**Молочная железа** - вторичный половой орган, эндокринно зависимый, обладающий экскреторными свойствами. Она образована из железистых и соединительнотканных структур и жировой ткани. С филогенетической точки зрения она рассматривается как специфически измененная потовая железа.

С анатомической точки зрения молочная железа образована из 15-25 долей, разделенных соединительнотканными перегородками и жировой тканью. Доли содержат неодинаковое число долек, разнящихся по величине и форме. Каждая долька имеет узкий проток, являющийся продолжением альвеолярных протоков, но структурно от них отличающийся. Слиянием дольковых протоков образуются млечные протоки, которые выходят из каждой доли молочной железы. Млечный проток выстлан многослойным эпителием. В области сосочкового кружка (ареолы) протоки образуют мешотчатое расширение, называемое млечным синусом или молочным мешочком. В соске каждый канал, являющийся продолжением млечного синуса, располагается перпендикулярно к коже и открывается в верхушке соска посредством млечных пор. Сосок имеет гладкомышечные продольные и кольцевые волокна, и плотную соматическую и вегетативную иннервацию. Чувствительные рецепторы соска в основном представлены свободными нервными окончаниями и рыхлыми сетчатыми структурами. Высокая плотность чувствительных рецепторов области соска связана с той ролью, которую она играет в процессах запуска и поддержания лактации. Посредством спинномозговых путей зона соска связана с гипоталамическими ядрами, ретикулярной формацией и сосочковыми телами.

Развитие грудной железы это процесс, течение которого носит дискретный характер. Он наслаивается на периоды развития организма, достигая пика при беременности и лактации.

Хотя увеличение молочной железы начинается с наступлением беременности, этот процесс протекает неравномерно, со значительными индивидуальными колебаниями. Выделяют начальный десятинедельный период, характеризующийся быстрым увеличением размеров желез, затем скрытый, даже слегка инволюционный двух - четырехнедельный этап, далее развитие желез возобновляется и постепенно нарастает вплоть до начала лактации.

Нарастание веса каждой грудной железы в отдельности в течение беременности достигает примерно 700г, что соответствует увеличению объема примерно на 200 мл. Одновременно с увеличением молочных желез наблюдаются изменения сосков и околососковых кружков (ареол), выражающиеся в гиперпигментации, появлении Монтгомеровых желез, увеличении диаметра ареол с 35 до 51 мм, а самого соска - с10 до 12 мм. Сосок становится более упругим и подвижным. Усиление пигментации сосков и ареол связано с деятельностью меланоцитов базального слоя эпидермиса. Роль пигментных изменений в общих эндокринных изменениях при беременности пока мало изучена.

В основе макроскопических изменений молочной железы лежит ряд микроскопических изменений, заключающихся в разрастании протоков, дифференциации альвеолярных элементов, особенностях соединительнотканного и жирового распределения. Разрастание млечных протоков происходит не только в длину и толщину, но также и за счет разветвления путем почкования. В конце разветвлений образуются новые альвеолярные структуры.

Дифференциация альвеолярных элементов от канальцевых структур предполагает достижение определенной стадии зрелости, которая отражается в структурных и биохимических изменениях. Одновременно с альвеолярно-канальцевым разрастанием отмечается и некоторое усиление кровоснабжения и микроциркуляции.

Процессы роста и развития молочной железы на протяжении трех триместров беременности, протекают по-разному.

Так, в первом триместре, наблюдается элителиально-канальцевое разрастание с образованием дольчато-ячеистых структур.

Во втором триместре происходит морфофункциональная дифференциация альвеолярных элементов и появление молочной секреции.

В третьем триместре продолжается дольчато-ячеистая гиперплазия и одновременное усиление секреторной функции.

Процессы разрастания и усиления выделительной способности продолжаются в послеродовом периоде, достигая максимума в первые две недели лактации.

