — Библ. : с. 164-173. — 100 экз. ; ISBN 978-5-89895-969-2. — Текст : непосредственный.

В учебном пособии представлены систематизированные данные исследований процесса лактации и биохимических свойств грудного молока. Обсуждаются данные о составе, физико-химических свойствах грудного молока, биохимических функциях основных компонентов, влиянии эндогенных и экзогенных факторов в общем взаимодействии организмов дитя и мать. Рассмотрены пути синтеза органических компонентов молока в молочной железе, их обмен в организме ребенка раннего возраста, обмен витаминов и важнейших микроэлементов, биохимические особенности метаболизма новорожденного.

Издание предназначено для студентов, аспирантов, клинических ординаторов, врачей, преподавателей медицинских вузов.

УДК 612.664.1
ББК 57.121

ISBN 978-5-89895-969-2

© Каминская, Л.А., 2021
© ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2021

Содержание

Список сокращений	5
Предисловие	7
Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У НОВОРОЖДЕННЫХ	9
Глава 2. БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛАКТАЦИИ	16
Глава 3. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОЛОКА	25
Глава 4. ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС НОВОРОЖДЕННОГО В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА МАТЕРИ	31
Глава 5. БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОЛОЗИВА	36
Глава 6. СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА (БЕЛКИ, ЖИРЫ, УГЛЕВОДЫ) В РАЗНЫЕ СРОКИ ЛАКТАЦИИ	40
Глава 7. УГЛЕВОДЫ МОЛОКА	49
Глава 8. БЕЛКИ, ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ, АМИНОКИСЛОТЫ ГРУДНОГО МОЛОКА	58
Глава 9. ЛИПИДЫ МОЛОКА И ПЕРЕВАРИВАНИЕ ЛИПИДОВ ГРУДНОГО МОЛОКА	72

Глава 10. ВИТАМИНЫ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ	89
Глава 11. МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА.....	100
Глава 12. ОБМЕН ЦИНКА В ОРГАНИЗМЕ	110
Глава 13. ОБМЕН МЕДИ В ОРГАНИЗМЕ.....	114
Глава 14. ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ.....	116
Глава 15. ОБМЕН СЕЛЕНА В ОРГАНИЗМЕ	122
Глава 16. ОБМЕН ЙОДА В ОРГАНИЗМЕ, СОДЕРЖАНИЕ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ.....	126
Глава 17. ФЕРМЕНТЫ ГРУДНОГО МОЛОКА.....	130
Глава 18. ВЛИЯНИЕ ЛАКТАЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЖЕНЩИНЫ.....	146
Заключение.....	152
Приложение.....	156
Список литературы.....	164

Список сокращений

АКТГ	– адренотропный гормон
а-АТ-альфа	– антитрипсин
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
АФК	– активные формы кислорода
БО	– биологическое окисление
ВПНК	– высшие полиненасыщенные кислоты
ГМГКоАР	– бета-гидрокси, бета-метилглутарилкоэнзимА редуктаза
ГП	– глутатионпероксидаза
ГР	– грудное вскармливание
ДГК	– докозагексаеновая кислота
ДЖ	– дефицит железа
ДПЖК	– длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты
ЖДА	– железодефицитная анемия
ж.к.т.	– желудочно-кишечный тракт
ИМТ	– индекс массы тела
ЖДС	– железодефицитное состояние
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПО	– лактопероксидаза
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
ЛФ	– лактоферрин
МСО	– микросомальное окисление
МХ	– митохондрия
НЖК	– насыщенные жирные кислоты
НСТ	– нитросиний тетразолий
ПГ	– простагландины
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ПСК	– пальмитоилсинтетазный комплекс
СЖК	– свободные жирные кислоты
СРО	– свободно-радикальное окисление
ТЗ, Т4	– тиреоидные гормоны — трийодтиронин, тироксин
ТГ	– триглицериды
ФЛ	– фосфолипиды

ФНО-а	– фактор некроза опухолей
ХГ	– хориальный гонадотропин
ХС	– хориальный соматомаммотропин
ЭПК	– эйкозанпентаеновая кислота
ЭПР	– эндоплазматический ретикулум
ЭТЦ	– электронотранспортная цепь митохондрий («тканевое дыхание»)
Нб	– гемоглобин
IL	– интерлейкины
v.p.	– портальная вена

Предисловие

Грудное вскармливание — важнейшее условие формирования полноценного физического и нервно-психического здоровья ребенка. Минимальная продолжительность, рекомендованная ВОЗ для полноценного развития детей, равна шести месяцам. По данным статистики, только 40,5% российских детей вскармливаются грудью в течение такого периода. Отмечено, что каждый следующий месяц грудного вскармливания оказывает положительное влияние, но наиболее значимо кормление ребенка до 6 месяцев и более. Через грудное вскармливание осуществляется метаболическое и иммунологическое программирование, которое сохраняет свое действие и в дальнейшие периоды развития ребенка. Грудное вскармливание на сегодняшний день, в противовес мнению педиатров и неонатологов, не остается непреложным для родившей женщины. В исследовании, проведенном в 2010-11 г. с участием 1088 студентов, интернов и ординаторов из восьми медицинских вузов и Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей (Я.Я. Яковлев, 2011), авторы сделали выводы «о необходимости уделять больше внимания практическому применению полученных знаний по питанию младенцев», которое, несомненно, должно включать сведения о биохимических особенностях процесса лактации. Врачу принадлежит огромная роль не только в пропаганде грудного вскармливания, но и в глубоком научном убеждении современной молодой мамы, считающей себя образованной благодаря средствам массовой информации. В обзоре (<http://new-degree.ru/gvinform/medica/>) по материалам Я.Я. Яковлева и Ф.К. Манерова (2013) приведены сведения, что врачам в вопросах грудного вскармливания доверяют 10,6%; консультантам по грудному вскармливанию — 43,5%, а Интернету — 60,8% женщин. В нашем исследовании тоже показано, что у 18-19-летних студенток педиатрического факультета медицинского вуза нет сформированного взгляда на необходимость грудного вскармливания. В профессиональном стандарте «Врач педиатр-участковый» (утвержден приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 марта 2017 г. № 306н), поставлена основная цель профессиональной деятельности — сохранение

и укрепление здоровья детей, в том числе формировать приверженность матерей к грудному вскармливанию, врачу иметь необходимые знания не только правил грудного вскармливания, но и его «пользы для сохранения здоровья матери и ребенка и состава грудного молока; разъяснять матерям пользу грудного вскармливания не менее чем до одного года, в том числе исключительно грудного вскармливания в течение первых 6 месяцев». Знание и умение объяснить биохимические закономерности процессов лактации, механизмов образования состава грудного молока, влияния различных факторов окружающей среды на эти процессы — необходимое условие в создании профессиональных действий врача-педиатра.

Выражаю благодарность коллегам педиатрического факультета УГМУ, долголетняя работа и научное общение с которыми позволили мне приступить к написанию этого учебного пособия. Персонально ректору УГМУ чл.-кор. РАН О.П. Ковтун, научному редактору, декану педиатрического факультета проф. И.В. Вахловой, проф. Н.Е. Санниковой, доценту Л.В. Левчук, рецензентам, а также студентам, которые принимали участие в анкетировании по проблемам грудного вскармливания.

*С уважением
и пожеланием
успехов*

Л. Каминская



Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Организмы матери и ребенка после его рождения сохраняют связь между собой через вполне материальную особую связь — грудное молоко. Поэтому особенности состава грудного молока и его свойств нельзя рассматривать в отрыве от тех биохимических и физиологических процессов, которые протекают в организме ребенка, начиная с периода новорожденности на протяжении времени грудного вскармливания. Единственным источником энергии для организма человека является химический процесс биологического окисления белков, жиров и углеводов (схема 1.1).

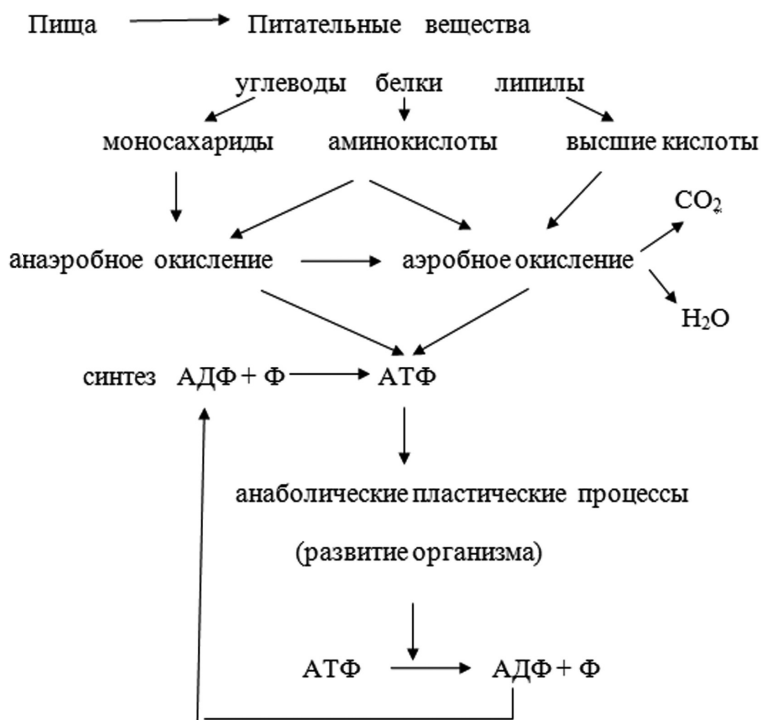


Схема 1.1. Общая схема энергетического обмена в организме

У детей в процессе роста и развития происходят значительные изменения морфологических характеристик тканей, их химического состава и метаболизма, поэтому детский организм нельзя рассматривать как уменьшенную копию взрослого.

Энергетический обмен, направленный на синтез АТФ, представляет собой интегрированную функцию организма (схема 1.1). Энергетическая ценность продуктов питания изучена, окисление в организме 1 г позволяет выделить энергию: белок — 17,17 кДж (4,1 ккал); триглицериды (ТГ) — 38,94 кДж (9,3 ккал); глюкоза — 17,17 кДж (4,1 ккал). Нарушения клеточной энергетики приводят к полисистемным поражениям. В первую очередь, страдают наиболее энергозависимые органы, ткани, клетки: нервная, мышечная системы, эндокринные железы, эритроциты.

В период эмбриогенеза с высокой скоростью происходит формирование тканей, их рост и дифференцировка. Это требует еще до рождения интенсивного энергетического метаболизма для образования значительного количества структурных компонентов клеток, тканей, синтеза ферментов. Основным путем энергетического обмена в этот период представлен активным анаэробным гликолизом. Обычно это направление объясняют тем, что плацентарное кровообращение не обеспечивает достаточного поступления кислорода в организм плода. Но надо обратить внимание и на другие обстоятельства. Преобладание анаэробного пути энергетического обмена, в какой-то степени, обеспечивает плоду независимость и самостоятельность от матери, которая сама может испытывать гипоксические состояния. С другой стороны, последние исследования показали, что формирование полноценного пула стволовых клеток происходит более интенсивно в условиях преобладания анаэробных процессов, при недостатке кислорода.

После рождения переход на внеутробное существование требует метаболической и функциональной адаптации новорожденного. Важная особенность — легочное дыхание и легочный путь снабжения организма кислородом. Анаэробный путь обмена переключается на аэробный. Но в первый месяц жизни в тканях еще продолжается активный анаэробный гликолиз, это вновь обеспечивает повышенную устойчивость организма к возможной гипоксии. Различают последовательное включение использования энергетических субстратов.

В первые сутки после рождения белки как источник энергии практически не используются, а в организме новорожденного запаса углеводов мало. Использование гликогена печени приводит к тому, что через 1 час после рождения его содержание в печени снижается на 90%, через 12 час — остаются следы. Через 3-4 дня содержание гликогена уже увеличивается (начинается вскармливание, возможно включение глюконеогенеза), а к концу неонатального периода достигает нормы взрослых. Утилизация глюкозы даже аэробным путем сопровождается энергетическим выходом, который уже недостаточен для растущего организма, включается активный метаболизм липидов при условии аэробного направления энергетического обмена.

На третий-четвертый дни после рождения наиболее интенсивно протекает процесс липолиза, что соответствует периоду максимальной потери массы у новорожденных. Главным эндогенным источником энергии в этот момент для новорожденных являются свободные жирные кислоты (СЖК), которые поступают в кровь при липолизе триглицеридов (ТГ), находящихся в адипоцитах жировой ткани новорожденного. ТГ составляют 80-90% энергетической ценности рациона. В печени из жирных кислот образуются кетоновые тела, которые обеспечивают энергообмен в мышцах и нервной ткани. Накопление кетоновых тел (в условиях дефицита углеводов) может создать ситуацию ацидоза.

ТГ (адипоциты) — липолиз —> СЖК (кровь) —> бета-окисление в МХ печени —> АцетилКоА (МХ печени) —> выделение в кровь ацетоуксусной кислоты (кетоновое тело) —> поглощение клетками и превращение сначала в ацетоацетилКоА, затем в митохондриях клеток в АцетилКоА —> в цикл Кребса.

Все ткани, кроме мозга и эритроцитов, осуществляют метаболизм СЖК. Попадание ребенка во внеутробную среду сочетается с воздействием на новорожденного более низкой, чем в организме матери, окружающей температуры. Этот температурный перепад может составлять 15-18°. Только бета-окисление жирных кислот обеспечивает усиленный термогенез в митохондриях бурой жировой ткани за счет процесса разобщения дыхания и фосфорилирования в электронотранспортной цепи (ЭТЦ). Одновременно после прекращения поступления глюкозы через плаценту в организме новорожденного под влиянием глю-

кагона и ряда стрессовых гормональных факторов (катехоламины, кортизол) происходит активация ферментов глюконеогенеза, которая обычно длится 2 недели после рождения, независимо от гестационного возраста. В первые 3 дня жизни вовлечение белков в энергетические процессы также увеличивает физиологическую потерю массы тела.

По мере роста ребенка соотношение в энергообмене меняется в пользу углеводов. У ребенка раннего возраста за счет углеводов покрывается приблизительно 40% энергетической потребности организма, за счет ТГ — около 50%.

В течение первой недели жизни, когда из-за гипогликемии ткани не могут эффективно использовать глюкозу крови, а интенсивно протекающий липолиз истощает запасы энергетических ресурсов в теле новорожденного, организм ребенка находится на пределе энергетического равновесия. Одновременно происходит замена характерного для внутриутробной жизни плода вида гемоглобина HbF на HbA, который обеспечивает снабжение тканей кислородом в условиях легочного дыхания. Постепенный переход с анаэробного обмена на аэробный демонстрирует снижение активности лактатдегидрогеназы крови (анаэробные формы ЛДГ5, ЛДГ4) (табл. 1.1).

Со второй недели жизни уровень глюкозы в крови новорожденных постепенно повышается, а содержание СЖК снижается, однако до 3-месячного возраста остается выше, чем у старших детей.

Таблица 1.1

Изменение активности ЛДГ в онтогенезе

Показатель	Единицы измерения	до 1 мес.	до 1 года	после 1 года
ЛДГ	Ед /л	1536	до 960	до 576

Переключение на аэробный путь обмена демонстрируют данные, приведенные в табл.1.2. Снижается содержание СЖК и лактата, а цитрата (продукт цикла Кребса) увеличивается. Эти данные подтверждаются динамикой изменения активности ферментов цикла Кребса (рис. 1.1).

Таблица 1.2

Изменение содержания субстратов энергетического обмена
в крови детей

Субстраты (ммоль/л)	Возраст детей	
	новорожденность	грудной
СЖК	1,2-2,2	0,8-0,9
Молочная кислота	2,0-2,4	1,3-1,8
Пировиноградная кислота	0,17-0,32	0,06-0,11
Лимонная кислота	26-27	67-156

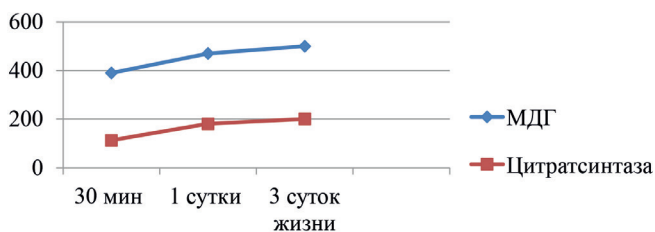


Рис. 1.1. Динамика изменения активности (мкмоль/л/мин.) ферментов ЦТК в первые 3 дня жизни

По уровню активности митохондриальных ферментов можно прогнозировать течение адаптационных процессов в периоде новорожденности и возможных их срывов. Покрытие энергетических затрат в этот возрастной период должно осуществляться путем правильной организации кормления ребенка. Очень важно обеспечить максимально раннее первое кормление ребенка, чтобы избежать усиления катаболических процессов в организме.

Изменение состава грудного молока в вышеуказанный период отвечает субстратному переключению энергетического обмена.

Нижеприведенные схемы (1.2-1.5) поясняют, как осуществляется процессы биологического окисления в разных физиологических условиях.

На рисунках представлены энергетический обмен с участием глюкозы (1.2), влияние кортизола условиях стресса (1.3), участие липидов в условиях дефицита глюкозы (1.4), интегративная схема метаболизма с циклом Кребса (схема 1.5).

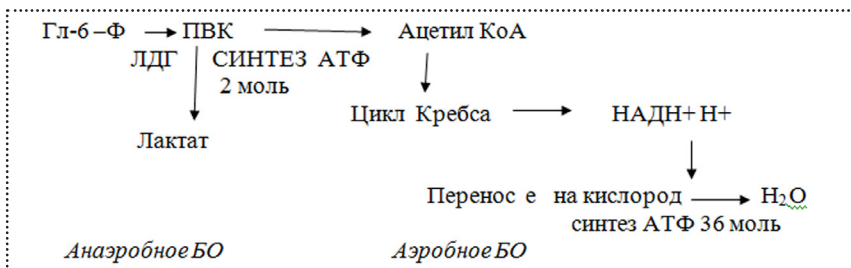


Схема 1.2. Обмен глюкозы в условиях анаэробного и аэробного биологического окисления



Схема 1.3. Метаболические процессы в условиях стресса

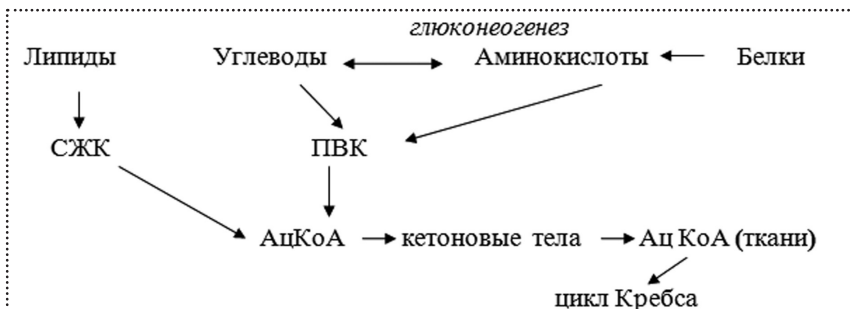


Схема 1.4. Обмен липидов в условиях дефицита глюкозы

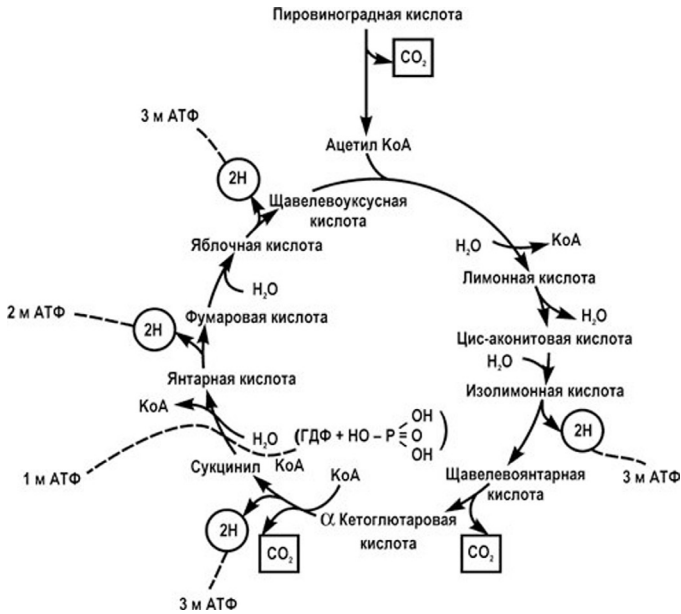


Схема 1.5. Цикл Кребса

Окислительный стресс новорожденных

Дети рождаются в состоянии, близком к окислительному стрессу. У новорожденных обнаружены высокие показатели содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КТ) в крови новорожденных детей имеют более высокие значения, чем у здоровых взрослых. В течение первой недели жизни происходят изменения и соотношения активности ферментов в соответствии со сроками общей метаболической адаптации. Усиление свободно-радикального окисления (СРО) новорожденных может объясняться недостаточной активностью АОЗ. В этот период отмечено снижение глутатионового звена АОЗ. У недоношенных детей активность СОД ниже на 23%, КТ — на 28,3% по сравнению с показателями, полученными для здоровых доношенных детей того же периода жизни (см. главы 15, 17).

Глава 2.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛАКТАЦИИ

Различают 4 специфических этапа развития молочной железы с момента начала беременности:

1. Маммогенез.
2. Лактогенез.
3. Галактопоз.
4. Автоматическое функционирование молочной железы.

Маммогенез протекает в течение первых 2-3 мес. беременности будущей мамы. На процесс маммогенеза оказывают влияние гормоны гипофиза (пролактин, соматотропный (СТГ), аденокортикотропный (АКТГ), тиреотропный (ТТГ), гормоны поджелудочной железы (инсулин) и плаценты: хориальный гонадотропин (ХГ), хориальный соматомаммотропин (ХС). Эстрогены, пролактин, плацентарный лактоген, СТГ, Т3, Т4, инсулин вызывают дольчато — альвеолярный рост; прогестерон — рост млечных путей, увеличение и пролиферацию ацинусов (схема 2.1).

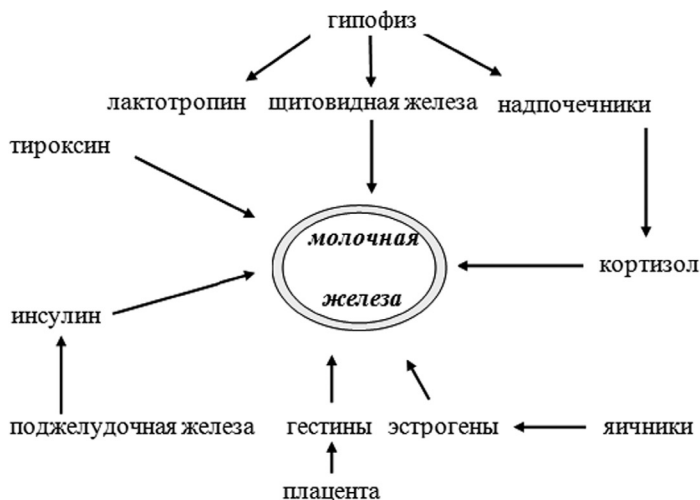


Схема 2.1. Гормональная регуляция маммогенеза

В этот период молоко не секретируется, так как высокое содержание эстрогенов и прогестерона ингибирует галактопоез (схема 2.2).



Схема 2.2. Ингибирование галактопоеза прогестероном

Лактогенез — подготовка молочной железы к выделению молока. С 4 месяца беременности в эпителиальных клетках ацинусов начинается накопление компонентов молока. При отторжении плаценты происходит высвобождение плацентарного соматомаммотропина, снижение в крови матери концентрации эстрогенов и прогестерона, которые ингибировали через гипоталамус молочную железу. Возрастает активность пролактина, достигая максимума в течение 24-48 часов после родов. На ткани молочной железы пролактин оказывает инсулиноподобное действие (схема 2.3).

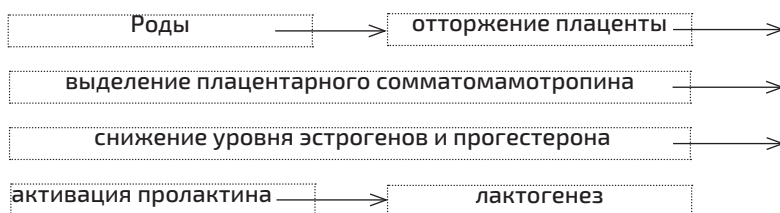


Схема 2.3. Стимуляция процесса лактогенеза

Первичным ответом на сосание является выделение окситоцина (предвидение кормления, раздражение соска). Окситоцин стимулирует сокращение миоэпителиальных клеток молочных желез и выделение «переднего» молока, бедного белками и липидами (мерокринная секреция). Активное сосание стимулирует выделение пролактина. Выделяется так называемое «заднее молоко», в котором более высокое содержание белков и липидов. Поэтому важно докармливать ребенка полностью.

Начальный «пусковой» механизм лактации. В период беременности активность молочной железы ингибируется эстроге-

нами яичников и плаценты. В первые дни после родов уровень эстрогенов снижается. По принципу обратной связи в гипофизе повышается секреция пролактина. В период беременности в гипофизе увеличивается количество лактотрофов — ацидофильных клеток передней доли, продуцирующих пролактин. Пролактин содержит 200 аминокислот, время полураспада 15-20 мин.

Метаболические биохимические эффекты пролактина — индукция и поддержание секреции молока. Пролактин ответствен за рост и секреторную активность молочных желез, утилизацию глюкозы, превращение глюкозы в липиды. На схеме 2.4 представлены факторы, проявляющие стимулирующее и ингибирующее действие на лактотрофы и выделение пролактина. Пролактин обнаружен в околоплодных водах, синтезируется в децидуальной оболочке матки и поступает в околоплодные воды параплацентарно, через оболочки плодного яйца.



Схема 2.4. Действие эндогенных факторов на лактотрофы

Пролактин околоплодных вод защищает плод от дегидратации, стимулирует синтез сурфактанта в легких плода. Пролактин децидуальной оболочки подавляет иммунологическое отторжение плода во время беременности, модулирует повышение сократимости и возбудимости матки, обусловленное действием простагландинов. Эффекты пролактина проявляются в нескольких направлениях (схема 2.5). Спустя 48 часов после родов концентрация пролактина резко понижается до 100 нг/мл (4400 пмоль/л). Сосание вызывает резкий подъем уровня пролактина, что является очень важным механизмом инициации выработки молока. До 2-3 месяцев после родов базальный уровень

пролактина составляет в среднем 40-50 нг/мл (1760-2200 пмоль/мл), повышаясь в 10-20 раз после кормления. Пролактиновые рецепторы содержатся во многих тканях организма, что объясняет разнообразное действие гормона на различные ткани.



Плацентарный лактоген (хорионический соматомаммотропин) — полипептидный гормон, синтезируется синцитиотрофобластом, обладает соматотропным, лактогенным и лютеотропным действием. Поступает в кровь женщины с 6 недели беременности, уровень его возрастает, достигая максимума (около 6000 нг/мл) к сроку родов. Оказывает более слабое действие на молочную железу в сравнении с пролактином, но высокая концентрация во время беременности создает заметное лактогенное действие.

Гормон роста — полипептидный гормон, действует на ткань молочной железы в комбинации с ИФР, его эффекты дополняются действием тиреоидных гормонов и инсулина. Усиливает морфогенетические и анаболические процессы — синтез нуклеиновых кислот и деление клеток. Активация метаболических клеточных процессов осуществляется посредством аденилатциклазы, с образованием цАМФ.

Эстрогены индуцируют структурные изменения в эпителиальной, соединительной тканях; влияют на распределение

в строме соединительной ткани внутри- и межмолекулярных связей; способствуют росту млечных протоков и их ветвлению. Высокие уровни эстрогенов индуцируют развитие альвеол, блокируют лактогенную активность пролактина и сокращения миоэпителиальных клеток, которые индуцирует окситоцин.

Прогестерон участвует в подготовке молочной железы к лактации: способствует дифференциации млечных протоков и альвеол; тормозит процесс деления клеток, стимулируемый эстрогенами. Сочетанное действие прогестерона и эстрогенов регулирует рост и дифференцировку железистой ткани молочной железы. Прогестерон предохраняет альвеолы и млечные протоки от чрезмерного разрастания под действием эстрогенов; в альвеолярных клетках молочной железы блокирует действие пролактина, угнетает синтез альфа-лактальбумина и, следовательно, лактозы.

Галактопоз представляет накопление секретированного молока. Эпителиальные клетки ацинуса секретируют молоко, происходит опорожнение альвеол и переход секрета в молочные ходы. Акт сосания стимулирует процесс. Раздражение соска при сосании вызывает рефлексорно ингибирование гипоталамуса и этим усиливает образование пролактина. Одновременно в задней доле гипофиза образуется окситоцин, который стимулирует сокращение миоэпителиальных клеток ацинусов и молочных ходов, способствует выделению молока. Соматотропин и тиротропин способствуют действию пролактина и образованию молока. АКТГ стимулирует выделение кортизола, который принимает участие в синтезе составных частей молока. В исследованиях (А.Е. Стецик, 2011) показано, что в регуляции механизмов образования и выведения секрета молочной железы участвуют простагландины E2 и F2a (схема 2.6). У родильниц с нормальной лактацией и у родильниц с гипогалактией возникают разные взаимосвязи между простагландинами и пролактином.

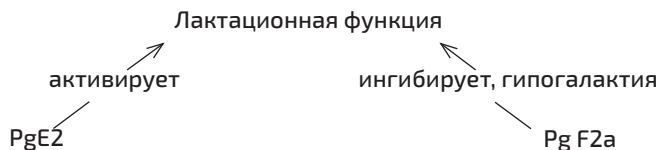


Схема 2.6. Участие простагландинов в лактации

У родильниц с нормальной лактационной функцией уровень пролактина и PgE2 в сыворотке крови увеличиваются, что сопровождается снижением уровня PgF2a по сравнению с родильницами с гипогалактией. Отмечена положительная корреляционная зависимость между уровнем Pg F2a и пролактином и Pg E2 в сыворотке крови ($r = +0.79$, $p < 0,01$). У родильниц с гипогалактией выявлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем пролактина и Pg F2a в сыворотке крови ($r = -0.77$, $p < 0,01$).

Фаза автоматизма функционирования молочной железы наступает после значительной гормональной перестройки в организме матери. Участие гипоталамо-гипофизарной системы в регуляции образования и отделения молока снижается. На первый план в регуляции лактации выступает рефлекторное влияние акта сосания. Опорожнение акцинусов является стимулирующим фактором секреции молока, которая продолжается без участия пролактина. Молочная железа функционирует в режиме автоматизма, так как эффект ингибирования пролактина гонадотропными гормонами исчезает и возобновляется лишь после возникновения у кормящей матери менструаций и установления овуляторных циклов. На автоматизм функции молочных желез оказывает большое влияние психика матери, стрессовые ситуации, социальные факторы и другие причины. Основным фактором для поддержания высокой секреции молока является устранение застоя молока. Повышение давления при задержке выделения молока уменьшает апокриновую секрецию в акцинусах.

Обратите внимание! Механизмы регуляции лактации имеют корковое представительство, находящееся в преоптической и орбито-фронтальных зонах. Эти же зоны являются регуляторами всех сенсорных раздражений, влияют на эндокринные сдвиги в соответствии с поступающей внешней информацией. Психическая напряженность, тревога, травма, усталость ведут к срыву гормональной регуляции и к гипогалактии временного или длительного характера (схема 2.7).

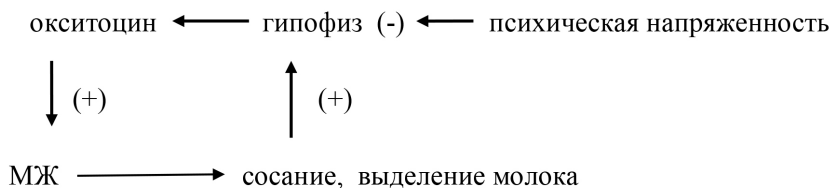


Схема 2.7. Регуляция опорожнения альвеол

В таблице 2.1 представлены метаболические эффекты гормонов в процессе лактации.

Таблица 2.1

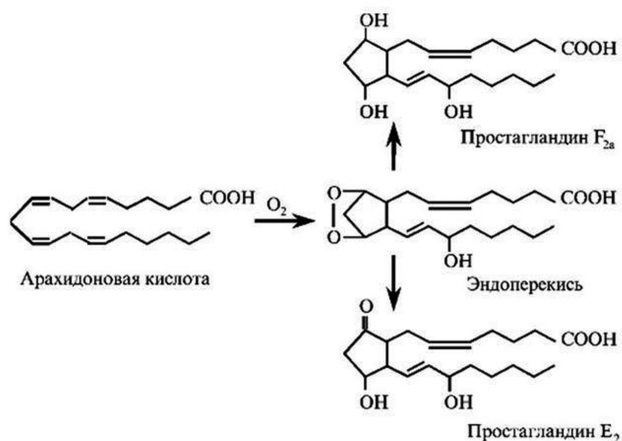
**Метаболические эффекты гормонов
в организме женщины в процессе лактации**

Положительные эффекты	Отрицательные эффекты
Пролактин	
синтез ДНК, РНК, активность фермента РНК-азы, активизирует фермент липопротеинлипазу молочной железы, повышает уровень СЖК, глюкозы крови, поглощение белковых фракций крови, молочной железой: альбуминовой, α 1-α 2, β –глобулиновых, синтез лактазы.	выделение фолликуло-стимулирующих гормонов, поступление глюкозы из крови в ткани.
Соматотропин	
синтез рибосомальной и транспортной РНК, выделение гормона глюкагона, увеличивает содержание глюкозы в плазме крови, ускоряет рост и развитие молочных желез, выделение солей Са, образование γ - глобулиновой фракции в молочной железе, адсорбция фракции β –липопротеинов.	выделение с мочой солей К, Na, Mg, хлоридов, фосфатов.
Инсулин	
синтез ДНК, РНК, транспорт глюкозы в инсулинзависимые ткани (ГЛЮТ-4), пути метаболизма углеводов, синтез в молоке ТГ и казеина, по принципу обратной связи выделение СТГ.	липолиз, глюконеогез.
Тироксин	
стимулируют проницаемость мембран митохондрий, процессы в митохондриях клеток (цикл трикарбоновых кислот, усиливают расход АТФ, вызывают разобщение окислительного фосфорилирования), содержание фракций α - липопротеинов, β -липопротеинов и хиломикронов, термогенез, им-мунных глобулинов, общего кальция и фосфатов в молоке.	липогенез в адипоцитах, сопряжение дыхания и фосфорилирования, синтез АТФ.

Эстрогены яичники – эстрадиол и его производные – эстрон, эстриол, желтое тело яичников – прогестерон, релаксан плацента – лактотропин, хориогонический гонадотропин	
в молочной железе рост и формирование протоковой системы, секреция лютеинизирующего, лактотропного гормонов, синтез белков, окисление жирных кислот, углеводов.	секреция ФСГ, уровень холестерина и β-липопротеинов, выделение лактогенных гормонов – пролактина, СТГ, ТТГ, функция лактации.

Пролактин, соматотропный гормон являются важными лактогенными гормонами, участвующими в лактации. СТГ отвечает за формирование и состав ночной порции молока.

Приложение 1. Простагландин F_{2A}. Простагландин F_{2A} вызывает изменение формы, размера и ультраструктуры клеток секреторного эпителия альвеол молочной железы, которые могут свидетельствовать об угнетении в них синтетических процессов. Pg F_{2A} оказывает модулирующее влияние на чувствительность секреторных клеток к окситоцину.



Основные пути образования простагландинов из арахидоновой кислоты

Содержание простагландина F2A в плазме крови не изменяется на протяжении всего периода лактогенеза, однако у женщин с гипогалактией уровень простагландина F2A в плазме крови в два раза выше, чем у женщин с достаточным уровнем лактации. Существует зависимость между уровнем простагландина F2A, пролактина и степенью гипогалактии.

Приложение 2. Положительное действие на лактацию оказывает прием препарата метаболического происхождения глутаминовой кислоты (М.Н. Мачулина, 2009) Связь процессов с участием ГЛУ поможет объяснить механизма ее действия (схема 2.9).



Схема 2.9. Влияние глутаминовой кислоты на процессы лактации

Глава 3.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГРУДНОГО МОЛОКА

Молоко — сложная коллоидная дисперсная система, которая относится к эмульсиям, образованным компонентами жидкость/жидкость, в такой системе различают дисперсионную среду и дисперсную фазу. Дисперсионная среда — непрерывная фаза, ей является вода, она составляет около 88%. В дисперсной фазе, представляющей собой совокупность гомогенных частей системы, находятся липиды, белки. Они отграничены друг от друга и от дисперсионной среды физическими поверхностями раздела. Углеводы в молоке образуют истинный раствор.

Физико-химические свойства грудного молока к настоящему времени не изучены столь подробно по сравнению с молоком домашних животных. Учитывая сходство функций биохимических и физиологических, общие биологические механизмы образования компонентов молока, можно часть исследований, проведенных для важного пищевого продукта коровьего молока, применить к описанию части свойств грудного молока. Физико-химические свойства животного молока изучены в направлениях: плотность, вязкость, осмотическое давление, поверхностное натяжение, температура кипения, замерзания, электропроводность, теплоемкость, кислотность, оптические свойства, оксидоредуктазная активность. Некоторые показатели изучены и для грудного молока. Все вышеназванные свойства полностью связаны с содержанием основных составляющих компонентов молока: белков, липидов, углеводов, электролитов, и могут изменяться вместе с изменением состава. Вязкость молока больше по сравнению с водой, зависит от белковых веществ, главным образом, казеина.

Вязкость коровьего молока приблизительно в 2 раза больше, чем воды, колеблется в пределах от 1,2 до $2,5 \cdot 10^{-3}$ Па*с при температуре 200С. Плотность зависит от соотношения содержания солей, белков, липидов.

Плотность молозива высокая — 1,050-1,060 г/мл. Плотность (г/мл) зрелого грудного молока ниже, составляет 1,026-1,036 (Ш.Ф.Каримова, 2015), по другим данным — 1,029 г/мл, у коровьего молока в пределах 1,027-1,032 г/мл.

Ряд показателей для грудного молока представлен в табл. 3.1.

Таблица 3.1

Физико-химические свойства молока

Свойства	Величина
титрационная кислотность (мл 0,1 Н NaOH)	5-9
кислотность активная	6,7
плотность (г/мл)	1,26 (1,029-1,032)
время суточного свертывания (час)	10-12

Исследования физико-химических показателей грудного молока в динамике лактации женщин Уральского региона представлены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Физико-химические показатели грудного молока женщин Уральского региона в динамике лактации (И.В. Вахлова, 1994)

Показатель	Сроки лактации		
	1-3 мес.	3-6 мес.	6-12 мес.
плотность (г/мл)	1,014 ± 0,004	1,021 ± 0,008	1,004 ± 0,008
величина pH	7,1 ± 0,035	7,06 ± 0,043	7,12 ± 0,062

Осмотическое давление молока довольно близко к осмотическому давлению крови и составляет около 0,66 МПа. Осмолярность в среднем 273 ммоль/л, при этом нагрузка на почки растворенными веществами составляет 75-80 ммоль/л (<http://www.medical-enc.ru/allergia-na-moloko/sostav-grudnogo-i-korovego-moloka.shtml>).

Кислотность молока определяется в градусах Тернера (°Т) — титрованием молока в пересчете на 100 мл раствором щелочи 0,1Н в присутствии индикатора фенолфталеина до нейтральной реакции. Объем использованного раствора щелочи (мл) соответствует числу градусов Тернера. Для грудного молока составляет °Т 6-9 (°Т 3-13), коровьего молока составляет °Т 16-18.

Величина pH грудного женского молока слабо щелочная нейтральная или слабощелочная, равна 6,9-7,5 (чаще pH — 6, 9-7, 0).

Молоко любого млекопитающего, как и все биологические жидкости организма, обладает буферными свойствами (буферной емкостью), т. е. способно сохранять определенную величину pH при воздействии некоторого объема кислот или оснований.

Емкость буферной системы зависит от входящих в ее состав компонентов. В грудном молоке постоянство pH обеспечивают несколько буферов — белковый фосфатный, цитратный. Белковый буфер образован казеином. Буферные свойства молока способствуют нормализации среды полости рта, желудка и кишечника.

Температура замерзания грудного молока несколько ниже нуля, а кипения — выше 100 °С, что типично для растворов солей, белков, углеводов. У коровьего молока температура замерзания находится в пределах от -0,54 до -0,580 °С, а кипения около +100,2 °С.

Высокая *термоустойчивость* (более 50 минут при 130 °С), что можно объяснить низким содержанием ионизированного кальция.

Молоко обладает *окислительно-восстановительными свойствами*. Окислительно-восстановительный потенциал (редокс-потенциал) является количественной мерой окисляющей или восстанавливающей способности молока. Редокспотенциал нормального свежего молока, определяемый потенциометрическим методом, равен 0,25-0,35 В (250-350 мВ). В составе молока есть вещества, имеющие окислительно-восстановительные свойства — это аминокислота цистеин, пептид глутатион, витамины аскорбиновая кислота, рибофлавин, токоферол, ионы металлов с переменной степенью окисления. В норме молоко проявляет слабые восстановительные свойства, которые поддерживают восстановительную среду тонкого кишечника, участвуют в переводе $\text{Fe} (+3) \rightarrow \text{Fe} (+2)$, что очень важно для процесса всасывания: железо всасывается в виде иона (+2).

Бактерицидные свойства: может не портиться 24 часа при температуре 15 °С, 10 часов — при температуре 19-22 °С и 4-6 часов — при температуре 25 °С.

