

А.Э. Лычкова, А.М. Пузиков

Московский клинический научно-практический центр ДЗМ, Москва, Российская Федерация

## Пролактин и серотонин

*Представлен обзор результатов исследований пролактина. Даны молекулярные и генетические характеристики пролактина (ПРЛ) и его рецептора. Отмечен полиморфизм рецепторов ПРЛ у больных с опухолями молочной железы. Синтезированы аналоги ПРЛ человека, тормозящие его периферические эффекты. Приведены сведения о вегетативной регуляции секреции пролактина. Расширены представления о биологии ПРЛ как фактора риска развития рака молочной железы и простаты. Описаны механизмы действия пролактина с учетом его сигнальных путей. Отмечено практическое значение сигнального каскада ПРЛ для повышения результативности лечения рака молочной железы.*

**Ключевые слова:** пролактин, секреция, рецептор пролактина, серотонин.  
(Вестник РАМН. 2014; 1–2: 38–45)

### Введение

Пролактин (ПРЛ) — это 23 кДа гормон гипофиза и внегипофизарных клеток, который, связываясь с мембранным рецептором пролактина ПРЛ-Р, регулирует через сигнальные пути [1] репродуктивную, иммунную и метаболическую функцию и участвует в генезе опухолей грудной железы и простаты [2]. Вне гипофиза ПРЛ секретируется эндометрием, децидуальной оболочкой, лимфоцитами, центральной нервной системой, молочной железой и простатой, где выступает в качестве цитокина [3]. ПРЛ обнаружен во многих жидких средах организма: спинномозговой, амниотической и слезной жидкости, крови, грудном молоке, потовой и фолликулярной жидкости [4, 5]: это внегипофизарный, периферически синтезируемый ПРЛ (табл. 1) [6].

ПРЛ — первый гормон, определяющийся в филогенезе у позвоночных. Считается, что гены ПРЛ и гормона роста появились в результате дубликации общего предкового гена около 400 млн лет назад [7] и затем эволюционировали самостоятельно, располагаясь на разных хромосомах (например, у человека на хромосоме 6 и 17, соответственно) [8]. В свою очередь, ген ПРЛ дал начало более чем десятку генов других гормонов. ПРЛ относят к большому семейству протеинов, куда входят гормон роста, плацентарные лактогены, ПРЛ-подобные и ПРЛ-родственные белки, пролиферины и пролиферин-связанные протеины, обладающие различной степенью гомологичности [4].

ПРЛ — один из регуляторов нервной, эндокринной и иммунной системы организма [9]. Одним из малоизученных вопросов физиологии является нервная регуляция его синтеза и активности.

В период эмбрионального развития передней доли гипофиза вначале экспрессируется ген, ответственный за синтез Pit-1 белка, являющегося активатором гена ПРЛ, соматотропина и тиреотропного гормона. Мутация этого гена сопровождается недостаточностью ПРЛ, соматотропина и тиреотропного гормона. Помимо Pit-1, в транскрипции гена ПРЛ участвуют эстрадиол, тиреолиберин, глюкокортикоиды, дофамин, эпидермальный фактор роста и ряд вторичных мессенджеров, таких как цАМФ, ионы кальция и диацилглицерин.

Главной мишенью ПРЛ является грудная железа, в которой он стимулирует пролиферацию, дифференцировку и секреторную активность эпителиальных клеток [10]. В зависимости от окружения клетки и физиологических условий ПРЛ может стимулировать как пролиферацию, так и дифференцировку, воздействовать на злокачественные и на доброкачественные клетки.

Действие ПРЛ, а также других гипоталамических и гипофизотропных гормонов, помимо изменения активности аденилатциклазы, объясняется изменением электрического потенциала клеточной мембраны. Ее деполяризация приводит к высвобождению гормона, тогда как гиперполяризация — к угнетению этого процесса. Следует отметить, что пролактотрофы отличаются от других клеток передней доли гипофиза тем, что деполяризация

A.E. Lychkova, A.M. Puzikov

Moscow Clinical Research and Practice Center of DHM, Moscow, Russian Federation

## Prolactin and Serotonin

*An overview of the results of studies on prolactin (PRL) is given. The molecular and genetic characteristics of PRL and its receptor (PRLR) are presented. The PRLR polymorphism in patients with tumors of the breast is described. Synthesized analogues of human PRL inhibited its peripheral effects. The vegetative nervous system modulate PRL secretion. PRL is a risk factor for breast and prostate cancer. The signaling mechanisms of PRL and its possible clinical use in therapy of breast cancer are characterized.*

**Key words:** prolactin, secretion, serotonin.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 1–2: 38–45)

клеточной мембраны, а следовательно, высвобождение ПРЛ происходят спонтанно, в то время как состояние гиперполяризации, а значит, и угнетение высвобождения гормона поддерживаются пролактостатином.

Рецептор пролактина ПРЛ-Р является членом надсемейства цитокиновых рецепторов и имеет 3 домена: внеклеточный лигандсвязывающий (который обеспечивает специфичность рецептора), короткий трансмембранный и внутриклеточный ICD [11]. Для активации ПРЛ-Р лиганду необходимо 2 сайта. Один рецептор связывается с сайтом, обладающим высоким сродством, другой рецептор — с сайтом меньшего сродства. Формируется активный тройной комплекс, состоящий из молекулы гормона и гомодимера рецептора [12].

ПРЛ-Р существует в нескольких изоформах, для каждой из которых имеется свой сигнальный путь [13]. Рецепторы ПРЛ обнаружены не только на плазматических мембранах клеток, но также в эндосомах, аппарате Гольджи. В печени и в молочной железе лактирующих крыс большая часть рецепторов локализована во внутриклеточных мембранах. Доказано, что у млекопитающих ПРЛ-Л располагаются в следующих органах: молочной железе (в нормальной, опухолевой ткани, грудном молоке), яичниках (клетки гранулезы, желтое тело), матке, плаценте, яичках (клетки Лейдига, сперматиды), придатках яичка, семенных пузырьках, простате (нормальная и опухолевая ткань), печени, глазах (фоторецепторы сетчатки, хориоидная оболочка) и иммунных клетках (тимоциты, лимфоциты), а также на эритроцитах и нейтрофилах, в центральной нервной системе (гипоталамус, черная субстанция, хориоидное сплетение), надпочечниках, почках, кишечнике, островках поджелудочной железы. В частности, 80–90% карцином грудной железы экспрессирует ПРЛ-Р [14].