Рост, развитие и дифференциация молочных желез различны у первородящих и повторнородящих. Так, у первородящих, изменения более выражены и полной регрессии к состоянию до беременности с окончанием вскармливания грудью не происходит. После вторых родов индуцируемые беременностью и кормлением изменения подвергаются меньшему, чем после первых родов регрессу, а после третьих родов эти изменения приобретают стойкий характер.

Изменения, происходящие в молочных железах во время беременности и лактации, связаны с генетическими особенностями клеток железы и действием на эти клетки гормонов и факторов роста.

Процесс клеточной дифференциации сопровождается активацией и повышением нестабильности генома клеток и сохранением активированного типа генома в течение всей беременности и периода кормления грудью.

Активация генома дифференцированных клеток молочной железы носит обратимый характер. Запуск деления и дифференциации клеток молочной железы при беременности и лактации обусловлен индуцирующими и поддерживающими факторами, причем первые определяют направление изменений, в то время как вторые способствуют подготовке клеточных структур к осуществлению специфической функции.

Морфогенетический сигнал дифференциации приводит к активации фосфодиэстеразы и запуску процессов биосинтеза. Увеличение содержания эстрогенов, прогестерона и других стероидных гормонов, а также и повышение концентрация гликопротеидных и полипептидных гипофизарных и плацентарных гормонов способствуют индуцированию генетических процессов, контролирующих всю совокупность явлений.

Исследования, проведенные на культурах ткани молочной железы мышей, выявили решающую роль **инсулина** и **гормона роста** в запуске разрастания железистой ткани. В процессе деления, предшествующем дифференциации, основную роль выполняет **кортизол**, в то время как на фазе секреции преобладающими гормонами становятся **пролактин** и **инсулин**. **Плацентарный лактоген** и **хорионический гонадотропин**, по-видимому, играют моделирующую роль в этом процессе.

**Продолжительность лактации** у женщины колеблется в норме от пяти до двадцати-четырех месяцев, а продуцируемое количество колеблется от 600 до 1 300 мл в сутки. Максимальная секреция молока достигается к 6 - 12 дням послеродового периода, затем отмечается период стабилизации, в течение которого количество выделяемого молока может обеспечить адекватное питание новорожденного в течение первых трех-шести месяцев послеродового периода.

Со второго триместра беременности начинается секреция **молозива**, представляющего собой мутноватую жидкость, богатую белками и бедную жирами. В нем отмечается наличие клеток, называемых тельцами Донне. По своему составу, молозиво больше походит на сыворотку, чем на молоко. Выработка молозива коррелирует с разрастанием железистой ткани и изменениями, вызванными пролактином и другими гормонами.

Процесс подготовки молочной железы к выработке молока называется **лактогенезом**, а процесс поддержания лактации у кормящей женщины называется **лактопоэзом**.

## Лактогенез

Лактогенез — это комплексной морфофизиологический процесс, включающий в себя совокупность изменений, как протоков, так и альвеол молочной железы во время беременности, и находящийся под контролем эндокринной и вегетативной нервной систем.

Изучение действия отдельных гормонов, влияющих на развитее молочной железы и лактацию, показывает, что **стероидные гормоны яичников и плаценты**, наряду с **пролактином**, **гонадотропинами** и **плацентарным лактогеном** играют ведущую роль, в то время как остальные гормоны - лишь второстепенную.

Изменения молочной железы при беременности развиваются постепенно и тесно связаны с уровнем синтеза и секреции гормонов. Вначале, изменения грудной железы представляются следствием выраженного роста уровня гонадотропинов, эстрогенов, пролактина, к которым, на поздних этапах, присоединяется повышение уровня плацентарного лактогена, прогестерона и кортикостероидов. С наступлением родовой деятельности и непосредственно после родов наблюдается резкое повышение роли гормонов задней доли гипофиза.