Структура и эмульсия казеина в молоке. В молоке в коллоидно-дисперсном состоянии находятся казеин, сывороточные белки, большая часть фосфатов кальция. Считается, что растворы белков относятся к истинным растворам, однофазным гомогенным системам, но свертывание макромолекул глобулярных белков в водном растворе в глобулы сопровождается образованием двухфазного коллоидного раствора. Поэтому раствор белков молока рассматривают как гидрофильный коллоидный раствор. Наибольшее признание получила модель пористой

структуры мицелл, состоящая из нескольких сотен субмицелл. Субмицелла представляет собой агрегат из 10-12 субъединиц растворимого казеина, соединенных между собой гидрофобными, электростатическими и водородными связями и кальциевыми мостиками. В субмицелле основное ядро составляют большинство гидрофобных групп белка, а гидрофильные располагаются на поверхности. Гидрофильная оболочка содержит отрицательно заряженные кислотные группы глутаминовой, аспарагиновой и фосфорной кислот. На поверхности субмицелл и мицелл располагаются ориентированные наружу гликопептиды, которые увеличивают гидрофильные свойства. В составе гликопептидов большое количество глутаминовой и аспарагиновой кислот, содержащих в радикале гидроксигруппы серина и треонина, в углеводной компоненте — свободные карбоксильные группы сиаловой кислоты. Соединения субмицелл в устойчивые мицеллы происходит с участием фосфата и цитрата кальция. Мицеллярный казеин гидратирован, содержит 2-3,7 г H_2O /1 г белка. Вода не только окружает мицеллу казеина в виде гидратной оболочки, но и заполняет большую часть ее объема. Глобулы

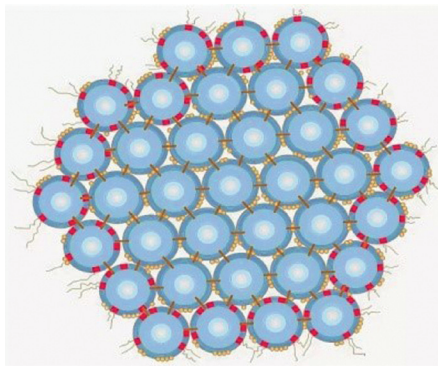


Рис. 3.1. Мицелла казеина
(<https://yandex.ru/images>)

макромолекул имеют отрицательный заряд и прочные гидратные оболочки. Одновременно казеиновые мицеллы адсорбируют другие белки, например, ферменты и соль фосфата кальция, который благодаря казеину присутствует в растворимом состоянии и становится доступным для всасывания. Размер мицелл от 30 нм до 300 нм (рис. 3.1). Структура мицелл позволяет проникать внутрь воде и ферментам. С уменьшением со-

держания в молоке кальция эти молекулы распадаются на более простые казеиновые комплексы. Нахождение казеина и фосфата кальция в молоке в виде сложных мицелл имеет большое значение для новорожденного. Под действием химозина в желудке мицеллярный белок легко образует сгусток, который подвергается дальнейшему воздействию пепсина.

Если сцеженное грудное молоко охлаждали, то перед употреблением его нельзя перегреть, поскольку повышенная температура вызывает денатурацию сывороточных белков, которые коагулируют вместе с казеином. Эти изменения затрудняют переваривание белков, снижают качество грудного молока.

Жировая эмульсия молока. Молоко представляет собой эмульсию жировых «шариков» в молочной плазме. Состав и строение «шариков» напоминает мицеллы липопротеинов крови. Жировые шарики молока состоят из ядра и оболочки, они могут быть различных размеров, образуют полидисперсную эмульсию. Ядро плотное, содержит гидрофобные ТГ. Оболочка жирового шарика состоит из двух слоев различного состава: внутреннего тонкого, который плотно прилегает к кристаллическому слою высокоплавких ТГ жировой глобулы, и внешнего рыхлого (диффузного), который легко разрушается и меняет свою «толщину». Схематично строение представлено на рис. 3.2. Основной компонент внутреннего слоя — лецитин, в незначительном количестве содержатся сфингомиелин, кефали, компоненты диффузного слоя, внутренний слой (ФЛ) ядро (ТГ) диффузный слой (белки, вода).

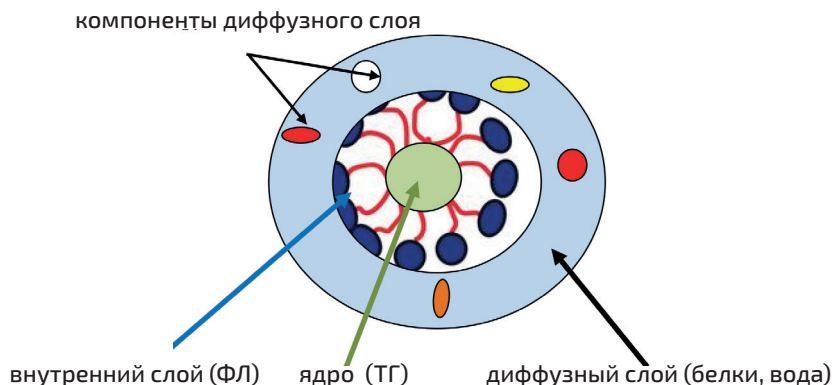


Рис. 3.2. Строение жировой мицеллы в эмульсии молока

Фосфолипиды имеют полярное строение молекул, являются хорошими эмульгаторами. Молекула ФЛ состоит из двух частей —

липофильной, которая обладает совместимостью с ТГ, и гидрофильной, которая присоединяет гидратную воду, некоторые белки и притягивает катионы электролитов молока. Физическая стабильность шариков жира в молоке зависит от состава и свойств их оболочек. У животных, а можно предположить, что и в грудном молоке, выделяют два типа белков во внешнем слое: растворимые и плохо растворимые в воде. В составе водорастворимой фракции присутствуют гликопротеины и ферменты фосфатазы, ксантиноксидаза, холинэстераза и др. (см. главу «Ферменты грудного молока»). Большая часть идентична ферментам клеточных мембран. В оболочке обнаружены ионы биоактивных элементов Cu, Fe, Mo, Mn, Ca, Mg, Se, Na. Эмульсионное строение молока является важным условием переваривания липидов, и следовательно, их усвоения. Ферменты липазы как молока, так и панкреатического секрета, действуют на липиды только в эмульгированном состоянии. Жировая эмульсия молока достаточно устойчива. Изменения могут происходить в процессе хранения сцеженного грудного молока. Влияют факторы, вызывающие денатурацию белков внешнего слоя (понижение, повышение температуры, механическое энергичное перемешивание). При понижении температуры изменяется конформация белков внешнего слоя, снижается их «экранирующее» действие по отношению к отрицательно заряженным фосфатным группам ФЛ. Катионы кальция, магния получают возможность присоединяться к отрицательно заряженным группам. Возникает расслоение эмульсии и частицы сливаются в новые более крупные образования. Это явление называется *коалесценция*. Липиды, плотность которых меньше плотности плазмы молока, «всплывают» в виде плотных больших капель. Даже энергичное перемешивание не может восстановить структуру нативной эмульсии молока и, наоборот, ухудшает ситуацию, хотя визуально в этот момент возникает более однородный раствор.

В случае хранения в течение некоторого времени сцеженного грудного молока нельзя допускать появления коалесценции.

Глава 4.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС НОВОРОЖДЕННОГО В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА

Гормональный статус новорожденного в первые семь дней

После рождения особая биохимическая связь ребенка и матери осуществляется через молоко, через его состав. В раннем неонатальном периоде у новорожденного могут развиваться физиологические переходные состояния, представляющие приспособительные реакции на окружающую среду: в частности, физиологическая убыль массы тела, транзиторная лихорадка, половой криз и ряд других. Состав грудного молока должен способствовать адаптации и поддержанию гомеостаза. Изучен не только состав и свойства молока матери в данный период, но и уровень гормонов у новорожденного в пуповинной крови, в крови после пережатия пуповины и в первые дни неонатального периода, которые также обеспечивают адаптацию и поддержание гомеостаза.

Пуповинная кровь и первые часы после рождения. В таблице 4.1 представлены данные о содержании гормонов в пуповинной крови в момент рождения.

Высокие концентрации кортизола в пуповинной крови новорожденных отражают совместную стрессовую реакцию новорожденного и роженицы во время родов. Уровень кортизола в пуповинной крови зависит от величины оценки по шкале Апгар на 1-ой минуте жизни. Повышенное содержание кальцитонина в крови новорожденного предотвращает возможные последствия стрессовой гиперкальциемии. На раннем этапе жизни в процессах образования мочи характерна низкая концентрирующая способность нефронов. Для обеспечения механизмов осморегуляции необходимы повышенные уровни вазопрессина.

Первые часы жизни. В этот момент для новорожденного характерен в крови невысокий уровень глюкозы и инсулина. Происходит выброс глюкагона, который участвует в регуляции сложившейся метаболической ситуации (схема 4.1). Начавшийся во время родов «всплеск катехоламинов» продолжается 12 часов и обусловлен родовым стрессом. При переходе на легочное дыхание в первые минуты возникают временные гипоксия, гиперкап-

ния, разница температур, которые увеличивают выделение катехоламинов, участвующих в регуляции метаболизма (схема 4.2).

Таблица 4.1

Содержание гормонов в пуповинной крови в момент рождения

Гормон	Содержание в пуповинной крови в момент рождения
Катехоламины	выше в раза 2-3, чем в крови матери
АКТГ	выше, чем у взрослого человека в 3-4 раза
Кортизол	концентрация кортизола в крови новорожденного ребенка меньше, чем в крови матери, однако в 5 раз более низкий уровень транскортина в крови ребенка обуславливает у него более высокий по сравнению с матерью уровень свободной от белка (активной) фракции кортизола. В первые часы и сутки после рождения уровень кортизола в крови снижается, с 5-6 суток подъем уровня гормона, что отражает возможность вовлечения надпочечников в адаптивные реакции новорожденного ребенка.
Кальцитонин	в 3 раза выше, чем в крови матери и в десятки раз выше, чем у взрослого человека
Тиреотропный гормон и тиреоидные гормоны	через 30 минут относительно низкие уровни трийодтиронина (Т3) начинают повышаться, увеличение концентрации тироксина (Т4) начинается спустя 2 часа и менее выражено (Т3 более активен, чем Т4).
Вазопрессин, окситоцин	повышенные уровни
Эстрадиол	наиболее высокое содержание в первые часы, затем концентрация гормона начинает снижаться.
Прогестерон	в пуповинной и венозной крови ребенка в 3 раза выше, чем в крови матери

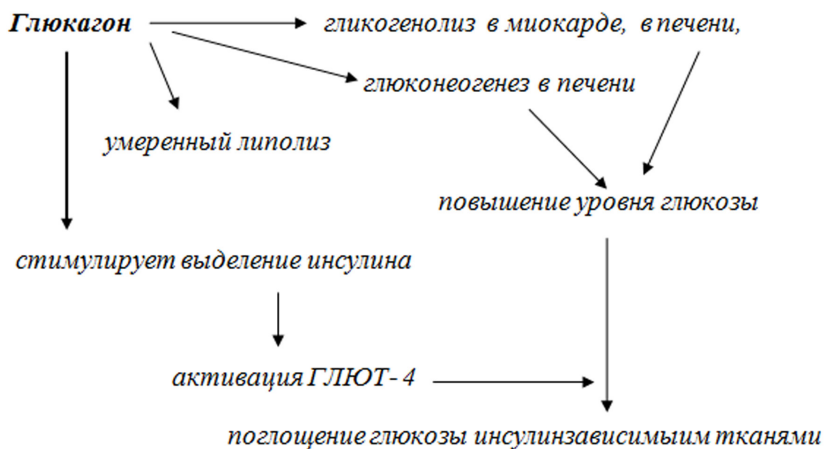


Схема 4.1. Участие глюкагона в регуляции метаболизма

Уровень норадреналина в крови новорожденного ребенка считается наиболее информативным количественным показателем перенесенного во время родов стресса. В первые сутки достаточным является повышение глюкагона и адреналина и происходит некоторое снижение уровня гормонов АКТГ, *кортизола*.

становление дыхательной функции легких

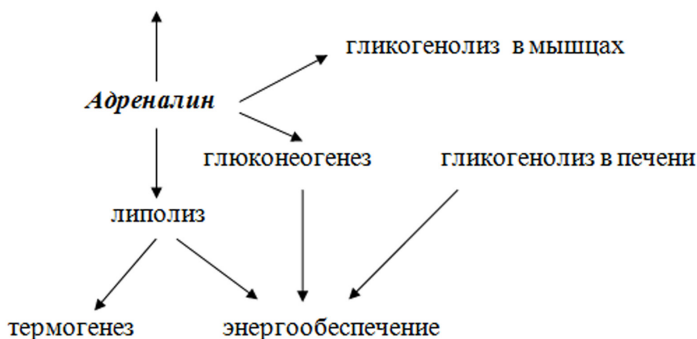


Схема 4.2. Катехоламины в регуляции метаболизма

1-5 сутки жизни ребенка. Происходит вновь выделение глюкагона в период гипогликемии, когда в организме ребенка снижаются запасы гликогена. Отличительной чертой новорожденного и ребенка до 1 года жизни является отсутствие характерных для взрослого человека циркадных ритмов секреции гормонов, поскольку не сформированы ритмообразующие структуры мозга и ритмическая активность секретирующих кортиколиберин ядер.

Концентрация АКТГ на протяжении нескольких месяцев остается более высокой, чем в зрелом возрасте. Концентрация кортизола в крови новорожденного меньше, чем в крови матери, но примерно в 5 раз более низкий уровень транскортина в крови ребенка создает у него более высокий по сравнению с матерью уровень свободной фракции кортизола. В первые часы и сутки после рождения уровень кортизола в крови снижается, а с 5 — 6 суток начинает увеличиваться, что отражает включение надпочечников в адаптивные реакции новорожденного.

Максимум концентрации *трийодтиронина* наблюдается к 24-48 часам после рождения, высокие концентрации сохраняются в крови ребенка до 5 суток, содержание гормона снижается до уровней взрослого человека к 14 суткам. Тиреоидные гормоны

участвуют в регуляции всех видов метаболизма, обеспечивают вовлечение липидов в процесс липолиза, в биологическое окисление, термогенез.

Уровень *соматотропного гормона* повышается в первые 2-5 дней по сравнению с внутриутробным периодом, затем начинает снижаться. Гипогликемия стимулирует выделение СТГ, который вызывает необходимый в данной ситуации липолиз.

Сохранение *гомеостаза кальция и фосфата* — это одно из условий поддержания гомеостаза всего организма. Концентрация *кальцитонина* увеличивается в течение первых 48 часов, а затем постепенно уменьшается. Высокий уровень кальцитонина способствуют минерализации костей, что крайне необходимо для адаптации при переходе от внутриутробной жизни в условиях почти «невесомости» к обычным условиям земной гравитации. Ко 2-м суткам после рождения возникает гипокальциемия. Уровень *паратиреоидного гормона*, который непосредственно после рождения был низкий, постепенно нарастает в крови со 2-х суток. Уровень *кальцитриола*, обеспечивающего всасывание кальция в кишечнике и нормализацию обмена кальция и фосфата, повышается с 3-5 дня после рождения.

Уровень *вазопрессина* к 48 часам постнатальной жизни уже приближается к величинам взрослого человека. Уровень альдостерона в крови у новорожденного более высокий, чем у взрослых, нарастает до 5-6 суток, после чего начинается его постепенное снижение. Отражает имеющуюся в данный период низкую чувствительность структур нефрона к гормону и поддержанию водно-солевого баланса.

Прогестерон снижается в 684 раза в течение первых дней постнатального периода, и с 5-го дня жизни прогестерон в моче ребенка не обнаруживается. *Тестостерон* в течение первых 3-х суток нарастает, после чего также начинает снижаться. Концентрация *эстрадиола* тоже начинает снижаться. *Эстриол* повышает анаэробный гликолиз и угнетает иммунные реакции организма. При быстром снижении в неонатальном периоде первоначально высокого уровня эстрогенов и ранней активации тестостерон-синтезирующей функции коры надпочечников адаптация новорожденного к условиям внеутробного существования более полноценна, что проявляется в приросте массы тела, большей скорости течения репаративных процессов, становлении дыха-

тельной функции крови и ее кислотно-основного состояния, показателях липидного обмена. Низкая скорость снижения уровня эстриола способствует возникновению инфекционных заболеваний новорожденного.

Проведенные научные исследования выявили зависимость гормонального статуса новорожденного в первые дни жизни в зависимости от сохранения или не сохранения контакта с мамой и времени прикладывания к груди. Уровень кортизола в крови новорожденных на 4-5-е сутки зависит от времени первого прикладывания к груди. Чем раньше ребенок приложен к материнской груди, тем ниже уровень кортизола в крови ребенка. Концентрация ТЗ на 4-5-е сутки на 60% зависит от времени первого прикладывания к груди и величины максимальной убыли массы тела новорожденного.

Таблица 4.2

Гормональный статус детей в период ранней неонатальной адаптации в зависимости от их содержания в роддоме (А.В. Лосева, 2010)

Исследуемые гормоны	Нахождение детей с матерями		Достоверность отличий
	Совместное (n=20)	Раздельное(n=25)	
	4-5 сутки		
ТЗ (нмоль/л)	1,93 ± 0,48	2,97 ± 1,06*	P <0.001
ТТГ (мМЕ/л)	4,02 ± 3,32	3,64 ± 0,46	
Кортизол (нмоль/л)	140,19 ± 173,53	278,60 ± 16,12*	P <0.001

К концу раннего неонатального периода в группе детей, которые находились отдельно от матерей, содержание Т4 было ниже, а более активного гормона ТЗ было выше по сравнению с группой детей, находящихся вместе с матерями. Это наблюдение, очевидно, свидетельствует о большей потребности у детей этой группы в трийодтиронине, что связано с более напряженным течением периода ранней неонатальной адаптации. Подтверждает данный вывод и более высокий уровень кортизола в крови новорожденных данной группы на 4-5-е сутки, что опять свидетельствует о более длительном купировании родового стресса в группе детей, находившихся отдельно от матерей (табл. 4.2).

Глава 5.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОЛОЗИВА

По степени зрелости грудное молоко делят на молозиво (первые 3-5 дней лактации), переходное (до 2-3 недель лактации) и зрелое молоко. Количественный и качественный состав, свойства молозива, переходного и зрелого молока различны, изменяются в соответствии с изменением интенсивности метаболических и физиологических процессов в организме грудного ребенка. У беременной женщины в первые 12 недель (первый триместр) молочная железа в чрезмерно малом количестве начинает постепенно выделять секрет. С 13 по 30 неделю (второй триместр беременности) молозиво вырабатывается с большей интенсивностью. Начиная с 31 недели и до родов, образование молозива происходит практически у каждой беременной женщины.

Секрет грудных желез в первые три дня после родов — *молозиво* — отличается густотой, насыщенным желто — серым цветом, высокой плотностью (1,050-1,070 г/мл), легко створаживается при нагревании, обладает высокой энергетической ценностью (табл.5.1). Количество вырабатываемого молозива может быть разным, от 10 до 100 мл в день.

На смену молозиву приходит *переходное молоко*, которое ко второй-третьей неделе лактации сменяется зрелым молоком.

Энергетическая ценность молозива

Таблица 5.1

День лактации	1	2	3	4	5
Энергетическая ценность, ккал/л	1500	1100	800	750	700

Особенности состава молозива:

1. Концентрация многих компонентов выше, чем в переходном и зрелом молоке. Это связано с маленьким объемом молозива, который может получить ребенок.

2. Содержит мало жидкости, чтобы не было нагрузки на почки.

3. В составе белков больше легко усваиваемых (главным образом альбуминов и глобулинов), казеина значительно меньше, а по данным Ц. Матровой (1969), казеин в молозиве в первые 3

дня после родов не выявляется. Он появляется лишь с 4-го дня лактации и его количество постепенно увеличивается. Белки молозива восполняют физиологическую потерю белков в организме ребенка и активирующий глюконеогенез. Часть белков молозива (альбумины, глобулины) могут всасываться в кишечнике в неизмененном виде, так как они идентичны белкам сыворотки крови ребенка.

4. Более низкое содержание липидов соответствует пока еще слабой ферментативной активности липаз кишечника.

5. В молозиве высокое содержание витаминов. Выше содержание природных антиоксидантов (витамина А, Е, бета-каротина, цинка, селена), и это является защитой от наблюдаемого в первые дни «оксидантного стресса» новорожденного: витамина А и каротина в 2-10 раз, аскорбиновой кислоты в 2-3 раза больше по сравнению со зрелым молоком, содержится витамин В12. В дополнение к антиоксидантным свойствам, витамины А и Е обладают слабительным действием для выхода мекония в первые сутки, желчегонный эффект снижает риски развития физиологической желтухи.

6. В молозиве содержатся гормоны и активные факторы: кортизол, инсулин, инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I), эпидермальный фактор роста (EGF). Факторы роста, содержащиеся в молозиве, стимулируют синтез молекул ДНК, под их влиянием в кишечнике происходит значительная модификация эпителия. Клетки эпителия тонкой кишки перестают «пропускать» макромолекулы, что предотвращает абсорбцию непереваренных белков, дальнейшее попадание в кровь чужеродных белковых молекул и образование антител.

7. Присутствуют защитные иммунные факторы, которые обеспечивают новорожденному пассивный иммунитет: иммуноглобулин А, лактоферрин, лейкоциты — макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты. Факторы иммунной защиты не усваиваются и не перевариваются в желудочно-кишечном тракте, но именно там способны действовать. Они покрывают незрелую поверхность кишечника, защищая от бактерий, вирусов. Лейкоциты вырабатывают интерферон, обеспечивая противовирусную защиту. Присутствуют пероксидазные ферменты.

Содержание Т-лимфоцитов в молозиве выше по сравнению с кровью. В молозиве содержится максимальный уровень ста-

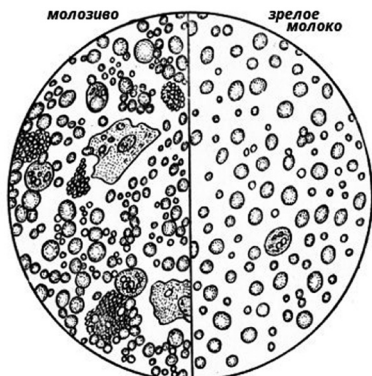


Рис. 6. Микроскопическая картина отделяемого молочной железы

Рис. 5.1. Микроскопия структуры молозива

филококкового антитоксина, который к 8-10-му дню лактации снижается в 3 раза (Л.К. Величко, В.И. Ермолов, 1971). Эффективность молозива проявляется в отношении бактерий: кишечной палочки, стрептококка, клостридии, холерного вибриона, сальмонеллы, возбудителя дизентерии, бордетеллы; в отношении вирусов: ротавируса, энтеровирусов, полиомиелита, респираторно-синцитиального (RSV), Коксаки, вируса гемагглютинирующего энцефалита, вируса

простого герпеса, а также грибов *Candida*.

Микроскопические исследования молозива обнаруживают лейкоциты: а) малоизмененные и б) в стадии жирового перерождения (молозивные тельца, наполнены капельками жира) (рис. 5.1). Большинство лейкоцитов по антигенной характеристике принадлежит к лимфоцитам, 10-25% которых способны синтезировать иммуноглобулины и способствуют формированию местного иммунитета в кишечнике детей при грудном вскармливании. По мнению ряда авторов, макрофаги молока (в 1 мл женского молока содержится приблизительно 2000 клеток) обладают фагоцитарной активностью.

Антибактериальные и антитоксические свойства молозива

Олигосахариды и полисахариды молозива препятствуют прикреплению бактерий к слизистым оболочкам кишечника. Присутствующий лактоферрин (ЛФ) способствует всасыванию железа через стенки кишечника, устраняет избыток ионов железа, которые необходимы большинству патогенных микроорганизмов для развития. Исследования подтверждают эффективность антибактериальной активности молозива против кишечной палочки, стрептококка, клостридии, холерного вибриона, сальмонеллы, возбудителей дизентерии, бордетеллы; антивирусной активности против вирусов: ротавируса, респи-

раторно-синцитиального вируса (RSV), вируса Коксаки, полиомиелита, гемагглютинирующего энцефалита, простого герпеса, энтеровирусов, а также грибов *Candida*. В молозиве содержится максимальный уровень стафилококкового антитоксина, который к 8-10 дню лактации снижается в 3 раза (Л.К. Величко, В.И. Ермолов, 1971). Новорожденный высасывает около 2 мл молозива, однако этого достаточно, чтобы начать иммунизацию организма новорожденного.

Глава 6.

СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА (БЕЛКИ, ЖИРЫ, УГЛЕВОДЫ) В РАЗНЫЕ СРОКИ ЛАКТАЦИИ

Биохимический состав женского грудного молока изменяется в первые дни лактации и, в конечном итоге, как принято считать, устанавливается практически постоянный (Х.С. Морарь, 1962). Временные изменения возникают под воздействием, в частности, факторов состояния окружающей среды или физиологического состояния матери. Имеются довольно значительные индивидуальные колебания содержания отдельных ингредиентов, например, белка от 9 до 20 г/л, липидов от 15 до 50 г/л, углеводов от 63 до 79 г/л. В значительной степени эти колебания зависят от времени взятия пробы молока. Содержание липидов до кормления колеблется от 9 до 55 г/л, а после кормления — от 37 до 97 г/л. В таблицах 6.1–6.5 представлен состав молока на трех различных этапах лактации: молозиво (первая неделя), переходное (до 12–14) дня и зрелое (с 15–17) дня.

Состав грудного молока должен обеспечивать соответствующие этим трем временным интервалам жизни новорожденного все особенности метаболических процессов в организме ребенка.

Вариабельность показателей на каждом этапе лактации демонстрирует возможные особенности состава молока от многих факторов (составлено по данным различных источников).

Таблица 6.1

Биохимический состав (в%) молозива, переходного и зрелого женского молока в различные сроки лактации

Вид молока	Сроки лактации	Компоненты женского молока (%)			
		Углеводы	Липиды	Белки	Зольный остаток
молозиво	Конец 2 суток	4,09	4,08	5,8- 8,1	0,48
переходное	3-4 сутки	5,48	3,92	2,3-3,17	0,41
зрелое	конец 1 месяца	7,0-7,5	3,5-3,8	1,1-1,5	0,3

Таблица 6.2

Состав молозива и переходного молока

Вид молока	Содержание компонентов (г/100 мл)			
	Белок	Углеводы	Липиды	Минеральный остаток
Молозиво	2,2-5,8	4,1-7,6	2,8-4,1	0,31-0,48
Переходное молоко	1,6-2,1	5,7-7,8	2,9-4,4	0,24-0,34

Таблица 6.3

Состав молозива и переходного молока

Вид молока	Белок, г/л	Углеводы, г/л	Липиды, г/л	Зола, г/л
Молозиво	80-110	40-53	28-41	8,1-4,8
Переходное (с 4-5-го дня)	23-14	57-66	29-44	2,4-3,4

Таблица 6.4

Состав молока в различные сроки лактации

Компоненты молока	Сроки лактации	
	1-5 день	6-10 день
Органические вещества (г)		
Белки	22	17,5
Углеводы	57	64
Липиды	25	44
Минеральные вещества		
Натрий (мг)	410	325
Калий (мг)	810	650
Кальций (мг)	255	260
Фосфор (мг)	124	158
Хлор (мг)	890	650
Железо (мг)	0,85	0,59
Цинк (мг)	8	3,8
Медь (мг)	0,85	1,04
Селен (мкг)	42	нет данных
Йод (мкг)	45-450	нет данных
Витамины		
вит.С (мг)	72	70
вит.К	нет данных или не обнаружено	

вит.Д	нет данных или не обнаружено	
вит.Е (мг)	14,8	8,9
вит.А(мкг)	1600	800
каротиноиды (мкг)	1370	380
Энергетическая ценность		
калории (ккал)	545	725

Таблица 6.5

Состав женского молока в динамике лактации,
по данным различных авторов (И.В. Вахлова)

Авторы	Белок, г/л		Углеводы, г/л		Липиды, г/л	
	молозиво	молоко	молозиво	молоко	молозиво	молоко
Т.Э. Вогулкина, 1961, Свердловск	-	13,6±4,0		62,5±7,9		34,6±9,4
И.В. Вахлова 1994, Екатеринбург	28,58±2,2 (9,5-52,0)	16,3±0,47 (3,8-29)	53,55±3,2 (26-104)	67,6±3,48 (20-140)	41,59±1,5 (15-168)	33,33±0,83 (12,8-76)
Е.М. Фатеева, 1989, Россия, средняя полоса	20,4±0,9	14,4±1,2	-	-	31,0±2,7	48,9±2,4
В.Н. Алипов, 1989, Ср.Азия	24,3±1,1	13,0±1,1	60,2±2,6	88,4± 0,2	28,±1,2	26,8±0,3
И.М. Воронцов, 1993, С-Петербург	27,4±2,5	13,6±0,62	60,2±2,6	88,4± 0,2	28,1±1,2	26,8±0,3
ВОЗ, 1980	13	11,5	40	70,0	20	40,0 45,0

В таблице 6.6 представлены доли (%) энергетической ценности компонентов зрелого молока.

Таблица 6.6

Энергетическая ценность (в%) компонентов зрелого грудного молока

Компоненты	Углеводы	Липиды	Белки
Доля (%)	45	47	8

Энергетическая ценность молозива в первый день лактации максимальна, но объем выделяемого молозива наименьший. Энергетическая ценность зрелого грудного молока 70 ккал/ 100 мл, молозива — 150 ккал /100 мл. Для переходного и особенно

зрелого молока используют термины «раннее» и «позднее» для обозначения изменения состава и свойств молока в течение одного кормления. Раннее молоко (переднее) вырабатывается в начале кормления в большем объеме. С ним ребенок получает необходимое ему количество воды, которой в грудном молоке 87-90%, сывороточные белки, углеводы. Позднее молоко (заднее) вырабатывается в конце кормления; в нем больше в 1,5-5 раза липидов, которые являются основным источником энергии при грудном вскармливании, присутствует фермент липаза. Такое изменение состава отвечает метаболическим закономерностям: на фоне углеводов обмен липидов не сопровождается образованием кетонных тел, и низкое содержание липидов в переднем молоке не препятствует поглощению тканями содержащейся в нем глюкозы. В женском молоке соотношение основных компонентов — белков, жиров и углеводов соответственно 1: 3: 6.

Содержание белковых компонентов в грудном молоке

В составе грудного молока содержатся белки с различными биохимическими функциями (табл. 6.7), из них 18 представителей идентичны белкам сыворотки крови. При электрофорезе белков женского молока удастся выделить 5 фракций. В таблице 6.8 приведен состав белковых фракций, соотношение изменяется при нагревании (пастеризации) молока.

Таблица 6.7
Содержание белков грудного молока (в 100 мл)

Общий белок и его составные части	Содержание в 100мл
Общий белок (г)	0,9-1,3
Отдельные компоненты	
казеин (мг)	250
сывороточные белки (мг)	700
сывороточный альбумин (мг)	50
а-лактальбумин (мг)	25
аполактоферрин (мг)	170
лизоцим (мг)	50
иммуноглобулины (мг)	105

Таблица 6.8

Состав белковых фракций (103, Г. С. Коробкина)

Определяемые показатели	Содержание
общий белок (г/л)	11,7-17,9
альбумины	2,9
фракции сывороточных белков (в %)	
иммуноглобулины	70,8
альфа-лактоглобулины	13,8
бета-лактоглобулины	12,5
фракции казеина (в %)	
альфа-фракция	28,1
бета-фракция	58,3
гамма-фракция	13,6

В составе молозива в первые дни лактации белков больше в 6 -7 раз по сравнению со зрелым молоком (см. гл. 5).

Содержание липидных компонентов в грудном молоке

В грудном молоке содержится почти полный набор липидов, характерных для организма человека: триглицериды, фосфолипиды, холестерин и некоторое количество свободных высших кислот. Для липидов молока характерна особая структурная организация липопротеинов, присутствующих в молоке в виде особых «жировых» шариков (подробно см. главу 3). В табл. 6.9 приведено содержание липидных компонентов грудного молока.

Таблица 6.9

Содержание липидных компонентов грудного молока (в 100 мл)

Определяемые компоненты	Содержание
Общие липиды (ТГ) (г)	3,9-4,5
фосфолипиды	0,06
отношение ПНЖК/НЖК	0,4
отношение ω -6/ ω -3 ПНЖК	10:1-7:1
линолевая кислота (%) от общего количества кислот	13

Содержание (%) фосфолипидов изменяется в динамике лактации: молозиво — 6,1, зрелое — 1,7, в конце лактации — 0,8

(T.N.Hilditch). Олеиновой кислоты в молозиве больше, чем в зрелом грудном молоке, в зрелом молоке преобладают линолевая и линоленовая кислоты. Олеиновая кислота в меньшей степени подвержена перекисному окислению в условиях оксидативного стресса в первые дни жизни ребенка. Коэффициент усвоения жиров женского молока на 1-й неделе жизни составляет 90%, увеличивается до 95% в зрелом молоке.

Содержание углеводных компонентов в грудном молоке

В составе углеводных компонентов грудного молока присутствуют в небольшом количестве моносахариды, главным углеводом является дисахарид лактоза, имеются сложные углеводы олигосахара, гликопротеины (табл. 6.10) (см. гл. 7).

Таблица 6.10

Содержание (г/ 100 мл) углеводных компонентов в грудном молоке

Определяемые компоненты	Содержание
общие углеводы	6,8 -7,2
лактоза	5,4 -6,1
галактоолигосахара	1,0 -1,2
глюкоза	0,64
галактоза	0,11

Содержание углеводов, липидов, белков в грудном молоке меняется в процессе лактации в связи с изменением получаемого ребенком суточного объема грудного молока и в соответствии с потребностями направлений метаболических процессов, преобладающих на определенных этапах развития ребенка (рис. 6.1). Изменение состава грудного молока в динамике лактации исследовано у женщин г. Екатеринбурга (коллектив авторов И.В. Вахлова, Н.Е. Санникова, Л.А. Каминская, И.Г. Данилова, И.Ф. Гетте) (табл. 6.11). В исследованные сроки лактации наблюдается закономерное увеличение содержания общих углеводов; от 3 до 6 месяцев статистически достоверное снижение общего белка, триглицеридов, фосфолипидов, тенденция к снижению холестерина.

Таблица 6.11

Состав (средние значения) грудного молока в динамике лактации
(И.В. Вахлова, 1994)

Показатели	Сроки лактации		
	1-3 мес.	3-6 мес.	6-9 мес.
белок общий (г/л)	16,52	15,02	19,15
липиды общие (г/л)	22,04	34,53	31, 33
углеводы общие (редуцирующие) (г/л)	61,29	68,9	74,0
триглицериды (ммоль/л)	65,02	52,2	62,66
фосфолипиды (г/л)	0,321	0,232	0,295
холестерин (г/л)	0,834	0,799	0,713
калорийность, ккал	507,5	627,6	637,1

Изменение содержания основных субстратов в течение 10 мес. лактации представлено на рисунке 6.1.

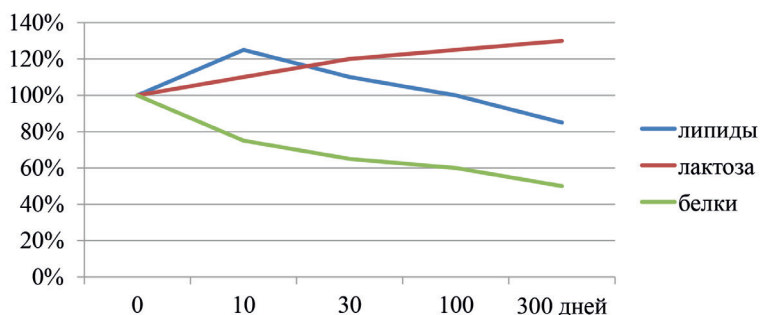


Рис. 6.1. Изменение содержания основных субстратов грудного молока в динамике за 10 мес. лактации в сравнении с начальным, принятым в каждом случае за 100% (по данным <https://im0-tub-ru.yandex.net>)

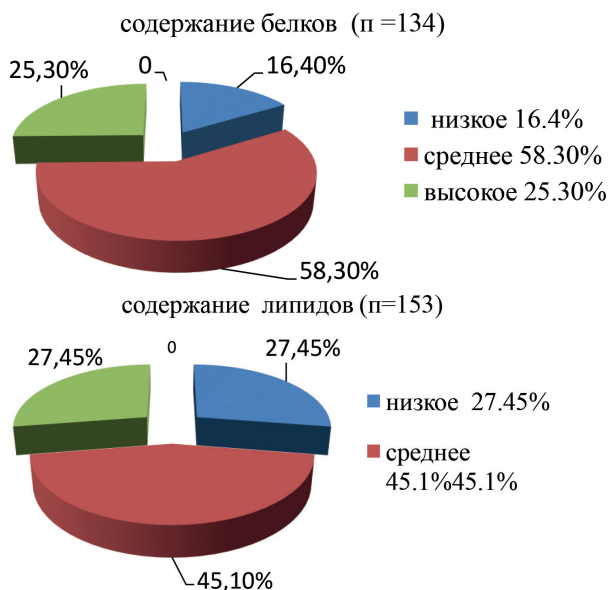
Между содержанием в грудном молоке белка, углеводов, общих липидов выявлены сильные прямые коррелятивные связи, что объясняется уровнем и направлением метаболических процессов в грудной железе, адаптацией к состоянию метаболизма в организме ребенка.

Оценка развития детей 1 года, находящихся на естественном вскармливании, позволила выделить интервалы содержания энергетических и пластических компонентов грудного молока, обеспечивающие оптимальные темпы развития ребенка (табл.

6.12). В то же время при обследовании состава грудного молока выявлены достаточно заметные различия в содержании белков, углеводов и липидов у отдельных женщин. На диаграммах представлено распределение кормящих женщин в зависимости от уровня ингредиентов в грудном молоке (рис. 6.2-4). Стабильно среднее содержание компонентов грудного молока характерно только для половины (45-65)% обследованных женщин.

Таблица 6.12.
Интервалы содержания энергетических и пластических компонентов грудного молока, обеспечивающие оптимальные темпы развития ребенка (И.В.Вахлова, 1994)

Компоненты молока	Оптимальные интервалы	Средние значения
белок общий (г/л)	14,5 -19,5	16,31± 0,47
Углеводы редуцирующие (г/л)	66,8-73,4	67,6 ±3,48
липиды общие (г/л)	больше 24,3	33,33 ± 0,88
триглицериды (ммоль/л)	больше 60,8	65,82 ±1,67
фосфолипиды (г/л)	0,310 - 0,318	0,300 ± 0,01
холестерин (г/л)	0,808 - 0,814	0,639 ± 0,03
сумма аминокислот (мк-моль/л)	более 4040,6	40568, 9 ± 204,8



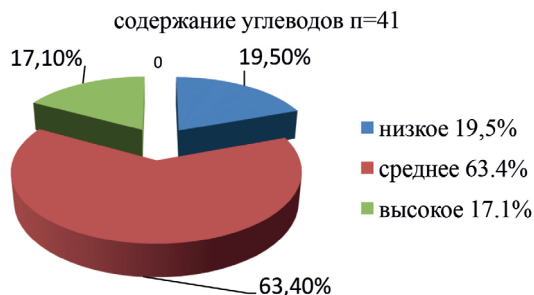


Рис. 6.2-6.4. Распределение кормящих женщин в зависимости от уровня ингредиентов в грудном молоке (по данным И.В. Вахловой, 1994)

В конце 90-х годов прошлого столетия нами проведено исследование состава грудного молока в динамике лактации у 264 женщин, проживающих в г. Екатеринбурге и его пригородах с различными уровнями развития промышленности и сельского хозяйства (рис. 6.2-6.4). Состав грудного молока у каждой женщины определяли 4-5 раз. Содержание (г/л) белка, в целом, оказалось более высоким по сравнению с общепринятыми нормами: в молозиве 28,6, в зрелом молоке 16,0, с тенденцией увеличения к году лактации до 19,1. Среднее содержание (г/л) общих липидов составило от 29 до 33,3, углеводов — от 63,6 до 74,0, что несколько ниже предлагаемых ВОЗ стандартов грудного молока. У женщин, проживающих в сельской местности, уровень основных ингредиентов выше, чем в городе. По нашим наблюдениям (Л.А. Каминская, 2006) наибольшая вариабельность химического состава наблюдается в I полугодии, а максимальная энергетическая ценность — во II полугодии лактации, что связано с более высоким содержанием липидов и углеводов. Грудное молоко женщин, проживающих в условиях Крайнего Севера, имеет выраженные особенности качественного и количественного состава. Коррелируют относительно повышенное содержание белка, сниженное содержание липидов и углеводов, ($r = 0,85$, $r = -0,83$ и $r = 0,82$ соответственно) также с наличием гестоза и обострением хронических заболеваний во время беременности (Л.И. Токарева, 2003).

Глава 7.

УГЛЕВОДЫ МОЛОКА

Изучение углеводного состава грудного молока относится к биохимическому направлению исследований гликомика. Гликомика изучает структурные и функциональные особенности гликановых молекул во всех типах клеток и организмов. Углеводы биологических жидкостей организма представлены моно-, олигосахарами, полисахарами, которые относятся к гликозаминогликанам и гликопротеинам. Гликогена в биологических жидкостях быть не может. Углеводы молока соответствуют этой классификации. Свободные моносахариды глюкоза, галактоза, манноза, фруктоза, фукоза присутствуют в незначительных количествах. Производные моносахаридов представлены аминасахарами, среди них глюкозамин, галактозамин, N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-D-галактозамин, N-ацетилнейраминаовая кислота (сиаловая). Олигосахара содержат от двух до десяти остатков моносахаридов, в их составе нет белковых компонентов. Доля дисахарида лактоза составляет 90% углеводов молока, остальное — небольшие количество фукозиллактозы и других олигосахаридов. По массе содержание лактозы — около 6,8% и олигосахаридов — 1%.

Лактоза

Строение, физико-химические свойства. Лактоза ($C_{12}H_{22}O_{11}$, от лат. *lactis* — молоко). Построена из остатков D-бета-галактозы и D-глюкозы, которые соединены между собой бета-1,4-гликозидной связью, систематическое название (4-O-бета-D-галактопиранозил-D-глюкопираноза). В зависимости от пространственной конфигурации полуацетального гидроксила, принадлежащего глюкозе, различают альфа и бета-формы лактозы.