Гены, ответственные за синтез рецепторов к ПРЛ и соматотропину, локализованы в хромосоме 5 (5p13–14). Различают 2 подгруппы рецепторов к ПРЛ: короткую и длинную форму (транскрипты длиной 2,5–3 и 7,3 kb). В семейство рецепторов соматотропина / ПРЛ-Р помимо двух указанных выше также включают рецепторы к различным цитокинам — ИЛ 2–7, гранулоцитарно-колониестимулирующему фактору, гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору. Рецепторы к ПРЛ и соматотропину, как и их мРНК, подвержены регуляции через концентрацию соответствующих гормонов. Если соматотропин вызывает увеличение числа рецепторов как к соматотропину, так и к ПРЛ (up-regulation), то ПРЛ стимулирует увеличение числа только своих собственных рецепторов. И наоборот: высокие концентрации этих гормонов вызывают уменьшение числа рецепторов (down-regulation) через снижение уровня экспрессии соответствующего гена.

Хотя обычно его рассматривают как гипофизпроизводный гормон, ПРЛ человека также синтезируется и вне гипофиза, в т.ч. в молочной железе и простате, где он выступает в качестве ауто- / паракринного фактора [3]. ПРЛ является плейотропным гормоном с рядом биологических эффектов [10] при патологии молочной железы человека и раке простаты. Молекулярные и генетические характеристики ПРЛ, его рецептора и сигнальных путей изучают как перспективные в плане разработки в последующем эффективных мер улучшения лечения и ведения обоих заболеваний [15].

Сигнальный каскад инициирует связывание ПРЛ с его рецептором, вследствие чего происходит аллостерическая реорганизация, которая приводит в свою очередь к непосредственному соприкосновению JAK2-киназы

Таблица 1. Источники внегипофизарной продукции пролактина\*

Ткань / тип клеток	Биологические жидкости
Головной мозг / нейрон	Спинальная жидкость
Гипофиз / лактоτροφ	Слезы
Слезная железа / эпителий	Молоко
Тимус / тимоцит	Сыворотка крови
Лимфатические узлы / эпителиоциты	Моча
Потовая железа / эпителиоциты	Фолликулярная жидкость
Молочная железа / эпителиоциты	Амниотическая жидкость
Селезенка / лимфоцит	
Кожа / фибробласт	
Миометрий / миоцит	
Децидуальная оболочка / клетки стромы	
Костный мозг / лимфоидная клетка	

Примечание. \* По [5], с изменениями.

с внутриклеточным доменом рецепторов, что позволяет его фосфорилировать [16]. Связывание ПРЛ с рецептором активирует несколько сигнальных путей, из которых наиболее изучен JAK2-STAT5. Фосфорилированная JAK2 мобилизует несколько киназ и адапторных белков, которые активируют Stat5a/b, MAPK и PI3K [17]. Фосфорилирование STAT-белков, их димеризация и перемещение в ядро обеспечивают связывание этих белков с промоторами генов-мишеней. Stat5a/b опосредует многие эффекты ПРЛ в нормальных и злокачественных клетках молочной железы [11]. ПРЛ-чувствительным геном, прямо или косвенно участвующим в регуляции клеточного цикла, является код протоонкогена *C-Myc*; в регуляции также участвуют циклин D1, фактор транскрипции *AP-1* и белок теплового шока [18]. Существуют и другие ПРЛ-индуцированные сигнальные пути, которые имеют большое значение при раке молочной железы. Один из них — Ras-Raf-MAPK-путь, основными медиаторами которого являются ERK1/2 и c-jun N-терминальные киназы [19].

ПРЛ-сигнальный путь взаимодействует с другими сигнальными путями, участвующими в патогенезе рака молочной железы. Примером может послужить взаимодействие ПРЛ-Р с рецепторами эстрогенов при раке молочной железы. Так, ПРЛ и эстрогены совместно усиливают активность AP-1 [18], эстрадиол вызывает фосфорилирование STAT5 [20], в то время как ПРЛ активирует рецептор эстрогена [21].

### Регуляция секреции пролактина нейромедиаторами

Секрецию ПРЛ регулируют дофаминергический, адренергический, холинергический и серотонинергический отдел вегетативной нервной системы (табл. 2).

В гипоталамусе и гипофизе дофамин играет роль естественного тормозного нейромедиатора, угнетающего секрецию (по нисходящему эффекту торможения) ПРЛ, соматолиберина и соматотропина, кортиколиберина и кортикотропина и, совсем в малой степени, тиролиберина и тиротропина. При этом угнетающее действие на секрецию ПРЛ и других гормонов реализуется при разных концентрациях дофамина, что обеспечивает высокую специфичность регуляции.

**Адренергическая система.** Норадреналин стимулирует, а дофамин тормозит секрецию ПРЛ. Дофамин является продуктом нейронов, расположенных в аркуатных ядрах. Секретируемый нейронами дофамин поступает с кровотоком к клеткам передней доли гипофиза и активирует механизм, ингибирующий высвобождение ПРЛ.

Таблица 2. Некоторые характеристики нейромедиаторов ВНС-регуляторов активности пролактина

Наименование нейромедиатора	Дофамин	Серотонин	Ацетилхолин	Норадреналин
Сокращенное обозначение	ДА	5-НТ	АХ	НА
Синтез из:	L-тирозина	Триптофана	Холина и ацетил-коэнзима А	Дофамина
Метаболит	НА	5-гидрокситриптофан	Холин и уксусная кислота	Адреналин
Рецепторы	D <sub>1-5</sub>	5-НТ <sub>1-7</sub>	Мускариновые M <sub>1-3</sub> , никотиновые N <sub>1-5</sub>	α <sub>1-5</sub> , β <sub>1-4</sub>
Действие на секрецию пролактина	Тормозит	Стимулирует	Тормозит	Тормозит

Примечание. ВНС — вегетативная нервная система.