**Пролактин.** Пролактин участвует в процессе индукции и поддержания молочной секреции.

Во время беременности рост уровня пролактина следует за ростом концентрации эстрогенов, при этом определение гормонов в крови и моче показало, что уровень эстрогенов начинает превышать максимальные для менструального цикла значения с 32-33 дня после пика **ЛГ**, а рост уровня пролактина отмечается спустя один-три дня после роста уровня эстрогенов.

Уровень пролактина возрастает от 10-25 нг/мл (440-1100 пмоль/л) до очень высоких концентраций. Рост становится заметен в 8 недель беременности, и к сроку родов концентрация пролактина достигает 200-400 нг/мл (8800-17600 пмоль/л).

Выявлено наличие механизма положительной обратной связи между эстрогенами и пролактином, присутствие которого наблюдается в период полового созревания и при беременности.

После родов базальный уровень сывороточного пролактина очень высок у всех женщин, но спустя 48 часов он резко понижается, опускаясь до 100 нг/мл (4400 пмоль/л). Сосание вызывает резкий подъем уровня пролактина, что является очень важным механизмом инициации выработки молока. До 2-х - 3-х месяцев после родов базальный уровень пролактина составляет в среднем 40-50 нг/мл (1760 - 2200 пмоль/мл), повышаясь в 10 - 20 раз после кормления.

Хотя пролактин во время беременности играет очень важную роль в росте молочных желез и подготовке лактации, во время беременности из груди выделяется только небольшое количество молозива, состоящего из десквамированных эпителиальных клеток и транссудата. Отсутствие секреции молока во время беременности связывают с действием прогестерона, который нарушает взаимодействие пролактина с рецепторами на поверхности альвеолярных клеток. Кроме того, секреция молока блокируется и высокими дозами эстрогенов плаценты.

Есть несколько разновидностей пролактиновых рецепторов, все эти разновидности имеют похожее строение: внеклеточную часть, трансмембранную часть и относительно большой цитоплазматический домен. Пролактиновые рецепторы содержатся во многих тканях организма, что объясняет разнообразное действие гормона на различные ткани.

Содержание пролактина в околоплодных водах до 10-й недели беременности возрастает параллельно концентрации в крови матери, потом резко возрастает к 20-й неделе беременности, а затем — постепенно снижается. Однако пролактин из материнской крови практически не поступает внутрь плодного яйца через плаценту. Интересно, что и плод не является продуцентом пролактина околоплодных вод. Оказалось, что пролактин, содержащийся в околоплодных водах, синтезируется в децидуальной оболочке матки и поступает в околоплодные воды параплацентарно, через оболочки плодного яйца. Толчком к выработке децидуального пролактина является нарастание концентрации прогестерона, но после завершения процесса децидуализации синтез пролактина продолжается и при снижении уровня прогестерона. Выработка пролактина в децидуальной оболочке стимулируется релаксином, инсулином и инсулиноподобным фактором роста-I. Считается, что пролактин околоплодных вод защищает плод от дегидратации. Пролактин стимулирует синтез сурфактанта в легких плода. Кроме того, пролактин децидуальной оболочки модулирует повышение сократимости и возбудимости матки, обусловленное действием простагландинов. Кроме того, пролактин подавляет иммунологическое отторжение плода во время беременности.

**Плацентарный лактоген** (хорионический соматомаммотропин) — это полипептидный гормон, синтезируемый синцитиотрофобластом, выполняющий соматотропное, лактогенное и лютеотропное действия. Плацентарный лактоген поступает в кровь матери, начиная с 6 недель беременности и уровень его все время возрастает, достигая пика (около 6000 нг/мл) к сроку родов. По сравнению с пролактином, плацентарный лактоген оказывает значительно более слабое действие на молочную железу, но концентрации его во время беременности столь высоки, что он оказывает ощутимое лактогенное действие.

**Гормон роста** — полипептидный гормон, действующий на ткань молочной железы в основном в комбинации с соматомединами (инсулиноподобными факторами роста). Интегральное действие заключается в усилении морфогенетических и анаболических процессов, выражающихся в синтезе нуклеиновых кислот и делении клеток. Активация метаболических клеточных процессов осуществляется посредством аденилатциклазы, с образованием цАМФ. Действие гормона роста дополняется действием тиреоидных гормонов и инсулина.