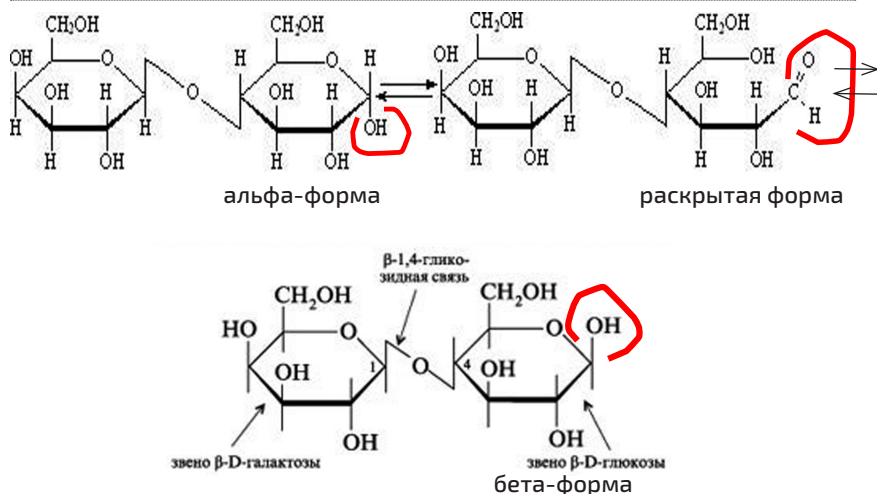


Рис. 7.1. Строение и мутаротация дисахарида лактозы
(<https://yandex.ru/search/?text>)

В жидкой среде происходит изменение пространственного расположения полуацетального (гликозидного) гидроксила, превращение друг в друга происходит через раскрытую нециклическую форму глюкозы (на рис. 7.1 обозначение кружком). Это явление носит название мутаротация. Между α- и β-формами лактозы в растворе устанавливается динамическое равновесие, зависящее от температуры. При 20 °С в условиях динамического равновесия раствор лактозы содержит 37,75% α-лактозы и 62,25% β-лактозы, последняя форма у моносахаров D-ряда более устойчива. Растворимость лактозы при 20 °С — 16,1%, при 50 °С — 30,4%, при 100 °С — 61,2% (меньше, чем сахарозы, у которой соответственно (%) 67,1; 74,2; 83). Образует истинный раствор. Растворимость лактозы зависит от присутствия солей. Увеличивается с увеличением концентрации хлорида кальция, с которым образует устойчивые соединения. Растворимость в сложных системах в присутствии белков и солей (модель молока) выше, чем в воде. Есть мнение, что у младенцев разная скорость гидролиза α-лактозы и β-лактозы. Последняя не полностью гидролизуется в тонкой кишке и достигает нижних отделов тонкого кишечника и толстой кишки. Это определяет, в числе других достоинств

грудного вскармливания, появление оптимальной кишечной микрофлоры. Лактоза менее сладкая на вкус: если принять сладость сахарозы за 100 ед., то сладость фруктозы будет 125 ед., глюкозы — 72 ед., а лактозы — 38 ед. В молоке лактоза находится в свободном состоянии, очень небольшая часть ее связана с другими углеводами и белками.

Синтез лактозы. Синтез лактозы в организме млекопитающих осуществляется только в молочной железе в период подготовки и на протяжении лактационного периода. Напомним, что молочная железа содержит транспортер глюкозы, относящийся к типу ГЛЮТ-1, который способствует быстрому поступлению глюкозы в клетки железы и не зависит от действия инсулина. В то же время между тремя главными моносахаридами — гексозами — существует различие в скорости фосфорилирования гексокиназой для возможности их дальнейшего метаболизма: галактоза > глюкоза > фруктоза (указан порядок по уменьшению скорости). Субстратами для синтеза лактозы являются глюкоза и галактоза, причем поступление галактозы в составе пищевого продукта молока не является абсолютно обязательным, но желательным. Превращение галактозы в глюкозу — достаточно сложный энергозависимый процесс (схема 7.1). Галактокиназа (КФ 2.7.1.6) печени в период новорожденности раз в 5 более активна по сравнению со взрослыми, но в первые дни жизни активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы низкая. Гены трех ферментов *глюкокиназы*, *галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы*, *эпимеразы* могут иметь мутации, с которыми связано наследственное заболевание *галактоземия*.

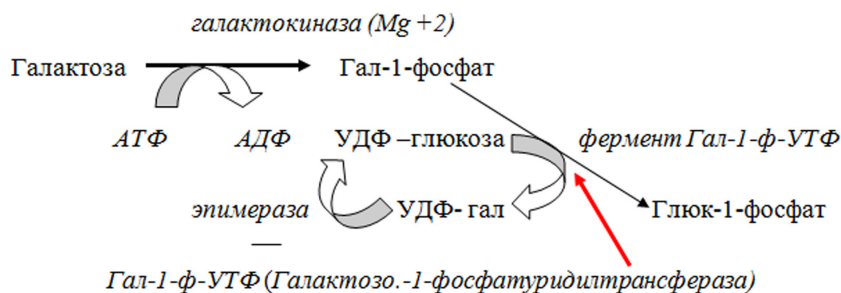


Схема 7.1. Превращение галактозы в глюкозу

Последовательность реакций синтеза лактозы:

Глюкоза + АТФ $\rightarrow$ Гл-6-фосфат + АДФ (фермент гексокиназа)

Гл-6-фосфат $\leftrightarrow$ Гл-1-фосфат (изомеразы)

Гл-1-фосфат + УДФ $\rightarrow$ УДФ-гл + 2Фн } Галактозо-1ф-уридилТФ

УДФ-глюкоза $\rightarrow$ УДФ-галактоза

УДФ-гал + Глюкоза $\xrightarrow{\text{лактозосинтетаза}}$ Лактоза + УДФ

Синтез лактозы происходит с участием лактозосинтетазной системы, состоящей из двух ферментных белков А и В. Фермент, катализирующий реакцию образования лактозы, находится в мембранах аппарата Гольджи. Ему необходима активация белком В (альфа-лактальбумином). Лактоза вырабатывается только в клетках молочной железы, поскольку только эта ткань содержит активный альфа-лактальбумин. Во всех тканях белок А катализирует перенос галактозы от УДФ-галактозы на N-ацетилглюкозамин и синтез D-галактозил-N-ацетилглюкозамина (ацетилгалактозамина) — промежуточного соединения в синтезе галактозосодержащих гликопротеинов, например, хондроитинсульфатов. Белок В (α -лактальбумин) синтезируется только в лактирующей молочной железе, не обладает сам каталитической активностью, но совместно оба белка образуют лактозосинтетазный комплекс — *лактозосинтазу*, состоящую из каталитической и модифицирующей субъединиц, которая в качестве акцептора галактозы использует D-глюкозу. В результате этого синтезируется лактоза, а не N-ацетилгалактозамин. Содержание лактозы в молоке зависит как от сроков лактации, так и состояния метаболических процессов в молочной железе: в молозиве ниже, чем в зрелом, снижается в молоке при мастите. Воспаление нарушает метаболические процессы, связанные с синтезом компонентов молока. В очаге воспаления метаболизм углеводов претерпевает переключение на анаэробный гликолиз, увеличивается расход глюкозы на синтез АТФ (19:1 в сравнении с аэробным процессом). Развитие при воспалении местного ацидоза снижает активность ферментов синтеза лактозы.

Лактулоза

В экспериментах *in vitro* установлено, что при нагревании водных растворов лактозы до температуры 100 °С (в щелочной среде до более низкой температуры) происходит трансформа-

ция глюкозы во фруктозу (перегруппировка Амадори) и образуется дисахарид лактулоза $C_{12}H_{22}O_{11}$, представляющая собой 4-О-(D-0-галактопиранозидо)-}D-фруктофуранозу. В физиологических условиях в слабощелочной среде кишечника из лактозы может получаться некоторое количество лактулозы. Лактулоза не гидролизуется в тонком кишечнике человека из-за отсутствия специфичных для нее ферментов и достигает толстой кишки, где используется некоторыми бактериями, в основном, бифидобактериями и анаэробными лактобациллами, рост которых резко увеличивается. Это свойство лактулозы было открыто в 1957 г. австрийским врачом-педиатром Петуэли (Petuely). Лактулозу считают наиболее активным бифидогенным фактором, бактерии выделяют при этом молочную и другие кислоты, создают более кислую среду, превращают легко всасывающийся аммиак в ион аммония, который всасывается плохо. Снижается нагрузка на печень грудного ребенка, связанная с необходимостью детоксикации аммиака. Лактулоза подавляет рост протеолитической кишечной микрофлоры. Преобладающие в этих условиях лактобациллы не имеют уреазы и не расщепляют мочевины и другие азотистые соединения до аммиака и аминов.

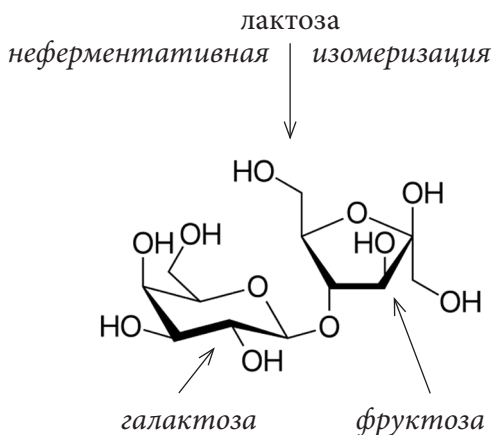


Рис. 7.2. Строение лактулозы

Лактулоза обладает слабительным действием. В работе японских ученых показано также влияние бифидобактерий на подавление развития опухолей.

Галактоза

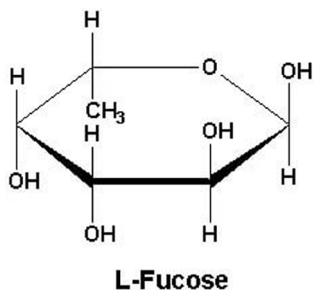
Обмен галактозы в организме — важное направление в обмене углеводов. В организме ребенка синтез галактозы из глюкозы в ранние сроки не отличается высокой активностью.

1. Из галактозы образуется 2-галактозамин, затем превращается в N-ацетилгалактозамин, который вместе с глюкуроновой кислотой образует гетерополисахарид 4(6) — хондроитинсульфат — компонент протеогликанового межклеточного матрикса соединительной ткани, основное вещество хрящевой ткани.

2. Участвует в образовании клеточных рецепторов, в том числе эритроцитов (A, B и AB группы крови), иммунных белков.

3. Присутствует в составе липо- и гликопротеинов клеточных мембран.

4. Галактоза в виде N-ацетилгалактозамина совместно с фукозой и N-ацетилглюкозамином входят в множественные слизи организма в составе муцинов (кодирование 19 различными



генами), которые выполняют защитные функции в организме (желудочно-кишечный, урогенитальный тракты, бронхи, полость рта, участвуют в создании мукозального иммунитета). Недостаточное для организма матери образование галактозы на фоне лактации вызывает множество патохимических нарушений как в самом организме матери, так и ребенка (пункты 1-4).

Фукоза

Фукоза ($C_6H_{12}O_5$, 6-дезоксид-*L*-галактоза, синоним родеоза) — метилпентоза, устойчивой формой является циклическая пирановая, как у гексоз. Наиболее распространен *L*-изомер. Химические свойства сходны со свойствами других моносахаридов. Она хорошо растворима в воде и практически не растворима в эфире и других органических растворителях; $T^\circ_{пл}$ *L*-фукозы 145° , удельное вращение плоскости поляризованного света $[\alpha]_D = -153^\circ$. Наиболее богатым источником, содержащим *L*-фукозу в составе олигосахаридов, является женское молоко. Среди олигосахаридов женского молока встречаются моно-, ди- и трифу-

козил-производные, в частности, фукозиллактоза. Присутствие метильной группы (CH_3) в положении — 6 вместо гидроксиметильной (CH_2OH) делает гликозидные связи фукозы неустойчивыми (лабильными) к гидролизу. Известны ферменты фукозидазы, удаляющие гидролитически остаток фукозы от молекул олигосахаридов.

Синтез фукозы в молочной железе

Гл-6-фосфат $\longrightarrow$ фруктозо-6-фосфат $\longrightarrow$ маннозо-6-фосфат
 маннозо-1-фосфат $\longrightarrow$ ГДФ-манноза $\longrightarrow$ ГДФ-фукоза
 Возможно фосфорилирование фукозы аналогично гексозам.
 фукоза + АТФ фукозо-1-фосфат + АДФ
 фукозо-1-фосфат + ГТФ $\longrightarrow$ ГДФ-фукоза + пирогосфат

Пути включения фукозы в олигомеры и полимеры организма человека многочисленны.

1. Присутствует в составе гликопротеинов мембран лимфоцитов. Предполагают, что фукоза участвует в узнавании лимфоцитов другими клетками лимфоидной ткани. В эксперименте с животными показано, что удаление фукозы с поверхности лимфоцитов перед их введением в кровоток приводит к тому, что эти лимфоциты поглощаются печенью, а не селезенкой.

2. Имеются данные, что остаток фукозы в составе специфических рецепторов гликопротеидной природы на поверхности макрофагов отвечает за связывание с макрофагом MIF (англ. — migration inhibitory factor) и MAF (англ. — macrophage aggregation factor). MIF-фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; MAF-фактор, вызывающий агрегацию макрофагов. На поверхности макрофагов существуют специфические рецепторы, «узнающие» остатки фукозы гликоновой части молекул эластазы и катепсина D из лейкоцитов человека.

3. Присутствует в ряде сывороточных иммуноглобулинов, транспортных гликопротеидов, таких как церулоплазмин и лактоферрин, в хорионическом гонадотропине и фолликулостимулирующем гормоне.

4. Группоспецифические вещества крови углеводной и гликолипидной природы содержат в своем составе L-фукозу. Количество фукозы, определяющей антигенную специфичность H- антигена, в группоспецифических веществах системы АВО

(Н), составляет (16-22%), в веществах системы Lewis фукоза определяет серологическую специфичность антигенов Lea и Leb (содержится 8-13%), в то время как в других гликопротеидах ее содержание не превышает (0,2-1,5%).

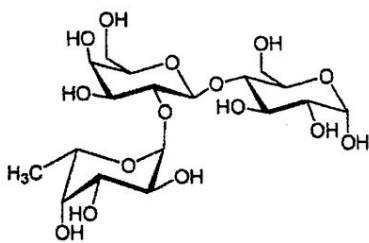
5. Является компонентом ряда ганглиозидов (см.) и нейтральных гликолипидов мозга человека.

6. Снижает действие активирующего транскрипционного фактора 2 (ATF2), который вызывает экспрессию многих белков, вовлеченных в развитие меланомы и других видов рака.

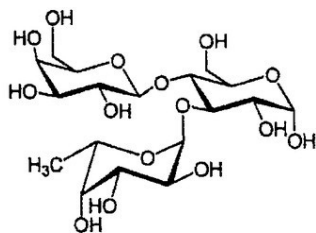
В момент заболевания и голодания организм начинает вырабатывать в повышенных количествах L-фукозу.

Фукозиллактоза

Относится к неусвояемым в организме человека олигосахаридам, которые являются компонентом женского молока и основным элементом внутренней иммунной системы женского молока. Не содержится в коровьем молоке. Звено фукозы связано с галактозным звеном лактозы: а) через альфа-1,2 связь (2'-фукозиллактозу) или б) с глюкозным звеном лактозы через альфа-1,3 связь (3-фукозиллактозу) (рис. 7).



2'- Фукозиллактоза



3- Фукозиллактоза

Рис. 7.1. Варианты присоединени фукозы при образовании фукозиллактозы (<https://yandex.ru/images/search?text>)

Фукозиллактоза способствует росту полезной микрофлоры с преобладанием бифидобактерий и лактобацилл; специфически повышает количество и, следовательно, активность естественных клеток — киллеров, которые играют важную роль в защите от вирусных инфекций и опухолевых клеток.

Усвоение моносахаридов

Всасывание моносахаридов происходит, в основном, в тонкой кишке. В результате гидролиза лактозы при грудном вскармливании в равных количествах образуются глюкоза и галактоза. Эти моносахариды поглощаются в цитозоль энтероцитов с помощью специфической системы транспортеров (SGLT1-Sodium Glucose Transporter, Натрий/ Глюкоза транспортер) путем симпорта одной молекулы глюкозы с двумя ионами натрия. Удаление иона натрия осуществляется с помощью Na^+ / K^+ АТФ-азы в базолатеральной части мембраны. Через базолатеральную мембрану эти моносахариды транспортируются пассивно: процесс облегчается трансмембранным белком транспортером моносахаридов GLUT2. В настоящее время изучено около 12 изоформ GLUT. В отсутствие Na^+ глюкоза переносится через апикальную мембрану в 100 раз медленнее. Молекулы фруктозы, которых в грудном молоке минимальное количество (следы), проходят в энтероцит путем диффузии, которая облегчается GLUT5. Для этого типа пассивного транспорта необходим градиент концентрации. Фруктоза удаляется во внеклеточное пространство с помощью GLUT2. После начала прикорма источником глюкозы и фруктозы станет сахароза, пищевой сахар. При высоких концентрациях глюкозы всасывание происходит путем простой и облегченной диффузии.

Механизмы трансэпителиального транспорта D-глюкозы и L-аминокислот подобны, требуют присутствия иона натрия, зависят от состояния энергетических процессов в клетках тонкого кишечника.

Глава 8.

БЕЛКИ, АМИНОКИСЛОТЫ, ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ ГРУДНОГО МОЛОКА

Белки грудного молока по функциям составу и можно разделить на несколько групп (рис. 8.1).



Рис. 8.1. Функции белков грудного молока

Содержание белка, как и углеводов, липидов, меняется в периоды лактации (табл. 8.1).

Таблица 8.1

Изменение содержания белка в разных видах молока

Показатель	Молозиво	Переходное	Зрелое
Общий белок, г/л	4,0	2,0	1,1-1,2

Исследования показали, что содержание (г/л) белков в зрелом молоке в сроки от 1 до 6 мес. лактации продолжает достоверно снижаться в течение лактации от 1 к 3 мес. (табл. 8.2), но следует учитывать, что порции поступающего в организм ребенка молока могут увеличиваться (больше высасывает). В 1 литре зрелого молока содержится 9-11 г белка, около 1, 1%. Считают, что только 1% от этого количества белка является пищевым. Остальные белки не гидролизуются, они относятся к ферментам, иммуноглобулинам, в составе последних IgA — 95%, IgG — 3%,

IgM — 2%. Эти белки, около 1/3 белков молока, всасываются без изменения, поскольку их состав и строение аналогичен белкам крови.

Таблица 8.2

Содержание общего белка в молоке в процессе лактации

Показатель	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Общий белок, г/л (средние значения)	13,7	11,6	11,2

Из них три белка (лизоцим, секреторный IgA, лактоферрин) составляют до 30% общего белка молозива и зрелого молока, выполняют уникальные функции иммунологической и противоинфекционной защиты (табл. 8.3).

Таблица 8.3

Состав белков грудного молока

(Г.С. Коробкина, <http://www.medical-enc.ru/allergia-na-moloko/sostav-grudnogo-i-korovego-moloka.shtml>)

Белковый состав		Содержание (г/л)	
общее содержание		11,7-17,9	
альбумины		2,9	
Белковые фракции			
фракции казеина	содержание (%)	фракции белков сыворотки	содержание (%)
казеин α-фракция	28,1	иммуноглобулины	70,8
казеин β-фракция	58,3	α-лактоглобулины	13,8
казеин γ-фракция	3,6	β-лактоглобулины	12,5

Гидролизуемые белки молока делят на две главные группы — казеины и сывороточные. Основные сывороточные белки — альбумин и глобулин — относятся к белкам плазмы крови.

Альбумин — простой белок, хорошо растворим в воде. Самая большая часть в альбуминовой фракции приходится на лактоальбумин. В альбумине до 7% незаменимой аминокислоты триптофана, которую в таком количестве не содержит ни один белок. Триптофан является источником синтеза в печени витамина PP в составе нуклеотидов НАД+ и НАДФ+ и серотонина в соответствующих структурах организма (кишечник, нервная ткань). Серотонин является источником гормона мелатонина, регулятора сна.

В глобулиновой фракции присутствуют иммунные белки. Казеин — особый сложный белок, встречается только в молоке, где находится в виде мицелл. Большая часть фракции казеина женского молока содержит частицы размером 30 нм, в коровьем — 102 нм, а в козьем — около 150 нм (рис. 8.2).

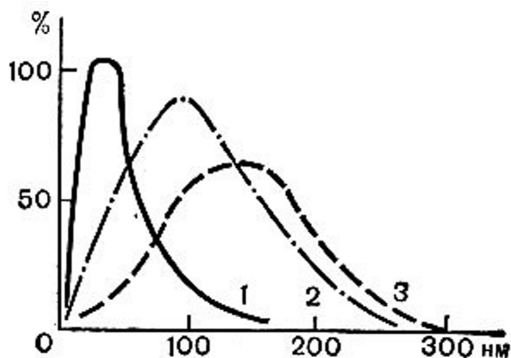


Рис. 8.2. Распределение по величине частиц казеина в женском (1), коровьем (2) и козьем (3) молоке (Г.С.Коробкина, <http://www.medical-enc.ru/allergia-na-moloko/sostav-grudnogo-i-korovego-moloka.shtml>).

По оси ординат — содержание частиц (%),
по оси абсцисс — размер частиц казеина (нм)

Казеин женского молока содержит на 50% меньше фосфора, обладает устойчивостью к кальцию, не коагулирует при добавлении хлорида кальция и температуре 90-95 °С. В казеине женского молока больше цистеина, но меньше глутаминовой кислоты, фенилаланина и тирозина в сравнении с коровьим. Фракция казеина образует с коллоидным фосфатом кальция устойчивый казеинат-кальций-фосфатный комплекс, объединенный в сферические частицы — мицеллы коллоидной степени дисперсности. Средний размер мицелл равен 40-80 нм. Мицеллы состоят из нескольких десятков субъединиц, объединяющих по 25-30 молекул основных фракций казеина на основе гидрофобного, электростатического взаимодействия и водородной связи. Объединение казеинов и коллоидного фосфата кальция в мицеллярные структуры имеет важное значение для пищеварения, так как вместе с белком транспортируются столь необходимые новорожденным кальций и фосфат. Обращаем внимание, что в казеиногене коровьего молока высокое содержание ароматиче-

ских аминокислот, лейцина и изолейцина, метаболизм которых сопровождается образованием кетонемической ситуации. Перегрузка рациона ребенка этим белком может вызвать аминокацидемию и кетонемию, которые при возрастном несовершенстве функции почек могут неблагоприятно влиять на развитие ц.н.с. В составе белков грудного молока мелкодисперсного альбумина больше, чем казеина, их отношение 3 : 2 по сравнению с коровьим молоком 1 : 4. Чем мельче частицы белковой фракции, тем более мелкими получаются хлопья, что значительно увеличивает поверхность, доступную для воздействия желудочного сока. Казеиновая фракция начинает синтезироваться в молоке только к 4-5 дню лактации. Казеин «створаживается» в желудке под влиянием соляной кислоты. Створаживание молока также зависит от буферных свойств молока.

Протеолитические ферменты молока. Протеолитическая активность женского молока необходима для полноценного усвоения белков молока, особенно у детей раннего периода жизни, пока не сформировалась собственная полноценная система переваривания, включающая секрецию соляной кислоты и образование ферментов: пепсиногена главными клетками желудка и трипсиногена поджелудочной железой. Для детей раннего периода жизни характерна низкая секреторная активность ферментов ж.к.т. Обнаружена прямая зависимость в грудном молоке между его протеолитической активностью и содержанием белка. Активность протеолитических ферментов снижается по мере «взросления» молока: наиболее высокая в молозиве по сравнению со зрелым; заметное снижение активности в зрелом молоке наблюдается после 9-го месяца лактации (У. М. Мирзакаримов, 1974). На рисунке 8.3 представлена динамика изменения активности трех ферментов — пепсиногена, трипсина и антитрипсина. Эти данные не дают возможность сравнить активность двух основных пищеварительных ферментов: пепсиногена и трипсина, поскольку они даны в разных единицах измерения (пепсиноген, титр; трипсин, миллиед). Но можно проследить динамику изменения.

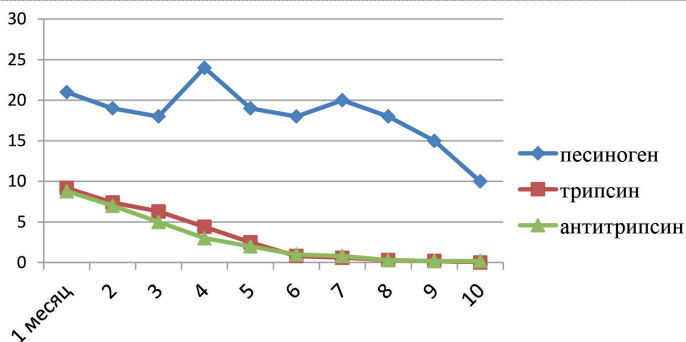


Рис. 8.3. Изменение активности ферментов в грудном молоке

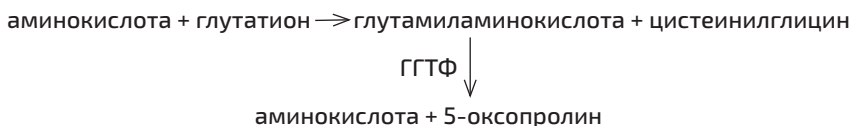
Активность трипсина грудного молока снижается на протяжении периода измерения, но в содержании пепсина есть два пика повышения активности — 4 мес. и 7 мес. Они совпадают со сроками увеличения мышечной массы, повышения физической активности ребенка, подготовкой к прорезыванию зубов, т. е. с теми физиологическими процессами, которые требуют качественного переваривания белков (если у ребенка собственная ферментативная активность еще недостаточна). Практически содержание пепсиногена от 1 мес. до 8 мес. (кроме 4 мес. и 7 мес.) сохраняется в близком интервале. Динамика изменения анти-трипсина совпадает с изменением трипсина. Для детей раннего возраста характерны повышенная проницаемость кишечной стенки для белков и продуктов их гидролиза при одновременно низкой активности протеолитических ферментов кишечника. Пищевые белки гидролизуются не полностью, кроме свободных аминокислот остаются ди- и трипептиды, которые могут попасть в кровь. Всасывание ди- и трипептидов связано с функционированием H^+ -зависимой транспортной системы, требующей затраты АТФ. Пептиды подвергаются гидролизу в энтероцитах под действием олигопептидаз до свободных аминокислот, которые транспортируются в кровь с участием Na^+ -независимых систем базальной мембраны эпителиальных клеток кишечника. Часть пептидов гидролизуеться в почке при реабсорбции из первичной мочи. Всасывание иммуноглобулинов грудного молока происходит путем транцитоза. Процесс можно представить состоящим из нескольких последовательных этапов:

антитела, связанные с соответствующими рецепторами, сортируются в ранние эндосомы клеток пищеварительного тракта —> затем с помощью других пузырьков проходят сквозь эпителиальную клетку —> сливаются с плазматической мембраной на базолатеральной поверхности —> освобождаются от рецепторов —> затем иммуноглобулины попадают в лимфатические сосуды —> далее в кровоток новорожденного.

Аминокислоты грудного молока

В грудном молоке присутствуют свободные аминокислоты. В гликокаликсе тонкого кишечника ферменты пептидазы гидролизуют белки молока до аминокислот и небольших пептидов. В механизме всасывания аминокислот участвуют специфические переносчики, обеспечивающие транспорт через эпителиальный слой клеток против градиента концентрации, хотя *in vivo* необходимость такого транспорта возникает достаточно редко, так как концентрация аминокислот в просвете кишечника обычно выше, чем в плазме на 0,1-0,2 мМ. Системы транспорта увеличивают вероятность всасывания. Трансмембранный перенос через мембраны энтероцитов происходит двумя путями. Один из путей — это энергозависимый процесс с участием иона Na^+ , который передвигается по градиенту концентрации без прямой затраты АТФ (А.М. Уголев, 1987). Аминокислотный транспортер на апикальной мембране энтероцитов сопряжен с натриевым насосом на базолатеральной мембране. Создается транзитный перенос аминокислоты при сохранении градиента иона натрия (схема 8.1). Ко второму пути относится γ -глутамильный цикл. Ключевой фермент процесса γ -глутамилтрансфераза (КФ 2.3.2.1, ГГТФ), определение его активности нашло широкое распространение в клинической лабораторной диагностике для оценки состояния печени.

Косубстрат реакции глутатион-трипептид γ -глутамилцистеинилглицин. Участвующая в реакции аминокислота поступает с наружной поверхности клетки, глутатион находится внутри, переносит вовнутрь аминокислоту в виде глутамиламинокислоты. Глутамиламинокислота расщепляется ферментом цитозоля глутамиламинотрансферазой, и молекула аминокислоты оказывается в цитозоле. Последовательность реакций представлена ниже:



Независимые от Na^+ переносчики специфичны для некоторых нейтральных аминокислот (фенилаланин, лейцин) и аминокислот с катионными радикалами (лизин). Известно пять специфических транспортных систем, каждая из которых функционирует для переноса аминокислот, имеющих сходство в строении радикала (В.К.Кухта, 2008). Обратите внимание, что подобная классификация соответствует значительно ранее сделанной при изучении аминокислот в химической науке:

- 1) нейтральные (глицин, серин, фенилаланин, тирозин, треонин и др.);
- 2) алифатические гидрофобные аминокислоты (валин, лейцин, изолейцин);
- 3) иминокислоты (пролин, оксипролин);
- 4) дикарбоновые кислые аминокислоты, с анионными радикалами (глутаминовая и аспарагиновая);
- 5) основные, с катионными радикалами (лизин, аргинин, орнитин).

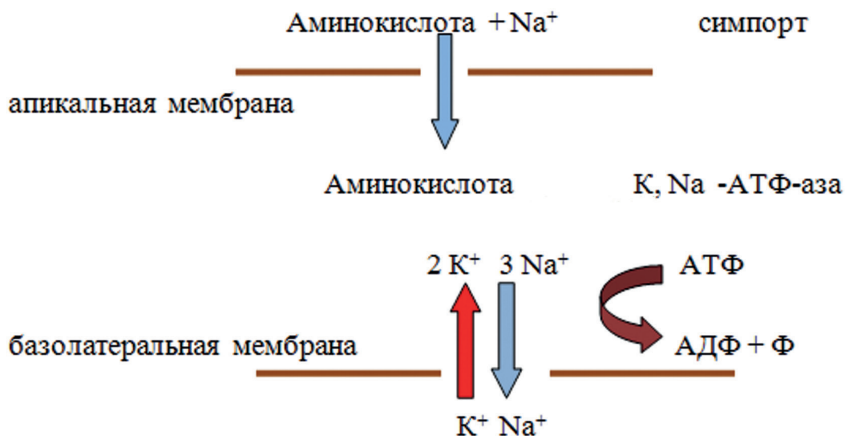


Схема 8.1. Транспорт аминокислоты в энтероците

При адекватном переваривании аминокислот их всасывание достигает 98%, но с различной скоростью: быстрее всасываются аргинин, метионин, лейцин; медленнее — фенилаланин, цистеин, тирозин, еще медленнее — аланин, серин, глутаминовая кислота. Известно, что лизин тормозит всасывание аргинина, но не изменяет всасывание аланина, лейцина и глутамата; лейцин (если концентрация его достаточно высока) уменьшает всасывание изолейцина и валина. Всасывание аминокислот не снижается в присутствии глюкозы, за исключением тех случаев, когда концентрация последней очень высока; эти данные подтверждают наличие разных механизмов всасывания для аминокислот и сахаров, хотя оба связаны с ионом натрия.

Патология обмена ряда аминокислот (фенилаланин, гистидин, лейцин) изучена давно подробно из-за тяжелых клинических проявлений, других позже (глутамат, глицин, лизин). Патология всасывания аминокислот в кишечнике изучена значительно скромнее, патология реабсорбции в почках изучена значительно полнее в связи с явлением различных аминокислотурий.

Патология всасывания аминокислот

Мальабсорбция метионина относится к тяжелым орфанным патологиям. Дефицит незаменимой аминокислоты в организме ребенка характеризуется нарушением нервно-психического развития, умственным и физическим отставанием, поскольку одновременно страдают два направления биохимических процессов: реакции метилирования и синтез нейромедиаторов, которые связаны между собой. Возникает дефицит цистеина, который в этой ситуации может поступать только в составе белков, но не может синтезироваться в организме с участием метионина.

Нарушение *системы транспорта дикарбоновых аминокислот* (глутаминовой, аспарагиновой) относится к аутосомно — рецессивному типу, но протекает доброкачественно, поскольку обе аминокислоты заменимые.

Патология обмена триптофана. Болезнь Хартнупа возникает из-за нарушений на двух этапах — всасывания и, в большей степени, реабсорбции в почечных канальцах. Одновременно возникает нарушение и для ряда других нейтральных аминокислот. Другое проявление патологии обмена триптофана связано только с нарушением всасывания этой аминокислоты, спрово-

ждается развитием так называемого «синдрома голубых пеленок». В результате метаболизма микрофлорой большого количества оставшегося в кишечнике триптофана, в моче возникает повышенное содержание индикана и индол- β -уксусной кислоты (схема 8.2), вследствие чего пеленки больных детей окрашиваются в синий цвет (Alfred F. Michael et al., 1964). Одно из серьезных нарушений, обусловленных возникающим в тканях ребенка дефицитом триптофана, связано со снижением синтеза коферментов НАД⁺ и НАДФ⁺ и медиаторов серотонина, мелатонина. При появлении симптомов назначают витамин РР и диету, богатую белком, чтобы восполнить недостаточное всасывание аминокислот. Если препарат никотинамид оказывается неэффективным, назначают этиловый эфир триптофана, который является липофильным и всасывается без участия переносчика.

Приложение. Синдром, состоящий в характерном синем окрашивании пеленок мочой больного ребенка, впервые был описан Митчеллом и сотрудами в 1962 г.

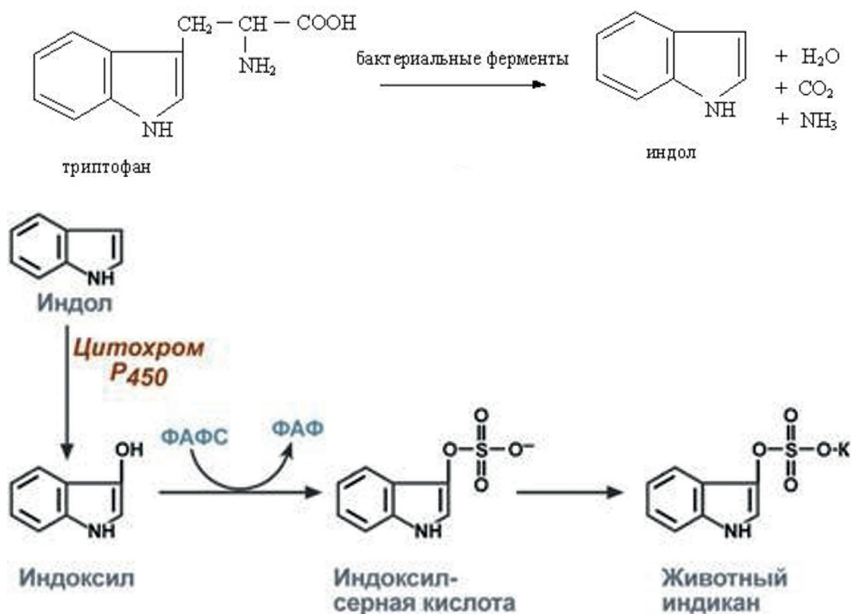


Схема 8.2. Обмен триптофана в кишечнике
(<http://humbio.ru/humbio/har/0063838f.htm>)

Доказательством того, что дефект связан с нарушением всасывания триптофана из пищеварительного тракта в кровоток, является внутривенное введение триптофана, после чего наблюдалось нормальное выделение его метаболитов с мочой. Триптофан кишечными бактериями преобразуется в индол, индол в индикан. При контакте с воздухом, индикан превращается в синий краситель, который и придает моче характерный синий цвет. Клинические симптомы могут включать в себя: раздражительность, запоры, плохой аппетит, рвоту и проблемы с набором роста и веса, кишечные инфекции. Дополнительные симптомы и проявления включают плохое зрение и аномально высокие уровни кальция в крови (гиперкальциемию), гипоплазию диска зрительного нерва, аномальные движения глаз и аномально маленькие рога.

Изменение аминокислотного состава кала является доказательством нарушения процессов всасывания аминокислот в кишечнике.

Большинство путей использования аминокислот в организме известны достаточно хорошо (рис. 8.4).



Рис. 8.4. Пути использования аминокислот

Все аминокислоты без исключения являются источниками субстратов цикла Кребса. Аминокислоты, которые могут быть использованы для глюконеогенеза, считаются гликогенными, остальные — кетогенными, т.к. они превращаются в АцетилКоА (рис. 8.5). Использование аминокислот на пути энергетического

обмена не является главным направлением их обмена, но становится решающим при нарушении углеводного и липидного обмена, а также в ситуациях, которые можно квалифицировать как стрессовые. Аминокислоты организма человека по их биохимическому происхождению делят на две группы: заменимые и незаменимые. Незаменимые аминокислоты поступают в составе белков пищи, а заменимые — синтезируются в печени, лактирующей молочной железе и других органах из глюкозы с участием реакций трансаминирования (схема 8.3).

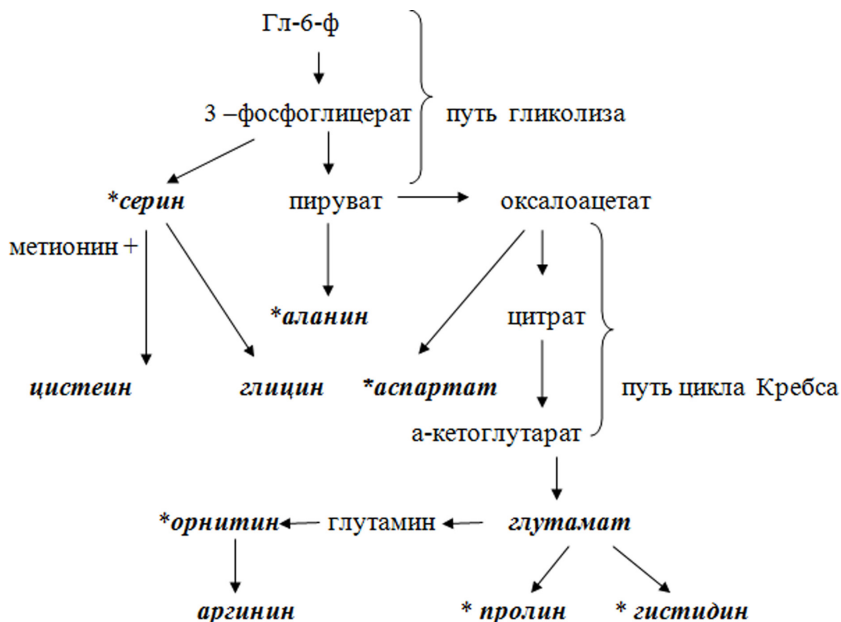


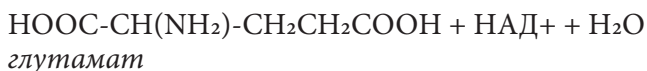
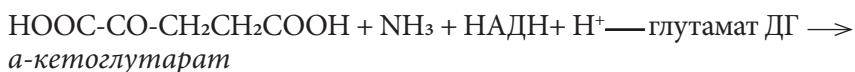
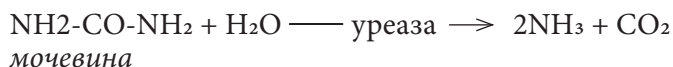
Схема 8.3. Синтез заменимых аминокислот из Гл-6-фосфата

Ведущую роль в трансаминировании играют кофермент витамина В6 и глутаминовая кислота (глутамат). Именно ее содержание в грудном молоке существенно превышает содержание других (табл.8.4). Глутаминовая кислота синтезируется несколькими путями:

а) не прямое дезаминирование других аминокислот, в частности незаменимых, с участием ферментов аминотрансфераз (АТ). Реагируют аминокислота и а-кетоглутарат, образуются а-кетокислота и глутамат:



б) восстановительное аминирование α -кетоглутарата при участии аммиака, который образуется в кишечнике в результате гидролиза мочевины ферментом уреазой, принадлежащей микрофлоре:



Для полного обеспечения всех направлений синтеза заменимых аминокислот необходимы глутаминовая кислота (ее участие обозначено (*) около образующейся аминокислоты на схеме 8.1), незаменимая аминокислота метионин и витамины В12, ТГФК, В6, В1, РР, биотин.

Таблица 8.4
Аминокислоты (г /100 г белка) в составе белков женского молока
(по данным экспертов ФАО/ ВОЗ, 1966)

Аминокислоты	Содержание	Аминокислота	Содержание
Ароматические	10,1	Треонин	4,6
фенилаланин	4,6	Триптофан	1,6
тирозин	5,5	Лизин	6,3
Серусодержащие	4,3	Изолейцин	6,4
цистеин	2,1	Лейцин	8,9
метионин	2,2	Валин	6,6

В первые 3 месяца жизни ребенка отсутствует или проявляет низкую активность фермент цистатионинсинтетаза печени, участвующая в синтезе цистеина, поэтому в составе женского молока содержится значительное количество мелкодисперсных белков альбуминов, в составе которых много серусодержащих

аминокислот, в отличие от коровьего молока, где их значительно меньше; присутствуют крупнодисперсные белки (казеиноген), имеющие значительное количество фосфатных групп. Цистеин для грудничкового возраста причисляют к «незаменимым» аминокислотам наравне с гистидином и аргинином, синтез которых достигает достаточного количества только после года.