40

Концентрация дофамина в портальной системе гипофиза достаточна для угнетения высвобождения ПРЛ. После назначения леводопы, которая в мозге и в периферических тканях метаболизируется в дофамин, происходит быстрое снижение концентрации ПРЛ в крови как у здоровых лиц, так и у больных с различными формами гиперпролактинемии. Дофамин угнетает не только высвобождение, но и биосинтез ПРЛ. Это ингибирующее действие опосредуется снижением интенсивности образования цАМФ, синтеза фосфоинозитола, арахидоновой кислоты и обмена фосфолипидов. Помимо цАМФ, вторичные мессенджеры полифосфоинозитидной системы участвуют в механизме действия дофамина. Дофамин угнетает также деление клеток и синтез ДНК, что сопровождается исчезновением секреторных гранул в пролактотрофах.

Ингибирующее действие дофамина реализуется посредством стимуляции дофаминовых рецепторов, локализованных на лактотрофах. Идентифицировано 2 типа дофаминовых рецепторов: D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub>. Дофамин и его агонисты, стимулируя D<sub>1</sub>-рецепторы, увеличивают синтез аденилатциклазы. Дофамин и его агонисты, активируя D<sub>2</sub>-рецепторы, ингибируют синтез аденилатциклазы, способствуют уменьшению содержания внутриклеточного цАМФ с соответствующим снижением секреции и высвобождения ПРЛ. Назначение антагонистов D<sub>2</sub>-рецепторов (например, домперидона или метоклопрамида) приводит к повышению концентрации ПРЛ в крови.

Синергистами дофамина в ингибировании ПРЛ являются простагландин F<sub>2α</sub> и субстанция P, его антагонистами — ГАМК, опиаты, эстрадиол и серотонин [22].

Серотонинергический механизм играет большую роль в процессах высвобождения ПРЛ. Введение серотонина или мелатонина в III желудочек мозга приводит к гиперпролактинемии, в то время как угнетение синтеза серотонина параклорфенилаланином блокирует высвобождение ПРЛ в ответ на физиологическую стимуляцию. Серотонин оказывает влияние на секрецию ПРЛ через стимуляцию высвобождения VIP; 5-гидрокситриптофан и другие серотонинергические агонисты также стимулируют секрецию ПРЛ. Образующиеся под влиянием моноаминов гипоталамические нейрогормоны попадают с током крови в переднюю долю гипофиза и действуют на секреторные оксифилы, выделяющие ПРЛ и соматотропин. Дополнительным доказательством стимуляторного влияния серотонина на секрецию ПРЛ служит ее прекращение при введении блокатора синтеза серотонина в эксперименте. Эстрадиол усиливал секрецию ПРЛ, частично уменьшаемую введением налоксона, который не влиял на рСРА-индуцированную секрецию ПРЛ. Таким образом, в эстрадиолстимулированной секреции ПРЛ участвует дофаминергическая система и в меньшей мере эндогенные опиоиды. Серотонин, косвенно влияя на дофаминергические нейроны, стимулирует секрецию ПРЛ у крыс с удаленным яичником, которым предварительно ввели эстрадиол [23].

Системное введение серотонина дозозависимо стимулировало секрецию ПРЛ [24]. Центральное введение серотонина может дозозависимо эффективно увеличить содержание пролактина в плазме до 20 раз. Агонист 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов усиливал секрецию ПРЛ самцами крыс линии Wistar [25]. Вполне вероятно, что 5-НТ<sub>1B</sub>-рецептор также участвует в секреции ПРЛ, поскольку неселективный антагонист 5-НТ<sub>1A,2C,5A,7</sub>-рецепторов метисергид тормозил, но не блокировал стимуляторное действие 5-СЕ (агониста 5-НТ<sub>1A,1B,5A,7</sub>-рецепторов) и агониста 5-НТ<sub>1A,1B</sub>-рецепторов RU 24969 [24]. Некоторые авторы оспаривают участие 5-НТ<sub>1</sub>- и 5-НТ<sub>2</sub>-серотонорецепторов в регуляции секреции ПРЛ [26], поскольку введение антагониста 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов метиотепина и блокатора 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов кетансерина крысам с удаленным яичником не изменило содержание ПРЛ у них в плазме крови.

Серотонин, активируя 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторы, и агонисты этих рецепторов (DOI — агонист 5-НТ<sub>2A,2C</sub>; Са-метил-серотонин — 5-НТ<sub>2A,2B,2C</sub>; МК 212 — 5-НТ<sub>2B,2C</sub>-рецепторов) стимулируют секрецию ПРЛ. Кетансерин (блокатор 5-НТ<sub>2A,2C</sub>-рецепторов) и LY 53857 (блокатор 5-НТ<sub>2A,2C</sub>-рецепторов) исключали этот эффект 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов. Системное введение антагониста 5-НТ<sub>2A,2C</sub>-рецепторов ритансерина полностью блокировало секрецию ПРЛ в ответ на введение DOI, квипазина или фенфлорамина, что свидетельствует об участии периферических 5-НТ<sub>2A,2C</sub>-рецепторов в секреции гормона [27].

Системное введение агониста 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов 2-метил-5-НТ увеличивало секрецию ПРЛ. Эту реакцию исключили центрально или периферически вводимые блокатор 5-НТ<sub>3,4</sub>-рецепторов трописетрон (ICS 205-930) и 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов ондасетрон (GR38032F). По-видимому, и периферические, и центральные 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы опосредуют серотонининдуцированную стимуляцию секреции ПРЛ. По некоторым данным, агонист 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов RS 67506 дозозависимо стимулирует секрецию ПРЛ при системном, но не центральном введении, не оказавшем эффекта. Введение агониста 5-НТ<sub>5</sub>- и 5-НТ<sub>7</sub>-рецепторов 5-СТ оказывает стимуляторное влияние на секрецию ПРЛ [24].