**Эстрогены.** В физиологии лактации эти гормоны играют важную роль, индуцируя структурные изменения в эпителиальной и соединительной ткани, характеризующиеся ростом кровоснабжения стромы, изменяя проницаемость капилляров, способствуя росту млечных протоков и их ветвлению. Высокие уровни эстрогенов индуцируют развитие альвеол. Изменения микроциркуляции проницаемости капилляров, по-видимому, опосредованы простагландином Е1. Другое экспериментально доказанное действие эстрогенов заключается в блокаде лактогенной активности пролактина и индуцируемого окситоцином сокращения миоэпителиальных клеток. Кроме того, эстрогены влияют на распределение внутри- и межмолекулярные связи в строме соединительной ткани. Это меняет связывание воды тканью. Воздействуя на концентрацию сосудисто-тканевых медиаторов (гистамина, серотонина) эстрогены участвуют в регуляции водно-солевого и сосудисто-тканевого обмена.

**Прогестерон** играет важную роль подготовке молочной железы к лактации. Прогестерон способствует дифференциации млечных протоков и альвеол. Он тормозит процесс деления клеток, стимулируемый эстрогенами.

Рост и дифференцировка железистой ткани молочной железы у человека становится возможным благодаря сочетанному действию прогрестерона и эстрогенов. Считается, что прогестерон предохраняет альвеолы и млечные протоки от чрезмерного разрастания под действием эстрогенов. В альвеолярных клетках молочной железы прогестерон блокирует действие пролактина и угнетает синтез альфа-лактальбумина и лактозы.

В настоящее время считается доказанным, что **инсулин**, **альдостерон** и **кортикостероиды** способствуют росту железистой ткани, в то время Действие инсулина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов, по-видимому, влияет как на метаболизм железистых клеток, так и на общие процессы обмена веществ при беременности и лактации.

## Лактопоэз

Лактопоэз - это процесс поддержания лактации после того, как лактация началась. Необходимым условием лактопоэза являются происходящие в течение беременности изменения железистой ткани. С морфологической точки зрения это проявляется изменением соотношения эпителиальных, соединительнотканных и жировых компонентов, выражающееся уменьшением доли жировой ткани, отеком и уменьшением плотности соединительной ткани, усилением васкуляризации и гипертрофией альвеол и протоков.

Изменения, происходящие под действием гормонов в молочной железе при беременности и лактации, затрагивают все три структурных компонента: эпителиальный, соединительнотканный и жировой. Изменения эпителия касаются базальных, корзинчатых и секреторных клеток.

Цитоплазма базальных клеток прозрачная, но бедная органеллами, их ядро содержит большое количество нуклеопротеидов и перинуклеарных цистерн. В цитоплазме отмечается наличие волокнистых околоядерных структур, между которыми располагаются однородно сгруппированные рибосомы. При этом отмечаются выраженность комплекса Гольджи и слабая выраженность эндоплазматического ретикулума. Митохондрии хорошо развиты, в то время как лизосомы - круглые или овальные по форме, имеют однородную плотность и находятся в малом количестве. Клеточная мембрана волнистая и лишена десмосом - специфических элементов базальных структур.

Корзинчатые (миоэпителиальные) клетки дают отростки, распространяющиеся на несколько базальных клеток. Они содержат много рибосом, и митохондрий.

Секреторные клетки крупны, содержат большое количество рибонуклеопротеинов, круглые или овальные по форме. Цитоплазма прозрачная, содержит группы однородно распределенных рибосом наряду с полисомами и околоядерными структурами. Лизосомы однородные или зернистые, митохондрии, одиночные или сгруппированные, многочисленны. В цитоплазме имеется большое количество жировых вакуолей. Цитоплазмы имеет лакунарный вид в связи со значительным развитием ретикулоэндоплазматических структур. Клеточная мембрана имеет многочисленные микроворсинки, что значительно увеличивает активную площадь.