Таблица 8.5

Среднее содержание аминокислот в женском молоке
(А.С. Фомон, 1975) http://bono-esse.ru/blizzard/Deti1/Mazurin/svojstva_genskogo_moloka.html)

Незаменимые аминокислоты	Содержание мг/100мл	Заменимые аминокислоты	Содержание мг/100мл
незаменимые (сумма)	474	заменимые (сумма)	658
гистидин	22	аргинин	45
изолейцин	68	аланин	35
лейцин	100	аспартат	116
лизин	73	цистин	22
метионин	25	глутамат	230
фенилаланин	48	глицин	0
триптофан	18	пролин	80
треонин	50	серин	69
валин	70	тирозин	61
общее содержание	474	общее содержание	658
Всего 1132 мг/100мл			

Грудное молоко богато таурином — аминокислотой, которая обладает противосудорожной активностью, играет важную роль в неонатальном росте мозга, и принимает участие в синтезе желчной таурохолевой кислоты. Аминокислотный состав белков грудного молока в женском молоке наиболее более соответствует потребностям ребенка первого года жизни (табл.8.5).

Приложение. Участие аминокислот в энергетическом обмене (рис. 8.5).



Рис. 8.5. Пути участия безазотистого скелета аминокислот в цикле Кребса
(https://yandex.ru/images/search?pos=4&img_url=https%3A%2F%2Fcf.ppt-online)

Глава 9.

ЛИПИДЫ МОЛОКА И ПЕРЕВАРИВАНИЕ ЛИПИДОВ ГРУДНОГО МОЛОКА

Содержание липидов в грудном молоке составляет (3-6) г/100 мл, среднее значение — 3,8 (4,5), в коровьем (3-5,2) г/100 мл (среднее значение — 4,8). Разброс значений определяется многими факторами, которые будут обсуждены позднее. Липиды представлены обычным составом: триглицериды, фосфолипиды, холестерин (рис. 9.1). Содержание липидов в грудном молоке имеет отличия в разное время дня; изменяется в течение кормления ребенка; изменяется по мере роста ребенка. Синтез липидов в молочной железе и выделение их в состав молока происходит на протяжении всего акта кормления. В начале кормления молоко имеет низкое содержание жиров. В процессе кормления в «позднем» молоке количество ТГ постепенно увеличивается до высокого содержания.



Рис. 9.1. Липидный состав грудного молока

Такое изменение состава молока имеет важный биохимический смысл для интеграции обмена энергетических субстратов в организме новорожденного. Вначале ткани и органы организма ребенка усваивают быстродоступный субстрат глюкозу, а только затем липиды. Если изменится соотношение субстратов в сторону липидов, то дефицит углеводов в тканях вызовет увеличение образования кетоновых тел и увеличит глюконеогенез, что является для ребенка неблагоприятной метаболической ситуацией. По содержанию липидов грудное и коровье молоко близки, но отличаются по составу (табл. 9.1).

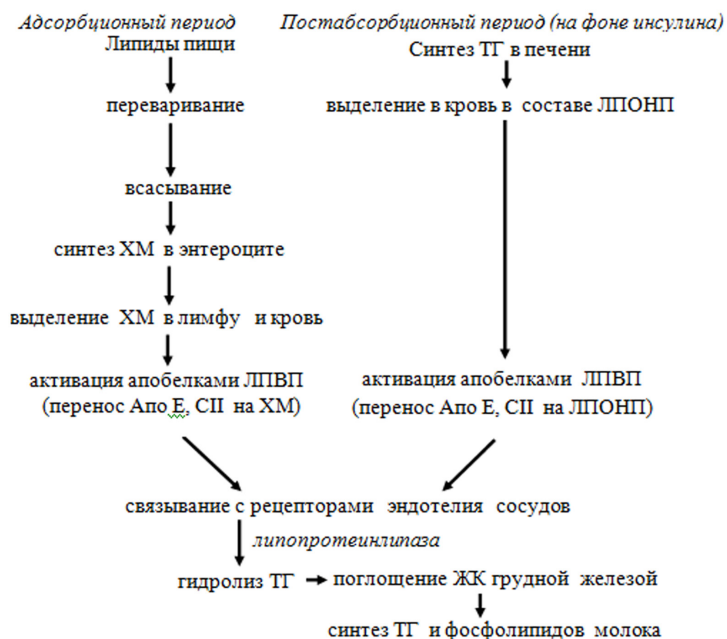
Таблица 9.1

Содержание жирных кислот в грудном и коровьем молоке

Молоко	Насыщенные ЖК	Ненасыщенные ЖК
Грудное	(37 — 42)%	(51 — 57)%
Коровье	57%	40%

Пути образования липидов грудного молока

Липиды грудного молока образуются в секреторных клетках молочной железы. Субстраты синтеза поступают из крови (схема 9.1).

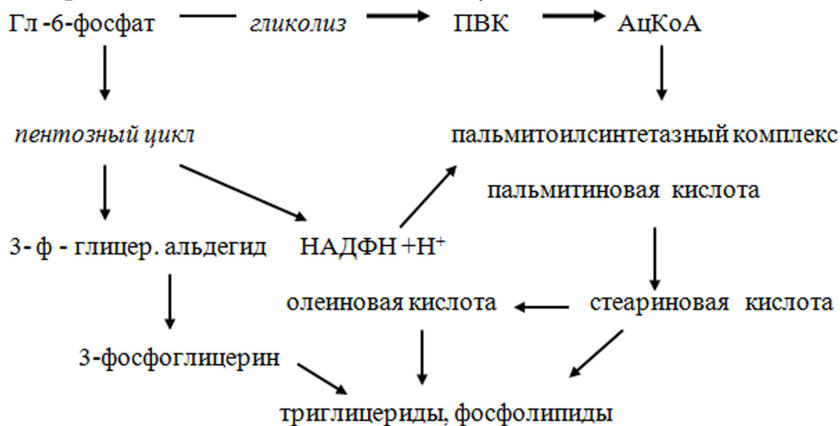


Возможны два самостоятельных пути для липидов грудного молока:

- 1) синтез в грудной железе аналогично синтезу в печени или в адипоцитах;
- 2) поступление из крови нужных компонентов в составе ли-

попротеинов крови. Фракции хиломикронов и ЛПОНП являются главными поставщиками ТГ как источников высших жирных кислот для синтеза ТГ и ФЛ молока. В молочной железе содержится фермент липопротеидлипаза, способный гидролизовать липопротеины с высвобождением жирных кислот из триглицеридов (Е. Korn, 1963). Содержание фермента и его активность резко повышаются во время лактации в 3-4 раза. Свободные жирные кислоты плазмы крови практически не поглощаются молочной железой (Е. Annison, 1967). Следует уточнить, что в норме высокий уровень свободных жирных кислот наблюдается в случае липолиза, а высокая концентрация липопротеинов характерна для липогенеза. На схеме 9.1. представлены процессы синтеза липидов в абсорбционный и постабсорбционные периоды в отношении приема пищи.

Синтез жирных кислот в организме человека. Еще более 50 лет назад В.И. Никитин (1953) и L. Porjak (1953) установили, что глюкоза является субстратом для синтеза компонентов ТГ и ФЛ, а именно, жирных кислот и глицерина (схема 9.2). Ткани молочной железы содержат переносчик глюкозы ГЛЮТ-1, активность которого не связана с наличием инсулина.



В организме человека синтез жирной кислоты продолжается до образования пальмитиновой кислоты в пальмитоилсинтетазном комплексе (ПСК), расположенном в цитоплазме адипоцита или гепатоцита. Из пальмитиновой кислоты далее образуются

стеариновая и другие заменимые высшие кислоты; из стеариновой образуется ненасыщенная олеиновая. В процессе гликолиза из ПВК в митохондриях образуется АцетилКоА, который в составе цитрата переносится в цитоплазму, где функционирует ПСК. Превращение Гл-6-ф в пентозном цикле сопровождается образованием НАДФН, который необходим для синтеза пальмитиновой кислоты, 3-фосфоглицерина из 3-фосфоглицеринового альдегида.

Синтез ненасыщенных заменимых высших кислот. Ненасыщенная олеиновая кислота синтезируется из стеариновой кислоты путем дегидрирования с участием цитохрома в5 в 9-10 положениях углеродной цепи на мембране ЭПР (ферментная система десатураза) (схема 9.3).

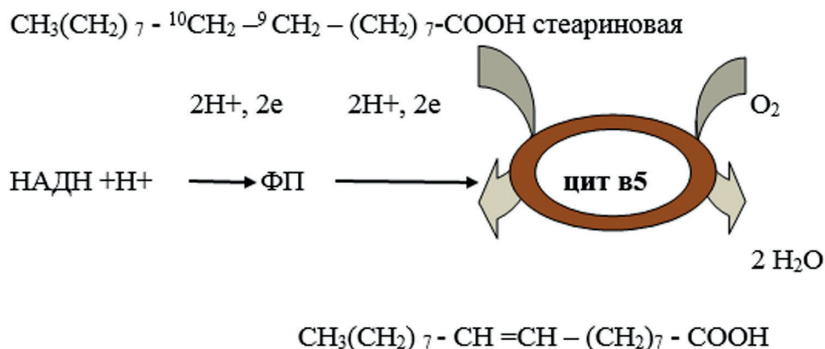


Схема 9.3. Синтез олеиновой кислоты

Фермент десатураза может создавать двойную связь только в положении 9,10 углеродной цепи высшей карбоновой кислоты.

Биологическая роль высших карбоновых кислот грудного молока

В таблице 9.2 представлена информация о составе, систематическая номенклатура карбоновых кислот грудного молока, более известных по тривиальным названиям. В таблице 9.3 содержатся данные о содержании высших карбоновых кислот в грудном молоке.

Таблица 9.2

**Состав и систематические названия
высших насыщенных карбоновых кислот**

Кол-во атомов (n)	Тривиальное название	Систематическое название	Химическая формула
Насыщенные кислоты			
12	Лауриновая	Додекановая	$C_{12}H_{22}COOH$
14	Миристиновая	Тетрадекановая	$C_{14}H_{28}COOH$
16	Пальмитиновая	Гексадекановая	$C_{16}H_{32}COOH$
18	Стеариновая	Октадекановая	$C_{18}H_{36}COOH$
20	Арахидиновая	Эйкозановая	$C_{20}H_{40}COOH$

Таблица 9.3

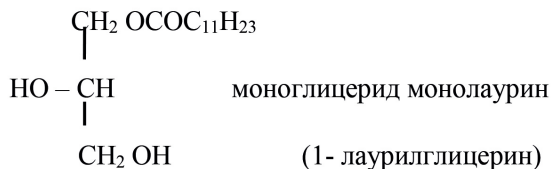
**Жирнокислотный состав грудного и коровьего молока
(% от общего количества кислот)**

Жирные кислоты	% от общего количества	
	Грудное молоко	Коровье молоко
Каприновая	0,8-2,9	2,5-2,8
Лауриновая	3,3-9,1	2,8-3,5
Миристиновая	5,2-10,1	10,6-11,8
Пальмитиновая	13,9-27,6	27,8-30,2
Стеариновая	3,4-10,8	9,5-12,5
Все ненасыщенные	36,4-39,5	17,7-32,2
Олеиновая	24,6-38,0	23-27
Линолевая	6,9-31,7	2,5-2,9
Линоленовая	0,4- 0,28	0,3-1,6
Эйкозанпентаеновая	0,19	Следы
Докозогексаеновая	0,25	Следы

Насыщенные жирные кислоты

Насыщенные жирные кислоты (НЖК) составляют основу триглицеридов (ТГ) грудного молока, которые образуют ядро мицеллы жировой капли. НЖК в составе ТГ традиционно рассматриваются только как энергетические субстраты, а в составе ФЛ как компоненты мембран. Оказывается, многие рецепторные белки в мембранах модифицированы насыщенными кислотами. Лауриновая кислота в составе молока и в организме ребенка об-

разует моноглицерид монолаурин (1-лаурилглицерин). Обладает противовирусной, антибактериальной, антипротозойной активностью. Через систему TLR рецепторов проявляет провоспалительное и противовоспалительное действие, подавляя продукцию воспалительных цитокинов: IL-1α и IL-1β.



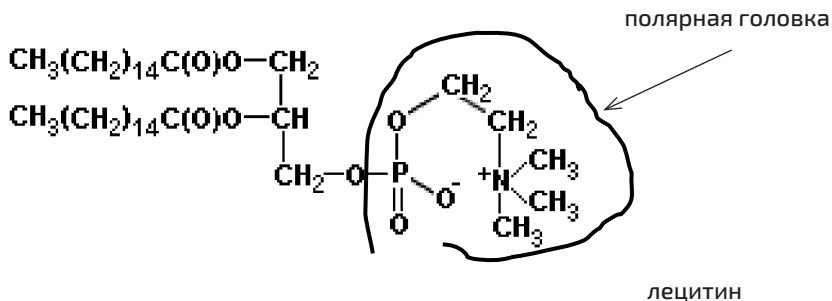
Разрушает («растворяет») липидные обложки вирусов (ВИЧ, герпес, цитомегаловирус, грипп), различных патогенных бактерий (золотистый стафилококк, стрептококк agalactiae, группы A, F и G стрептококков, хламидии, H.pylori, действует против дрожжей и грибов, в том числе Candida. Монолаурин предложен в качестве БАД.

Приложение. TLR –рецепторы. Toll -подобные рецепторы (нем. toll — замечательный) — эволюционно-консервативное семейство молекул, распознающих консервативные паттерны микробных структур; участвуют в определении стратегий защиты организма — хозяина от микробных патогенов. Являются главными компонентами системы врожденного иммунитета. Toll-подобные рецепторы играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, например, при заживлении поврежденных тканей. Филогенетический анализ показал, что у позвоночных группа TLR состоит по меньшей мере из шести подсемейств (Roach, 2005) и трех больших семейств, которые соответствуют типу распознаваемой макромолекулы-лиганда (нуклеиновая кислота, белок, липид). TLR-1, TLR-2, TLR4, TLR-6 и TLR-10 участвуют в распознавании липидов, TLR-5 и TLR-11 распознают белки, а TLR-3, TLR-7, TLR-8 и TLR-9 — нуклеиновые кислоты (http://medbiol.ru/medbiol/canc_2010/0007a2cd.htm).

Миристиновая и пальмитиновая кислоты. В клетках млекопитающих содержание миристиновой кислоты обычно меньше 1% от общего количества ВЖК (поступление с пищей и собственный синтез). Прерывание синтеза на ПСК с участием тиоэстеразы II приводит к образованию более короткоцепочеч-

ных жирных кислот. Миристиновой кислоте принадлежат определенные регуляторные функции. В грудном молоке ее содержание достигает 6,6-8,6%, в молоке животных (7-14%). Связывание белков с миристиновой кислотой (N-миристоилирование белков) в эукариотических клетках типично для протеинкиназы А, цитохром-*b5*-редуктазы, субъединиц G-белка. Этот процесс характерен в момент дифференциации моноцитов в макрофаги под влиянием ФНО- α , гамма-интерферона. После связывания с миристиновой кислотой возможно повторное связывание белка с пальмитиновой кислотой — это касается ряда семейств тирозинкиназ, эндотелиальной NO-синтетазы, субъединиц G-белков. Авторы (В.В. Бузуглов и др., 2009) высказывают мнение, что высшие насыщенные кислоты играют существенную роль в регуляции активности белков, важных для иммунного ответа, противораковой защиты.

Пальмитиновая кислота. Содержание в грудном молоке колеблется от 21,6-26,7%. Входит в состав лецитина, составляющего 85% сурфактанта, который обеспечивает состояние аэрогематического барьера легких.



Лецитин является основным фосфолипидом наружного лепестка плазматических мембран клеток. Синтез лецитина в печени во многом определяет образование ЛПВП и выполнение их функций. Химическая особенность этого соединения заключается в том, что изменение pH среды не вызывает изменение заряда полярной части — «полярной головки».

Полиненасыщенные кислоты

В составе грудного молока обнаружен большой спектр незаменимых для организма полиненасыщенных высших карбоновых кислот (табл. 9.4).

Таблица 9.4

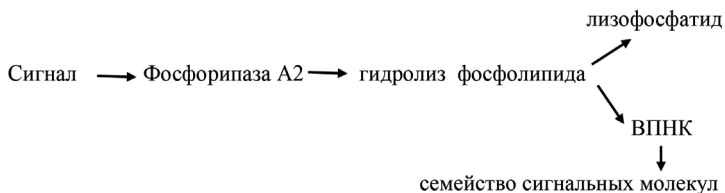
Высшие ненасыщенные карбоновые кислоты организма

Кол-во атомов (n)	Тривиальное название	Химическая формула	Положение двойных связей	Обозначение
16	пальмитолеиновая	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	C 16 : 1 : 9	
18	олеиновая	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	C 18 : 1 : 9	
18	линолевая	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	C 18 : 2 : 9,12	ω - 6
18	линоленовая	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	C 18 : 3 : 9,12,15	ω - 3
20	арахидоновая	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	C 20 : 4 : 5,8,11,14	ω - 6
22	докозагексаеновая	C ₂₂ H ₃₂ COOH	C 22 : 4 : 7,10,13,16, 19	ω - 3

В грудном молоке в оптимальном соотношении представлены незаменимые высшие полиненасыщенные кислоты: линолевая (ω-6), α-линоленовая (ω-3), арахидоновая (ω-6), и докозагексаеновая (ω-3). Линолевой кислоты в женском молоке в 5 раз больше, чем в коровьем. Их роль не ограничивается в построении клеточных мембран. Полиненасыщенные кислоты рассматривают как тканевые регуляторы метаболических процессов. В мембранах клеток присутствуют фосфолипазы A2 (ФЛА2, КФ3.1.1.4), которые гидролизуют фосфолипиды мембран, удаляя из положения -2 ненасыщенную кислоту, преимущественно арахидоновую, из которой далее образуются активные сигнальные молекулы эйкозаноиды. Одновременно такими же функциями обладают и короткоцепочечные свободные жирные кислоты (СЖК), которые обладают способностью взаимодействовать со специфическими рецепторами, передающими сигналы на ГТФ-связывающие белки (G -белки). Рецепторы GPR41 и GPR43 узнают СЖК с короткой цепью, а рецепторы GPR40 и GPR43 — высшие полиненасыщенные кислоты (ВПНК).

Основные направления действия:

- 1) ионные каналы — натриевые, калиевые, кальциевые; инициируют быстрые ответы клетки на полученную информацию;
- 2) модулируют активность регуляторных белков — ядерных рецепторов, регуляторов транскрипции, трансляции, различных киназ;
- 3) окислительная трансформация углеродного скелета и получение нескольких сотен биоактивных метаболитов — простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов.

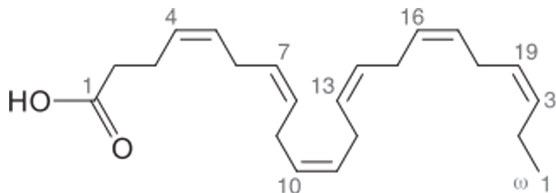


Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДПЖК) участвуют в регуляции процессов адаптации новорожденных к внеутробной жизни. Содержание ДПНЖ и соотношение со-3/со-6 кислот определяет направленность Т-клеточно-го иммунитета.

Линолевая (C16: 2: 9,12) и *линоленовая* (C16: 3: 9,12,15) кислоты являются абсолютно незаменимыми, они не могут синтезироваться в организме. Отношение линолевой к линоленовой кислоте в грудном молоке варьирует от 10/1 до 45/1. Под действием ферментов элонгаз и десатураз они незначительно превращаются в более длинноцепочечные полиеновые кислоты (арахидоновую, эйкозанпентаеновую и докозагексаеновую). Возможное превращение не обеспечивает потребности организма в этих ПНЖК, главным источником остается поступление с пищей. Избыточные количества линоленовой кислоты могут нарушать десатурацию линолевой кислоты в арахидоновую.

Тимнодоновая кислота, эйкозанпентаеновая кислота (ЭПК, C₂₀H₃₀O₂C₁₉H₂₉COOH, Обозначение 20:5:5, 8,11,14,17) содержит 5 двойных связей. Считают, что она снижает риск слипания тромбоцитов. В то же время угнетает метаболизм арахидоновой и докозагексаеновой кислот, конкурируя с ними. Исследовано содержание ЭПК в женском молоке в ранние сроки лактации (в % к общей массе жирных кислот): в молозиве — 0,4-0,8%; в переходном молоке — 0,2-0,8%; в зрелом молоке — 0,1-0,6% (Е.М. Фатеева, Л.Г. Мамонова).

Докозагексаеновая кислота (ДГК) C₂₂H₃₂O₂ (20: 6: 4,7,10, 13,16,19), содержит 6 двойных связей.



ДГК практически отсутствует в пищевых растительных жирах, но есть в льняном масле. Входит в состав липидов большинства тканей животных. Большое количество ЭПК и ДГК содержится в рыбных жирах, морских моллюсках, некоторых морских водорослях. Является компонентом клеточных мембран, содержится в сером веществе мозга, сетчатке глаза, сперме. ДГК является условно эссенциальной жирной кислотой для ребенка и должна поступать в адекватном количестве через плаценту или с грудным молоком, что возможно лишь при наличии ее достаточных запасов в организме беременной или кормящей женщины. ДГК создает противовес арахидоновой кислоте в выработке провоспалительных агентов, например, подавляет выработку простагландина E₂, что позволяет новорожденному предупредить интенсивный воспалительный процесс в кишечнике в ответ на «антигенную атаку» первых дней жизни и сформировать реакции пищевой толерантности. По рекомендации международного научного сообщества, женщины должны потреблять не менее 200 мг в день ДГК в период беременности и лактации. В эксперименте добавка ДГК в концентрации 25-200 мкмоль/л снижала дифференцировку преадипоцитов в зрелые клетки, вызывала дозозависимое подавление накопления липидов в адипоцитах. При добавлении ДГК в концентрации 200 мкмоль/л средний размер жировых капель уменьшался с 700 до 100 мкм, относительная площадь области отложения липидов с 25% до 10%. ДГК вызывала апоптоз адипоцитов через 24 и 48 ч после назначения препарата. (Hye-Kyeong Kim, Сеульский Национальный Университет).

Арахидоновая кислота (эйкозантетраен-5,8,11,14-овая кислота, C₂₀H₃₂O₂, C₁₉H₃₁COOH, Обозначение C 20: 4:5, 8,11,14). Маслянистая жидкость, Т пл. — 49,50 °C, не растворима в воде, плохо в этаноле, хорошо в эфире. Относится к незаменимым для организма высшим жирным кислотам. Четыре двойные связи имеют цис — конфигурацию. На свету приобретает транс — конфигурацию, окисляется. Входит в состав фосфатидов всех клеточных мембран клеток, является важной составляющей тканей сердца, печени, в больших количествах присутствует в нервной ткани. В мембранах клеток при действии определенных внутриклеточных сигналов фосфолипиды гидролизуются фосфолипазой A₂, образуется свободная арахидоновая кислота, из которой в раз-

ных клетках синтезируются ее производные — простагландины, лейкотриены, тромбоксаны.

Простагландины грудного молока

Молочная железа синтезирует простагландины. Концентрация в женском молоке постепенно возрастает в начале лактации и остается повышенной, по крайней мере, в течение трех месяцев (Hawkes et al., 1999). Присутствие простагландинов «предусмотрено» в грудном молоке в связи с их биохимическими функциями; они должны оказывать воздействие на организм ребенка, который еще не готов к достаточному синтезу этих веществ: могут попадать в кровь вместе с липидами молока в составе хиломикронов или оказывать в ж.к.т. местное воздействие. В пользу возможности всасывания в ж.к.т. свидетельствует принятый в фармакологии способ применения «per os» препаратов, содержащих простагландины. Одновременно синтез простагландинов в молочной железе оказывает существенное воздействие (Е.Н. Парийская, 2004) на секреторный эпителий молочной железы (см. гл. «Биохимические механизмы лактации»).

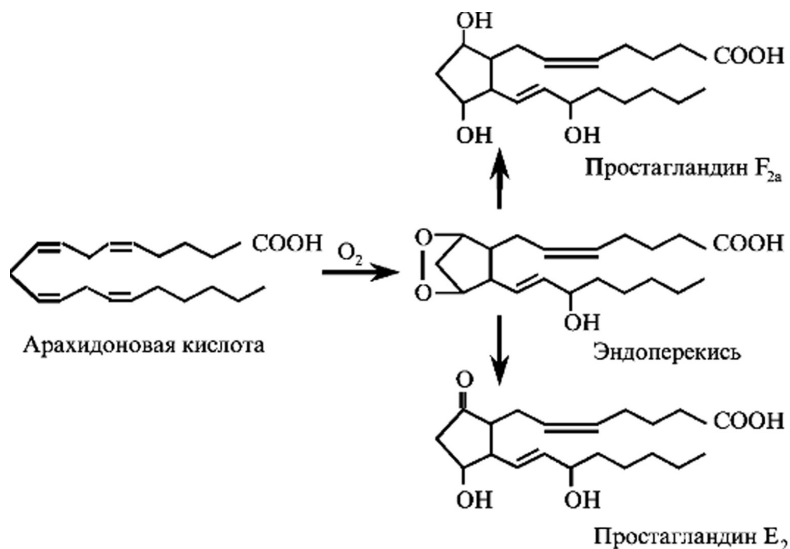


Схема 9.4. Синтез простагландинов $F_{2\alpha}$, E_2

http://vmede.org/sait/content/Biohimija_klin_tka4uk_2008/5_files/mb4.png

В грудном молоке на сегодня обнаружены простагландины F2 α , E2. Схема 9.4. представляет их синтез. Простагландин F2-альфа назван так за растворимость в фосфатном буфере, а E2 назван от «ester» — эфир, с помощью которого его экстрагируют из ткани. Действие простагландинов в организме осуществляется аутокринно или паракринно на соседние с выделяющей их клеткой ткани. Действуют на специфические G –рецепторы через активацию аденилатциклазного (цАМФ-пути) или инозитолтрифосфатного пути как в случае ингибирования H2-рецепторов в обкладочных клетках желудка. В силу этих разнообразных механизмов действия обладают различными, в том числе, противоположно направленными, метаболическими эффектами (табл. 9.5). Направления действия ПГ F2 α , E2, поступающих с молоком матери в организм ребенка, представлены в табл. 9.5. ПГ E2 способствует созданию благоприятных физиологических условий переваривания в желудке, предотвращает возникновение избыточной кислотности, уменьшает продукцию муцинов.

Таблица 9.5

Направления действия ПГ F2 α , E2 грудного молока,
существенные для организма ребенка

ПГ E2	
1	сосудорасширяющее действие на большинство сосудов
2	ингибирует всасывание натрия в проксимальном почечном канальце
3	ингибирует всасывание иона хлора в проксимальном конце петли Генле нефрона
4	ингибирует вазопрессин - индуцированное образование цАМФ в отделах канальца
5	снижение секреции кислоты в желудке
6	повышение секреции слизи желудком
7	увеличение уровня гидрокарбонатов
8	снижение риска развития гипертонии
9	положительное действие на щитовидную железу: стимулирует образование коллоида, окисление глюкозы, связывания йода с белком, увеличивают в щитовидной железе содержание цАМФ, активируя аденилциклазу
ПГ F2 α	
1	увеличивает содержание внутриклеточного кальция
2	вызывает сокращение гладкой мускулатуры
3	увеличивает отток жидкости и снижает внутриглазное давление

Сочетанное действие ПГ F2α, E2 снижает риски развития поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, особенно у детей при грудном вскармливании.

Обратите внимание, что в случае потребления в составе пищи высших полиненасыщенных жирных кислот, обеспечение тканей происходит более эффективно арахидоновой и докозагексаеновой кислотами, чем линолевой и линоленовой кислотами.

Синтез триглицеридов и фосфолипидов грудного молока

Грудная железа формирует липидный состав молока не только из ТГ и ФЛ, поступивших из липопротеидных фракций крови, но и способна к собственному синтезу липидов из жирных кислот. Процессы происходят, главным образом, в ЭПР клетки. Вначале синтезируется фосфатидовая кислота — общий субстрат для ТГ и ФЛ, затем соотношение ТГ и ФЛ во многом зависит от наличия полиненасыщенных кислот. Недостаток этих кислот снижает образование ФЛ, которые необходимы для нормализации обмена холестерина, состояния мембран и рецепторов, особенно страдает формирование нервной ткани. Концентрация фосфатидов в грудном молоке меняется в течение лактации: от общего содержания липидов они составляют в молозиве — 6,1%, в зрелом — 1,7%, а в конце лактации — 0,8%, что отражает изменение потребностей растущего организма в экзогенных субстратах и соответствует увеличению собственного синтеза.

Холестерин грудного молока. В зрелом женском молоке уровень холестерина от 160 мг/л до 300 мг/100 до (0,41 — 0,7— ммоль/л), а в молозиве еще выше. На рис. 9.2 представлены направления обмена холестерина в организме.



Рис. 9.2. Направления обмена холестерина в организме

Содержание холестерина в молоке снижается с увеличением сроков лактации. Грудная железа не только получает холестерин из ЛПНП крови, которые образуются из сформированных в печени ЛПОНП, но способна к самостоятельному синтезу холестерина. Субстратом синтеза является Гл-6-ф, которая превращается в Ац КоА. Синтез холестерина в печени в организме человека активируют инсулин, кортизол, андрогены, а снижают эстрогены. Высокое содержание холестерина в грудном молоке необходимо также для развития механизмов регуляции уровня холестерина, поскольку ключевой фермент синтеза холестерина бета-гидрокси, бета-метилглутарилкоэнзимредуктаза при повышении уровня холестерина ингибируется по принципу обратной связи. Есть данные, что у людей, находившихся в детстве на грудном вскармливании, впоследствии ниже риск развития атеросклероза. Но эти сведения следует рассмотреть и с другой точки зрения. Исследования касаются людей, которые ныне уже в зрелом возрасте, и искусственное вскармливание их в раннем детстве могло не отвечать требованиям в отношении состава современных смесей, которые являются адаптированными. Прежнего состава смеси содержали больше углеводов и насыщенных кислот по отношению к ненасыщенным, которые представляют собой важный антиатерогенный фактор, и этим создавали впоследствии риски развития атеросклероза.

Переваривание липидов грудного молока

Синтез липидных компонентов грудного молока происходит в гладкой эндоплазматической сети, где из них формируются жировые капельки. Многочисленные жировые капельки по мере приближения к апикальной мембране сливаются друг с другом и образуют большую жировую каплю. В области апикальной мембраны большие жировые капли выпячивают плазматическую мембрану наружу, и постепенно отделяются от клетки, унося часть мембраны. Жировые капли, окруженные цитоплазматической мембраной, становятся жировыми шариками молока. Внутри клетки жировые капли не окружены мембраной, они покрываются мембраной в процессе «отшнуровки» от поверхности клетки. Устойчивость капелек обусловлена наличием электрического заряда на поверхности частиц. При потере устойчивости

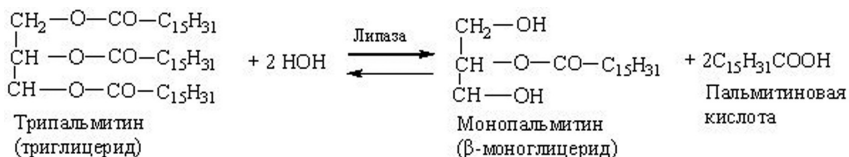
системы капельки самопроизвольно сливаются друг с другом, образуют агрегаты — происходит коалесценция. Молоко человека содержит около 4% липидов. В ответ на сосательные и глотательные движения при кормлении грудью у ребенка грудного возраста секретруется лингвальная липаза железами Эбнера, расположенными в слизистой оболочке корня языка и примыкающей к нему области. Активность липазы грудного молока проявляется уже в молоке при ранних родах, произошедших после 26 недели беременности; при кормлении активность повышается. Оптимум лингвальной липазы находится в пределах pH (4.0–4.5), он близок к величине pH желудочного сока грудничков, поскольку лингвальная липаза не успевает подействовать в полости рта, и основным местом ее воздействия является желудок. Названные липазы могут проникать в жировые глобулы молока, что делает их жизненно важными для процесса пищеварения у новорожденных.

Гидролиз триглицеридов. Действие липаз молока заключается в гидролизе ТГ на диглицерид и свободную жирную кислоту. Наиболее активно действует на ТГ, содержащие жирные кислоты с короткой и средней длиной цепи, что характерно для молока. Далее продолжается гидролиз ТГ в кишечнике. Главные клетки желудка плода с 26-й недели гестации синтезируют желудочную липазу, которая стимулирует высвобождение холецистокинина и желудочного ингибирующего пептида. Желудочная липаза обычно быстро инактивируется в двенадцатиперстной кишке, но при частичной ионизации фермент способен функционировать как эмульгатор. Холецистокинин стимулирует выделение панкреатической липазы (КФ 3.1.1.3, гликопротеид, М 48 кДа, оптимум pH 8–9), которая действует на триглицериды, но только в эмульгированном состоянии. Липиды любого нативного молока находятся в эмульгированном состоянии, что является важнейшим условием полноценного гидролиза. Панкреатическая липаза поступает в верхний отдел тонкой кишки в виде неактивной пролипазы. Превращение пролипазы в активную липазу происходит при участии желчных кислот и фермента панкреатического сока — колипазы (М 10 кДа). Колипаза присоединяется к пролипазе в молекулярном соотношении 2:1.

Колипаза

Пролипаза —————> Липаза

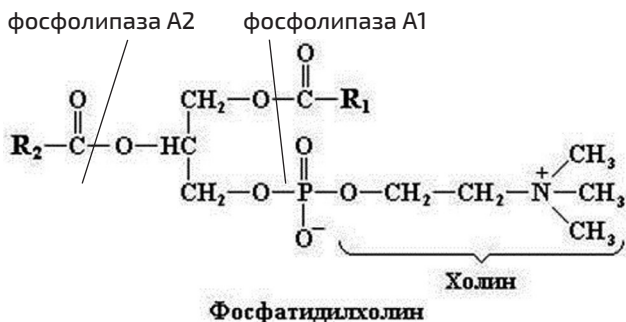
Это приводит к тому, что липаза становится активной и устойчивой к действию фермента трипсина, который переваривает белки, в том числе может действовать и на липазу. Фермент липаза катализирует гидролиз эфирных связей в $\alpha(1), \alpha'(3)$ -положениях, в результате чего и образуются $\beta(2)$ -моноглицерид и две жирных кислоты.



Кроме панкреатической липазы в кишечнике новорожденного действует липаза грудного молока, которая способна гидролизовать разнообразные триглицериды до глицерола и свободных жирных кислот, а также 2-моноглицериды, оставшиеся после гидролиза панкреатической липазой. Среднее содержание липазы в грудном молоке равняется ($217 \pm 29,1$) ед/мл, у обследованных различными авторами кормящих матерей диапазон колебаний широкий (86,0-320,0 ед/мл). Жировые глобулы грудного молока в связи с наличием слоя фосфолипидов, холестерина и белка более устойчивы к действию панкреатической липазы по сравнению с глобулами, которые образуются в кишечнике при переваривании пищевых липидов. Более низкий процент реабсорбции жиров у новорожденных, особенно у недоношенных детей, можно объяснить относительно низкой активностью липазы поджелудочной железы. У доношенных детей активность липазы составляет 85% от активности этого фермента, у детей старше года, у недоношенных детей — только (60-70)%. С возрастом у преждевременно родившихся детей отмечается повышение липазной активности поджелудочной железы. Активность панкреатической липазы в течение 1-й недели жизни увеличивается примерно в 4 раза, тогда как у недоношенных детей этого не происходит. Часть ТГ гидролизуют уже в желудке липазы желудочная и грудного молока, но по мере увеличения кислотности желудочного сока в процессе переваривания гидролиз в желудке снижается. В 12-перстной кишке при повышении pH снова активируется липаза грудного молока, активированная желчными кислотами. В процесс переваривания ТГ в верхних отделах ки-

щечника подключается липаза поджелудочной железы. По мере роста и развития ребенка активность желчных кислот и липазы повышается.

Гидролиз фосфолипидов в первую очередь начинает фосфолипаза А2 в присутствии желчных солей. Чем меньше ее активность по сравнению с фосфолипазой А1, которая действует после нее, тем меньше рисков нежелательного воздействия на ткани поджелудочной железы образующихся лизофосфатидов.



Поэтому ребенка не следует перекармливать, чтобы избежать накопления лизофосфатида, обладающего свойствами детергента по отношению к тканям кишечника. Заключительные этапы переваривания липидов осуществляются в щеточной кайме. Здесь гидролизуются эфиры жирных кислот с короткой цепью: моно-, ди- и триглицериды, а также длинноцепочечные моноглицериды. Абсорбция липидов из грудного молока составляет 90-95%, но у новорожденных абсорбция жирных кислот в энтероцит зависит от длины цепи. Средней длины насыщенные кислоты могут всасываться и затем без реэтерификации транспортируются альбумином в портальную систему. Жирные кислоты с длиной цепи более 14 атомов углерода всасываются с последующей реэтерификацией в энтероците и образованием хиломикронов. Продукты гидролиза могут также подвергаться метаболизму в энтероцитах и микрофлорой кишечника.

Примечание. Частично использованы сведения <http://www.medical-enc.ru/allergia-na-moloko/sostav-grudnogo-i-korovego-moloka.shtml>

Глава 10.

ВИТАМИНЫ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ

Грудное молоко содержит практически весь необходимый набор витаминов -коферментов и витаминов — антиоксидантов, поскольку микрофлора кишечника ребенка находится только в стадии становления и не может обеспечить организм названными веществами. Напомним, что микрофлора синтезирует все витамины группы водорастворимых (кроме аскорбиновой кислоты) и жирорастворимый витамин К, а витамин РР образуется в печени из аминокислоты триптофана в составе мо-нонуклеотида. После окончания грудного вскармливания как водорастворимые, так и жирорастворимые витамины начнут поступать в организм ребенка с пищей. Витамин кальцитриол (Д3) синтезируется из холестерина в достаточно сложной цепочке превращений, которая начинается с УФ-облучения кожи солнечным светом. Наличие витаминов в грудном молоке связано с их содержанием в крови. К сожалению, данные об исследовании связей между концентрацией витаминов «кровь матери — грудное молоко» единичны. В таблице 10.1 представлены сведения о содержании витаминов в грудном молоке. Надо учитывать, что разброс показателей может быть достаточно большим, и вы встретите другие значения.

Содержание витаминов в грудном молоке зависит от многих факторов: состояния здоровья, обеспеченности витаминами организма матери, срока лактации, региона проживания, времени года.

Поступление витаминов в организм новорожденного ребенка является залогом интеграции всех метаболических процессов и поддержания гомеостаза, поскольку все водорастворимые витамины, витамин К присутствуют в составе ферментов организма.

Таблица 10.1

Содержание витаминов в грудном молоке
в разные сроки лактации (на 100 г молока)
http://present5.com/presentforday2/20161217/grudnoe_vskarmlivanie_images/grudnoe_vskarmlivanie_11.jpg

Названия витаминов и обозначения	Единицы	Вид молока		
		Молозиво	Переходное 6-10 дней	Зрелое 15 день лактации
тиамин (В1)	мг	0,02	0,06	0,2
рибофлавин (В2)	мг	0,3	0,37	0,6
никотиновая кислота (В3)	-	-	-	-
никотинамид (РР, ниацин)	мг	0,75	1,75	2
холин (В4)	мг	-	-	50-140
пантотеновая кислота (В5)	мг	1,8	2,9	4,5
пиридоксин (В6)	мг	-	-	0,18
биотин (В7 или Н)	мкг	-	-	4,8
инозитол (В8)	-	-	-	-
фолиевая кислота (В9)	мкг	5,0	5,7	14
п-аминобензойная кислота (В10)		-	-	-
карнитин (В11)		-	-	-
цианкобаламин (В12)	мкг	0,45	0,35	0,5
оротовая кислота (В13)		-	-	
аскорбиновая кислота (С)	мг	72	70	62
липоевая кислота (N)	-	-	-	-
токоферол (Е)	мг	14,8	8,9	4,3
кальцитриол (Д)	мкг	-	-	1.3-76
витамин К	мкг	-	-	0,6-9,3
ретинол (А)	мкг	1600	880	550
каротиноиды	мкг	1370	380	200

Примечание: (-) нет данных или витамины не обнаружены.

Пластический обмен в организме обеспечивается процессами энергетического обмена, в составе ферментов, в котором участвует большинство витаминов — коферментов (схема 10.1).