Использование блокаторов обратного захвата серотонина может приводить к избыточному содержанию серотонина, что сопровождается явлениями гиперпролактинемии. Ингибируя дофаминорецепторы гипофиза и через ГАВА-нейроны влияя на тубероинфундулярный сигнальный путь, эти блокаторы способствуют повышению концентрации ПРЛ в сыворотке крови. Гиперпролактинемия может сопровождаться галактореей и снижением фертильности, а в долгосрочной перспективе приводить к снижению плотности костной ткани и повышенному риску развития рака молочной железы. Следовательно, избыточное содержание серотонина обуславливает развитие не только галактореи, но и остеопении, что наблюдают в клинической практике при постменструальном синдроме. В наших экспериментах

гиперсеротонинемия приводила к развитию остеопороза у интактных половозрелых крыс-самок [28].

Таким образом, серотонинактивные препараты и серотонин стимулируют секрецию ПРЛ передней долей гипофиза. 5-НТ<sub>1А</sub>-, 5-НТ<sub>2А</sub>-, 5-НТ<sub>2С</sub>- и 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы участвуют в регуляции базальной и стрессиндуцированной секреции ПРЛ; не исключено участие также 5-НТ<sub>1В</sub>-, 5-НТ<sub>5</sub>- и 5-НТ<sub>7</sub>-рецепторов в увеличении его секреции.

Антагонисты дофамина и серотонина — резерпин, аминазин, метилдофа и другие вещества этой группы, истощающие запасы катехоламинов и серотонина в церебральных структурах, — вызывают усиление выделения ПРЛ [29]. В частности, резерпин истощает не только запасы катехоламинов в симпатических терминалях, но и запасы серотонина в серотонинергических. Суммарный эффект резерпина опосредуется его серотонино- и катехоламинолитическим действием, причем симпатолитическое действие проявляется при меньших дозах резерпина. Аминазин, являясь α-адреноблокатором, одновременно эффективно блокирует 5-НТ<sub>1,2</sub>-серотониновые рецепторы. Следовательно, интегральный эффект аминазина — блокада серотониновых и адренорецепторов эффекторных тканей, т.е. интенсивность выделения ПРЛ, зависит от соотношения влияния катехоламинов и серотонина и степени уменьшения их содержания в нервных терминалях [30, 31]. Отделы вегетативной нервной системы оказывают разнонаправленное влияние на секрецию ПРЛ: дофамин, норадреналин и ацетилхолин — тормозное, серотонин — стимуляторное. Это способствует поддержанию гомеостаза ПРЛ в органах и тканях.

При патологии также обнаруживается ведущая роль серотонина в регуляции активности ПРЛ. Об этом свидетельствуют данные об активности 5-НТ при гиперпролактинемии, стрессе, предменструальном синдроме и ожирении.

### Транзиторная гиперпролактинемия

Транзиторная гиперпролактинемия в 10% случаев является следствием стрессовых ситуаций. Пролактинома может возникнуть у больных вследствие мутагенного процесса, приводящего к дефекту в нейронах, секретирующих дофамин. На фоне общего постоянного торможения секреции ПРЛ дофамином возникают вызываемые различными стрессовыми воздействиями пики-выбросы ПРЛ, регулируемые не уменьшением тормозящего влияния дофамина, а серотонином и другими ПРЛ-рилизинг-факторами (тиреолиберин, мелатонин, ГАМК, гистамином, эндорфинами, энкефалинами, VIP, субстанцией Р и др.). Кроме того, при стрессе происходит дискретный выброс серотонина, который оказывает ингибирующее влияние на активность дофамина в гипоталамусе. Все эти субстанции находятся в высокой концентрации в срединном возвышении и портальной системе гипофиза. Действие их осуществляется независимо от действия дофамина. Под влиянием половых стероидов (естественных митогенов) могут ускоряться процессы, приводящие к гиперплазии и аденоматозу [32].

Аномально высокий уровень ПРЛ (гиперпролактинемия) может привести к различным расстройствам процесса репродукции. В настоящее время в лечении гиперпролактинемии используют дофамин, который, как отмечено выше, является основным физиологическим супрессором ПРЛ, синтезируемого гипофизом. Эпидемиологические исследования продемонстрировали корреляцию высокого содержания ПРЛ с повышенным риском разви-

тия рака молочной железы. Возможно, блокаторы ПРЛ могут оказаться полезными в лечении рака молочной железы [33].

### Менструальный синдром

Несмотря на то что патогенез предменструального синдрома исследуют уже на протяжении многих лет, и существует более 40 теорий его развития, он все еще изучен недостаточно. Большинство исследователей связывают его с изменениями уровня метаболитов прогестерона и соотношения синтез / обмен центральных нейротрансмиттеров, особенно серотонина, с функционированием вегетативной нервной системы, ответственной за развитие «соматических симптомов» [34] на фоне циклических изменений содержания яичниковых стероидов.

Изучение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы у больных с различными формами постменструального синдрома показало, что снижение концентрации прогестерона и повышение содержания серотонина в крови чаще всего наблюдают при отечной форме постменструального синдрома; повышение содержания ПРЛ и гистамина в крови — при нервно-психической; повышение уровня серотонина и гистамина в крови — при цефалгической. При кризовой форме регистрируют повышение концентрации ПРЛ и серотонина во 2-й фазе цикла и гиперфункцию коры надпочечников. Таким образом, постменструальный синдром имеет несколько форм, при большинстве из которых роль серотонина и ПРЛ является определяющей.