Контур и высота железистого просвета значительно варьируют, что отражает ядерно-цитоплазматические структуры на разных этапах секреции.

Электронно-микроскопические исследования позволили понять основные закономерности образования молока в альвеолах молочных желез.

**Синтез белка** в железистых клетках происходит из аминокислот. Аминокислоты проходят через базальную мембрану и проникают внутрь клетки с помощью нескольких специальных транспортных механизмов. Внутри клетки аминокислоты ковалентно связываются друг с другом и образуют белки с помощью полисом (полирибосом) шероховатой эндоплазматической сети. Эндоплазматическая сеть обеспечивает синтез не только секретируемых белков, таких как казеин, бета-лактоглобулин и альфа-лактальбумин, но и мембранных белков. Синтезированные белки транспортируются в аппарат Гольджи, где они упаковываются для экспорта из клетки.

**Белки** молока и **лактоза** транспортируются к апикальной поверхности клетки в секреторных пузырьках, образующихся в аппарате Гольджи. Эти пузырьки окружены мембраной из двойного слоя липидов. Подойдя к апикальной мембране, оболочка пузырьков сливается с внутренней поверхностью мембраны, так что содержимое пузырька раскрывается и изливается в просвет альвеол.

**Глюкоза** проникает внутрь клетки через базальную мембрану с помощью специфического транспортного механизма. Часть глюкозы затем превращается в **галактозу**. Глюкоза и галактоза поступают в аппарат Гольджи, где из них синтезируется лактоза. Формирование лактозы приводит к значительному усилению поступления воды внутрь клетки, а затем - в аппарат Гольджи, где она становится частью секреторных пузырьков. Поэтому аппарат Гольджи играет важнейшую роль в синтезе белков молока, синтезе лактозы и обеспечении поступления воды внутрь клетки, которая затем становится частью молока.

Предшественники **жиров** молока также поступают внутрь секреторных клеток через базальную мембрану. Важнейшими предшественниками жирных кислот в секреторной клетке являются ацетат и бета-гидроксибутират. Кроме того, через базальную мембрану внутрь клетки поступают и преформированные жирные кислоты, глицерин и моноацилглицериды. Все эти компоненты нужны для синтеза триглицеридов молока. Синтез жиров 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 отшнуровываются от клетки. Отшнуровавшиеся жировые капли, окруженные цитоплазматической мембраной, становятся жировыми шариками молока. Следует обратить внимание на то, что внутри клетки жировые капли не окружены мембраной. Они получают мембрану в процессе отшнуровки от поверхности клетки.

В период естественного вскармливания молочная железа расходует значительное количество энергии.

Процесс лактопоэза поддерживается кормлением грудью посредством нейрогормональных рефлексов, приводимых в действие сосанием. Рефлекторная дуга начинается в чувствительных рецепторах сосков и ареол, откуда спинномозговым путям сигнал поступает в гипоталамус. В гипоталамусе запускается продукция октапептидов (в основном **окситоцина**) и адено- и внегипофизарных гормонов, которые поддерживают лактацию.

## Выделение молока

Выделение молока - процесс, обусловленный описанным выше нейроэндокринным рефлексом, в рамках которого ведущая роль принадлежит окситоцину и вазопрессину.

Упомянутые выше корзинчатые (миоэпителиальные) клетки играют главную роль в процессе выделения молока из груди. Окситоцин и вазопрессин, выделяемые из задней доли гипоталамуса, в присутствии ионов кальция вызывают сокращение миоэпителиальных клеток, и, таким образом, содержимое альвеол и млечных протоков начинает поступать наружу.

Опорожнение молочной железы представляет собой важный компонент лактации, поскольку застой секрета в альвеолах и протоках вызывают угнетение лактации.