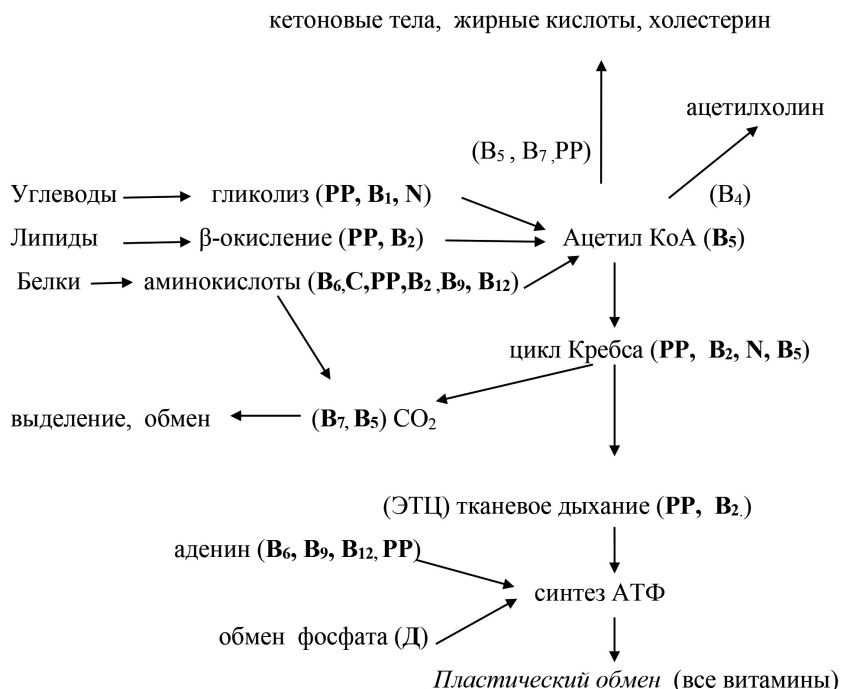


Схема 10.1. Витамины в метаболических процессах энергообмена

Содержание витаминов (табл.10.1) в молоке изменяется в процессе онтогенеза (рис. 10.1-2). Необходимость создания с первого момента постнатальной жизни новорожденного анти-оксидантной неферментативной защиты на уровне клеточных структур и в биологических жидкостях, процессов фагоцитоза, активации процессов биосинтеза и поддержание клеточной дифференциации создается значительно более высоким содержанием витаминов. В молозиве витаминов А, Е, С увеличено по сравнению с переходным и зрелым молоком: соответственно А (1,8 и 2,9 раза), Е (1,7 и 3,4), содержание витамина С в молозиве и переходном молоке сохраняется на одном уровне, но в зрелом снижено в 1,2 раза. Дальнейшее усиление метаболических процессов при развитии организма сопровождается увеличением содержания витаминов РР, пантотеновой и фолиевой кислот в зрелом молоке (в среднем в 2,5 раза) по сравнению с молозивом (рис. 10.1,2).

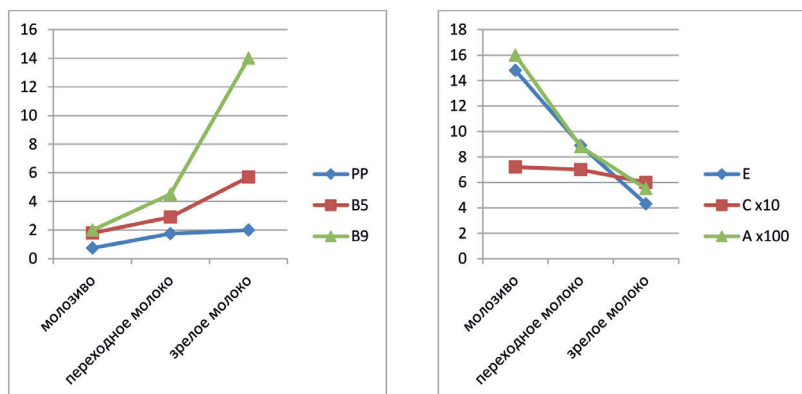


Рис. 10.1, 2. Содержание витаминов в молоке в разные сроки лактации

Обсудим кратко основные биохимические функции каждого витамина (табл. 10.2) и признаки витаминной недостаточности. Ряд симптомов могут возникать при недостатке многих витаминов, они являются «неспецифическими». Это связано с тем, что все витамины — коферменты задействованы в единой цепи метаболических процессов, и выпадение одного из этапов влечет неотвратимые изменения во всех остальных (см. схему 10.1).

Таблица 10.2

Основные биохимические функции витаминов и патохимия гиповитаминозов

Вита- мины	Биохимические функции	Патохимические проявления гиповитаминоза и клинические проявления
B1	1. Кофермент класса лиазы, один из 5 коферментов пируват — и кетоглутарат-дегидрогеназных комплексов. Декарбоксилирование ПВК -превращение в АцетилКоА. Декарбоксилирование а-кетоглу — превращение в сукцинилКоА. 2. Фермент альдолаза содержит B1, участвует в обратимых реакциях распада и образования фр-1,6-дифосфата в гликолиз и глюконеогенезе. 3. Трансальдолазные и транскетолазные реакции ПФЦ, осуществляют превращения триоз и пентоз в глюкозу.	У ребенка тяжелые нарушения в сердечно-сосудистой, нервной системах: судороги, непроизвольные сокращения мышц, нервный тик, резко снижается диурез, тошнота, рвота. <i>Полиневрит (болезнь бери-бери)</i>. Накопление ПВК, увеличение лактата, ингибирование ЦТК, энергодифицит. Нарушение синтеза ацетилхолина — медиатора п.с.н.с. Нарушения со стороны п.с.н.с. (мышечная, сердечная, дыхательная система, секреторные железы). <i>Снижение кратковременной памяти.</i> Нейроны мозга, поджелудочная железа защищены наличием ГАМК-шунта.

B2	Кофермент класса оксидоредуктазы. образует коферменты ФАД, ФМН: β -окисление высших карбоновых кислот-синтез АцКоА; цикл Кребса и ЭТЦ-синтез АТФ, ГТФ, теплопродукция; МСО-синтез стероидных гормонов, витамина Д, нейромедиаторов, заменимых ненасыщенных кислот, эйкозаноидов. Кофермент МАО: метаболизм биогенных аминов и нейромедиаторов, продукция пероксида водорода. Участвует наравне с витамином А в акте фоторецепции. Синтез гема: гемоглобин, миоглобин, цитохромы (МХ, МСО), протопорфириногемоксидаза человека содержит нековалентно связанный ФАД.	<i>Снижение зрения, васкуляризация сетчатки глаза. Трещины, «заеды» в углах губ, сухость кожи, особенно на лице, болезненные ощущения во время употребления кислой, горячей пищи. Язык красно-блестящий. Проявления анемии.</i> Все биохимические нарушения обусловлены нарушением перечисленных окислительно-восстановительных реакций.
РР	Более 250 ферментов класса оксидоредуктазы в организме человека содержат коферменты НАД ⁺ и НАДФ ⁺ . Присутствуют в цитоплазме, митохондриях, гладком ЭПР, пероксисомах, катализируют метаболизм пищевых продуктов до АцетилКоА, энергетический обмен, синтез азотистых оснований, аминокислот, холестерина, высших карбоновых кислот, компонентов регуляторных систем (нервной, гуморальной, иммунной), эритропоэз, антиоксидантную защиту, детоксикацию ксенобиотиков.	<i>У детей — анорексия, атония кишечника, диарея, метеоризм, афтозные и язвенные стоматиты, лакированный язык, амимия, катотония, вялость, угасание сухожильных рефлексов, анемия, задержка роста, развития психики. В складках кожи появляются опрелости до сильного эрозирования кожи. Кожа становится толстой, появляется складчатость. На коже лица появляются коричневые пятна.</i> <i>У взрослых — пеллагра (дерматит, диарея, деменция).</i>
B4	<i>Лецитин</i> синтезируется в организме ребенка из аминокислоты серина с участием метионина (В ₆ , В ₉ , В ₁₂), но недостаточно. Участвует в синтезе ацетилхолина, фосфолипида лецитина, составляющего наружный «лепесток» любой мембраны, где обеспечивает функции рецепторов и передачу сигналов гормонов, нейромедиаторов; адаптацию к внешним воздействиям путем перемешивания слоев мембраны клетки (процесс «флип-флоп»). Необходим для полноценного образования ЛПВП (антиатерогенный фактор).	<i>Нарушения со стороны п.с.н.с. (мышечная, сердечная, дыхательная системы, секреторные железы).</i> <i>Снижение кратковременной памяти.</i> <i>Нарушение липидного обмена:</i> гепатоз, гиперхолестеринемия, диспротеинемия. Резкое увеличение массы тела. У кормящих женщин обнаруживается нарушение образования грудного молока.
B5	Присутствует в составе Н5КоА: образование ацилКоА, ацетилКоА, цикл Кребса — энергетический обмен; синтез жирных кислот, кетонных тел, холестерина — стероидные гормоны, вит.Д; образование сукцКоА в цикле Кребса.	Нарушение обмена липидов, энергетического обмена, слабость. Расстройства пищеварения, диспепсия. <i>Типично покраснение кожных покровов на стопах.</i>
B6	Кофермент декарбоксилаз аминокислот (класса лиазы): синтез биогенных аминов (аминоэтанол, катехоламины, гистамин, серотонин, ГАМК и др.); Кофермент аминотрансфераз (класс трансферазы): синтез заменимых аминокислот, обмен всех аминокислот: образование субстратов ЦТК — АцКоА, ПВК, ЩУК; глюконеогенез. Синтез нуклеотидов пуриновых (А, Г) и пиримидиновых (У, Т, Ц), гема. Регулятор активности гликогенсинтазы. Интегрирует обмены аминокислот, углеводов, липидов.	Снижены глюконеогенез, запасы гликогена, синтез медиаторов, образование хромопротеидов. <i>Гипохромная макроцитарная анемия.</i> У ребенка замедление прибавки массы тела, снижение аппетита, повышенная возбудимость, беспокойство, возникают судороги. На коже изменения в виде сухой себорейной экземы.

B7	Реакции карбоксилирования (синтезы с участием активной формы оксида углерода (+4) в виде карбоксибиотина): превращение пирувата в ЩУК (цикл Кребса), биосинтез жирных кислот, синтез пуринового цикла, включение пропионилКоА в метаболизм для превращения в сукцинилКоА (цикл Кребса) и синтез гема — гемоглобин, миоглобин, цитохромы (МХ, МСО).	<i>Поражение кожи и волосистой части головы</i> (дерматит, себорея, ломкость ногтей), риски повышения уровня холестерина.
B9	В эритроцитах тонкого кишечника и тканях восстанавливается до активной формы тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК). Депонируется в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. В крови основное количество входит в состав эритроцитов. Участвует в метаболизме глицина, серина, метионина, имидазольного цикла гистидина, являясь переносчиком одноуглеродных фрагментов источником которых являются перечисленные соединения. В синтезе пуриновых нуклеотидов участвует 5, 10-метенил-ТГФК и 10-формил ТГФК; 5-метил-ТГФК вместе с витамином В ₁₂ в переносе метильной группы в реакциях синтеза дТМФ и метионина, в выработке серотонина. Поддерживает биохимические функции В ₁₂ . Предотвращает накопление гомоцистеина.	Дефицит фолиевой кислоты у плода приводит к развитию умственной отсталости, врожденным порокам развития центральной нервной системы. Гиповитаминоз у ребенка приводит к нарушению обмена одноуглеродных фрагментов. <i>Первое проявление дефицита — мегалобластная (макроцитарная) анемия</i> : уменьшение количества эритроцитов, снижение содержания в них гемоглобина, что вызывает увеличение размера эритроцитов. Причина — нарушение синтеза ДНК и РНК из-за недостатка их предшественников (пуриновых нуклеотидов и тимидиловой кислоты). Проявляется у недоношенных детей, плохо прибавляют в массе тела, страдают хронической диареей. Пик мегалобластной анемии приходится на возраст 4-7 мес. При аутизме выявлена блокировка поступления фолиевой кислоты в головной мозг собственными антителами.
B11	Синтезируется в организме из лизина и метионина с участием с участием витаминов С, В3, В6, В12, ТГФК, ионов железа. В составе трансфераз переносит активные формы высших карбоновых кислот АцилКоА из цитоплазмы в митохондрию (через наружную мембрану карнитин — ацил — КоА-трансферазой I, образуется ацилкарнитин, затем в матрикс карнитин-ацил-КоА-трансферазой II). Содержится в мышцах, сердце, печени, почках, головной мозг.	Особенно чувствительны к недостаточности карнитина дети раннего возраста: отставание физического развития, мышечная слабость, повторные приступы тошноты и рвоты, поражение сердца (в том числе кардиомиопатия), координаторные, эндокринные расстройства, гипотония, нарушение зрения, тугоухость, увеличение размеров и нарушение функции печени, нарушение внимания и памяти. Повышенный уровень лактата в крови (2,1-4,4 ммоль/л, норма 1,0-1,7 ммоль/л). Первичный дефицит карнитина генетический, заболевание с аутосомно — рецессивным типом наследования: резкая мышечная слабость, тяжелая кардиомиопатия, жировая дистрофия печени и почек. Вторичный гиповитаминоз характерен для митохондриальных болезней (синдромов Кернса — Сейра, Ретта, Рейе).

B12	Только бактерии и археи имеют ферменты, необходимые для его образования. Участвует в синтезе биологически крайне важных молекул в реакциях трансметилирования: адреналина, холина, креатина, карнитина, пуринов и пиримидинов; метилмалонил КоА в сукцинил КоА-субстрата для синтеза гема, в ресинтезе токсичного гомоцистеина в метионин.	В первую очередь страдает кроветворение, вместо нормальных эритроцитов появляются мегалобласты. Недостаточное обеспечение тканей кислородом приводит к развитию дистрофических изменений в сердечной мышце, печени атрофии слизистой пищеварительного тракта, разрушению миелиновых оболочек в нервных волокнах и нарушению проведения нервных импульсов, B12-дефицитная анемия отличается от мегалобластной фолиеводефицитным поражением нервной системы. Дефицит витамина B12 может вызвать также дефицит фолиевой кислоты, без этих двух витаминов невозможен синтез ДНК. У новорожденных неврологические проявления дефицита витамина B₁₂ включают нарушения кроветворения с развитием макроцитарной (гиперхромной) анемии, мышечную гипотонию, парестезии или парезы, раздражительность, отмечается бледность конъюнктивы и других видимых слизистых, потеря аппетита (отказ от кормления), ахилия, нарушения моторики кишечника. У грудничка дефицит может создаваться при грудном кормлении матерью-вегетарианкой. Диагностика: в моче появляются метилмалоновая и пропионовая кислоты.
N	Входит наряду с витаминами B₁, B₂, B₆, PP в два важнейших оксидоредуктазных комплекса организма: пируватДГК (пируват → ацетилКоА) и α-кетоглутаратДГК (α-кетоглутарат → сукцинилКоА). Свойства антиоксиданта: присутствие двух тиольных групп позволяет проявлять окислительно-восстановительные свойства. Редокс-потенциал альфа-липоевой кислоты (-320 мВ) ниже, чем у системы глутатиона (-280 мВ), при уменьшении редокс — потенциала способен восстанавливать глутатион, тиоредоксин, снижать превращение цистеина в цистин. Синергичное действие с витаминами E и C.	Выраженных специфических симптомов не зафиксировано. Возможно повышение уровня глюкозы, доли гликолиза, продукции лактата, снижение аэробных процессов и активности цикла Кребса. Тенденция к гепатозу, повышению ПОЛ, дислипопротейемии и увеличению атерогенных свойств ЛПНП.

Е	Липофильный <i>антиоксидант</i>, присутствует во многих мембранах, особенно митохондрий, транспортируется липопротеинами крови. В тканях связывается особым рецептором RRR-α-токоферола и задерживается в мембране. Протектор клеточных мембран от окислительного повреждения, препятствуя контакту кислорода с ненасыщенными липидами (образование гидрофобных комплексов), предохраняет от окисления SH-группы мембранных белков, двойные связи в молекулах каротина и витамина А. Совместно с аскорбиновой кислотой способствует включению селена в состав активного центра глутатионпероксидазы. <i>Антилипосант</i>: стабилизирует митохондриальную мембрану и экономит потребление кислорода клетками, увеличивается сопряженность окислительного фосфорилирования, образование АТФ и креатинфосфата. Контролирует <i>биосинтез</i>: убихинона — компонента дыхательной цепи и главного антиоксиданта митохондрий; <i>нуклеиновых кислот</i> (на уровне транскрипции); <i>гема</i>, микросомных цитохромов и других гем-содержащих белков. <i>Угнетает активность фосфолипазы А2</i> лизосом, разрушающей фосфолипиды мембран. <i>Иммуномодулятор</i>.	Увеличение доли СРО, ПОЛ, повреждения мембран, нарушение транспорта электронов в ЭТЦ на участке убихинона. Гиповитаминоз, особенно у недоношенных детей, сопровождается повреждением сетчатки, гемолитической анемией вследствие повышенной склонности мембраны эритроцитов к гемолизу, мышечной слабостью, редко встречается общий отек тканей.
Д	Активные формы кальцитриола — 1,25(OH)$_2$ Д$_3$ и 24,25(OH)$_2$Д$_3$ образуются в цепочке реакций МСО окисления (кожа → печень → почка). Механизм действия аналогичен стероидным гормонам. Специфический рецептор кальцитриола (VDR-рецептор витамина D) функционирует, по крайней мере, в 38 органах и тканях организма. В ядре присутствуют витамин D-чувствительные гены. 24,25(OH)$_2$Д$_3$ обеспечивает фиксацию Ca и P в костной ткани (минерализацию скелета), подавление секреции ПТГ. 1,25(OH)$_2$Д$_3$ может отвечать за регулирование до 200 генов, обеспечивающих различные pleiotropic эффекты, необходимые для поддержания здоровья ребенка. Гены активируют или подавляют: действие медиаторов, участвующих в метаболизме костной ткани (остеокальцина, паратгормона, кальбиндина, CYP24A (24-гидроксилазы) или CYP27B1 (1α-гидроксилазы)). Осуществляет регуляцию кальций/фосфорного обмена: синтеза белков-транспортеров кальция в тонком кишечнике — белков, белков реабсорбции в канальцах почки, костной щелочной фосфатазы, активация синтеза костного коллагена и белков костной ткани (остеокальцина, остеопонына). Стимулирует выработку инсулина β-клетками поджелудочной железы, синтез кателицидина (группа антимикробных пептидов) макрофагами, подавление ангиогенеза, клеточной пролиферации, модуляцию иммунного ответа, активацию процессов фагоцитоза. Обнаружена продукция кальцитриола макрофагами.	<i>Рахит у детей раннего возраста.</i> Ведущим <i>патогенетическим звеном</i> является дефицит витамина D в период наиболее интенсивного роста организма. <i>Наиболее информативные лабораторные показатели активного рахита</i> в крови: снижение концентрации неорганических фосфатов (до 0,6-0,8 ммоль/л), повышение уровня остеокальцина (выше 40-45 нг/мл), активности щелочной фосфатазы сыворотки крови (в 1,5-2 раза от нормы). <i>Уровень кальция может снижаться или оставаться близким к норме</i>, поскольку при дефиците кальцитриола происходит выделение ПТГ, вызывающего резорбцию костной ткани и реабсорбцию кальция в почечных канальцах. Гипофосфатемия вызывает дефицит макроэргических соединений (АТФ, креатинфосфата). Снижение уровня кальция нарушает все молекулярные механизмы с его участием: мышечное сокращение, передача и рецепция нервных импульсов, гормонов (АДГ, инсулин), снижение передачи внутриклеточных сигналов (инозитолтрифосфатный механизм), секреции инсулина, доли углеводного обмена, увеличение липолиза, ацидоз.

К	Кофермент микросомальных ферментов печени, осуществляющих γ-карбоксилирование глутаминовой кислоты в составе белковой цепи, без этого процесса невозможен синтез специфических Са-связывающих белков костной ткани (остеокальцина и др.). Витамин К-зависимый белок Gas-6 активирует рост гладкомышечных клеток. Синтез факторов свертывания крови в печени — протромбина (ф. II), проконвертина (ф. VII), Кристмаса (ф. IX), Стюарта (ф. X). γ-карбоксиглутамат. Входит в состав протеина С и протеина S, участвующих в работе противосвертывающей системы крови, Са-индуцированное необходимо для взаимодействия с поверхностью клеточной мембраны. Предотвращает внекостную кальцификацию.	Изменение системы гемостаза. Повышенная кровоточивость и кровотечения, в том числе <i>геморрагическая болезнь новорожденных</i>. Мгновенное появление синяков на коже. В особенно тяжелой форме гиповитаминоза может возникнуть кишечное кровотечение и кровоизлияние в мозг. Нарушение процессов ремоделирования костной ткани, преобладание остеолита и снижение минерализации — остеопения. Дефект синтеза костного-γ-карбоксиглутаминового белка вызывает кальцификацию артерий и хрящей.
С	Участвует в окислительно-восстановительных реакциях, антиоксидант в реакции L-аскорбат $\leftrightarrow$ дегидро-L-аскорбат + $2H^+ + 2e^-$. Восстанавливает $Fe(3^+)$ в $Fe(2^+)$ в кишечнике и этим обеспечивает всасывание железа. Кофермент гидроксилаза, образующих гидроксипролин и гидроксизин в составе белка коллагена при его синтезе на рибосоме. Гидроксилирование необходимо для обеспечения функций коллагена. Поддерживает соотношения Fe^{2+} / Fe^{3+} в цитохроме р450 (тканевые системы микросомального окисления). Защищает ион железа ($+2$) в гемоглобине от окисления. В эритроцит из плазмы может поступать только дегидроаскорбат (ДАК), с участием глутатиона-SH и НАДН превращается там в дигидроаскорбат, который способен восстанавливать метгемоглобин, окисляясь снова в ДАК. Восстанавливает фолиевую кислоту и превращает ее в активную форму ТГФК. Участвует в метаболизме тирозина на стадии превращения оксифенилпировата в гомогентизиновую кислоту. Протектор витамина Е, тормозит образование меланоидного пигмента в коже. Избыток витамина А снижает содержание аскорбиновой кислоты в организме.	Метгемоглобинемия, риски гемолиза эритроцитов. Снижение реакций гидроксилирования в микросомальной фракции печени: в корковом веществе надпочечников — синтез стероидных гормонов; в печени — превращение холестерина в желчные кислоты, превращение тироксина в более активный трийодтиронин, первый этап активации синтеза $25(OH)D_3$ из неактивной формы D_3; в почке — последний этап превращения $25(OH)D_3$ в кальцитриол $1,25(OH)D_3$; во многих органах — кожа, легкие, печень, слюнные железы — детоксикация ксенобиотиков в реакциях MCO. <i>Алиментарное заболевание скорбут (цинга):</i> симптомы у детей связаны дефектами синтеза коллагена — кровоточивость в результате ломкости капилляров, плохое заживление ран, отчасти поражение хрящевой и костной тканей. В первую очередь происходит нарушение белковых структур с высоким содержанием гидроксипролина и гидроксизина — это структуры адвенции, меди и базальной мембраны сосудов. NB! Быстрое обеднение надпочечников аскорбиновой кислотой наблюдается при любых стрессорных воздействиях. Большие дозы аскорбиновой кислоты оказывают лечебное действие даже при наследственной метгемоглобинемии.

А	Поступление в кровь зависит от скорости синтеза ретинолсвязывающего белка и контролируется гормонами коры надпочечников, гормоном роста. Растительный предшественник каротин образует три активные формы: ретинол, ретиноль, ретиноевую кислоту. На клеточном уровне обладает следующими эффектами: 1) ретинолфосфат аналогичен липидному переносчику долинхлорфосфату, на котором синтезируются цепи гетерополисахаридов, компоненты соединительной ткани (хондроитинсерная, гиалуроновая кислоты, сульфогликаны, гепарин); 2) клетки-мишени содержат внутриклеточные связывающие белки и активность ретиноидов модулируется двумя типами ядерных рецепторов, относящихся к семейству стероидных/тиреоидных рецепторов, которых не менее 150, способны с высокой специфичностью связываться с ретиноевой кислотой и воздействовать на экспрессию генов. Ретинол-ассоциированными являются процессы эмбрио- и морфогенеза, клеточная дифференцировка и апоптоз, синтеза соматомединов классов А1, А2, В и С, которые участвуют в регуляции синтеза белков мышц и коллагена; белков иммунной системы лизоцима, Ig А, интерферона; рецепторы к тиреоидным и стероидным гормонам, витамину D3, некоторым простагландинам. Необходим для полного протекания процесса фагоцитоза. Антиоксидант. В наибольшей степени изучена роль витамина А в зрительном пигменте — родопсине.	Проявления легкого авитаминоза А малозаметны, но постепенно у ребенка возникает сильная сухость кожных покровов, появление на ней гнойничков, сыпи, которые не поддаются лечению, сухие слизистые оболочки рта и носа, глаза. Эпителий дыхательных путей теряет секреторную активность и ороговевает, что приводит к учащению респираторных инфекций, для которых характерно затяжное течение. К гиповитаминозу А более чувствительны быстро пролиферирующие клетки, которые теряют дифференцировку, продолжительность жизненных циклов клеток, возможны подобные изменения со стороны пищевой, мочевыделительной систем; системы эритропоэза (анемия), отставание в росте. Снижается эффект своевременного торможения роста клеток, необходимого для профилактики злокачественных опухолей. У взрослых типичный признак гиповитаминоза — гемералопия (никталопия).
---	--	--

Всасывание витаминов

Всасывание жирорастворимых витаминов (А, Е, К, Д). Для всасывания в тонком кишечнике необходимо присутствие желчи. Витамины включаются затем в состав хиломикронов, которые транспортируют их через лимфатические сосуды в кровь и доставляют в печень. Усвоению ретинола способствует ретинолсвязывающий белок, витамина Д — специфичный к витамину транспортный белок, а витамин К может всасываться, кроме тонкого кишечника, еще в толстом кишечнике, поскольку именно там происходит его синтез микрофлорой кишечника. Каротин превращается в активную форму ретиноль в энтероцитах кишечника под влиянием каротинолазы — 15,15'-диоксигеназы.

Всасывание водорастворимых витаминов имеет свои особенности. Никотинамид и никотиновая кислота всасываются быстро, процесс начинается в желудке и завершается в тонкой кишке. Часть может потребляться или разрушаться кишечными бактериями. Пантотеновая, фолиевая кислоты, пиридоксин (В₆), рибофлавин, биотин в пище связаны с белками, для разрушения этой связи необходимы протеолитические ферменты, относительно молока данных нет. Всасываются в тонкой кишке после фосфорилирования, но в крови находятся в свободном виде. Для всасывания витамина В₁₂ необходим внутренний фактор Кастла, специфический связывающий гликопротеин, который секретируется обкладочными клетками фундального отдела желудка. В таком связанном виде витамин защищен от захвата кишечными микроорганизмами, для которых является важным метаболитом. На поверхности энтероцитов происходит освобождение витамина В₁₂ от внутреннего фактора, витамин связывается с новым белком — акцептором и поступает в кровь. Витамин С всасывается в тонкой кишке без изменения, одновременно регулирует всасывание ионов железа (+3), восстанавливая в степень окисления (+2).

В усвоении витаминов большую роль играет микробиоценоз кишечника. Несмотря на то, что кишечные бактерии осуществляют биосинтез водорастворимых витаминов, они их используют или разрушают, например, тиамин или витамин В₁₂. Особенно высокой активностью обладает патогенная микрофлора. Необходимость проведения антибактериальной химиотерапии приводит к нарушениям еще несформировавшегося биоценоза кишечника у новорожденного.

Глава 11.

МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА

Макро- и микроэлементы, содержащиеся в биологических жидкостях организма, можно сгруппировать по их биологическим свойствам и значимости для обмена веществ (табл. 11.1). Элементы (C, H, O, N, S), входящие в состав органических веществ организма, исключены из таблицы.

Таблица 11.1

Группы химических элементов в зависимости от биологических свойств
и встречаемости в организме

Жизненно необходимые	Вероятно необходимые	Токсичные	Редко встречаемые
Na, K, Ca, Mg, Mn, Zn, Fe, Co, Cr, Se, P, I, F.	Br, As, Ag, Si.	Ba, Hg, Pb, Sn, Sb, Sr, Th, U, Au.	Rb, Cs, Ce, Sc, Sm, Ta, La, Lu, Hf, Tb, W, Eu и др.

Жизненно необходимые (эссенциальные) и вероятно необходимые (вероятно эссенциальные) элементы должны обязательно поступать в составе грудного молока, присутствие токсичных крайне нежелательно. Катионы металлов находятся в молоке в связанном или ионизированном состояниях (соли органические и неорганические), а неметаллы — в составе анионов и функциональных групп (N — это аминокруппы белков, аминокислот, биогенных аминов, соли аммония, анионы — нитраты, нитриты; P — органические и неорганические фосфаты; S — аналогично сульфаты, сульфиты, тиольные группы аминокислот и белков). В табл. 11.2 содержатся данные о присутствии основных микро- и макроэлементов организма человека в грудном молоке. В табл. 11.3 находятся данные о присутствии элементов в молоке в разные сроки лактации. Мольное отношение электролитов Na/K в грудном молоке не соответствует соотношению в крови (в крови натрия значительно больше, чем калия), но напоминает соотношение в слюне (там калия больше, чем натрия). В грудном молоке мольное отношение $Ca/P = 1,7$ совпадает со слюной и отличается от крови ($Ca/P = 2,8-1,9$). Отметим, что отношение ($Ca/P = 1$) в коровьем молоке не соответствует потребностям организма человека.

Таблица 11.2

Содержание элементов в грудном молоке,
по данным Комитета по питанию ВОЗ, 1961 (<http://allrefrs.ru/2-10201.html>)

Состав	Содержание
Зольный остаток (г/л)	2,1
Железо (г/л)	0,0015
Калий (ммоль/л)	14
Кальций (г/л)	0,33
Магний (г/л)	0,04
Медь (г/л)	0,0004
Натрий (ммоль/л)	7
Цинк (г/л)	0,0053
Йод (г/л)	0,00007
Сера (г/л)	0,14
Фосфор (г/л)	0,15
Хлор (ммоль/л)	12

Таблица 11.3

Содержание макро- и микроэлементов в грудном молоке
в разные сроки лактации, по данным ФАО / ВОЗ, 1980
(<http://www.uaua.info/pictures/wiki/text06-232.jpg>).
Указаны средние значения и интервалы содержания
(<http://www.uaua.info/pictures/wiki/text06-232.jpg>)

	Молозиво	Переходное молоко	Зрелое молоко
натрий (г/л)	0,50(0,26-1,37)	0,29 (0,19-0,54)	0,17 (0,06-0,44)
калий (г/л)	0,74(0,66-0,87)	0,64 (0,53-0,77)	0,51(0,37-0,63)
кальций (г/л)	0,48 (0,24-0,66)	0,46 (0,23-0,63)	0,34 (0,17-0,61)
магний(г/л)	0,04	0,04	0,03
железо (мг/л)	1,0	0,59	0,50
медь (мг/л)	1,34 (0,72-9,81)	1,04 (0,39-5,88)	0,51
цинк (мг/л)	5,59	3,82	1,18 (0,17-3,02)
хлор (г/л)	0,59 (0,43-1,01)	0,46 (0,31-0,72)	0,37 (0,09-0,73)
йод (мг/л)	0,25 (0,04-0,45)	-	0,06 (0,04-0,09)
сера (г/л)	0,23 (0,2-0,26)	0,20	0,14

Электролитный состав грудного молока во многом зависит от сроков лактации, особенностей геохимической характеристики территории проживания, экологической обстановки окружающей среды, содержания элементов в воде, пищевых продуктах.

Об этом свидетельствуют исследования И.В. Вахловой, Л.З.Сафиной, С.С. Станкевич, Т.Р. Чумбадзе и др. Установлено (С.С.Станкевич, 2010), что микроэлементный состав грудного молока по важнейшим компонентам часто не соответствует норме: от 20 до 31,4% женщин имели дефицит элементного состава молока по Ca (31,4%) и Se (20%), Содержание токсичных микроэлементов в грудном молоке (Ba, Sr, Th, Sb, U, Ag, Au, Hg) определялось у 50-60% женщин г. Томска, у 40-50% женщин окрестностей этого города. В первые два месяца лактации в грудном молоке отмечены нормальные и высокие уровни меди, железа, цинка, низкие — магния, селена (И.В. Вахлова, 2004). С увеличением срока лактации содержание меди, железа и цинка значительно снижалось. Выявлена выраженная вариабельность содержания микроэлементов в грудном молоке (табл. 11.4).

Таблица 11.4

Микроэлементы в женском молоке в динамике лактации
(Уральский регион) (по данным И.В. Вахловой, 2004)

Микро элементы	Сроки лактации				медиана ВОЗ/ МАГАТЭ 1991
	1-2 мес.		3-6 мес.		
	M ± m max-min	медиана	M ± m max-min	медиана	
медь (мг/л)	0,4±0,03 0,04-1,46	0,38	0,08±0,03 0,01-0,28	0,035	0, 28
магний (мг/л)	25,32±0,86 17,97-59,71	24,5	32,6±1,33 26,0-48,0	32,8	0.30
железо (мг/л)	0,99 ± 0,12 0,02 -2,68	0,80	0,57±0,04 0,09-1,28	0,58	0,45
цинк (мг/л)	2,57± 0,23 0,43-8,23	2,21	1,19±0,09 0,05-2,79	1,05	1,6
селен (мг/л)	0.017±0,002 0,0-0,041	0,016	0,060 ±0,023 0,003-0,037	0,018	0,019

От 37 до 82% обследованных кормящих матерей Уральского региона в течение 6 месяцев лактации имели молоко с пониженным содержанием магния, селена, меди, цинка, йода, железа (рис. 11.2).

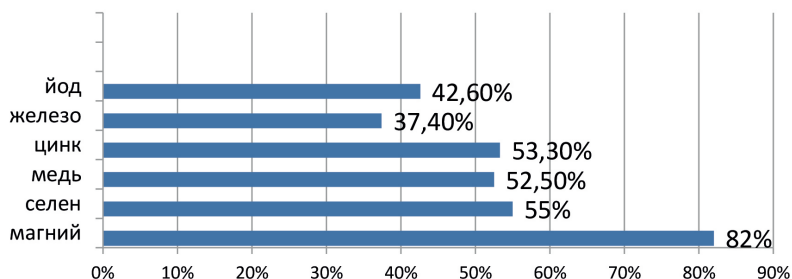


Рис. 11.2. Частота встречаемости дефицита микроэлементов в грудном молоке матерей в 1-6 месяц лактации (по данным И.В. Вахловой)

Содержание железа в грудном молоке изменяется в процессе лактации (табл 11.4, 11.5), через 6 мес. лактации снижается до $6,35 \pm 0,31$ мкмоль/л.

Таблица 11.5
Динамика изменения содержания железа (мкмоль/л) в грудном молоке в процессе лактации (Н.А. Белых, 2013)

Вид молока	Молозиво	Переходное	Зрелое
содержание железа	$14,1 \pm 0,23$	$10,4 \pm 0,29$	$8,05 \pm 0,20$

Если провести расчет на объем выделяемого молока, то в зрелом грудном молоке железа в 20 раз больше, чем в молозиве (0,41 мг по сравнению с 0,0156 м) (рис. 11.3, 11.4, по данным Н.А. Белых, 2013).

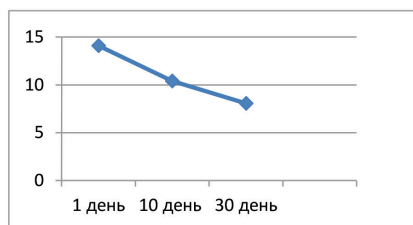


Рис. 11.3. Изменение содержания

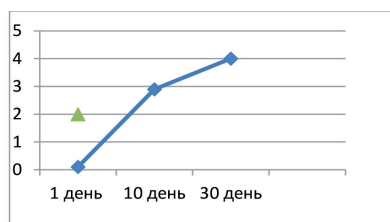


Рис. 11.4. Динамика изменения

В грудном молоке женщин (обследовано 88 пациенток) при определении содержания железа выявлен широкий интервал колебаний. Уровень железа соответствовал только в 30,7% случаев нормальному интервалу (5,4-16,1 мкмоль/л). В 69,3% концентра-

ция достигала нижней границы нормы (3,1 мкмоль/л), в том числе у 22,7% обследованных уровень железа был критически низким. По мнению (Н.А. Белых), характер питания матери во время беременности и лактации также не оказывал значимого влияния на содержание железа в грудном молоке, наличие гестационной анемии в анамнезе также не оказало существенного влияния на концентрацию железа в молоке матери. Согласно традиционному мнению и наблюдениям врачей и по данным (И.В. Вахлова.) имеется тесная взаимосвязь между содержанием железа в молоке и уровнем гемоглобина и железа сыворотки матери.

На рисунке 11.5 представлено содержание (мкмоль/л) железа в молозиве, переходном молоке и зрелом у здоровых женщин, с легкой и средней степенью анемии.

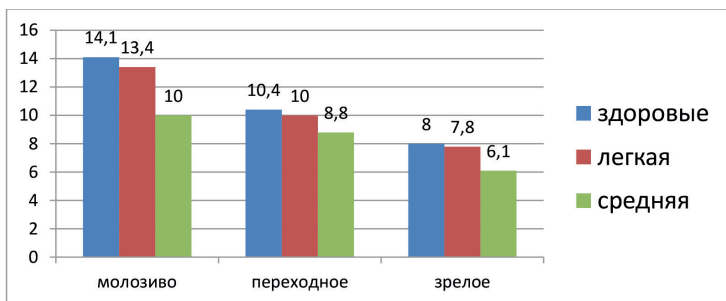


Рис. 11.5. Содержание железа в динамике лактации у здоровых женщин и с анемией разной степени

Содержание железа зависит от обеспеченности этим элементом организма матери, соответственно изменяясь. Аналогично изменяется железосвязывающая емкость грудного молока, от которой зависит уровень железа (табл. 11.6).

Таблица 11.6
Изменение в динамике лактации железосвязывающей емкости (мкмоль/л) грудного молока

Обследованные	Здоровые	Анемия	
		Легкая степень	Средняя степень
молозиво	134,1 ± 2,09	128,6 ± 2,40	84,2 ± 1,9
переходное	118,0 ± 1,84	122,9 ± 2,34	116,8 ± 2,12
зрелое	84,2 ± 1,9	70,8 ± 1,80	55,5 ± 1,90

Поскольку от содержания железа в организме зависят практически все основные направления метаболических процессов, то изменяется их активность и в молочной железе. У родильниц с ЖДА в грудном молоке выявлено достоверное снижение содержания не только железа, но и меди, цинка, кобальта, витаминов А, С, Е в сравнении с молоком здоровых родильниц.

Селен. У населения, проживающего в ряде регионов России, недостаточность селена в организме наблюдается более чем в 80% случаев, а у беременных женщин — до 100% случаев. Особенно это касается Сибири, Поволжья, северных местностей; природный дефицит селена усугубляется также повышенной токсичностью окружающей среды (Челябинская, Свердловская, Кемеровская области, Алтайский край) (<http://www.fit-leader.com/encyclopedia/selenization-1.shtml>).

В грудном возрасте основным источником селена является материнское молоко. Принятая в США суточная потребность в селене у детей 0-6 мес. составляет 10 мкг/сутки, в Скандинавских странах — 10-20 мкг/сутки. Грудное молоко женщин США содержит (18-60) мкг/л селена, в России эти значения составляют (10-30) мкг/л и зависят от района проживания (К.С. Ладодо и др., З.В. Сиротина, 2010), в Китае в гиперселеновых провинциях до 283 мкг/л. Исследования ВОЗ/МАГАТЭ, определили среднее содержание селена в грудном молоке 13-24 мкг/л (1991).

Таблица 11.7

Содержание селена в грудном молоке (мкг/л) (К.С. Ладодо, 1997)

Время родов	Переходное молоко	Зрелое молоко
преждевременные	26,8 + 7,6	35,7 + 18,4
срочные	33,3 + 7,3	48,2 + 6,6

Первичным фактором, определяющим содержание селена в материнском молоке, является потребление селена матерью (Sanz-Alaejos M., 1995). Уровень селена в грудном молоке зависит от сроков родов и сроков лактации (табл. 11.7). Установлена тесная взаимосвязь ($p < 0,05$) содержания ряда элементов в сыворотке крови матери и грудном молоке (железо $r = +0,73$; медь $r = +0,98$; селен $r = +0,53$). Доказана связь между содержанием железа сыворотки, уровнем гемоглобина матери и содержанием железа в молоке. Одновременно выявлена связь между уровнем гемогло-

бина и сывороточного железа у ребенка, содержанием в грудном молоке цинка, магния, селена и обеспеченностью организма матери железом. Вышеуказанные авторы подчеркивают, что для оценки поступления микроэлементов в организм ребенка можно использовать соотношение: *выделение эссенциальных элементов с мочой сопоставимо с их содержанием в грудном молоке.*

Полную картину биохимических связей можно получить из одновременного исследования биологических жидкостей на содержание эссенциальных элементов:

кровь матери — грудное молоко — кровь ребенка (ребенок: кровь — моча)

Механизмы всасывания воды, электролитов, низкомолекулярных веществ

Обеспеченность организма ребенка необходимым пластическим и энергетическим материалом, микроэлементами, витаминами зависит не только от содержания их в грудном молоке, но и от состояния механизмов всасывания в ж.к.т. Имеются определенные отличия в процессах всасывания по всей длине кишечника. В *12-перстной кишке* всасываются моносахариды, глицерин, короткоцепочечные жирные кислоты, моноглицериды, аминокислоты, железо, кальций, витамины А и В₁; в *тощей кишке* — глюкоза, галактоза, аминокислоты, дипептиды, глицерин, жирные кислоты, моно- и диглицериды, калий, кальций, медь, цинк, магний, фосфор, йод, железо, жирорастворимые витамины D, Е и К, значительная часть комплекса витаминов В, витамин С; в *подвздошной кишке* — большая часть воды, натрий, калий, кальций, магний, хлорид, фосфат, йод, витамины С, D, Е, К, В₁, В₂, В₆, В₁₂; в *толстой кишке* — натрий, калий, вода, газы, некоторые жирные кислоты, образовавшиеся при метаболизме растительных волокон и непереваренного крахмала, синтезированные бактериями витамины (биотин и витамин К) (С.Т. Метельский).

Вода. В различных отделах кишечника вода и электролиты всасываются по-разному. Они могут проходить как через энтероциты (пересекая две мембраны — апикальную и базолатеральную), так и между ними, в обоих случаях попадая в межклеточное пространство. Всасывание воды подчиняется закону осмоса,

вода перемещается в кровь вслед за осмотическими активными веществами (ионы, аминокислоты, глюкоза). Вода всасывается в желудке, но наиболее интенсивно — в тонкой и толстой кишке: в двенадцатиперстной кишке — около 60%, в подвздошной кишке — около 20%. Эпителиоциты кишечника экспрессируют несколько особых транспортеров воды — аквапоринов AQP3, AQP4, AQP6, AQP7, AQP8.