В настоящее время накоплены данные, подтверждающие связь изменений серотонинергической составляющей центральной нервной системы при предменструальном синдроме [35]. Циклические колебания аффективных расстройств при постменструальном синдроме могут быть связаны именно с дисфункцией серотонинергической системы. Было установлено, что уровень серотонина при постменструальном синдроме снижен еще во время предменструального периода. Больные с постменструальным синдромом слабее реагируют на стимуляцию триптофаном во время поздней лютеиновой фазы по сравнению с фолликулиновой и средней лютеиновой фазой, т.е. уменьшение образования серотонина из триптофана может быть причиной постменструального синдрома. Полагают, что развитие предменструального синдрома связано также с действием нейроактивных метаболитов прогестерона, включая и те, которые продуцируются в центральной нервной системе. Эти метаболиты оказывают анксиолитический, анальгетический и анестезирующий эффект, взаимодействуя с рецепторами ГАМК, являющимися основными рецепторами, ингибирующими передачу возбуждения в центральной нервной системе [36].

### Ожирение

Гипоталамический контроль секреции ПРЛ при ожирении нарушен. Продукцию ПРЛ стимулирует тиреолиберин, однако при ожирении внутривенное введение тиреолиберина приводит к незначительному увеличению содержания ПРЛ у женщин. На пациентах с ожирением продемонстрирована сниженная секреция ПРЛ после введения тиреолиберина, но повышенный ответ тиреотропина. Подобная диссоциация гормонального ответа на введение тиреолиберина может быть связана



с серотониновой недостаточностью центральной нервной системы, нарушающей ответ тиреотропина и ПРЛ на тиреолиберин при ожирении.

**Соотношение нервного (вегетативная нервная система) и эндокринного влияния на ПРЛ.** Как адrenaл- [37], так и овариэктомиа [38] приводят к значительному увеличению плотности нервных волокон в передней доли гипофиза крысы вследствие активного ветвления аксонов. Эти и другие аналогичные факты свидетельствуют о возможности прямой нервной регуляции секреторной активности передней доли гипофиза млекопитающих и дали основание для выдвигания гипотезы двойного нейрогуморального регулирования активности передней доли гипофиза [39]. С нашей точки зрения, приведенные факты свидетельствуют о компенсаторной роли вегетативной нервной системы в поддержании гомеостаза ПРЛ при ослаблении эндокринного влияния на секрецию гормона.

**Соотношение нервного (вегетативная нервная система) и пептидергического влияния на ПРЛ.** Освобождение нейротрансмиттеров при электрическом раздражении на частоте 2 Гц является основной причиной флуктуации уровня ПРЛ; на частоте электрической стимуляции 10 Гц на содержание ПРЛ в перфузате влияют регуляторные пептиды и (в меньшей мере) нейротрансмиттеры [40].

42

Со своей стороны, ПРЛ оказывает влияние на активность вегетативной нервной системы. Он является важной биологической субстанцией центральной нервной системы и рассматривается как нейротрансмиттер. Многогранное влияние ПРЛ на центральную нервную систему начинается еще внутриутробно и способствует созреванию нейроэндокринной системы плода/новорожденного, формирует родительское поведение у женщины, участвует (вместе с адренкортикотропным и тиреотропным гормонами) в формировании адаптационных и стрессовых ответов, определяет пищевое поведение, влияет на синтез и обмен нейротрансмиттеров (ГАМК, опиоидов, ацетилхолина, серотонина), а также на функцию  $Ca^{2+}$ - и  $K^{+}$ -каналов, участвует в формировании либидо, отвечает за фазу быстрого сна (REM-сон) и цикл сон–бодрствование, влияет на секрецию гонадолиберина и частоту импульсов лютеинизирующего гормона (рост и созревание фолликулов, овуляция, функция желтого тела), определяет электрическую активность нейронов вентромедиального гипоталамуса, гуморальный и клеточный иммунитет, функцию естественных клеток-киллеров, макрофагов, лейкоцитов (направленная и спонтанная миграция), лимфоцитов (аутоиммунные ответы и аутоиммунные заболевания), влияет на осморегуляцию (транспорт и реабсорбцию натрия и калия), обмен инсулина, связывание с рецепторами в адипоцитах, их дифференцировку, пролиферацию и метаболизм. ПРЛ инициирует больше эффектов, чем все гипофизарные гормоны в совокупности [41].

Подтверждением роли дофамина как ингибитора синтеза гипофизарного ПРЛ служит эффективное использование агонистов дофамина (бромокриптина, каберголина) в лечении пациентов, страдающих гиперпролактинемией сочетанной с пролактиномой [42]. В частности, бромокриптин рассматривают в качестве «золотого стандарта» в лечении гиперпролактинемического гипогонадизма [43].

Однако эти препараты не влияют на синтез внегипофизарного (местного, периферического) ПРЛ (экспрессия которого не зависит от дофамина) или конститутивно активных рецепторов (базальная активность которых не зависит от ПРЛ). Нечувствительность супердистального

промоутера к дофамину объясняет неспособность агонистов дофамина, таких как бромокриптин, блокировать грудной ПРЛ и повлиять на ПРЛ-зависимые опухоли у больных [10]. В лучшем случае агонисты дофамина в конечном счете могут предотвратить суммирование эффектов эндокринного и местного механизма инициирования ПРЛ-Р-сигнального пути.

ПРЛ играет важную роль в обеспечении жизненно важных функций организма, причем внегипофизарная его продукция может локально компенсировать недостаточность выработки гормона гипофизом [5].

### Механизмы действия пролактина: центральный и периферический

Одновременная совместная экспрессия ПРЛ и его рецепторов подводит к гипотезе о существовании аутокринной-паракринной петли действия. Местный (внегипофизарный) ПРЛ предположительно играет роль в маммопозе, что показано в экспериментах на ПРЛ-дефицитных мышцах [44]; в ноцицепции — согласно результатам экспериментов с использованием нейронов тройничного сенсорного нерва крыс [45]; в дерматологической биорегуляции — по данным экспериментов с применением ткани и культуры волосных фолликулов человека [46]. Эти примеры носят фрагментарный характер, т.е. недостаточность знаний об эффектах местного (внегипофизарного) ПРЛ контрастирует с обилием данных о его эффектах как эндокринного гормона [47]. Рисунок иллюстрирует развитие представлений о ПРЛ, мишенях и механизмах его действия.