Основные биохимические механизмы действия аквапоринов:

1. Облегчают пассивный перенос молекул воды через мембраны. т.к. снижают энергию активации трансмембранного переноса воды. Скорость прохождения молекулы воды через канал приближается к скорости ее диффузии в объеме воды. Эффективный размер пор в слизистой оболочке верхних отделов тонкой кишки составляет около 0,8 нм, в подвздошной и толстой кишке — соответственно 0,4 и 0,2 нм.

2. Транспорт воды пассивен, не сопровождается энергетическими затратами и направлен по градиенту водного потенциала.

3. Свойственна высокая селективность, транспорт воды не сопровождается переносом ионов, в том числе протонов, через клеточную мембрану.

4. Пропускают воду в двух направлениях, а направление транспорта определяется физическими условиями среды. Если осмолярность химуса в 12-перстной кишке отличается от осмолярности крови, то данный параметр выравнивается в течение нескольких минут. Благодаря перемещениям воды содержимое кишечника изотонично по отношению к плазме крови.

У здорового новорожденного, по некоторым современным рекомендациям педиатров, при грудном вскармливании молоко является единственным источником воды, без которой невозможно существование ни одного живого организма. Это мнение начинает изменяться в сторону дополнительного питьевого режима по потребности ребенка.

Натрий, калий. Ионы Na^+ поступают в энтероциты через апикальную поверхность цитоплазматической мембраны преимущественно через изоформу $3\text{Na}^+/\text{H}^+$ обменника (Na^+/H^+ exchanger isoforma 3- NaH E3). Чтобы попасть в кровеносное русло, ионы натрия высвобождаются из клетки в регионе базолатеральной поверхности их цитоплазматической мембраны при помощи Na^+/K^+ АТФазы. В дистальных отделах толстой кишки

абсорбция ионов Na^+ из просвета кишечника происходит через эпителиальный натриевый канал (epithelial sodium channel-ENaC). Существуют и другие трансмембранные транспортеры, которые участвуют в абсорбции электролитов, например, изоформы $2 \text{Na}^+/\text{H}^+$ обменника (NHE2) (<http://www.mif-ua.com/archive/article/27266>). Перенос Na^+ из полости кишечника в кровь может осуществляться как через кишечные эпителиоциты, так и по межклеточным каналам. Ион Na^+ поступает из просвета кишки в цитоплазму через апикальную мембрану энтероцитов согласно электрохимическому градиенту (относительно наружной стороны апикальной мембраны электрический заряд цитоплазмы энтероцитов равен 40 мВ). Перенос ионов натрия из энтероцитов в интерстиций и кровь осуществляется с помощью локализованной только там Na^+/K^+ АТФазы, которая есть только в базолатеральной мембране. Натрий может попадать в энтероцит и путем котранспорта вместе с глюкозой. Ионы K^+ , Na^+ , и Cl^- могут всасываться вместе с водой. Это происходит по двум путям: 1) конвекционный поток воды увлекает за собой ионы; 2) всасывание воды создает осмотический градиент, по которому происходит перемещение ионов.

Кальций и магний. Всасываются по всей длине желудочно-кишечного тракта. Всасывание ионов кальция и других катионов (заряд +2) в тонкой кишке происходит медленно. Ca^{+2} всасывается в 50 раз медленнее, чем Na^+ , но быстрее, чем магний, цинк, медь и железо. При низких концентрациях Ca^{+2} действует первичный транспорт. В переносе иона кальция через апикальную мембрану энтероцита участвует специфический Ca^{+2} -связывающий белок щеточной каймы, а транспорт через базолатеральные мембраны осуществляется с помощью локализованного там кальциевого насоса. При высокой концентрации ион Ca^{+2} транспортируется путем диффузии. За одну транспортную систему с кальцием конкурируют магний, железо, цинк. Стимулируют всасывание Ca^{+2} желчные кислоты. В регуляции всасывания в кишечнике ионов кальция важную роль играют паратгормон и витамин кальцитриол, который инициирует синтез особых кальций-переносящих белков-транспортеров. Магний также является инициатором всасывания кальция, поскольку все этапы синтеза белков-транспортеров (от действия внутриклеточных мессенджеров, инициаторов транскрипции, этапа трансляции)

связаны с Mg-зависимыми ферментами. Эти два элемента могут конкурировать за процесс всасывания в случае их поступления с лекарственными препаратами, избыток магния подавляет всасывание кальция по типу конкурентного ингибирования.

Ионы хлора. В верхнем отделе тонкой кишки ионы Cl^- всасываются очень быстро, главным образом, согласно электрохимическому градиенту. В связи с этим отрицательно заряженные ионы хлора движутся от отрицательного полюса к положительному, поступают в интерстициальную жидкость вслед за ионами натрия. Ионы Cl^- могут попадать в энтероциты в обмен на анион гидрокарбоната через анионный антипортер SLC26A3 (solute carrier family 26, member 3). В свою очередь, ион гидрокарбоната продуцируется цинк-зависимым ферментом карбоангидразой (КФ 4.2.1.1), которая катализирует ниже приведенные обратимые реакции в двух направлениях:



Ион хлора выходит вслед за натрием в межклеточное пространство по электростатическому градиенту, или через кальций-активируемый хлоридный канал обменник $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (chloride channel accessory — CLCA). Ионы Na^+ , K^+ и Cl^- перемещаются также по межклеточным каналам согласно законам диффузии.

Глава 12.

ОБМЕН ЦИНКА В ОРГАНИЗМЕ

Потребность детского организма в цинке в расчете на 1 кг массы в 1,5-3 раза выше, чем у взрослого. По определению ВОЗ (1985) величины потребности (мг/сут.) в цинке: дети до 6 месяцев — 3, 6; 1 год — 5, 1; 6 лет — 10; дети старше 10 лет и взрослые — 15. Цинк поступает в ж.к.т. в составе пищи (в нашем случае грудного молока) и слюны. Присутствие цинка в слюне необходимо для формирования вкусовых ощущений. Цинк входит в состав белка гистина, который вырабатывается околоушными слюнными железами и выполняет роль росткового фактора вкусовых сопочков. Наиболее высокая концентрация цинка в молозиве (в 20 раз выше содержания в грудном молоке). *Позднее прикладывание к груди может вызвать развитие дефицита цинка у ребенка.* В грудном молоке в первые месяцы лактации количество цинка 3 мг/л, к 9 месяцу уровень снижается в два раза. В женском молоке цинк находится в комплексе с пиколиновой кислотой (цинк-связывающий лиганд); комплекс легко всасывается. Всасывание цинка происходит в верхнем отделе кишечника. В тонкой кишке, особенно в клетках Панета, наиболее активен регуляторный аппарат поглощения и выведения цинка; находится под влиянием вегетативной нервной системой. У взрослого человека основная масса цинка до 45% поглощается в 12-перстной кишке, в желудке и прямой кишке — около 1-2%. Если суммарно содержание четырех элементов цинка, кальция, магния, железа меньше 800 мг, то индекс всасывания сохраняется в норме, несмотря на их конкуренцию. Всасывание в тонком кишечнике зависит от содержания цинка: в случаях его дефицита всасывание цинка достаточно сильно снижается. На всасывание цинка влияет присутствие аминокислот. Триптофан, глутамат не влияют на абсорбцию, а гистидин, лизин, цистеин, являясь естественными хелатными комплексообразователями для цинка, значительно увеличивают. Цинк всасывается в две фазы. В первой, быстрой фазе, ион цинка всасывается через кишечную каемку; во второй, более медленной, транспорт происходит через базолатеральную мембрану. Особый цинк-связывающий белок индуцируется витамином А. Другой транспортный белок CRIP (cystein rich intestinal protein),

56% которого содержится в кишечнике, снижает абсорбцию цинка. Внутриклеточные белки (к ним относятся металлотионеин, цинксвязывающий лиганд с низкой молекулярной массой, и высокомолекулярные белки) участвуют в связывании цинка. У детей грудного возраста в этом процессе участвует простагландин E2, который содержится в грудном молоке. Транспорт в крови обеспечивает альбумин. Степень всасывания цинка коррелирует с содержанием альбумина, уровень альбумина может иметь решающее значение в процессах всасывания и транспорта цинка в печень и из печени. Известная информация о биологической роли цинка включает в себя сведения о нахождении этого элемента в активных центрах ферментов, присутствующих как в клетках, так и в биологических жидкостях:

а) δ -аминолевулинатсинтетазы, катализирующей начальный этап синтеза гема, фермент активируется ионами железа и витамина B6;

б) СОД, осуществляющей защиту от СРО и ПОЛ, составляет первое звено АОЗ, удаляющей супероксид; нормализация уровня цинка снижает риск развития атеросклеротического процесса в артериях и факторов воспаления;

в) карбоангидразы, участвующей в метаболизме CO_2 и угольной кислоты; вырабатывает протоны (ацидогенез в обкладочных клетках желудка, дистальных канальцах, остеокластах); ион гидрокарбоната (в слюнных, поджелудочной железах); с участием эритроцитов связывание и выведение CO_2 ; карбоангидраза VI является ростовым фактором для сенсорных клеток (формирование вкуса и обоняния);

г) алкогольдегидрогеназы (НАД⁺/НАДН-зависимой), окисляющей спирты или восстанавливающей токсичные для организма альдегиды и кетоны;

д) металлопротеиназ, осуществляющих реакции гидролиза,

е) щелочной фосфатазы (Zn, Mg-зависимой) в нескольких изоформах — печеночной, костной, плацентарной;

ж) густина — белка, который вырабатывается околоушными слюнными железами, связан с ощущением вкуса; дефицит цинка вызывает дисгенезию (неполное развитие); следует выделить вклад цинка в метаболические процессы.

Углеводный обмен. Цинк необходим для обеспечения активности инсулина, участвует в сборке и стабилизации его гек-

самерной структуры. Цинк положительно влияет на секрецию инсулина, снижая отрицательное влияние киназы гликогенсинтетазы (GSK-3b) на синтез инсулина. Увеличивает количество глюкозы в клетках, имеющих инсулинзависимый GLUT-4.

Липидный обмен. Выступает регулятором процессов голода и насыщения. Дефицит цинка снижает синтез лептина и его секрецию адипоцитами. С другой стороны, дефицит цинка связан со снижением секреции лептина. Взаимодействие лептина и цинка может происходить с участием ИЛ-2, ФНО-а, выступающих в роли медиаторов. При восстановлении уровня цинка после его дефицита в организме увеличивается концентрация ФНО-а и ИЛ-2, которые увеличивают, в свою очередь, концентрацию лептина. Прием препаратов цинка вызывает стимуляцию блуждающего нерва, который далее увеличивает через мРНК синтез стимуляторов аппетита: орексина и нейропептида Y. Также цинк активирует рецептор грелина (GPR30 рецептор). При дефиците цинка происходит снижение аппетита — один из первых симптомов дефицита цинка.

Нейроны. Цинк присутствует в коре головного мозга, шишковидной железе и гиппокампе, выступая в роли атипичного нейромодулятора. Действует на ионотропный рецептор глутамата, снижает количество глутамата в синапсах, проявляет аналогичный магнию эффект. Увеличение сывороточного цинка коррелирует с повышением концентрации в сыворотке крови нейротрофического фактора, стимулятора развития нейронов мозга (ВМНФ, нейротропный фактор мозга, англ. brain-derived neurotrophic factor — белок, кодируемый геном BDNF). Цинк является эндогенным ингибитором киназы гликогенсинтазы-3 (GSK3 β , ГСК-3Б), которая идентифицирована как регулятор гликогенового метаболизма. Известна роль ГСК-3 в механизмах обучения и памяти. ГСК-3 экспрессируется во всех тканях, где играет фундаментальную роль в широком разнообразии функций, включая клеточное деление, дифференциацию, адгезию клеток. Дисфункции ГСК-3 приводят к развитию рака, диабета, болезни Альцгеймера и ряда других заболеваний. Инактивация GSK3 β играет ключевую роль в опосредовании сигнальных процессов при воздействии активных форм кислорода и может снижать чувствительность к препаратам глюкокортикоидов.

Иммунитет. Дефицит цинка снижает количество Т-клеток и впоследствии снижает клеточный и гуморальный иммунитет. Гормоны. Дефицит цинка ассоциируется с повышенной экспрессией рецепторов к эстрогену, снижением выработки ИФР. Обмен цинка тесно связан с витамином А, как впрочем, и витамина А с цинком. В.К. Бауман (1975) впервые обнаружил нарушение всасывания цинка при гиповитаминозе А. Позднее Дж.В. Эванс (1976) показал, что при дефиците цинка в печени снижается синтез ретинолсвязывающего белка. *Поступление цинка с молоком матери в организм ребенка должно быть обязательно достаточным!* По данным Т.Р. Чумбадзе (2008), содержание цинка в количестве (12,7-18,8) мг в рационах питания женщин не предотвращает снижение его уровня как в грудном молоке, так и в крови недоношенных детей, получающих материнское молоко.

Внимание! При дефиците цинка образуется «порочный круг», т.к. в печени нарушается синтез ретинолсвязывающего белка, необходимого для транспорта витамина А в кровяном русле, без которого не синтезируется цинксвязывающий белок. Признаки дефицита цинка чаще появляются у детей грудного возраста при замене грудного молока на коровье. Одним из первых признаков дефицита цинка может быть снижение аппетита, затем проявления на коже, которые воспринимаются как аллергические. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы ясно выражены в раннем возрасте.

Глава 13.

ОБМЕН МЕДИ В ОРГАНИЗМЕ

Суточная потребность в меди, поступающей с пищей, для ребенка грудного возраста равна (0,6-0,7) мг. Медь всасывается в желудке (до 60%) и проксимальном отделе тонкой кишки преимущественно с помощью белка DMT1 и, возможно, транспортера меди — 1 (Ctr 1, copper transporter 1). DMT1 — транспортер металлов (+2), основной функцией которого является транспорт железа в клетки. Белок содержит 12 трансмембранных доменов, транспортирующих ионы металлов в степени окисления (+2) (Zn, Cu, Fe, Cd, Co, Mn, Pb, Ni) через клеточную мембрану. Перенос металлов — процесс энергозависимый и совмещен с переносом протонов. В дальнейшем, в цитоплазме гастро- и энтероцитов ион меди связывается с белком металлотионеином. Одна молекула апопротеина этого внутриклеточного белка способна связать от 7 до 10 атомов меди, цинка, кадмия, золота, серебра или ртути, поэтому эти металлы конкурируют между собой при абсорбции в пищеварительном канале. Всасывание меди ухудшают фитиновая кислота и высокий уровень белка в пище. Участие ионов меди в метаболических процессах представлено на рис. 13.1.

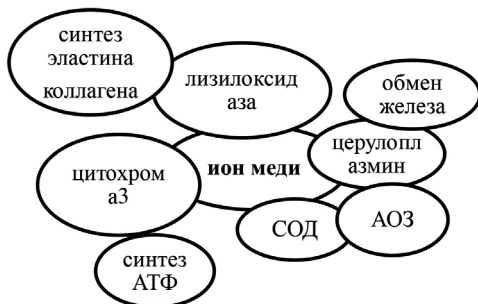


Рис. 13.1. Обмен меди в организме

Большая часть меди абсорбируется в кишечнике, поступает в в.р., транспортируется в печень, где связывается с активными центрами белка церулоплазмينا (ЦП). Биохимические функции меди очень существенны для организма. В реакциях биологического окисления и АОЗ медь-содержащим ферментам принадлежит значительная роль:

а) *цитохромоксидаза а3* входит в состав ЭТЦ митохондрий, именно ее окислительно-восстановительный потенциал создает возможность завершить перенос электронов, восстановить кислород и создать условия для синтеза АТФ;

б) СОД — в активном центре о/в пара из двух элементов (Cu /Zn);

в) *лизилоксидаза* — фермент белков соединительной ткани: превращает лизин в альлизин, который необходим для формирования всех 19 типов коллагена и образования центральных структур эластина (десмозина и изодесмозина);

г) *тирозиназа* осуществляет гидроксилирование тирозина, начальная реакция синтеза катехоламинов, пигмента меланина;

д) *диоксифениламингидроксилаза* — образование норадреналина.

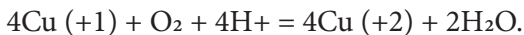
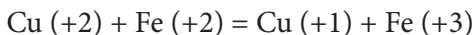
Церулоплазмин рассматривают как антиоксидант и прооксидант. Проявляет обычные свойства оксидазы в реакции обезвреживания супероксида.



Препятствует накоплению и действию токсичных радикалов в плазме крови за счет феррооксидазной активности. Снижает содержание Fe (+2), поддерживает высокое содержание Fe (+3), и этим препятствует развитию реакции Фентона, которая является источником высокоактивных гидроксидрадикалов.



Реакция с участием ЦП проходит в 2 стадии:



Дефицит меди приводит к снижению уровня церулоплазмينا, развитию анемии. Длительный дефицит меди, возникший у кормящей женщины, может выражаться в гиперхолестеринемии, нарушении толерантности к глюкозе, тахикардии, заболеваниях миокарда и появлении неврологических симптомов; с низким потреблением меди могут быть связаны артрит и остеопороз.

Глава 14.

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

В организме доношенного новорожденного содержится 250–300 мг железа, превышающее его содержание у взрослого человека, если произвести пересчет на килограмм массы тела. При рождении в организме физиологически зрелого ребенка эта величина составляет 70–75 мг/кг. При оценке уровня Hb в крови нижней его границей, согласно рекомендациям ВОЗ, следует считать у новорожденных в первый день — 180 г/л, в 1 месяц — 115 г/л. К моменту удвоения массы тела в 4–6 месяцев запасы железа полностью расходуются. У детей, находящихся на грудном вскармливании, дефицит железа, как правило, не развивается: при относительно низком содержании в молоке железа 0,2–0,4 мг/л его усвоение достигает 50–60%. Накопление железа в организме плода происходит наиболее интенсивно после 28 недель гестации, недоношенные дети составляют группу риска по развитию железо-дефицитных состояний (ЖДС). Отмечена особенность распределения железа у детей младшего возраста: выше содержание железа в эритроидных клетках и меньше железа приходится на мышечную ткань (Т.В. Казюкова, 2011). В гомеостазе железа принимают участие три типа клеток:

- энтероциты двенадцатиперстной кишки;
- макрофаги селезенки и печени, которые перерабатывают железо старых эритроцитов и других клеток;
- гепатоциты, которые накапливают железо и могут отдавать его при необходимости.

Всасывание железа в кишечнике включает последовательные стадии: захват щеточной каймой клеток слизистой оболочки → мембранный транспорт → внутриклеточный перенос → образование запасов в клетке → освобождение из клетки в кровоток.

Механизмы всасывания различны для двух типов всасывания железа, присутствующего в пище: негемового и гемового. С пищей негемовое железо поступает в степени окисления (+3). У новорожденного в составе молока гемового железа незначительные следы, основную часть составляет негемовое железо, всасывание которого происходит, если ион железа находится в степени окисления (+2). Чтобы попасть из интестинального просвета

в плазму, железо должно транспортироваться через апикальную мембрану, сам энтероцит и базолатеральную мембрану. Часть железа после поступления в энтероцит остается в нем и выводится при его отмирании и слущивании. Чем больше запасы железа в организме, тем большее его количество удаляется таким путем. В плазме крови железо транспортируется белком трансферрином, в его составе у железа степень окисления (+3).

Железо (+3) не является восстановителем, что очень важно для предотвращения образования супероксида и других активных форм кислорода, участвующих в СРО. Железо (+3) — окислитель.

Ион железа в результате регулируемого процесса всасывается путем активного транспорта преимущественно в двенадцатиперстной кишке. Поглощение железа в кишечнике происходит по трем основным путям:

1) с транспортером двухвалентных катионов 1 (DCT-1/DMT-1/Nramp2);

2) в составе мобилферрин — интегринового комплекса;

3) по специальному пути для поглощения гемового железа из пищи (но в случае грудного вскармливания не реализуется!).

Регуляция поглощения ионов железа осуществляется белками апикальной и базолатеральной мембран энтероцита. Апикальная мембрана специализирована для иона Fe (+2) и гема из пищи, а базолатеральная мембрана является медиатором перехода иона железа во внутренние эпителиальные клетки для дальнейшего его использования организмом. При этом на апикальной мембране расположены транспортные, регуляторные и вспомогательные белки, обеспечивающие абсорбцию, трансформацию и транспорт в клетку негемового железа из состава молока, а позднее гема (после появления в рационе животной пищи). Белкам, участвующим в регуляции этого процесса, следует уделить особое внимание, к ним относятся:

– ферропортин, бивалентный металлотранспортер, т. е. транспортер металлов (+2) (MT-1);

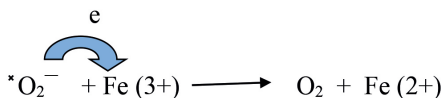
– дуоденальный цит. b;

– гефестин, фактор высокого Fe (High Fe), название которого также известно в виде аббревиатуры HFE;

– железорегуляторный элемент (IRE) и железорегуляторный белок (IRP);

– главный регуляторный пептид гепсидин (подробно современные взгляды на эту проблему представлены в статье Н.В. Цветаевой с соавторами, 2010).

Другой проблемой всасывания железа является перевод его из степени окисления (+2) в доступную форму для транспорта форму (+3). Для этого необходимо поддержание восстановительной среды кишечника и грудного молока (участвуют витамин С, микрофлора). На апикальной поверхности энтероцитов происходит связывание Fe^{3+} с дуоденальным цит. b, который является ферриредуктазой, восстанавливает Fe^{+3} до Fe^{+2} , что делает возможным перенос железа с участием DMT1. Этот транспортер осуществляет транспорт различных ионов металлов в степени окисления (+2), но основной функцией является трансмембранный перенос Fe^{+2} . У человека он кодируется геном SLC11A2. Определенную роль может играть супероксид, выступающий в этом случае как восстановитель.



В энтероцитах железо соединяется с белком апоферритином, образуя ферритин, который служит основным депо железа в организме. Базолатеральная мембрана и пограничная область энтероцита являются носителями транспортеров и медиаторов перехода железа в кровь с участием ферропортина, трансферриновых рецепторов и HFE, последний рассматривают как один из главных регуляторов процесса всасывания. В крови железо находится в связанном с трансферрином транспортном комплексе. Не экспортированное в плазму железо удаляется из организма при слущивании энтероцитов. Железосвязывающие белки продуцируются энтероцитами в соответствии с потребностями организма в этом микроэлементе. Эффективность поглощения определяется количеством железа в развивающихся энтероцитах, находящихся в Либеркюновых криптах. Этот процесс регулирует экспрессию DMT1 в зрелых энтероцитах кишечных ворсинок. Каждое поколение энтероцитов с продолжительностью жизни 2-4 дня запрограммировано на текущую потребность организма в железе, поэтому способность энтероцитов к всасыванию же-

леза непрерывно изменяется. Всасыванию железа способствуют муцины, уменьшают фосфаты, карбонаты, фитин и предшествующий прием больших доз препаратов железа. Исследования последних лет дополняют известные сведения об обмене железа и выделяют роль гепсидина (гепцидина) в контроле этапов кишечного, плацентарного и макрофагального обменов.

Гормон гепсидин образуется в печени, и состояние печени является немаловажным фактором в обмене железа. Печеночную продукцию гепсидина стимулирует кодируемый в первой хромосоме мембранный белок гемоювелин. Синтез гепсидина усиливается под влиянием цитокинов ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, при избытке железа, воспалении, острофазном ответе. Гепсидин обнаруживают в перитонеальной, плевральной жидкостях, слюне, желчи. Мишенью действия гепсидина, подавляющего экспрессию, является ферропортин, который способствует выделению (экспорту) железа из накапливающих его клеток, в том числе и эритроцитов. Гепсидин связывается с ферропортином, что приводит к снижению поступления железа из клеток. Механизм передачи информации пока не изучен. Очевидно, влияние оказывает количество железа в крови, «наполнение» трансферрина. На поверхности гепатоцита комплекс «железо — трансферрин» взаимодействует с трансферриновыми рецепторами 1 типа (ТРФ) и передает сигнал.

У беременных значительная часть усвоенного железа поступает в плаценту, костный мозг, печень. В первом триместре беременности и, частично, во втором происходит увеличение запасов железа, об этом свидетельствуют показатели гемоглобина 120-135 г/л. Со второй половины беременности, особенно в третьем триместре и послеродовом периоде, содержание резервного железа снижается. Соответственно ниже и показатели гемоглобина — от 122 до 118 г/л. Даже при физиологическом течении беременности и отсутствии признаков ЖДА концентрация сывороточного железа достоверно снижается. Во время беременности женщина создает запасы железа у плода, передает через плаценту около 300 мг железа, наиболее активно в 28-32 недели беременности. Передача нарастает параллельно увеличению массы плода, составляет около 22 мг железа в неделю. В плаценте также формируется плацентарный ферритин, который при снижении уровня железа в крови матери высвобождает железо, обе-

спечивая потребности плода. В грудном возрасте источниками железа является экзогенное поступление и эндогенные запасы. После рождения ребенок получает железо с грудным молоком. Содержание железа в молоке напрямую связано обеспечением организма женщины железом. У недоношенных детей депо железа сформировано недостаточно, поэтому при рождении они представляют группу риска по развитию ЖДС, и на первом году анемия встречается у (41-78,9)% детей.

Один из важнейших механизмов адаптационного процесса гемопоэтической системы новорожденных и детей грудного возраста связан с всасыванием железа из грудного молока с участием лактоферрина. Для обеспечения физиологической потребности организма ребенка ежедневное поступление железа должно составлять не менее 0,7-1,0 мг/кг, но в составе грудного молока среднесуточное поступление железа составляет 0,5-0,6 мг.

Аntenатальные запасы железа на фоне высокой интенсивности метаболических процессов быстро расходуются, и даже у доношенного ребенка на 5-6 месяце есть риск формирования латентного дефицита железа или ЖДА. У детей, родившихся от женщин со средней степенью железодефицитной анемии, запасы железа истощаются уже в 4 месяце жизни ребенка.



Рис. 14.1. Обмен железа в организме

Ион железа в составе белков-ферментов участвует в регуляции множества метаболических процессов, обеспечивает под-

держание гомеостаза (рис. 14.1). Дефицит железа диагностируется по явлению анемии. Явления анемии имеют проявления во всех направлениях метаболических процессов организма. Возникает энергодефицит из — за нарушения транспорта кислорода, увеличение СРО (снижение АОЗ), снижается детоксикационная функция печени, почек, формируется дефицит тиреоидных гормонов, катехоламинов, увеличение фенилаланина в крови, сопутствует патология образования соединительной и костной ткани.

Приложение. *Металлотионеин* — низкомолекулярный белок с большим содержанием тиоловых групп, обладает высокой способностью связывать цинк и кадмий. В состав биохимического комплекса могут входить 7 граммонов цинка на моль белка. Синтез металлотионеина регулируется содержанием меди и цинка в клетках на уровне транскрипции мРНК; индуцируют также другие физиологические и патофизиологические факторы: ионы металлов кадмия, железа, ртути, висмута; гормоны глюкагон, адреналин, норадреналин, цитокины ИЛ— 1,6; ангиотензин II, интерферон.

Антагонизм и синергизм ионов металлов (+2). Антагонизм меди и цинка у человека реализуется уже на уровне кишечного всасывания. Особенно велика чувствительность к антагонизму меди и цинка у плода. Существует зависимость усвоения меди от интенсивности синтеза металлотионеина, обеспечивающего транспорт меди, который, в свою очередь, регулируется цинком. Медь образует более прочные связи и может вытеснять цинк из металлоферментов. Избыток цинка тормозит всасывание меди, и наоборот. Медь при дефиците цинка имеет тенденцию к накоплению во всех органах и тканях, особенно в печени, при этом снижается количество цинка в печени. В базальной части энтероцитов медь освобождается от металлотионеина, временно связывается с альбуминами, некоторыми аминокислотами и транспортируется в печень, другие органы и ткани. У плода функцию транспортера меди вместо альбуминов выполняет α -фетоглобулин.

Цинк, железо и кобальт —> повышают усвоение меди.

Медь —> снижает усвоение железа, цинка, кобальта, молибдена.

Глава 15.

ОБМЕН СЕЛЕНА В ОРГАНИЗМЕ

Основной формой селена в грудном молоке являются *селенометионин* и *селеноцистеин* (*селеноцистин*). Всасывание подобно серусодержащим аминокислотам, способствует витамин С. Селенометионин и селеноцистеин транспортируются натрийзависимой аминокислотной транспортной системой. Дальнейший метаболизм селенометионина сходен с метионином. Если в клетке образуется ион селенида (HSe^-), он может замещать тиольные группы цистеина или метилтиогруппы метионина в аминокислотах или в белках. Селен, полученный с молоком матери, усваивается лучше, чем селен питательных смесей. Дефицит селена в организме имеет серьезные последствия, которые обусловлены биохимическими функциями этого элемента.

1. У человека известно 25 селенопротеинов, содержащих селеноцистеин.

2. Селеноцистеин синтезируется из серина в составе ацилтРНК, переносящей серин с участием В6-содержащего фермента селеноцистеинсинтазы. Селеноцистеин не имеет кодирующего триплета, действует особый механизм: селеноцистеин кодируется «бессмысленным» стоп-кодоном UGA, если в мРНК присутствует последовательность вставки селеноцистеина (англ. SECIS element, SECIS). Если в клетке дефицит селена, то процесс трансляции закончится кодоном UGA, образуется впоследствии нефункциональный белок, несодержащий селеноцистеина. Селеноцистеин способен стимулировать связывание факторов транскрипции с ДНК, взаимодействует с инсулином, с глюкокортикоидными рецепторами.

3. Селеносодержащими ферментами являются дейодиназы (три изоформы), глутатионпероксидазы (7 изоформ), тиоредоксинредуктазы (три изоформы), селенопротеины Р, W, Т, М.

4. *Селенопротеин Р* — основной внеклеточный источник селена (до 6 — 7 мкг селена/дл плазмы крови), обнаружен в эндотелии сосудов. Транспортирует селен в ткани, главным образом, в головной мозг. В плазме крови является антиоксидантом, предотвращает повреждение эндотелиальных клеток свободными радикалами (пероксинитритом и др.). *Селенопротеин W* необхо-

дим для нормального метаболизма мышц. *Селенопротеин Т* локализован в аппарате Гольджи и ЭПР. Дефицит изменяет адгезию клеток, уменьшает экспрессию генов, участвующих в организации клеточной структуры, усиливает экспрессию нескольких генов оксидоредуктазы, одновременно повышает образование селенопротеина W.

5. Селеносодержащие ферменты

Глутатионпероксидаза (ГПО, КФ 1.1.1.1.9) восстанавливает активные формы кислорода (H_2O_2 и гидроперекиси липидов) до безвредных соединений (воды и спиртов), предотвращая развитие СРО. Присутствует в плазме крови, во всех клетках организма, высокая активность в эритроцитах, щитовидной железе. При глубоком дефиците селена синтез фермента не происходит. В ЩЖ экспрессированы несколько глутатионпероксидаз (изоформы ГПО 1, 3, 4), участвующих в метаболизме тиреоидных гормонов. Синтез гормонов связан с образованием гипоиодида (IO^-) с участием фермента тиреопероксидазы (ТПО) при использовании пероксида водорода и иона иодида (I^-).



Йодтирониндейодиназы. Семейство представлено тремя изоферментами, которые имеют разное органное представительство: Д1 (печень, почки, ЩЖ и гипофиз), Д2 (плацента, ЩЖ, сердце, гипофиз, скелетная мускулатура, бурая жировая ткань, ц.н.с.), Д3 (плацента, матка во время беременности, кожа эмбриона, печень, головной мозг).

Изофермент Д1 участвует в превращении тироксина в трийодтиронин ($\text{T}_4 \rightarrow \text{T}_3$), метаболически более активную форму гормона. В условиях дефицита селена синтез дейодиназ страдает в наименьшей степени вследствие их особой важности, наибольшую стабильную активность изофермент Д1 сохраняет в ЩЖ. При дефиците селена ингибируется активность дейодиназы, повышается уровень T_4 в периферических тканях, а уровень T_3 уменьшается, усугубляя дефицит йода, если он имел место (G. Vague, 1996). В этом случае недостаток селена снижает активность дейодиназы, вызывает симптомы гипотиреозидизма.

Тиоредоксинредуктазы. Известны три формы — митохондриальная (TRx1), цитоплазматическая (TRx2) и в яичках (TRx3). Участвует в превращении рибонуклеотида в дезоксири-

бонуклеотид (рис. 15.1). Необходимы в синтезе ФАФС совместно с ферментами ПФЦ. Включение селеноцистеина осуществляется на основе генетической экспрессии с помощью уникальной селеноцистоинил-тРНК, распознаваемой специфическими УГА-кодонами в мРНК.

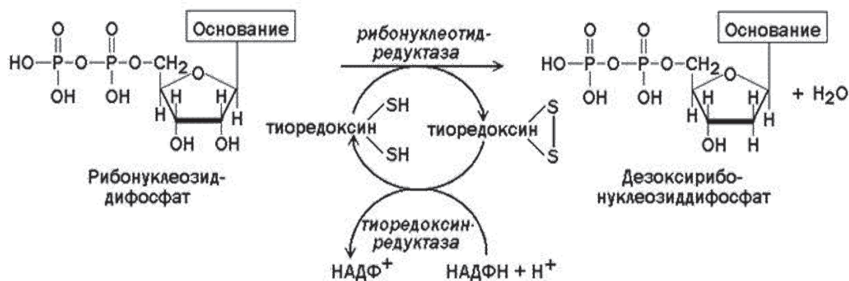


Рис. 15.1. Синтез дезоксирибонуклеотидов с участием тиоредоксинредуктазы

Обратите внимание!

1. Основной функцией селеносодержащих соединений является их участие в создании антиоксидантной защиты, в частности, антиоксидантным селенозависимым ферментом является глутатионпероксидаза (ГПО).
2. При дефиците селена ингибируется активность дейодиназы, которая превращает менее активную форму тиреоидного гормона Т4 в более активную Т3, вследствие этого особенно дефицит селена усугубляет состояние имеющейся йодной недостаточности.
3. Поступление селена с пищей увеличивает синтез селенопротеина Р и ферментов глюконеогенеза в печени.
4. С другой стороны, селен снижает транспорт глюкозы в жировую и мышечную ткань по нижеприведенной схеме:

Соединения селена → увеличение синтеза ГПО → снижение концентрации H_2O_2 → активация фосфатазы → нарушение внутриклеточной передачи сигнала инсулина → снижение концентрации ИТФ в клетке → снижение активности GLUT4 → снижение поступления глюкозы и экспрессии синтеза ферментов углеводного обмена.

Группу риска по дефициту составляют дети с фенилкетонурией, находящиеся на полусинтетической (“очищенной”) диете, дети с болезнью «моча с запахом кленового сиропа»; с синдромом «короткой кишки», дети с недостатком белка в пище; больные, получающие длительный гемодиализ.

Недостаток селена увеличивает риск СРО, карбонильного (белки) и липидного (ПОЛ) стрессов, возникают изменения со стороны мембран, рецепторов, передачи нервных и гормональных сигналов, что влечет изменение активности метаболических процессов.

Глава 16.

ОБМЕН ЙОДА В ОРГАНИЗМЕ, СОДЕРЖАНИЕ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ

Присутствие элемента йода в организме является необходимым условием функционирования тиреоцитов щитовидной железы и синтеза тиреоидных гормонов. Заболевания, связанные с недостатком или избытком йода, не ограничиваются патологией щитовидной железы из-за действия гормонов на все регуляторные системы (нервную, иммунную), на все звенья гомеостаза. Территория России, относится к йоддефицитным, в большинстве своем, регионам. Во время беременности в норме продукция тиреоидных гормонов увеличивается на 30-50%, а потребность в йоде у беременной женщины возрастает в 1,5-2 раза. Беременность потенцирует влияние дефицита йода на организм как матери, так и плода. Профессором Л.А.Щеплягиной (исследование проводилось в рамках программы Научного центра здоровья детей РАМН) было установлено, что в условиях среднетяжелого йодного дефицита медиана концентрации йода в молозиве женщин на 3 сутки после родов составила 24,8 мкг/л. У 92,3% новорожденных потребление йода с молоком матери было недостаточным. Аналогичная картина наблюдалась и у женщин с гестационной гипотироксинемией.

Этапы обмена йода, синтез тиреоидных гормонов. Йод поступает в организм с пищей и лекарственными препаратами, содержащими органический и неорганический йод, из грудного молока, скорее всего, в виде солей йодидов натрия, калия и тиреоидных гормонов.

1. *Всасывание* различных соединений йода происходит в кишечнике. При поступлении йода в кровеносное русло органический и неорганический йод превращается в йодид (I^-). Основную массу йодида, поступившего в кровь, захватывает щитовидная железа путем активного транспорта против градиента концентрации с участием $K/Na - ATP$ -азы. Эта система не строго специфична, и многие анионы являются конкурентами или ингибиторами: в первую очередь, ион фтора, ионы тиоцианаты, роданиды, которые образуются как продукты СРО и также содер-

жаты в растениях семейства кабачковых, цветной капусте, репе.

2. В щитовидной железе на кайме тиреоцитов йодиды окисляются гем-зависимой тиреопероксидазой (ТПО) и образуют активную форму гипойодида, которая может вступать в реакцию замещения атома водорода в фенольном кольце тирозина.



3. Следующий этап биосинтеза заключается в *йодировании фенольного кольца* аминокислоты тирозина в составе тиреоглобулина. Образуются моно — и дийодпроизводные аминокислоты тирозина. Параллельно йодированию тирозина возможен процесс его дейодирования под влиянием селен-зависимых дейодиназ для удаления йода из йодированных молекул тирозинов, образовавшихся в избыточном количестве.

4. *Синтез гормонов тиронинов* происходит с участием тиреопероксидазы с использованием йодированных остатков тирозина в тиреоглобулине. Освобождение гормонов щитовидной железы из молекулы тиреоглобулина и поступление в кровь происходит под действием протеолитических ферментов, активность которых стимулирует ТТГ и подавляет йодид. Для высвобождения тиреоидных гормонов тиреоглобулин захватывается микроворсинками апикальной мембраны и сливается с лизосомами, образуя фаголизосомы, где подвергается протеолизу.

5. В крови тиреоидные гормоны связываются с белками, образуя циркулирующую форму гормонов. В крови присутствуют гормоны Т3 (трийодтиронин) и Т4 (тетрайодтиронин, или тироксин). Тканевые превращения гормонов (печень и др.) заключаются в создании необходимого в данной физиологической ситуации соотношения Т3 (более активного) / Т4 (менее активного) путем дейодирования Т4 селензависимыми ферментами дейодиназами.

Тиреоидные гормоны, содержащиеся в грудном молоке, всасываются из ж.к.т, сохраняя физиологическое действие. Специалисты-неонатологи и неврологи указывают, что «дефицит ц.н.с., вызванный персистирующим церебральным недостатком тиреоидных гормонов, проявившийся после рождения, может в значительной степени смягчиться или даже исчезнуть при коррекции дефицита йода». Особое значение приобретает полноценное содержание йода в грудном молоке. Норма потребления

йода (мкг/сут.) у кормящих женщин должна быть не менее 250, а более адекватный уровень — 500. В то же время избыточное поступление йода является сигналом к снижению поглощения йода ЩЖ, продукции тиреоидных гормонов (эффект Вольфа-Чайкова). Одновременно снижается транспорт глюкозы и аминокислот. При поступлении в ЩЖ йод взаимодействует с другими веществами, в частности, с липидами, образуя их йодопроизводные. В ЩЖ человека идентифицировано много различных йодолактонов, которые образуются из полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, докагексеновой) при взаимодействии с йодом в присутствии лактопероксидазы и перекиси водорода. Наиболее изучен йодолактон-2-IHDA (2-йодогексадеканал) и его внутриклеточные эффекты, которые объясняют эффект Вольфа-Чайкова:

- снижает активность NADH-зависимой оксидоредуктазы → снижается активность ТПО → снижается синтез тиреоидных гормонов;

- блокирует активность аденилатциклазной, инозитолтрифосфатной систем → снижаются процессы пролиферации в ЩЖ.

При хронической йодной недостаточности снижается содержание йодолипидов — веществ, снижающих процессы продукции тиреоидных гормонов, увеличивается синтез факторов роста тиреоцитов, обладающих пролиферативным действием, снижается продукция трансформирующего фактора роста р (ТФР-р), который в норме является ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Эти процессы объясняют патогенез возникновения эндемического зоба.

Полноценный синтез тиреоидных гормонов и формирование запаса йода в щитовидной железе новорожденного возможны только при поступлении в сутки йода 15 мкг/кг массы тела, а у недоношенных детей — 30 мкг/ кг. Соответствующее потребностям новорожденного потребление йода составляет не менее 90 мкг/ сутки, для детей старше 6 месяцев 110-130 мкг/ сутки, а для кормящей мамы — не менее 250 мкг/ сутки. Когда потребление йода новорожденным снижается до 30% оптимального уровня, развивается субклинический гипотиреоз, угрожающий необратимыми изменениями центральной нервной системы.

Обмены йода, железа, меди, цинка, селена тесно связаны между собой. Материнский организм уменьшает дефицит железа за счет увеличения экспрессии рецептора трансферрина, ге-

фестина и увеличения содержания меди в печени. Большие дозы цинксодержащих препаратов снижают уровень меди в крови, а препараты железа снижают всасывание цинка. Кроме всего прочего, уровень магния в организме имеет немаловажное значение для полноценного обеспечения организма женщины вышеназванными элементами в период лактации.

Низкая обеспеченность материнского организма микроэлементами (железо, цинк, селен, йод) формирует основу для нарушения микроэлементного гомеостаза в системе «мать — плацента — плод», а затем «мать — молочная железа — нативное молоко — ребенок» (Комарова З.А.). Но при этом формируется не только нарушение микроэлементного гомеостаза, а всей системы гомеостаза, начиная с процессов усвоения грудного молока и заканчивая развитием всех систем организма новорожденного.

Глава 17.

ФЕРМЕНТЫ ГРУДНОГО МОЛОКА

В грудном молоке содержатся принадлежащие разным классам ферменты, обеспечивающие важные биохимические функции молока (табл. 17.1).

Напомним, классификация ферментов связана с типом катализируемой реакции; в нашем организме существует 6 типов реакций и, следовательно, выделено 6 классов ферментов:

- | | |
|----------------------|-------------------------|
| 1 — оксидоредуктазы, | 4 — лиазы, |
| 2 — трансферазы, | 5 — изомеразы, |
| 3 — гидролазы, | 6 — синтетазы (лигазы). |

Таблица 17.1

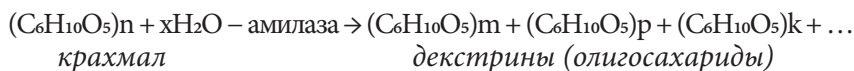
Основные ферменты грудного молока

Фермент	КФ	Биохимические функции
Амилаза	3.2.1.1	Гликозидаза, гидролиз связей в гликогене, крахмале.
Липаза (триглицеридлипаза)	3.1.1.3	Эстераза, гидролиз сложноэфирных связей в триглицеридах.
Протеазы	3. 4.	Пептидазы, гидролиз пептидных связей в белках, пептидах.
Минеральный обмен, соединительная ткань, антабактериальные функции гидролазы		
Щелочная фосфатаза	3.1.3.1	Гидролиз сложноэфирных фосфатных связей в органических соединениях, белках, способствует усвоению солей фосфатов, содержит в активном центре ионы магния, цинка.
Лизоцим	3.2.1.17	Антибактериальное действие, гидролиз компонентов клеточной стенки бактерии.
Оксидоредуктазы, участники и регуляторы СРО		
Гистаминаза	1.4.3.6	Реакции дезаминирования, выделение аммиака, пероксида водорода, амин превращается в альдегид.
Глутатионпероксидаза	1.11.1.9	Антиоксидантная защита, удаление избытка пероксида водорода в реакции с трипептидом глутатионом, содержит селен.
Каталаза	1.11.1.6	Разложение перекиси водорода, окисление субстратов.
Ксантиноксидаза	1.2.3.2.1	Метаболизм гипоксантина в ксантин, ксантина в мочевую кислоту, содержит молибден, в биохимической реакции продуцирует пероксид водорода H ₂ O ₂ .

Пероксидаза	1.11.1.7	Кроме молока содержится в лейкоцитах, окисляет различные вещества с участием пероксида водорода, содержит гем.
Сульфгидрилоксидаза (тиолоксидаза)	1.8.3.2	окисление тиольных (меркапто)групп в белках, глутатионе.
Белки острой фазы воспаления		
а1 - Антитрипсин		Антипротеолитическая активность
Лактоферрин		Антибактериальная защита, антиоксидант.

Все обсуждаемые ферменты также присутствуют в крови, достаточно хорошо изучены. Большинство из них в организме человека синтезируется в печени и различных органах. Есть основания предполагать, что ферменты грудного молока аналогичны ферментам крови или представлены изоферментами. Напомним, что изоферменты — это множественные формы одного фермента, которые обладают одинаковой специфичностью (один тип реакции), но отличаются физико-химическими свойствами как следствие различного аминокислотного состава (величины оптимальных интервалов рН, температуры, скорость реакции).

Амилаза. В истории биохимии амилаза — первый обнаруженный фермент, открыт в слюне в 1814 году академиком Петербургской Академии Наук К.Г.С.Кирхгофом. Амилаза (гр. — *amylon*-крахмал, приставка «амил» в начале слова указывает на отношение к крахмалу, англ. *Amylase*) — семейство изоферментов, гидролизуют крахмал до олигосахаридов. Гидролизует α -1,4-гликозидную связь в любых видах крахмала. Является кальций-зависимым ферментом, активируется ионом хлорида.



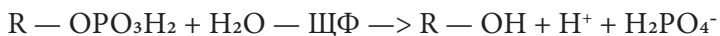
К этому типу относятся амилаза слюнных желез и амилаза поджелудочной железы. Амилаза всасывается в кровь из ж.к.т., выделяется в составе мочи, присутствует в кале, обнаружена в печени, легких, почках, в слезах, поте и амниотической жидкости. У здоровых людей в крови приблизительно 40% общей сывроточной амилазы представлено панкреатическим типом, а 60% — амилазой слюнных желез. Активность амилазы слюны определяется у плода уже с 20-недельного срока беременности, при рождении присутствует в очень низкой концентрации и дости-

гает уровня взрослых к концу первого года жизни. При кормлении углеводной пищей выделение увеличивается. Изоферменты состоят из одной полипептидной цепи с молекулярной массой 62000 (А) и 56000 (В). Человек может обладать 2-15 копиями гена АМУ1, который кодирует работу фермента, количество копий гена АМУ1 непосредственно связано активностью амилазы.

Липазы (глава 9).

Протеазы (глава 8).

Щелочная фосфатаза (КФ 3.1.3.1, ЩФ, англ. Alkaline phosphatase, ALP, ALK) — фосфогидролаза моноэфиров орто-фосфорной кислоты. Неспецифический фермент, гидролизует фосфатную сложноэфирную связь и удаляет фосфат (осуществляет дефосфорилирование) от разнообразных веществ: фосфорилированных белков, углеводов, активных форм витаминов, нуклеотидов. Одновременно проявляет фосфотрансферазную и протеинфосфатазную активности. Содержит в активном центре ион Zn^{+2} , аллостерически активируется ионом Mg^{+2} .



К естественным субстратам ЩФ относятся пирофосфат, β -глицерофосфат, фосфоэтаноламин, пиридоксаль-5'-фосфат (фосфопиридоксаль, витамин В6). В организме человека у ЩФ существует 3 типа: костно-почечно-печеночный, плацентарный и кишечный. Наиболее высокий уровень содержания ЩФ обнаружен в плаценте и молочной железе во время лактации, также в костной ткани, слизистой оболочке кишечника; в грудном молоке концентрируется на оболочках жировых шариков. У ребенка ЩФ активнее в 2,5-3 раза, взрослая норма устанавливается к периоду полового созревания. Биохимические и физиологические функции ЩФ в организме проявляются в направлениях:

- образование волокнистых фибрилл белков коллагена 1 типа;
- минерализация костной ткани;
- растворение кристаллов пирофосфата кальция;
- транспорт фосфата кальция;
- адсорбция фосфата в кишечнике.

При недостатке ионов магния снижается синтез ГАГ, при недостатке и избытке марганца развивается рахит (в случае избытка остеотропные ионы магния замещают ионы кальция в гидроксиапатите).

Ферменты с антибактериальной активностью

Лизоцим (КФ3.2.1.7), класс гидролазы, гидролизует гликозидные связи. Название лизоцим происходит от греч. *lýsis* — растворение, распад и *zýme* — закваска, другое название мурамидаза. Относится к белкам антибактериальной защиты. Открыл в 1909 г. П.Л.Лашенко (Россия, Томский университет), но исследования не продолжил; изучен в 1922 А. Флемингом в составе носовой слизи. Обнаружен во многих тканях и жидкостях человеческого организма (слюна, слезы, моча, хрящи, селезенка, легкие, почки, грудное молоко). Субстратами лизоцима являются полисахариды клеточной стенки бактерий. Разрушает гликозидную связь между первым атомом углерода N-ацетилмурамовой кислоты и четвертым атомом углерода N-ацетилглюкозамина в полисахаридах, что приводит к гибели микроорганизмов (рис. 17.1). Особенно много полисахаридов этого состава в клеточных стенках грам-положительных бактерий — до 50-80%.

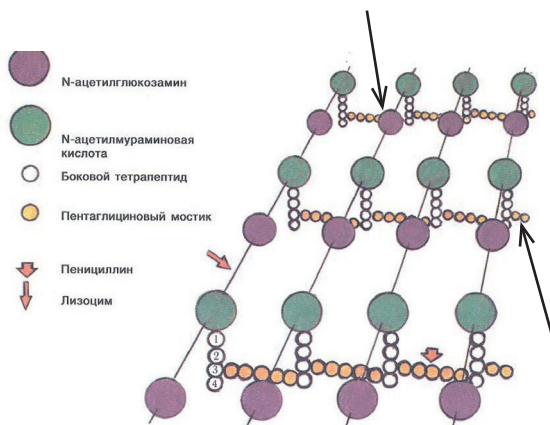


Рис. 17.1. Полисахарид бактерии (стрелки указывают на возможные места действия лизоцима) (https://yandex.ru/images/search?img_url)

В организме играет роль неспецифического антибактериального барьера, особенно в местах контакта с внешней средой (для грудного молока это полость рта ребенка, ж.к.т.). Рассматривается как один из основных компонентов неспецифической защиты организма, связанной с функцией моноцитарно-макрофагаль-

ной системы, филогенетически более старой, чем лимфоцитарно-плазмочитарная система, ответственная за специфический иммунитет. Стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов, участвует в регенерации биологических тканей. Содержание лизоцима в грудном молоке (от общего содержания белка) невысокое по сравнению с другими биологическими объектами: в слезе — 7%, в слюне — 0,2%, в молоке — 0,04%. Концентрация лизоцима в женском грудном молоке равна около 400 мг/л и это в 300 раз больше, чем в коровьем. В течение лактации содержание лизоцима в грудном молоке не снижается, а через полгода после рождения ребенка даже начинает возрастать. Лизоцим чувствителен к действию кислот, оснований и УФ-лучей.

Лактоферрин (ЛФ). Белок класса трансферринов с широкой полифункциональной активностью. Обнаружен в молоке человека и многих млекопитающих, в легких, бронхах, тонкой кишке, селезенке, в секреторных гранулах лейкоцитов. Ген лактоферрина расположен на третьей хромосоме, в локусе 3q21-q23. Белок с молекулярной массой 76-80 кДа, содержит одну полипептидную цепь из 673 аминокислот, образующую 2 гомологичных домена. Каждая доля содержит по одному железосвязывающему центру. ЛФ и трансферрин (ТФ) крови человека — близкие гомологи (59% идентичных остатков), но значительно отличаются по физико-химическим свойствам. Различают железоненасыщенную (апо-ЛФ) и железонасыщенную (Fe-ЛФ) формы. Связывание каждого иона железа приводит также к одновременной фиксации иона гидрокарбоната для компенсации положительного заряда иона железа (+3). Сродство ЛФ к ионам железа выше в 300 раз по сравнению с ТФ даже при низких значениях $\text{pH}=3$. Кроме железа, ЛФ может содержать значительное количество непрочно связанных ионов цинка или меди (до 2 ионов металла на 1 молекулу ЛФ). При определенных условиях апоЛФ может присоединять ионы Cu^{2+} и ионы некоторых других металлов: Zn^{2+} , Cr^{3+} , Co^{3+} , Mn^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , которые связываются теми же аминокислотами, которые обычно координируют ион Fe^{3+} . Местом синтеза ЛФ молока, слез и других экскретов являются железистые клетки соответствующих эпителиальных тканей, а ЛФ сыворотки — нейтрофилы.



Рис. 17.2. Направления действия лактоферрина

Содержание в молозиве более высокое (0,67 г, %) по сравнению со зрелым молоком (0,26 г, %), околоплодных водах рожениц содержится ($4,25 \pm 0,50$) мкг/мл. Биохимические функции лактоферрина проявляются во многих направлениях (рис. 17.2). Поверхностные рецепторы к ЛФ обнаружены на эпителиальных клетках слизистых оболочек, нейтрофилах, моноцитах и других типах клеток. Некоторые биологические функции ЛФ может проявлять только в комплексе с другими белками, например, с иммуноглобулинами. Железозависимые функции: участвует в регуляции всасывания и транспорте ионов железа, цинка и меди. Железонесвязывающие изоформы ЛФ способны гидролизовать РНК. Активность ЛФ изменяется в ряду мРНК > рРНК > тРНК.

Антимикробные свойства показаны в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных бактерий. Многие микробы экспрессируют на своей поверхности рецепторы для ЛФ. ЛФ связывается с липополисахаридами (ЛПС) бактериальных стенок, входящий в состав ЛФ ион железа инициирует перекисное окисление липидных компонентов мембран. Это приводит к изменению мембранной проницаемости и последующему лизису клеток. Одновременно апо-ЛФ связывает железо из окружающей среды, лишает бактериальную микрофлору необходимого элемента, который входит в состав каталазы, цитохромов, и этим снижает устойчивость микроорганизмов к токсическому действию активных форм кислорода. Сделано предположение, что бактериальная ДНК с определенной последовательностью нуклеотидов является универсальным рецептором ЛФ. Удержание железа ЛФ и ТФ во внутренней среде организма является одним из ведущих механизмов защиты от инфекций и опухолевого роста.

Антивирусная активность. Связывает некоторые антигены вирусной природы. Основной механизм заключается в связывании ЛФ с глюкозаминогликанами мембран эукариотических клеток, которое препятствует проникновению вирусных частиц. Действие показано в отношении вируса простого герпеса, цитомегаловирусов и ВИЧ.

Фосфатазная активность. ЛФ может гидролизовать фосфатную связь в составе рибо- и дезоксирибонуклеозид-моно-, ди- и трифосфатов, проявляет АТР-азную активность. АТР-гидролизующая активность является железнезависимым свойством белка.

Клеточная пролиферация. ЛФ способен проникать в ядра клеток, связываться со специфическими последовательностями ДНК и активировать процессы транскрипции, регуляции процессов клеточной пролиферации и дифференцировки. Регулирует гранулопоэз, ингибирует миелопоэз по типу обратной связи путем подавления продукции колониестимулирующего фактора моноцитов и макрофагов. В составе проглатываемой слюны попадает в желудочно-кишечный тракт. Стимулирует синтез ДНК в базальных клетках крипт тощей и подвздошной кишок, контролирует продукцию цитокинов. Оказывает влияние на активность природных киллеров и некоторых других клеток, обладающих цитотоксическим эффектом.



Рис. 17.3. Изменение концентрации иммунных составляющих в грудном молоке (<http://www.kormim-grudju.com.ua/wp-content/uploads/2015/06/immunnye-komponenty-grudnogo-moloka.jpg>)

При раннем прикладывании к груди ребенок получает порции молока с большим содержанием секреторных иммуноглобулинов класса А, лизоцима, лактоферрина, лактопероксидазы. На рисунке 17.3 представлено изменение содержания лизоцима, лактоферрина, секреторного sIgA в грудном молоке в процессе лактации.

ЛФ рассматривают как белок острой фазы. Во время воспаления количество высвобождающегося ЛФ в крови возрастает в десятки раз. Обнаружено близкое к достоверному повышение лактоферрина у детей с синдромом раздраженного кишечника.

Уровень лактоферрина в грудном молоке индивидуален у каждой матери. Чем выше его концентрация в молоке, тем реже и легче болеет ребенок, тем интенсивнее проходит формирование собственной иммунной системы ребенка. Чем старше ребенок, тем выше уровень содержания лактоферрина и прочих защитных белков в молоке. В табл. 17.1 представлены данные о молекулярной массе и содержании обсуждаемых ферментов в грудном молоке.

Таблица 17.1
Содержание ферментов антибактериальной защиты в грудном молоке

Фермент	Молекулярная масса, КДа	концентрация мг/%
лактоферрин	78	100-700
лактопероксидаза	80-90	Следы
лизоцим	14	5-25

В нашем обзоре мы рассмотрели только основные защитные факторы грудного молока, но необходимы и незаменимы для развития ребенка десятки других составляющих, таких как эпидермальный фактор роста, фактор роста нервов, человеческие факторы роста I, II и III, инсулиноподобный фактор роста, эритропоэтин, тироксин и тиреотропин-рилизинг гормон, холецистокинин, бета-эндорфины, простагландины, пролактин, лептин.

Оксидоредуктазы

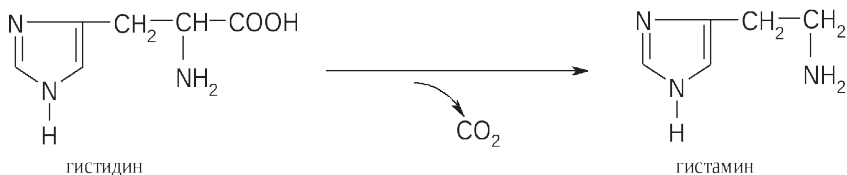
(регуляторы СРО, антиоксидантная защита)

Гистаминаза — оксидоредуктаза (КФ 1.4.3.6), аминоксидаза, пиридоксальфосфатпротеин, содержит ион меди. Окисляет

первичные и вторичные амины, в том числе гистамин, образует альдегид, аммиак и пероксид водорода.



Гистаминаза в грудном молоке несет важную биохимическую функцию. В заметных количествах гистаминаза содержится в слизистой кишечника, в печени, нейтрофилах. Вначале определим биологическое значение гистамина (табл.17.2). Гистамин образуется из аминокислоты гистидин в результате декарбоксилирования. Фермент гистидиндекарбоксилаза (КФ 4.1.1.2.2) содержится в тучных клетках, базофилах.



Тучных клеток и тканевых базофилов много в стенке органов желудочно-кишечного тракта, молочной железе. Экзогенный гистамин образуется из белков пищи при декарбоксилировании гистидина в просвете кишечника. При воспалении тучные клетки тканей являются главным источником гистамина, обладающего регуляторной ролью в нейротрансмиссии, секреции соляной кислоты желудка и иммунном ответе. Действие гистамина на клетки-мишени реализуется через специальные рецепторы. Различают гистаминовые рецепторы H1, H2 (табл. 17.2) и H3, который содержат ц.н.с., периферические нервы сердца, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндотелий, энтерохромаффинные клетки. В желудке человека гистамин увеличивает интенсивность ацидогенеза, что сопровождается созданием кислой среды в полости желудка. Ацидогенез осуществляется посредством фермента карбоангидразы (в активном центре цинк), катализирующей как синтез угольной кислоты, так и ее диссоциацию.



Таблица 17.2

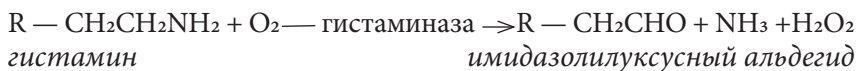
Эффекты гистамина

H1 рецепторы	H2 рецепторы
Большинство гладких мышечных волокон, эндотелиальные клетки, мозговое вещество надпочечника, сердце, центральная нервная система.	Париетальные клетки желёз желудка, гладкие мышечные волокна сосудов, Т-клетки-супрессоры, нейтрофилы, центральная нервная система, сердце.
Эффекты	
сокращение гладких мышц (в том числе бронхиол и ж.к.т),	сокращение мышц пищевода
увеличение сосудистой проницаемости	увеличение секреции слизи эпителием воздухоносных путей
стимуляция образования простагландинов	секреция соляной кислоты в желудке
увеличение содержания цГМФ в клетках-мишенях	увеличение содержания цАМФ в клетках-мишенях
кожный зуд	
Совместное действие H1 и H2 –рецепторов	
гипотензия, тахикардия, головная боль, покраснение кожи	

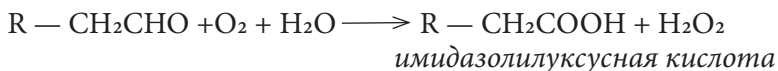
Действие гистамина можно представить схемой:

Гистамин $\longrightarrow$ H2-рецептор париетальных клеток желудка $\longrightarrow$ увеличение количества цАМФ $\longrightarrow$ активация протеинкиназы А $\longrightarrow$ активация карбоангидразы и запуск H^+/K^+ -АТФазы (протонная помпа) $\longrightarrow$ осуществляется транспорт ионов водорода против градиента концентрации в просвет желудка.

Фермент гистаминаза грудного молока выступает регулятором уровня гистамина в желудке ребенка, предотвращая не только избыточное выделение соляной кислоты, но и накопление в кишечнике гистамина и всасывание его в кровь. Метаболизм гистамина включает несколько стадий.



При дальнейшем окислении альдегида образуется имидазолилуксусная кислота (ряд авторов считает, что действует фермент альдегидоксидаза).



Имидазолуксусная кислота обладает биологической активностью: ингибирует высвобождение гистаминазы из лейкоцитов, модулирует индуцируемую комплементом функцию лейкоцитов, выступает как хемоаттрактант в отношении лейкоцитов. Обращаем внимание, что превращение гистамина в конечное вещество имидазолилуксусную кислоту сопровождается выделением пероксида водорода и аммиака. При обсуждении биологической роли аммиака обычно указывают только на его токсичность и необходимость связывания, и последующего превращения в аммиак. Тем не менее, аммиак, обладающий слабыми основными свойствами, способствует нейтрализации кислот и может участвовать в реакции восстановительного аминирования α — кетоглутаровой кислоты для получения глутаминовой кислоты в случае ее дефицита.

Пероксид водорода является субстратом для каталазы, глутатионпероксидазы и лактопероксидазы, которые содержатся в составе грудного молока и осуществляют антиоксидантную и антибактериальную защиту.

Антиоксидантная защита и ферменты антиоксидантной защиты

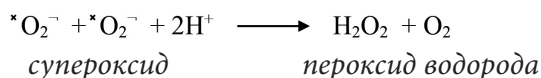
В клетках организма человека представлен комплекс ферментов АОЗ, действующих последовательно, совместно. Чрезвычайно важно, чтобы их активность соответствовала скорости образования активных форм кислорода (АФК), которую можно представить определенной последовательностью (рис. 17.4). Образование супероксида связано с присоединением одного электрона к молекуле молекулярного кислорода. Эта активная форма кислорода является одновременно анионом и радикалом (O_2^-), сочетая в себе двойные функции, проявляет окислительные и восстановительные свойства, в физиологических условиях преобладают окислительные и свободно — радикальные. Супероксидный радикал вызывает повреждения липидов, белков, нуклеиновых кислот.

Единую АОЗ во всех тканях и биологических жидкостях человека и животных представляют ферменты супероксиддисмутазы (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза (ГПО), глутатионредуктаза и пептид глутатион. Все они исследованы в составе животного молока, частично — в грудном молоке.

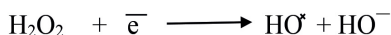


Рис. 17.4. Субстраты СРО и ферменты АОЗ

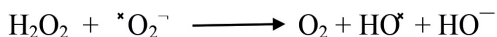
Супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.15.1.1) переводит два ион-радикала супероксида в молекулы кислорода и пероксида водорода, снижая развитие свободно-радикальных неферментативных процессов.



Пероксид водорода также может быть окислителем и восстановителем, вновь в физиологических условиях преобладают его окислительные свойства. Пероксид водорода в случае присоединения еще одного электрона является источником гидроксид-радикала ($\text{HO}^\bullet$) и гидроксид — аниона (HO^-).



Другой путь образования гидроксид — радикала — это реакция между супероксидом и пероксидом водорода.



Среди АФК радикал гидроксида $\text{HO}^\bullet$ считается самым реакционноспособным, именно он является причиной большинства повреждений, вызванных АФК. Цитотоксическое действие кислородных радикалов примерно на 50% обусловлено ($\text{HO}^\bullet$) — радикалами. Объектами повреждения являются, в основном, компоненты мембран и нуклеиновые кислоты. Пероксид водорода и радикал гидроксида обладают высокой проникающей способностью, т.к. не имеют заряда. В связи с этим для поддержания безопасного для клеток уровня пероксида водорода существует

несколько ферментных систем: каталаза и пероксидазы. Пероксидазы используют пероксид водорода как субстрат, они отличаются активностью и специфичностью: в тканях, биологических жидкостях — глутатионпероксидаза, в лейкоцитах — миелопероксидаза, в грудном молоке — лактопероксидаза, в щитовидной железе — тиреопероксидаза.

Каталаза ($\text{H}_2\text{O}_2 : \text{H}_2\text{O}_2$ — оксидоредуктаза, КФ 1.11.1.6), (от греч. *Katalyo* — разрушаю) — гемсодержащий белок, использует в качестве субстрата пероксид водорода. Каталазной активностью обладает грудное молоко и все биологические жидкости организма. Оптимальная величина рН находится в интервале значений 6,0-8,0. Биологическая роль каталазы проявляется в двух направлениях (схема 18.4). Путь А. Снижение концентрации пероксида водорода, образование воды и кислорода обеспечивают эффективную защиту клеточных структур от разрушения под действием пероксида водорода, особенно это касается АОЗ в процессах ПОЛ. Одновременно образование кислорода в каталазной реакции может способствовать увеличению его местной концентрации, активации аэробных путей обмена, гибели анаэробных микроорганизмов в ж.к.т. ребенка.

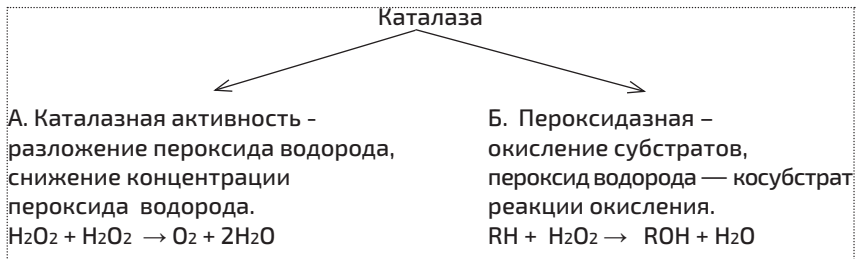


Схема 17.4. Направления биохимических реакций с участием каталазы

Путь Б. Субстратами в пероксидазной реакции могут быть многие доноры водорода, в том числе в составе грудного молока этанол, ксенобиотики, лекарственные препараты.

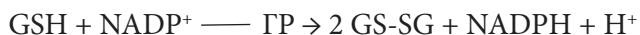
Оба направления действия каталазы грудного молока чрезвычайно важны для защиты ж.к.т. ребенка. Считают, что каталаза в грудное молоко попадает из крови кормящей мамы. Вполне вероятно, что вторым заметным источником каталазы является слюна грудничка, фермент выделяется околоушной железой в

состав слюны. Проведено исследование каталазной активности в грудном молоке женщин со сроком лактации более девяти месяцев — это период, когда женщины, в основном, прекращают грудное вскармливание и переводят ребенка на кормление молоком животного происхождения. Обнаружено, что активность каталазы в женском молоке существенно выше, чем в коровьем ($p < 0,01$), что доказывает сохранение антиоксидантных свойств женского грудного молока в условиях длительной лактации.

Глутатионпероксидаза (ГПО, КФ 1.11.1.9). Известно несколько изоформ, ГПО-2 и ГПО-3 могут секретироваться и функционировать внеклеточно. Суть биохимической реакции заключается в ферментативном восстановлении пероксида водорода с образованием воды и одновременном окислении трипептида глутатиона (GSH), который является коферментом ГПО.

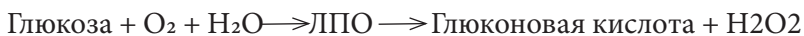


В тканях партнером для полного обеспечения функции ГПО является НАДФН-зависимая глутатионредуктаза (ГР), которая восстанавливает окисленный глутатион (GS-SG). Источником НАДФН + H^+ является окисление глюкозы в пентозофосфатном цикле.

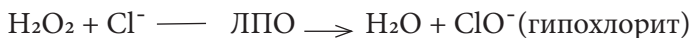
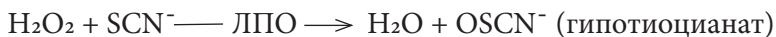


Глутатион содержит три аминокислоты: гамма-глутамат — цистеин — глицин (указана последовательность соединения). Особенностью действия ГП является необходимость присутствия аминокислоты селеноцистеина в составе глутатиона. Поэтому обеспеченности селеном организма ребенка придается особое значение.

Лактопероксидаза (ЛПО) содержится в секретах многих желез: молочных, слюнных, слезных. Новорожденный сначала получает основную антибактериальную защиту с участием ЛПО из материнского молока, а потом из своей слюны. Образование лактопероксидазы в слюнных железах происходит после рождения на 5-7 день. Концентрация ЛПО очень высока в молозиве, но в течение 1-2 недель снижается и остается на уровне, который соответствует молоку. Такая же динамика характерна для ЛФ (рис. 17.3). ЛПО может действовать как оксидаза, продуцировать пероксид водорода, например, при окислении глюкозы и использовать его далее как субстрат.



Далее ЛПО использует пероксид водорода в дальнейшей пероксидазной реакции. Вторым субстратом являются ионы галогенида или тиоцианата, который образуется в полости рта (возможно, и в молочной железе).



Лактопероксидазная система, включающая пероксид водорода, ионы тиоцианата, ингибирует рост грамположительных бактерий и уничтожает грамотрицательные бактерии. Гипотиоцианат ингибирует вирус простого герпеса и вирус иммунодефицита человека. Ион гипотиоцианата не оказывает разрушающего действия на клетки организма человека, так как все млекопитающие имеют эффективные ферментные системы, которые быстро этот ион инактивируют. Ион гипохлорита является сильным окислителем в водной среде и также оказывает бактерицидное действие. Вырабатывается также миелопероксидазой нейтрофилов в процессе фагоцитоза.

Тиолоксидаза (Тиол: кислород оксидоредуктаза, сульфгидрилоксидаза, КФ 1.8.3.2), является внеклеточным ферментом. Фермент не специфичен в отношении радикала, т. е. может окислять различные соединения, содержащие тиольные группы. Акцепторами электронов могут выступать НАД⁺, НАДФ⁺, цитохром, кислород, другие дисульфидные соединения.



Флавинзависимая сульфгидрилоксидаза куриного белка восстанавливает кислород в пероксид водорода и окисляет тиолы в дисульфиды, например, глутатион.



В составе белков грудного молока фермент, очевидно, регулирует количество свободных тиольных групп и дисульфидных «мостиков». Соотношение групп может изменяться под влиянием восстановительной микрофлоры кишечника. Функции фермента в отношении грудного молока пока недостаточно изучены.

NB! Пероксид обладает антибактериальной активностью

Альфа-1-антитрипсин (α -АТ) синтезируется в печени. секретируется в кровяное русло, по химическому составу гликопротеин, белок острой фазы воспаления. Ему принадлежит 90-92% антипротеазной активности плазмы крови. Проявляет широкий спектр действия: подавляет активность ферментов эластазы, коллагеназы, трипсина, химотрипсина, плазмина, тромбина, калликреина. Многие безвредные бактерии продуцируют протеолитические ферменты коллагеназы, эластазы, способные разрушать окруженные гиалуроновой кислотой белковые фибриллы в тканях. Эти ферменты способны полностью разрушить межклеточное вещество соединительной ткани и обеспечить доступ патогену к тканям и органам, лежащим под кожей или под базальными мембранами слизистых оболочек. Важной функцией следует считать защиту легких от эластазы нейтрофилов. Гомозиготный наследственный дефицит α -АТ может стать этиологией печеночной патологии в детском возрасте. Синтез α -АТ регулируется двумя копиями гена протеазного ингибитора серпина-1. Это кодоминантный ген, каждая копия гена серпина-1 отвечает за образование половины гена α -1-антитрипсина. При изменениях или мутациях одной или обеих копий гена снижается количество α -АТ или возникает его дисфункциональный вариант. Если в результате мутации продукция α -АТ падает более чем на 30% ниже нормы, то наступает расстройство, называемое дефицитом α -АТ. При этом повышается риск возникновения эмфиземы, а также болезней легких в начале полового созревания. Клинически выраженные врожденные формы дефицита α -АТ часто комбинируются с базальной формой ювенильной эмфиземы легких и (или) муковисцидозом.

Глава 18.

ВЛИЯНИЕ ЛАКТАЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЖЕНЩИНЫ

Лактация приводит к значительной нагрузке на метаболические процессы в организме женщины. Сопровождается изменением эндокринного контроля метаболизма, в результате которого в молочной железе обеспечивается быстрый синтез углеводов, липидов, белков, поставка кальция, фосфата. В организме женщины повышается секреция пролактина, инсулина, ПТГ, тиреоидных, минерало- и глюкокортикоидов. Лактация супрессирует функцию яичников путем ингибирования секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующих гормонов. Сосательный стимул и гиперпролактинемия действуют подавляюще на высвобождение гонадотропного гормона, индуцируя гипогонадотропное состояние. Тридцать лет назад Дж. Теппермен (1989) высказал мнение, что «механизм влияния лактации на спонтанное потребление пищи неизвестен». Сегодня можно говорить о влиянии грелина, лептина, ИФР-1, возникшей инсулинорезистентности, уровень которых изменился при беременности и продолжает сохраняться измененным в процессе лактации. Установлено, что лактация может оказывать влияние на состояние многих органов и систем организма кормящей женщины, и это влияние имеет отдаленные эффекты. Остановимся в обсуждении на некоторых направлениях метаболизма и состояния органов (проблема также изложена З.Городенчук с соавт.)

Обмен углеводов. Лактация сопровождается уменьшением уровня глюкозы в крови, снижаются соотношение инсулин / глюкоза, резистентность к инсулину. У женщин с недавним гестационным диабетом лактация способствует нормализации углеводного обмена в послеродовом периоде.

Обмен липидов, индекс массы тела (ИМТ). Во время беременности в крови женщины повышаются уровни триглицеридов и холестерина. Эти изменения необходимы для внутриутробного развития ребенка, но являются атерогенными для матери, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Во время лактации наблюдаются противоположные изменения: повышаются уровни ЛПВП, снижаются уровни ТГ, холестерина,

ЛПОНП и ЛПНП. Выраженность и длительность данных изменений зависят от интенсивности и продолжительности лактации. У кормящих женщин масса тела после родов уменьшается быстрее, чем у матерей, не начинавших лактацию, и восстанавливается до той, которая была до беременности, примерно через 6 месяцев после рождения ребенка. Масса тела быстрее всего снижается при исключительно грудном вскармливании, в случае перехода на смешанное и искусственное вскармливание данный процесс существенно замедляется. Жировые запасы у кормящих женщин мобилизуются в основном с живота (в образовании висцерального жира участвуют эстрогены, уровень которых при лактации снижен), бедер и плечевого пояса, что предотвращает центральное перераспределение жировой ткани и снижает риск сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний.

Инфаркт миокарда. Данные большого исследования (Stuebel et al.) позволили выявить обратную связь между суммарной продолжительностью лактации и риском сердечно-сосудистых событий у женщин в пострепродуктивном возрасте.

Сахарный диабет 2 типа. При длительности лактации 6-11 месяцев риск диабета снижался на 38%, если кормление грудью продолжалось до 11–23 месяцев, то данный показатель достигал 44%.

Обмен железа. Лактационная аменорея на протяжении определенного времени после родов позволяет сохранить в организме женщины запасы железа, необходимые для его присутствия в молоке.

Щитовидная железа. Обычно после родов щитовидная железа возвращается к прежнему уровню функционирования. В отличие от предыдущих положительных итогов лактации, врачи отмечают повышение риска возникновения тиреоидита. Возможны варианты течения, за которыми должно последовать восстановление функций железы:

- 1) гипотиреоз — самый распространенный вид;
- 2) гипертиреоз (кратковременно), а затем гипотиреоз.

Восстановление прежнего уровня иммунной системы после периода беременности может сопровождаться увеличением агрессии аутоиммунных процессов. Объектами атак могут быть соединительные ткани, почки, щитовидная железа. В группу риска развития послеродового тиреоидина попадают женщины,

которые являются носительницами антител к тиреопероксидазе, вероятность заболевания в этом случае достигает 50%, а после повторной беременности — 70%. Болезнь часто не замечают, потому что она протекает бессимптомно, или ее проявления не связывают с дисфункцией щитовидной железы. Клинические признаки тиреотоксикоза впервые обнаруживают себя через 2 — 3 месяца после рождения ребенка. Повышение экскреции йода с мочой как при тиреотоксической, так и при гипотиреоидной фазе, повышение уровня тиреоглобулина отражают деструктивную природу тиреоидита. Обсудим изменения при нарушении функции щитовидной железы, которые могут иметь отдаленные последствия для организма матери и новорожденного.

Гипертиреоз. В достаточно краткий период гипертиреоза в крови лактирующей женщины повышенный уровень глюкозы, снижен уровень холестерина, тиреоглобулина, но вследствие увеличенного липолиза повышен уровень СЖК, которые снижают толерантность к глюкозе в мышечной и жировой ткани, возможно повышение кетоновых тел. Тиреотоксикоз провоцирует фибрилляцию предсердий, последствием которой может быть острый ишемический инфаркт мозга. Распространенность тромбоэмболий у пациентов с мерцанием предсердий, развившимся вследствие тиреотоксикоза, может достигать 15%. Как кардинальное осложнение, встречается в 3 раза больше по сравнению с общей популяцией. При субклиническом и легком гипотиреозе отмечают увеличение риска тромбоза. Исследование действия Т3 на регуляцию генов в культуре клеток гепатомы (НерG2) выявило его стимулирующее влияние на выработку протромбина, ангиотензиногена, фибриногена, снижение синтеза плазминогена. В развитии гиперкоагуляции при тиреотоксикозе ключевую роль играют эндотелиальные клетки, участвуя в повышенной выработке а-ФНО, IL-5, IL-6, IL-8 и IL-12. Фибрилляция предсердий непосредственно ассоциирована с состоянием гиперкоагуляции, при ее возникновении на фоне тиреотоксикоза риск тромбоэмболий еще выше.

Гипотиреоз. При дефиците тиреоидных гормонов снижается интенсивность энергообмена и метаболических процессов на клеточном уровне с участием митохондрий, изменяются биохимические показатели крови. Снижение активности липопроте-

идлипазы переключает липидный обмен в сторону липогенеза: повышение уровня холестерина, триглицеридов (чаще гиперлипидемия IIa или IIb по Фридериксону). Нарушаются метаболические процессы в миокарде и почках, происходит снижение клубочковой фильтрации и повышение уровня креатинина; возникают гипонатриемия, гипоосмолярность. Повышается уровень пролактина и снижается секреция эстрадиола. Гипотиреоз сопровождается повышением рисков ожирения, нарушением АД, ИБС, миокардита, пиелонефрита, желчнокаменной болезни, возможно, бесплодия. Определение ТТГ рекомендуется в случаях, на которые должен обратить внимание врач на основании жалоб пациентки:

- гипогалактия;
- состояния послеродовой депрессии;
- наличие подозрительных симптомов, связанных с изменением уровня гормонов щитовидной железы:
 - *недостатка* — подавленное настроение, слабость, сонливость, отеки, запоры, выраженное выпадение волос, снижение памяти;
 - *избытка* — постоянное сердцебиение, слабость, одышка, чувство дрожи в теле, тревожность, плохой сон, выпадение волос.

Костная система. Обмен кальция. Еще одно серьезное изменение состояния обмена веществ может сопровождать лактацию, возникает заметное изменение в костной системе, обусловленное ускоренной потерей костной ткани, предопределяющей возникновение остеопороза.

Механизмы развития остеопороза. Лактация представляет период относительного дефицита эстрогенов, которые регулируют процессы ремоделирования костной ткани, смещая их в сторону остеогенеза и снижают риски остеолiza. Все последующие события дефицита эстрогенов и интенсификация остеолiza представлена на схемах 18.1 (Механизм развития резорбции костной ткани при лактации); 18.2 (Патохимические последствия дефицита эстрогенов); 18.3 (Дефицит эстрогенов и развитие процессов остеолiza).

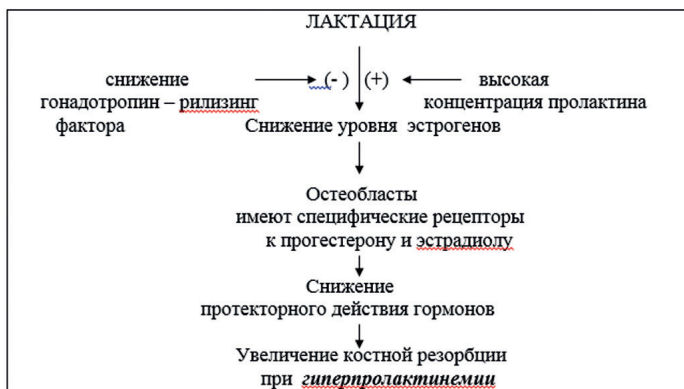


Схема 18.1. Механизм развития резорбции костной ткани при лактации

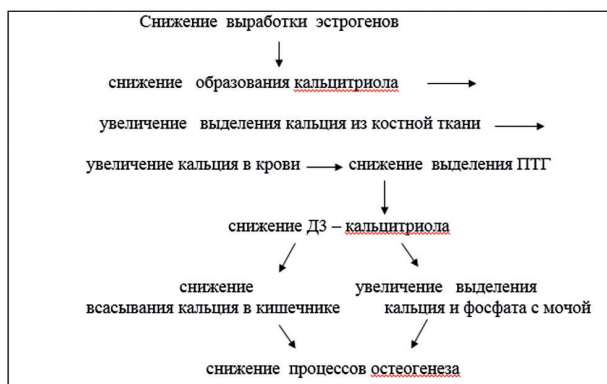


Схема 18.2. Патохимические последствия дефицита эстрогенов

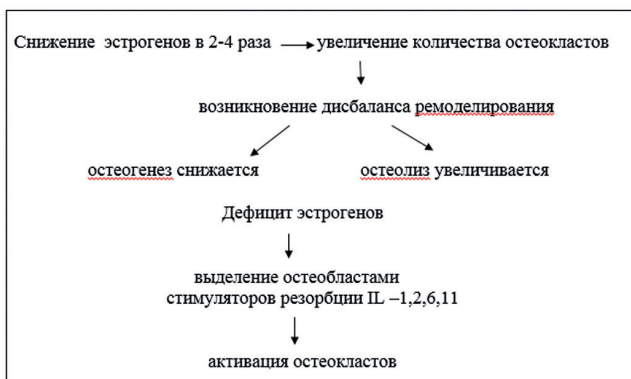


Схема 18.3. Дефицит эстрогенов и развитие процессов остеолиза с участием ПТГ и кальцитриола

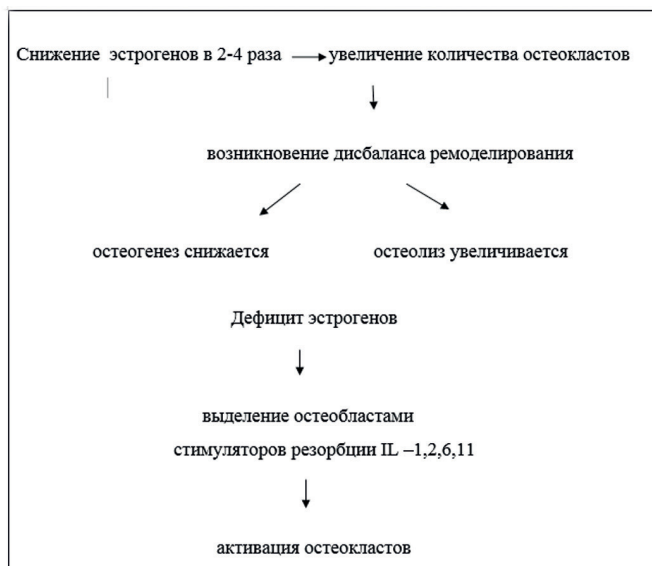


Схема 18.4. Влияние дефицита эстрогенов на клетки костной ткани

Длительность лактации и выраженность остеопенического синдрома связаны между собой!