Внегипофизарный ПРЛ исследуют на животных, причем результаты, полученные на грызунах, плохо моделируют физиологическую роль местного ПРЛ человека.

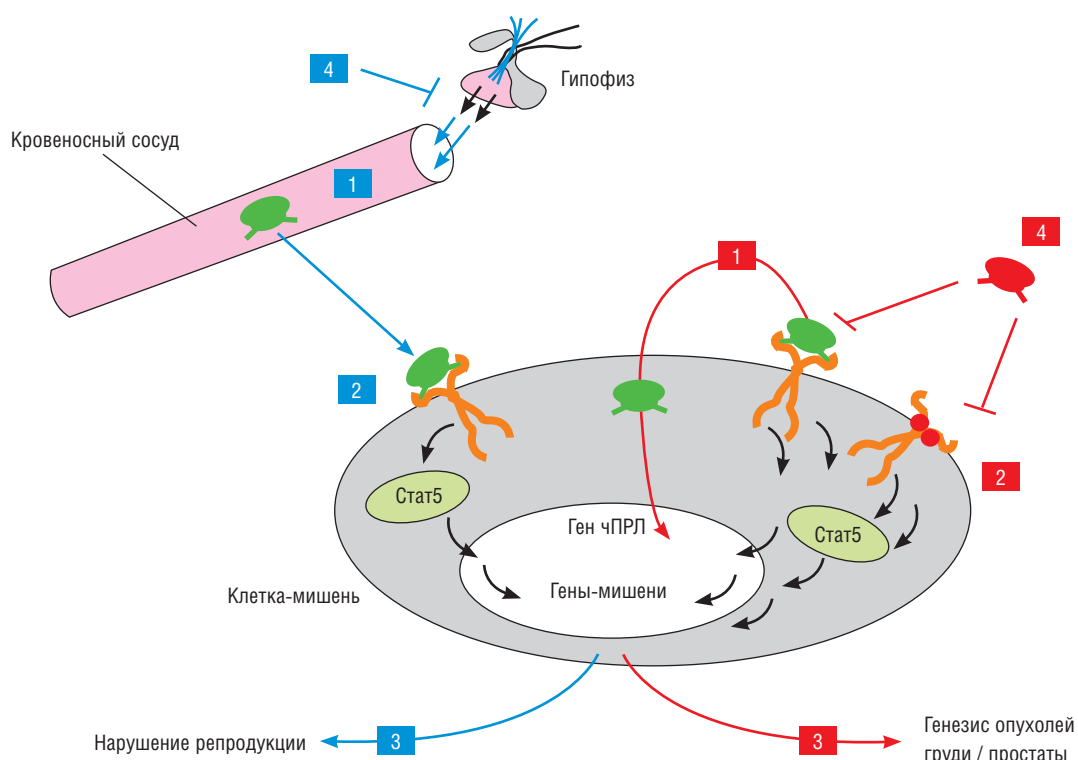
### Хронозависимая секреция пролактина

ПРЛ, как и другие гормоны, секретируется пульсирующим образом. У человека секреция ПРЛ имеет четко выраженный пульсирующий характер на протяжении суток. Высвобождение ПРЛ повторяется каждые 95 мин, т.е. 14 раз за 24 ч. В период сна высота таких амплитуд наименьшая, а минимальная высота амплитуды фиксируется около полудня. При пролактиномах суточный ритм секреции ПРЛ нарушается, но его пульсирующее высвобождение остается. Суточным ритмом характеризуется и выработка серотонина.

**Внегипофизарный ПРЛ.** Примечательно, что хронозависимое увеличение высвобождения ПРЛ в культуре наблюдается при инкубировании лактотрофных [48], децидуальных [49] клеток и клеток миоэпителии [50], фибробластов кожи [51] и адипоцитов молочной железы [52]. Таким образом, синтез ПРЛ в этих областях, по-видимому, находится под тоническим торможением фактора(ов), которые либо отсутствуют, либо инактивированы в культуре.

Ингибитором выработки ПРЛ, кроме дофамина, ГАМК и соматостатина, является оксид азота [53]. Оксид азота блокирует периодическую секрецию ПРЛ ненаркотизированных взрослых свободно содержащихся крыс. Блокатор синтазы NO N(омега)-нитро-*L*-аргинин метилэфир (*L*-NAME) увеличивал среднюю концентрацию ПРЛ в плазме крови по сравнению с контролем, повышал содержание дофамина и серотонина в переднем гипоталамусе; в срединном возвышении введение *L*-NAME сни-

Классические взгляды		Новые взгляды	
Эндокринный	1	Механизм	1
Нет	2	Генетика	2
Гиперпролактинемия	3	Патология	3
Агонисты дофамина	4	Терапия	4
			Аутокринный-паракринный
			Усиление функции
			Генез опухолей ПРЛ-Р
			Блокаторы ПРЛ-Р



**Рис.** Основные аспекты биологического действия пролактина.

*Примечание.* Для наглядности новые и классические результаты исследований механизма действия пролактина выделены красным и синим цветом, соответственно. В качестве сигнального пути пролактина ПРЛ-Р, STAT5 представлен только один ПРЛ-Р (аутокринный / паракринный пролактин и вариант усиления функции ПРЛ-Р), символизируемый большим числом стрелок.

жал содержание дофамина и серотонина по сравнению с контролем [53].

Дофаминергическая, адренергическая и серотонинергическая ветвь центральной и периферической вегетативной нервной системы регулируют секрецию ПРЛ. Многообразие эффектов ПРЛ требует систематизации механизмов регуляции его секреции и воздействия на клетки-мишени.