Для определения рисков рекомендуется проводить биохимические исследования:

- определение параметров остеогенеза — *остеокальцина*, *костной щелочной фосфатазы* — отражает активность остеобластов.

- определение параметров остеолиза — *С-терминального телопептида коллагена 1 типа*, *тартратрезистентной кислой фосфатазы* — отражает активность остеокластов.

Заключение

Грудное вскармливание, несомненно, является необходимым для ребенка, оказывая только положительное воздействие на развитие всех систем его организма. В Материалах II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (г. Москва, 12-14 октября 2016 г.) отмечено, что ГВ более 6 мес. и исключительно ГВ более 4-х мес. играет протекторную роль в развитии пищевой аллергии, анемии, срыгиваний, запоров, острых респираторных инфекций. Оптимизация продолжительности грудного вскармливания приводит к уменьшению распространенности алиментарно-зависимых и респираторных заболеваний в первые два года жизни. Долгокормящиеся малыши показывают гораздо лучшие результаты в два года при тестах речевого развития, и в три года — при тестах правильного выполнения навыков.

Для оценки возможной связи между вскармливанием на первом году и дальнейшим развитием ребенка необходимо более продолжительное наблюдение (Джумагазиев А.А. и др.), поскольку возникает воздействие множества различных факторов на физиологическое и нервно-психическое развитие ребенка. В исследовании (Трухина С.И. и соавт.) проведен анализ успешности обучения детей в школе в зависимости от характера их вскармливания на первом году жизни, где показано заметное преимущество именно грудного вскармливания в течение первых 6 мес. жизни ребенка.

На первом плане продолжает стоять проблема формирования мышления врачей в направлении грудного вскармливания (Абольян Л.В и др.) Хотя большинство медицинских работников считают важной работу по охране и поддержке грудного вскармливания, около 70% респондентов (было опрошено 797 медицинских работников), выразили мнение, что необходимо усилить эту работу в их медицинских учреждениях.

На основе проведенных исследований пересмотрены обучающие материалы по базовой подготовке медицинского персонала и консультантов по грудному вскармливанию. За основу взят 40-часовой курс ВОЗ / ЮНИСЕФ. Обновлено разделы, касающиеся анатомии молочной железы и механизма сосания, грудное

вскармливание больных и недоношенных детей, сцеживание и хранение сцеженного грудного молока, банки донорского грудного молока, приемлемые причины использования заменителей грудного молока. Автор выражает надежду, что предложенное вниманию научное издание внесет свой посильный вклад в образовательный процесс и последующую профессиональную деятельность врачей-педиатров, создание в лечебных учреждениях «Больница, доброжелательная к ребенку», специализированных кабинетов грудного вскармливания, выводя эту проблему из сферы деятельности «консультантов» средств массовой информации.

*Благодарю за внимание!
Автор*

Приложение

Вопросы, которые могут возникнуть

Проверьте себя, выбрав наиболее верный ответ

Блок 1.

1. Какой тип обмена характерен для новорожденного в первые 2-3 дня жизни?

- а) положительный азотистый баланс;
- б) отрицательный азотистый баланс;
- в) гипергликемия;
- д) нулевой азотистый баланс.

2. Какой уровень реакции тканей на адреналин характерен для новорожденного?

- а) сниженный;
- б) повышенный;
- в) нет закономерности;
- г) полностью отсутствует;
- д) нормальный.

3. Расположите в последовательности этапы развития молочной железы с начала беременности.

Ключевые слова: 1 — лактогенез; 2 — галактопоз; 3 — маммогенез; 4 — автоматическое функционирование молочной железы.

- а) 1-2-3-4; б) 3-4-2-3; д) 2-3-4-1.
- в) 3-1-2-4; г) 2-1-3-4;

4. Какова роль кетоновых тел в энергетическом обмене плода?

- а) не используются;
- б) активно используются вместе с глюкозой;
- в) используются вместо глюкозы;
- г) нет роли, не проникают через плацентарный барьер.

5. Сколько выделяют этапов изменения состава грудного молока в процессе установления лактации?

- а) 2; б) 3; в) 4; г) 5; д) 6.

6. Сравните содержание фосфата в грудном и коровьем молоке?

- а) в грудном меньше; б) в грудном больше;
- в) одинаковое; г) нет закономерности.

7. Содержание какой кислоты в грудном молоке составляет примерно 39% — самое высокое среди остальных?

- а) стеариновой; б) олеиновой;
в) пальмитиновой; г) линолевой; д) масляной.

8. С каким нарушением связано наследственное заболевание галактоземия?

- а) нарушением гидролиза лактозы;
б) нарушением всасывания галактозы;
в) нарушением превращения глюкозы в галактозу;
г) нарушением превращения галактозы в глюкозу.

9. Выберите значение среднего содержания (г/100 мл) лактозы в грудном молоке:

- а) 3-4; б) 4 -6; в) 6 -8; г) 9 -10; д) выше 12.

10. Какие белки относятся к ферментам защиты грудного молока?

Ключевые слова: 1 — каталаза; 2 — щелочная фосфатаза; 3 — антитрипсин; 4 — АЛТ; 5 — лизоцим.

- а) 1, 2, 3, 4, 5; б) 1, 2, 4; д) 2, 4, 5.
в) 1, 3, 5; г) 3, 4, 5;

11. Определите биологическую принадлежность молока, если в нем соотношение белков казеин: альбумин = 4 : 1

- а) грудное молоко; б. коровье молоко;
в) грудное и коровье;
г) такого соотношения нет в природном молоке.

12. Какая доля белков молока поступает в грудную железу из крови?

- а) 100%; б) 80-85%; в) 65 -70%;
г) 50 -55%; д) 35 -40%.

13. В течение какого времени после родов обычно продуцируется молозиво?

- а) 2 дня; б) 5 дней; в) 7 дней;
г) меньше 1 дня; д) это внутренний секрет железы.

14. Какие отличия имеет химический состав «переднего» молока и «заднего» молока в процессе кормления?

- а) в переднем — липидов больше;

- б) отличия в составе не обнаружены;
- в) в переднем нет углеводов;
- г) в заднем больше липидов;
- д) в заднем нет липидов.

15. Какой вид молока (в равных объемах) обладает наибольшей энергетической ценностью?

- а) молозиво; б) зрелое; в) переходное;
- г) молозивное молоко; д) нет отличия.

16. Сравните содержание натрия и хлоридов в грудном молоке и плазмы крови:

- а) натрия и хлорида больше;
- б) натрия и хлорида меньше;
- в) натрия больше, хлорида меньше;
- г) натрия меньше, хлорида больше;
- д) закономерности нет.

Блок 2.

1. Выведение каких веществ с мочой продолжает увеличиваться в первые пять дней жизни новорожденного?

- а) глюкозы; б) остаточного азота;
- в) липидов; г) глюкозы и остаточного азота;
- д) остаточного азота, липидов.

2. Какие субстраты энергетического обмена обнаруживают в моче новорожденного в первые дни жизни?

- а) лактат; б) сукцинат; в) лактат и сукцинат;
- г) цитрат; д) лактат и цитрат.

3. Какие гормоны гипофиза участвуют в стимуляции лактации?

Ключевые слова: 1 — лактотропный; 2 — адренокортикотропный; 3 — тиреотропный; 4 — антидиуретический.

- а) 1, 2, 3, 4; б) 1, 2, 3; в) 2, 3, 4;
- г) 1, 2, 4; д) 1, 3, 4.

4. Какой эффект действия плацентарного лактогена на белковый обмен?

- а) усиливает синтез белков; б) снижает синтез белков;
- в) увеличивает протеолиз; г) не влияет на обмен белков.

5. Какие представители белков присутствуют только в лактирующей молочной железе?

- а) галактозилтрансфераза;
- б) а-лактальбумин;
- в) альбумин;
- г) галактозилтрансфераза, а-лактальбумин;
- д) лизоцим;
- е) а-лактальбумин, лизоцим.

6. Какие электролиты содержатся в коровьем молоке в значительно большем количестве по сравнению с грудным?

- а) калий, кальций, натрий;
- б) калий, кальций;
- в) кальций, натрий;
- г) кальций д. калий, натрий.

7. Какие имеются сведения о жирнокислотном составе грудного молока?

- а) непредельных кислот больше;
- б) предельных кислот больше;
- в) одинаковое содержание предельных и непредельных;
- г) нет закономерности в составе;
- д) нет насыщенных кислот.

8. Сколько содержится (в%) фосфолипидов в составе липидных капель молока? Примерно...%

- а) 8-8,5;
- б) 7-8;
- в) 6-7,5;
- г) 4, 5-5,5;
- д) около 2,0.

9. В какой клеточной структуре синтезируется лактоза?

- а) цитоплазма;
- б) ЭПР;
- в) митохондрия;
- г) аппарат Гольджи.

10. Какие белки относятся к ферментам защиты грудного молока?

Ключевые слова: 1 — каталаза; 2 — СОД; 3 — антитрипсин; 4 — лактопероксидаза; 5 — лизоцим.

- а) 1, 2, 4, 5;
- б) 1, 2, 3;
- в) 1, 2, 3, 4, 5;
- г) 3, 4, 5;
- д) 2, 4, 5.

11. Химический состав лактозы:

- а) глюкоза, фруктоза;
- б) галактоза, фруктоза;
- в) глюкоза, галактоза;
- г) две молекулы галактозы;
- д) галактоза, рибоза.

12. Какие белки содержатся в составе грудного молока?

- а) пищеварительные, защитные белки-ферменты, иммунных нет;
- б) пищеварительные ферменты;
- в) защитные белки-ферменты;
- г) пищеварительные ферменты, защитные белки-ферменты, иммунные.

13. Через какое время после начала кормления формируется зрелое молоко?

- а) после 4-5 дня; б) после 7 дней;
- в) через 2-3 недели; г) через 2-3 мес.

14. Наибольшее количество белка содержится в (дополните)

- а) зрелом молоке; б) молозиве; в) молозивном молоке;
- г) переходном молоке; д) содержание не меняется.

15. Содержание какого компонента молока изменяется в процессе лактации от 4 до 8 раз?

- а) углеводов; б) минеральных компонентов;
- в) липидов; г) воды; д) белков.

16. Сравните содержание кальция и магния в грудном молоке по сравнению с плазмой:

- а) кальция и магния больше;
- б) кальция и магния меньше;
- в) кальция больше, магния меньше;
- г) кальция меньше, магния больше;
- д) закономерности нет.

Блок 3.

1. Какой уровень глюкозы (ммоль/л) в крови, в среднем, у новорожденного в первый день жизни?

- а) 1,8; б) 2,3; в) 2,8; г) 3,8; д) 5,2.

2. Наличие какого субстрата в моче свидетельствует о наличии частичной активности аэробного обмена в тканях новорожденного?

- а) лактата; б) пирувата;
- в) лактата и сукцината; г) сукцината;
- д) лактата, пирувата.

3. На каком этапе развития молочной железы с начала беременности и в каком направлении наблюдается изменение уровня эстрогенов и прогестерона?

- а) лактогенез, повышение; б) лактогенез, снижение;
- в) маммогенез, снижение; г) маммогенез, повышение;
- д) галактогенез, снижение.

4. Укажите место первичного синтеза гормона окситоцина:

- а) гипофиз; б) гипоталамус;
- в) грудная железа; г) К-клетки щитовидной железы;
- д) поджелудочная железа.

5. Ион какого металла присутствует в активном центре лактозосинтетазы?

- а) железа; б) магния;
- в) меди; г) кальция; д) цинка.

6. Какой ненасыщенной кислоты в грудном молоке в 5 раз больше по сравнению с коровьим молоком?

- а) линолевой; б) олеиновой;
- в) пальмитолеиновой; г) арахидоновой.

7. Как изменяется содержание холестерина в грудном молоке в сравнении с другими видами молока «молозиво и зрелое»?

- а) не изменяется; б) увеличивается;
- в) снижается; г) нет закономерности в изменении;
- д) в молозиве нет холестерина.

8. Сколько содержится триглицеридов (в%) в составе липидных капель зрелого грудного молока? Примерно... (%)

- а) 45-48; б) 55-64; в) 65-68;
- г) 85-90; д) 95 -98.

9. Какие ферменты обеспечивают поступление фосфата из грудного молока в организм ребенка?

Ключевые слова: 1 — лактоферрин; 2 — щелочная фосфатаза; 3 — трипсин; 4 — амилаза; 5 — АЛТ.

- а) 1, 3; б) 2, 4; в) 2; г) 2, 5; д) 3.

10. Какие протеиназы присутствуют в грудном молоке?

- а) пепсин, амилаза; б) трипсин, амилаза; в) пепсин;
- г) пепсин, трипсин; д) пепсин, трипсин, амилаза.

11. Для грудного ребенка казеин является основным источником ионов... (дополнить)

- а) кальция, калия; б) кальция, фосфата; в) калия, натрия;
- г) калия, фосфата; д) натрия, фосфата.

12. В каком соотношении поступают белки крови в грудное молоко?

- а) глобулины, альбумины одинаково;
- б) только глобулины;
- в) только альбумины;
- г) глобулины больше, чем альбумины;
- д) альбумины больше, чем глобулины.

13. Какой секрет грудной железы продуцируется первым, когда наступает лактация?

- а) молозивное молоко; б) молозиво; в) переходное молоко.

14. Содержание какого компонента молока претерпевает наибольшие изменения в процессе лактации?

- а) углеводов; б) липидов; в) белков;
- г) воды; д) минеральных компонентов.

15. Какие компоненты молока связывают железо и обеспечивают им организм грудного ребенка?

- а) казеин; б) жировые фракции; в) лактоферрин;
- г) лактоферрин, жировые фракции; д) лактоферрин, казеин.

16. Сравните содержание натрия и калия в грудном молоке по сравнению с плазмой крови:

- а) натрия и калия больше;
- б) натрия и калия меньше;
- в) натрия больше, калия меньше;
- г) натрия меньше, калия больше;
- д) закономерности нет.

Блок 4.

1. Какой уровень чувствительности к инсулину характерен для новорожденного в первые дни жизни?

- а) пониженный; б) повышенный; в) нет закономерности;
- г) полностью отсутствует; д) нормальный.

2. Выведение каких веществ с мочой продолжает увеличиваться в первые пять дней жизни?

- а) глюкозы; б) остаточного азота; в) липидов;
г) глюкозы и остаточного азота;
д) остаточного азота, липидов.

3. Какими биохимическими свойствами обладает плацентарный лактоген?

- а) антагонист инсулина;
б) увеличивает утилизацию глюкозы тканями матери;
в) синергист инсулина;
г) снижает образование кетоновых тел.

4. Какой гормон вызывает сокращение миоэпителиальных клеток и способствует отделению молока?

- а) вазопрессин; б) соматотропин; в) тироксин;
г) окситоцин; д) кальцитонин.

5. Какое макроэргическое соединение принимает участие в синтезе лактозы?

- а) ГТФ; б) УТФ; в) АТФ; г) ЦТФ; д) креатинфосфат.

6. Какое соотношение между собой пальмитиновой и стеариновой кислот в грудном молоке?

- а) пальмитиновой больше; б) стеариновой больше;
в) одинаковое содержание; г) нет закономерности в составе;
д) пальмитиновой нет.

7. Как изменяется содержание фосфолипидов в грудном молоке в сравнении «молозиво — зрелое молоко»?

- а) увеличивается; б) снижается; в) не изменяется;
г) нет закономерности в изменении;
д) в молозиве нет фосфолипидов.

8. Какие два белка формируют фермент лактозосинтетазу?

- а) галактозилтрансфераза, казеин;
б) галактозилтрансфераза, щелочная фосфатаза;
в) α-лактальбумин, щелочная фосфатаза;
г) α-лактальбумин, галактозилтрансфераза;
д) α-лактальбумин, казеин.

9. Сравните содержание углеводов в грудном и коровьем молоке?

- а) в грудном больше; б) в коровьем больше;
в) одинаковое содержание;
г) нет определенной закономерности.

10. Какие белки относятся к ферментам защиты грудного молока?

Ключевые слова: 1 — каталаза; 2 — СОД; 3 — антитрипсин; 4 — лактопероксидаза; 5 — лизоцим.

- а) 1, 2, 3, 4, 5; б) 1, 2, 3; в) 1, 2, 4, 5;
г) 3, 4, 5; д) 2, 4, 5.

11. Определите биологическую принадлежность молока, если в нем соотношение белков казеин: альбумин = 2: 3

- а) не соответствует ни одному виду молока;
б) коровье молоко;
в) коровье и грудное;
г) грудное молоко.

12. Какая доля белков молока синтезируется в грудной железе?

- а) 100%; б) 80%; в) 60%; г) 40%; д) 10%.

13. Какой вид грудного молока называют «colostrum»?

- а) переходное молоко; б) зрелое молоко;
в) молозиво; г) общее название грудного молока.

14. Содержание какого органического компонента молока имеет тенденции к увеличению в процессе лактации?

- а) липидов; б) белков;
в) углеводов; г) белков и углеводов.

15. В каком соотношении субстраты обеспечивают энергетический обмен у грудного ребенка? Белки : жиры : углеводы ... (дополнить)

- а) 1 : 6: 6; б) 6 : 6 : 1; в) 6 : 1 : 6;
г) 1 : 3 : 4; д) 4 : 1 : 3.

16. Сравните содержание фосфата в грудном молоке по сравнению с плазмой крови:

- а) фосфата меньше; б) фосфата больше;
в) закономерности нет; г) фосфата в молоке нет.

Ответы

Блок 1	Блок 2	Блок 3	Блок 4
1 б	1 б	1 в	1 б
2 д	2 в	2 г	2 б
3 в	3 а	3 б	3 а
4 б	4 а	4 б	4 г
5 в	5 б	5 д	5 б
6 а	6 а	6 а	6 а
7 б	7 а	7 в	7 б
8 г	8 д	8 д	8 г
9 в	9 г	9 в	9 а
10 в	10 в	10 г	10 а
11 б	11 в	11 б	11 г
12 в	12 г	12 г	12 г
13 а	13 в	13 б	13 в
14 г	14 б	14 в	14 в
15 а	15 д	15 г	15 а
16 б	16 а	16 г	16 б

Список литературы

1. Анастасевич, Л. А. Железодефицитная анемия у детей грудного и младшего возраста [Текст] / Л. А. Анастасевич, А. В. Малкоч // Лечащий врач. – 2006. – № 7. – С. 66-70.
2. Байко, С. В. Дефицит витамина Д и особенности фосфорно-кальциевого обмена у здоровых детей / Байко С. В., Сукало А. В., Руденко Э. В. // Медицинские новости. – 2015. – № 11. – URL: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7266>.
3. Бауман В. К., Берзинь Н. И. Стимулирующее действие витамина А на обмен и всасывание цинка у цыплят. Прикладная биохимия и микробиология, 1976, т.12, № 2, с.151-155.
4. Белых, Н. А. Распространенность и причины железодефицитных состояний у детей грудного возраста // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – С.31-35. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-i-prichiny-zhelezodefitsitnyh-sostoyaniy-u-detey-grudnogo-vozrasta>.
5. Белых, Н. А. Профилактика железодефицитных состояний у детей грудного возраста Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 4. – С.25-31. – URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-zhelezodefitsitnyh-sostoyaniy-u-detey-grudnogo-vozrasta>.
6. Бирюкова, Е. В. Современный взгляд на роль селена в физиологии и патологии щитовидной железы // Эндокринология. Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 1 (8). – С34-41. – URL: http://umedp.ru/articles/sovremennyy_vzglyad_na_rol_selena_v_fiziologii_i_patologii_shchitovidnoy_zhelezy.html.
7. Богатова, О. В., Догарева Н. Г. Химия и физика молока : Учебное пособие. – Оренбург: ГОУ ОГУ. – 2004. – 137 с.
8. Бондаренко, Н. Ю. Молочная железа: теоретические и прикладные аспекты : учеб.-метод. пособие для студентов 1, 2, 5, 6 курсов всех медицинских вузов/ Н. Ю. Бондаренко, Т. Н. Захаренкова А. А. Призенцов. – Гомель : ГомГМУ, 2016. – 44 с.
9. Боровик, Т. Э. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Естественное вскармливание (часть 2) / Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Яцык Г.В. и др.// Практика педиатра. – 2008. – № 1. URL: <https://medi.ru/info/4403>.
10. Боровик, Т. Э. Оптимизация питания кормящих матерей

специализированными молочными продуктами / Т. Э. Боровик, В. А. Скворцова, Г. В. Яцык // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 5. – С. 111-117.

11. Буторова Л. И., Калинин А. В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры, // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. -2002 – № 6. –С. 21-26.

12. Варламова Е. Г Биосинтез и механизм встраивания селеноцистеина в синтезируемые белки / Е. Г. Варламова. М. В. Гольтязев, В. И.Новоселов и др. // Молекулярная биология. – 2013. – Т. 47. – № 4. – С. 558-567.

13. Васильева Л. П., Гурвич Д. Б. Количественное содержание белка, жира, солей кальция, магния и фосфора в женском молоке в первую неделю лактации // Вопр. охр. мат. и дет. – 1967. – Том 12. – № 6. – С 65.

14. Вахлова, И. В. Эффективность естественного всасывания и коррекция гипогалактии в условиях города Екатеринбурга : автореферат дисс. ... к.м.н. – Екатеринбург. – 1994. – 25 с.

15. Вахлова И. В. Железодефицитные состояния у детей первого года жизни и кормящих матерей / И. В. Вахлова, Н. Е. Санникова, Ю. В. Долматова // Современные проблемы профилактической педиатрии : материалы VIII Конгресса педиатров России 18-21 февраля, Москва. – 2003. – С 58.

16. Вахлова И. В. Некоторые показатели обмена железа у беременных и кормящих матерей / И. В. Вахлова, Н. Е. Санникова, А. А. Рудных и др. // Актуальные проблемы педиатрии : материалы IX Конгресса педиатров России, Москва, 10-12 февраля. – 2004. – С. 88.

17. Гармаева С. Б., Решетник Л. А. Коррекция йодного и селенового дефицита у детей грудного и раннего возраста // Микроэлементы в медицине. – № 13(3). – С. 7-13. – URL: http://journal.microelements.ru/trace_elements_in_medicine/2012_3/2012_7-13.pdf.

18. Гельфман М. И., Ковалевич О. В., Юстратов В. П. Коллоидная химия : 2-е изд., стер. – СПб. : Издательство «Лань», 2003. – 336 с.

19. Селен в медицине и экологии / Голубкина Н. А., Скальный А. В., Соколов Я. А. и др. – М., 2002. – 134 с.

20. Городенчук З. Лактация и ее продолжительность: отдаленные эффекты для здоровья женщины / З. Городенчук, О. Шлемкевич, Т. Лехновская. – URL: <http://msvitu.com/archive/2009/>

march/article-4-ru.php?print=1.

21. Григорьян Г. А. Роль гликогенсинтетазы киназы-3 в механизмах обучения и памяти // Журнал высшей нервной деятельности. – 2013. – Т. 63. – № 5. – С. 507-519.

22. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный / Кол л. авт. – М., 2006. – 124 с.

23. Заболевания крови. Полный справочник / А.А. Дроздов, М.В. Дроздова // Издательство: Эксмо. – 2008. – 608 с.

24. Захарова И. Н., Яблочкова С. В., Дмитриева Ю. А. Известные и неизвестные эффекты витамина D // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 2. – С. 21-25.

25. Зубкова Л. Л. Содержание селена в организме человека при различных патологиях // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – Вып. 12. – С. 101-104. – URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-selena-v-organizme-cheloveka-pri-razlichnyh-patologiyah>.

26. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика/ Научно-практическая программа. – М. : Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. – 2005. – 48 с. – URL: http://propionix.ru/d/672350/d/yoddefitsitnyye_zabolevaniya_u_detey_i_podrostkov_diagnostika_lecheniye_profilaktika_nauchno-prakticheskaya_programma_m_mezh.pdf.

27. Казюкова Т. В. Профилактика железодефицитных состояний у детей раннего возраста // Педиатрия. – 2011. – Т. 90. – № 4. – С.112-119.

28. Каминская, Л. А. Лабораторный мониторинг состава грудного молока для оценки развития ребенка / Л. А Каминская, И. Г.Данилова, И. Ф.Гетте и др. – 2006, – URL:<http://web.mom.life/ru/post/55d854c580398349438b4567-interesnyj-faktlaboratornyj-monitoring-sostava-grudnogo-moloka>.

29. Каримова Ш. Ф. Биохимия молока / Ш. Ф., Каримова, Н. М. Юлдашев, Г. О. Исмаилова и др. // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9-3. – С. 422-428. – URL: <http://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35604> (дата обращения: 24.06.2018).

30. Клиническое значение нарушений метаболизма цинка : Учебно-методическое пособие для студентов педиатрических факультетов, интернов, ординаторов и врачей педиатров. – URL:<http://www.studfiles.ru/preview/1147103/>

31. Ключкова Г. Н. Биохимический состав женского молока в зависимости от физиологического состояния организма : автореф. дисс. ... к.б.н. – Белгород, 2012. – 19 с.

32. Коденцова В. М., Гмошинская М. В. Насыщенность грудного молока витаминами и ее оптимизация // Врач. – 2015. – № 1. – С.68-73.

33. Колесникова Л. И. Содержание кортизола в пуповинной крови при различной адаптации новорожденных/ Л. И. Колесникова, А. С. Попова, А. И. Сеницкий и др. // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – С.41-43.

34. Комарова З. А. Клиническая значимость некоторых микроэлементов (медь, цинк, селен) в системе мать–плацента–новорожденный при естественном вскармливании : автореф. дисс. ... к.м.н. – Хабаровск, 2011. – 22 с.

35. Копылова Е. Ю., Перевощикова Н. К., Зинчук С. Ф. Современные проблемы дефицита йода// Мать и дитя Кузбасса. – 2010. – № 3 (42). – С. 3-8.

36. Крысова А. В., Циркин В. И., Куншин А. А. Роль аквапоринов в транспорте воды через биологические мембраны // Вятский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С.50-58.

37. Уровень селена в женском молоке и адаптированных молочных смесях / Ладодо К. С., Ощенко А. П., Скворцова В. А., Тху В. // Дефицит микронутриентов у детей грудного и раннего возраста : IV Междунар. симп., сент. – 1995. – С.86 – 92.

38. Содержание селена в женском молоке после срочных родов, а также в адаптированных молочных продуктах / Ладодо К. С., Яцык Г. В., Ощенко А. П. и др. // Вопросы питания. – 1997. – № 2. – С. 22-24.

39. Ладодо К. С. Содержание селена в женском молоке после срочных и преждевременных родов, а также в адаптированных молочных продуктах / К. С. Ладодо, Г. В. Яцык, А. П. Ощенко // Вopr. питания. – 1997. – № 2. – С.32-35.

40. Лещенко Р. И. Роль йододефицита в адаптации новорожденных // Неонатология. – 2007. – № 3(6). – С. 49-52.

41. Литвицкий П. Ф. Электронный учебник по патофизиологии. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – URL:<http://vmede.org/index.php?topic=1324.msg3314#msg3314>.

42. Лосева А. В. Особенности гормональной адаптации и темперамента детей, находившихся в условиях совместного пребывания с матерями в родильном доме : автореф. дис. ... к.м.н. –

Воронеж, 2010. – 25 с.

43. Лукашенко Н. П. Расширяющий генетический код: 21-я и 22-я аминокислоты – селеноцистеин и пирролизин / Н. П. Лукашенко // Генетика. – М. : Наука, 2010. – Т. 46, № 8. – С.1013-1032.

44. Лукоянова О. Л. Информированность родителей, медицинских работников и консультантов по грудному вскармливанию в вопросах донорства грудного молока результаты опроса / О. Л. Лукоянова, Т. Э. Боровик, И. А. Беляева и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – 15 (6). – С. 610 -618.

45. Мазурин А. В. Учебное пособие по питанию здорового ребенка. – М. : «Медицина», 1980. – 208 с.

46. Мачулина Л. Н., Галькевич Н. В. Гипогалактия — управляемая патология // Медицинская панорама : рецензируемый научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины. – 2009. – № 8. – С. 43-45.

47. Мельник И. Р. Нарушения в системе гемостаза у больных с тиреотоксикозом / И. Р. Мельник // Медицинские новости. – Минск : УП ЮПОКОМ, 2008. – № 11. – С.26-29.

48. Мельниченко Г. А. Эндокринология : Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 752 с.

49. Метельский С. Т. Физиологические механизмы всасывания в кишечнике. Основные группы веществ // РЖГТК. – 2009. – № 4. – С. 55-61.

50. Метельский С. Т. Транспортные процессы и мембранное пищеварение в слизистой оболочке тонкой кишки. Электрофизиологическая модель. – М. : Анахарсис. – 2007. – 272 с.

51. Микроэлементы в грудном молоке: отчет о совместном кол-лаборативном исследовании / ВОЗ: – МАГАТЭ, 1991. – 135 с. – <http://mediaknowledge.ru/ed7dab6dd6c3d95c.html>.

52. Молчанова О. В. Фармакологические эффекты альфа-липоевой (тиоктоновой) кислоты / В. И. Молчанова, В. И. Кочкаров, Т. Г. Покровский и др. // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2012. – № 22 (141). – Вып. 203. – С.21-29.

53. Назаренко Е. В. Десинхроноз обмена железа при лактации как фактор риска дефицита железа у грудных детей : автореф. дис.... канд. мед. наук. – Тюмень, 2004. – 24 с. – URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002815329>.

54. Николаева Е. А. Коррекция недостаточности карнитина у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ

/ Е. А. Николаева, А. Н. Семячкина, Е. С. Воздвиженская и др. // Педиатрическая фармакология. – 2003. – № 1(4). – URL: <https://medi.ru/info/1462>.

55. Особенности состава грудного молока женщин, проживающих в промышленных городах Урала / Н. Е. Санникова, И. В. Вахлова, В. И. Шилко, Л. А. Каминская и др. // «Мебиур», обозрение научных идей и прикладных разработок в области медицины, биологии и экологии. – Екатеринбург, 1998. – № 1. – с. 13-14.

56. Остроумова Т. А. Химия и физика молока : Учебное пособие. – Кемерово : Кемеровский технологический институт пищевой промышленности, 2004. – 196 с. – URL: http://zinref.ru/000_uchebniki/04200produkty/004_00_Khimia_fizika_moloka_Ostroumova_2004/002.ht.

57. Парийская Е. Н. Влияние простагландина F2a на образование секрета в молочной железе : автореф ... канд. биол. н. – С.-Петербург, 2004. – 20 с.

58. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. А. Баранова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 768 с. (Естественное вскармливание С.110-115; Рахит С. 261-279).

59. Питание детей раннего возраста : Учебно-методическое пособие для студентов 4-5-6 курсов педиатрического и лечебного факультетов медицинских вызов. – Самарканд, 2006. – 39 с.

60. Рецензия на Руководство по гликомике Handbook of Glycomics, R. D. Cummings, J. M. Pierce ^ds), Academic Press, Elsevier, 2009, 473 pp // БИОХИМИЯ. – 2010. – Т. 75, – вып. 8. – С 1181-1182. – <http://naukarus.com/rukovodstvo-po-glikomike>.

61. Решетник Л. А., Парфенова Е. О. Селен и здоровье человека (обзор литературы. – URL:<http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/46659/>

62. Рузиев Ю. С., Бугланов А. А., Мирахмедов А. К. Исследование эссенциального гемопоэтического микроэлемента железа в грудном молоке кормящих матерей // Научное обозрение. Биологические науки. – 2017. – № 4. – С. 34-38. – URL: <http://science-biology.ru/ru/article/view?id=1081>.

63. Руководство по детскому питанию / под ред. акад. РАМН В. А. Тутельяна и проф. И. Я. Коня. – М. : МИА. – 2004. – 662 с.

64. Рыслекова Н. Н. Металлотионеины и их роль в адаптации к действию повреждающих факторов (обзор литературы) / Н. Н. Рыслекова, А. Ж. Нурмухаметов, М. К. Балабекова, А.

А. Аканов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014. – № 1. – С. 298-303.

65. Русецкая Н. Ю. Гипотетическая связь между метаболизмом селена и углеводным обменом / Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12266>.

66. Руководства для врачей общей практики (семейных врачей). Гипотиреоз. / Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. – 2015. – URL: http://mirvracha.ru/journal/article/kr_dlya_vop_gipotiryeoz.

67. Санникова Н. Е. Состав грудного молока и состояние здоровья женщины / Н. Е. Санникова, И. В. Вахлова, Л. А. Каминская и др. // Гипоксия. Механизмы. Адаптация. Коррекция : материалы III Всероссийской конференции, Москва, 7-9 октября. – 2002. – С. 108.

68. Сенкевич О. А, Комарова З. А. Потребление цинка и селена маловесными новорожденными при естественном вскармливании // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 120-123.

69. Сенюк, О. Ф. Исследование физиологических функций церулоплазмينا человека. Влияние церулоплазмينا на иммунocyты в норме и при патологии / О. Ф. Сенюк, О. В. Скоробогатко, П. Д. Тарасенко и др // Биохимия. – 1994. – Т 59, № 10. – С.1503-1510.

70. Сиротина З. В. Проблема дефицита йода глазами неонатолога // Педиатрия (прил. к журналу «Consillium medicum»). – 2004. – № 3. – С. 23-28. – URL: <https://cyberleninka.ru/search?>

71. Сиротина З. В., Сенькевич О. А. Микроэлементный баланс в фрмировании патологии маловесных новорожденных на Дальнем Востоке // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С.47-50.

72. Сичинава И. В. Современные представления о роли витамина D в патогенезе хронических гастроудоденитов у детей // РМЖ. – 2015. – № 14. – С. 802.

73. Станкевич С. С. Микроэлементный состав грудного молока женщин и состояние здоровья их детей, проживающих в условиях промышленного города / С. С. Станкевич, Е. И. Кондратьева, Н. А. Барабаш, Н. В. Барановская // Сборник материалов XIII Конгресса педиатров России «Фармакология и диетология в педиатрии». – Томск, 2009. – С. 149.

74. Станкевич С. С., Барабаш Н. А., Барановская Н. В. Элементный состав грудного молока женщин промышленного города // Мать и дитя в Кузбассе Спецвыпуск. – 2012. – № 3. – С. 22-29.

75. Состав грудного молока и состояние здоровья женщины / Н.Е. Санникова, И.В. Вахлова, Л.А. Каминская, И.Г. Данилова // Гипоксия. Механизмы. Адаптация. Коррекция: материалы III Всероссийской конференции. – Москва, 7-9 октября. – 2002. – С. 108.

76. Стецик А. В. Влияние простагландинов на становление лактационной функции родильниц : автореф. дисс. ... канд. мед. н. – С.-Питербург, 2011. – 23 с.

77. Султанова Н. С. Обоснование необходимости исключительного грудного вскармливания в развитии познавательных способностей детей [Текст] / Н. С. Султанова // Молодой ученый. – 2014. – № 10. – С. 87-90.

78. Таболин В. А., Лукина Л. И., Кургашева Е. К. Острые метаболические нарушения у новорожденных детей в период адаптации и их коррекция // Педиатрия. – 1986. – № 8. – С.50-55.

79. Таболин В. А., Лукина Л. И. Гомеостаз глюкозы в неонатальном периоде // Педиатрия 1987. – № 5. – С.97-99.

80. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ м эндокринной системы. Вводный курс. Пер. с англ. – М. : Мир, 1989. – 656 с. (С.256 -262).

81. Тихомиров А. Л., Сарсания С. И., Ночевкин Е. В. Некоторые аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний в практической деятельности на современном этапе. – URL: <https://medi.ru/info/3470/>

82. Токарева Л. И. Особенности грудного вскармливания недоношенных детей»/ Л. И. Токарева, В. П.Мананников, О. Б.Фролова и др. // Вопросы детской диетологии : Материалы 7-го всероссийского конгресса «Здоровое питание населения России». – 2003. – Т. 1, № 6. – С. 95-96.

83. Третьякова О. С. Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде Дитячий Лікарю. – 2011. – 3 1 (8). – С.26-34. – URL: <http://d-l.com.ua/>

84. Трошина Е. А. К вопросу о недостатке и избытке йода в организме человека // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2010. – Т.6, № 4. – С.9-14.

85. Трухина С. И. Успешность обучения детей в школе в за

висимости от характера их вскармливания на первом году жизни / С. И. Трухина, В. И. Циркин, С. В. Хлыбова, Е. В. Четверикова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90. – № 3. – С. 105-109.

86. Фурцев В. И. Грудное вскармливание: состав и свойства грудного молока // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 2. – С. 91-96.

87. Халимов Ю. Ш., Салухов Э. Ф. Тиоктовая кислота: от клеточных механизмов регуляции к клинической практике // Эндокринология. – 2012. – № 2. – С.23-28.

88. Храмцов А. Г. Физико-химические аспекты создания технологии бифидогенного концентрата на основе производных лактозы / А. Г. Храмцов, И. А. Евдокимов, С. А. Рубцева и др. // Известия вузов. Пищевая технология. – 1997. – № 1. – С.18-21. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziko-himicheskie-aspekty-sozdaniya-tehnologii-bifidogennogo-kontsentrata-na-osnove-proizvodnyh-laktozy>.

89. Цветаева Н. В., Левина А. А., Мамукова Ю. И Основы регуляции обмена железа // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3. – № 3. – С. 278-283.

90. Цинк. – URL: <http://lifebio.wiki/%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BA>

91. Черепанов Г. Г., Макара З. Н. Сопряженная регуляция органического кровотока и метаболизма секреторных клеток молочной железы: анализ проблемы. Успехи физиологических наук. – 2007. – Т. 39. – № 1. – С. 74 -85.

92. Черкасова С. В., Филатова. Н. Ф. Проблемы грудного вскармливания // Практика педиатра. – 2018. – URL: <https://medi.ru/info/14554/>

93. Чумбадзе Т. Р. Влияние специализированных продуктов на микроэлементный состав грудного молока кормящих женщин / Чумбадзе Т. Р Скворцова В. А. Боровик Т Э. и др.// Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т. 6.-№ 5. – С.55-58.

94. Шабалина Е. А. Селен и щитовидная железа / Е. А. Шабалина, Т. Б. Моргунова, С. В. Орлова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. –2010. – Т. 7. – № 2. – С.7-18.

95. Шадрин Л. В. Экспериментально-клиническое изучение влияния тиролиберина на процесс лактации : автореф. дис. ... к.б.н. – С.-Петербург, 2007. – 20 с.

96. Шульга А. С. Изменение уровней грелина, гормона роста, инсулиноподобного фактора-1, лептина, инсулина, тиротропина и тироксина при физиологической беременности и осложненной преэклампсией / А. С. Шульга, Е. В. Бутенко, А. А. Александрова и др. // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, вып. 1. – С. 97-102.

97. Эндокринная регуляция. Биохимические и физиологические аспекты : учеб. пособие / А. Н. Смирнов ; под ред. В.А. Ткачука. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 368 с.

98. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина; пер. с англ. – М. : Практика, 1999. – 1128 с. (С. 536 -570, 455-479).

99. Azizi F, Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition / F. Azizi, P. Smyth // Clin. Endocrinol. – 2009. – Vol. 70(5). – P. 803-809.

100. Белих Н. А. Оцінка ефективності різних способів профілактики залізодефіцитних станів у дітей грудного віку / Н.А. Белих, Н.А. Плугатаренко, М.В., Боха и др. // Здоровье ребенка». – 2015. – № 1(60). – URL: [http:// science-biology.ru/ru/article/view?id=1081](http://science-biology.ru/ru/article/view?id=1081).

101. Bogy, G. Endemic iodine deficiency in Hungary and possibilities of iodine substitution / G. Bogy, G. Tompos // Orv-Hetil. 1996. – Vol. 137, N 6. – P. 287-290.

102. Stuebe A., Michels K. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – № 200 (2). – P.119-20. – URL:<https://l11russia.ru/raznitsa>.

103. Шафран Л. М., Пыхтеева Е. Г., Шитко Е. С Система транспорта железа в клетках. Физиология и токсикология поглощения из пищи энтероцитами кишечника // Сучасні проблеми токсикології. – 2012. – № 2. – С. 5-16.

Учебное издание

Людмила Александровна Каминская

Биохимия грудного молока. Единство дитя и матери

Учебное пособие

ISBN 978-5-89895-969-2

Редактор Е. Бортникова
Корректор Л. Карсканова
Дизайн, верстка И. Иванов

Изображение обложки взято из открытых источников Интернета

Подготовлено в печать:
ООО «Информационно-издательский центр «Знак качества»
г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13.
Тел.: +7 (980) 908-01-51
E-mail: pressa-znakk@mail.ru
www.zkachestva.com

Подписано в печать 30.03.2021. Формат 60 × 84/16.
Бумага офсетная. Печать цифровая. Усл. печ. лист 10.1
Тираж 100 экз. Заказ № 1203.