### Заключение

ПРЛ человека обычно рассматривали как гормон, синтезируемый гипофизом под контролем дофамина; эф-

фекты ПРЛ относили исключительно к лактации и репродуктивной функции. Главной патологией считали, прежде всего, гиперпролактинемию. Исследования последнего десятилетия, проведенные на животных и в клинической практике, значительно расширили наши представления о биологии ПРЛ как фактора риска развития рака молочной железы и простаты; был открыт полиморфизм рецепторов ПРЛ у больных с опухолями молочной железы, синтезированы аналоги ПРЛ человека, тормозящие его эффекты периферического происхождения (рис.). Достигнутое углубление понимания различных вариантов сигнального каскада ПРЛ будет полезно в повышении результативности лечения рака молочной железы и других заболеваний, развивающихся с участием этого гормона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M., Binart N., Kelly P.A. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 225–268.
2. Goffin V., Binart N., Touraine P., Kelly P.A. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Ann. Rev. Physiol.* 2002; 64: 47–67.
3. Ben-Jonathan N., Mershon J.L., Allen D.L., Steinmetz R.W. Extrahypothalamic prolactin: distribution, regulation, functions and clinical aspects. *Endocr. Rev.* 1996; 17: 639–669.
4. Soares M.J. The prolactin and growth hormone families. Pregnancy-specific hormones/cytokines at the maternal-fetal interface. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004; 2: 515.
5. Романцова Т.И., Мельниченко Г.А., Черноголов В.А. Проблемы диагностики гиперпролактинемических состояний. *Consilium medicum.* 1999; 1 (2): 2–8.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романова Т.И. Синдром гиперпролактинемии: диагностика и лечение. В кн.: Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы: мат-лы Росс. науч.-практ. конф. М. 2001.
7. Goffin V., Shiverick T., Kelly P.A., Martial J.A. Sequence-function relationships within the expanding family of prolactin, growth hormone, placental lactogen, and related proteins in mammals. *Endocr. Rev.* 1996; 17: 385–410.
8. Myal Y., DiMattia G.E., Gregory C.A., Friesen H.G., Hamerton J.L., Shiu R.P.A. BglII RFLP at the human prolactin gene locus on chromosome 6 (PRL). *Nucl. Acids Res.* 1991; 19 (5): 1167.
9. Серебрянский О.Ю. Клинико-иммунологические особенности гиперпролактинемического гипогонадизма у женщин репродуктивного возраста. Автореф дис. ... канд. мед. наук. М. 2002. 32 с.
10. Ben-Jonathan N., LaPensee C.R., LaPensee E.W. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr. Rev.* 2008; 29: 1–41.
11. Clevenger C.V., Gadd S.L., Zheng J. New mechanisms for PRL action in breast cancer. *Trends Endocr. Metabol.* 2009; 20: 223–229.
12. Teilum K., Hoch J.C., Goffin V., Kinet S., Martial J.A., Kragelund B.B. Solution structure of human prolactin. *J. Mol. Biol.* 2005; 351: 810–823.
13. Swaminathan G., Varghese B., Fuchs S.Y. Regulation of prolactin receptor levels and activity in breast cancer. *J. Mamm. Gland. Biol. Neoplas.* 2008; 13: 81–91.
14. Touraine P., Martini J.F., Zafrani B., Durand J.C., Labaille F., Malet C., Nicolas A., Trivin C., Postel-Vinay M.C., Kuttann F., Kelly P.A. Increased expression of prolactin receptor gene assessed by quantitative polymerase chain reaction in human breast tumors versus normal breast tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1998; 83: 667–674.
15. Jacobson E.M., Hugo E.R., Tuttle T.R., Papoian R., Ben-Jonathan N. Unexploited therapies in breast and prostate cancer: blockade of the prolactin receptor. *Trends Endocrinol. Metab.* 2010; 21 (11): 691–698.
16. Goffin V., Bernichtein S., Touraine P., Kelly P.A. Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists. *Endocr. Rev.* 2005; 26 (3): 400–422.
17. Clevenger C.V., Furth P.A., Hankinson S.E., Schuler L.A. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr. Rev.* 2003; 24 (1): 1–27.
18. Gutzman J.H., Nikolai S.E., Rugowski D.E., Watters J.J., Schuler L.A. Prolactin and estrogen enhance the activity of activating protein 1 in breast cancer cells: role of extracellularly regulated kinase 1/2-mediated signals to c-fos. *Mol. Endocrinol.* 2005; 19: 1765–1778.
19. Acosta J.J., Munoz R.M., Gonzalez L., Subtil-Rodriguez A., Dominguez-Caceres M.A., Garcia-Martinez J.M., Calcabrini A., Lazaro-Trueba I., Martin-Perez J. Src mediates prolactin-dependent proliferation of T47D and MCF7 cells via the activation of focal adhesion kinase/Erk1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Mol. Endocrinol.* 2003; 17: 2268–2282.
20. Fox E.M., Andrade J., Shupnik M.A. Novel actions of estrogen to promote proliferation: integration of cytoplasmic and nuclear pathways. *Steroids.* 2009; 74 (7): 622–627.
21. Gonzalez L., Zambrano A., Lazaro-Trueba I., Lopez E., Gonzalez J.J., Martin-Perez J., Aranda A. Activation of the unliganded estrogen receptor by prolactin in breast cancer cells. *Oncogene.* 2009; 28 (10): 1298–1308.
22. Dinan T.G. Prolactin and Dopamine: What is the connection? *J. Psychopharm.* 2008; 22 (2): 12–19.
23. Mallmann E.S., Ribeiro M.F., Spritzer P.M. Effect of serotonin depletion by p-chlorophenylalanine on serum prolactin levels in estrogen-treated ovariectomized rats: insights concerning the serotonergic, dopaminergic and opioid systems. *Horm. Metab. Res.* 2001; 33 (6): 337–342.
24. Jorgensen H.S. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan. Med. Bull.* 2007; 54 (4): 266–288.
25. Di Sciuolo A., Bluet-Pajot M.T., Mounier F., Oliver C., Schmidt B., Kordon C. Changes in anterior pituitary hormone levels after serotonin 1A receptor stimulation. *Endocrinology.* 1990; 127 (2): 567–572.
26. Gouveia E.M., Franci C.R. Involvement of serotonin 5HT1 and 5HT2 receptors and nitric oxide synthase in the medial preoptic area on gonadotropin secretion. *Brain Res. Bull.* 2004; 63 (3): 243–251.
27. Rittenhouse P.A., Bakkum E.A., Levy A.D., Li Q., Carnes M., van de Kar L.D. Evidence that ACTH secretion is regulated by serotonin 2A/2C (5-HT2A/2C) receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 271:1647–1655.
28. Лычкова А.Э., Петраков А.В., Хомерики С.Г. К вопросу о моделировании остеопороза. *Вестник РАМН.* 2010; 4: 31–33.
29. Тумилович Л.Г. Онтогенез и регуляция функции репродуктивной системы. В кн.: Неоперативная гинекология: Рук-во для врачей. Под ред. В.И. Бодяжиной и др. М.: Медицина. 1990. С. 45–97.
30. Лычкова А.Э. Роль медиаторных веществ в развитии миокардита. В кн.: Клинические исследования лекарственных средств в России. 3-я Междунар. конф. Приложение к журналу. М. 2003. С. 215–217.
31. Лычкова А.Э. Особенности воздействия некоторых вегетотропных препаратов на возбудимость холинергических структур, контрактильную функцию сердца и электромоторную активность желудка. *Эксп. клин. гастроэнтерол.* 2005; (5): 79–81.
32. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М. 1992.
33. Goffin V., Touraine P., Culler M.D., Kelly P.A. Drug Insight: prolactin-receptor antagonists, a novel approach to treatment of unresolved systemic and local hyperprolactinemia? *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006; 2 (10): 571–581.
34. Балан В.Е., Ильина Л.М. Предменструальный синдром. *Consilium medicum.* 2002; 4 (8).
35. Prilepskaya V.N., Revazova F.S. Vitex agnus castus: Successful treatment of severe premenstrual syndrome. *Maturitas.* 2006; 55 (1): 55–66.
36. Milewicz A., Jedrzejuk K. Premenstrual syndrome: From etiology to treatment. *Maturitas.* 2006; 55 (1): 47–55.
37. Liu Y.Y., Ju G. Galanin-like immunoreactive nerve fibers in the anterior pituitary of the normal and adrenalectomized rat. *Acta Histochem.* 1998; 100: 149–156.
38. Ma D., Zhao C., Mayhew T.M., Ju G. Response of substance P-immunoreactive nerve fibers in the anterior pituitary to plasma oestrogen concentrations in the rat. *J. Neuroendocrinol.* 1997; 9: 735–740.
39. Liu Y.Y., Morris J.F., Ju G. Synaptic relationship of substance P-like-immunoreactive nerve fibers with gland cells of the anterior pituitary in the rat. *Cell Tiss. Res.* 1996; 285: 227–234.

40. Zhang P., Liu L., Xie C.J., Wang K.H., Gao L.Z., Ju G. Excitatory and inhibitory effects of prolactin release activated by nerve stimulation in rat anterior pituitary. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009; 7: 154.
41. Сметник В.П., Осипова А.А. Гиперпролактинемия: реакция костной ткани и эффективность терапии каберголином. *Пробл. репродукции.* 2000; 6: 30–36.
42. Molitch M.E. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin. Proceed.* 2005; 80: 1050–1057.
43. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. Болезни органов эндокринной системы. М.: Медицина. 2000. 568 с.
44. Naylor M.J., Lockfefer J.A., Horseman N.D., Ormandy C.J. Prolactin regulates mammary epithelial cell proliferation via autocrine/paracrine mechanism. *Endocrine.* 2003; 20: 111–114.
45. Diogenes A., Patwardhan A.M., Jeske N.A., Ruparel N.B., Goffin V., Akopian A.N., Hargreaves K.M. Prolactin modulates TRPV1 in female rat trigeminal sensory neurons. *J. Neurosci.* 2006; 26: 8126–8136.
46. Ramot Y., Biro T., Tiede S., Toth B.I., Langan E.A., Sugawara K., Foitzik K., Ingber A., Goffin V., Langbein L., Paus R. Prolactin — a novel neuroendocrine regulator of human keratin expression *in situ*. *FASEB J.* 2010; 24 (6): 1768–1779.
47. Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M., Binart N., Kelly P.A. Prolactin and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in prolactin receptor knockout mice. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 225–268.
48. Ben-Jonathan N., Hnasko R.M. Dopamine as a prolactin inhibitor. *Endocr. Rev.* 2001; 22: 724–763.
49. Brar A.K., Frank G.R., Kessler C.A., Cedars M.I., Handwerker S. Progesterone-dependent decidualization of the human endometrium is mediated by cAMP. *Endocrine.* 1997; 6: 301–307.
50. Stewart E.A., Rein M.S., Friedman A.J. Glycoprotein hormones and their common  $\alpha$ -subunit stimulate prolactin production by explant cultures of human leiomyoma and myometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 677–683.
51. Richards R.G., Hartman S.M. Human dermal fibroblast cells express prolactin *in vitro*. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 106: 1250–1255.
52. Zinger M., McFarland M., Ben-Jonathan N. Prolactin expression and secretion by human breast glandular and adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 689–696.
53. Lafuente A., Gonzalez-Carracedo A., Romero A. Cano P., Esquifino A.I. Effect of nitric oxide on prolactin secretion and hypothalamic biogenic amine contents. *Life Sci.* 2004; 74 (13): 1681–1690.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Лычкова Алла Эдуардовна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической физиологии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы  
**Адрес:** 111125, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, **тел.:** (499) 180-41-12, **e-mail:** lychkova@mail.ru  
**Пузиков Александр Михайлович**, сотрудник лаборатории клинической физиологии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы  
**Адрес:** 111125, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, **тел.:** (499) 180-41-12, **e-mail:** lychkova@mail.ru