

*Сайгина М. О.
студент
3 курс, факультет фундаментальной
медицины
московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Россия, г. Москва*

ПРОЛАКТИН. СТРЕСС.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ СТРЕССОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД.

Аннотация:

Хотя основная функция пролактина направлена на регулирование процесса лактации, его физиологическая роль имеет более широкий спектр. Этиология гиперпролактинемии бывает физиологической и патологической. Физиологическая этиология включает сон, беременность, стимуляцию сосков, лактацию, сексуальный оргазм и стресс. Клиническое значение стресса все еще изучается. В этой статье будет представлена информация о физиологии пролактина, его секреции из-за стресса, а также обсуждение клинического подхода в гиперпролактинемии.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, клинические проявления, стресс, лечение.

*Saygina M.O.
Student
Faculty of Fundamental Medicine, M. V. Lomonosov
Moscow State University
Russia, Moscow*

PROLACTIN. STRESS. HYPERPROLACTINEMIA CAUSED BY STRESS: PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL APPROACH.

Abstract: Although the main function of prolactin is to regulate the lactation process, its' physiological role has a wider spectrum. Hyprolactin has physiological and pathological etiology. The physiological etiology includes sleeping, pregnancy, nipple stimulation, lactation, sexual orgasm, and stress. The clinical significance of stress is still being studied. This article will provide information about of the physiology of prolactin, its stress secretion and also discussion of the clinical approach to hyperprolactinemia.

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, clinical manifestations, stress, treatment.

1. ВВЕДЕНИЕ

Пролактин — это уникальный гормон, обладающий широким действием, а также модуляцией под воздействием физических, психологических факторов и факторов окружающей среды. Он относится к гормонам 1-й волны стрессорного ответа, оказывает множественные влияния на ЦНС и периферические ткани, усиливающие или ослабляющие стрессорную реакцию. В маленьких дозах данный стрессовой гормон регулирует состояние человека, но при высоких объемах начинает причинять вред. Особенно сильное негативное влияние вещество имеет при хронических стрессах.

2. ПРОЛАКТИН

2.1. СТРУКТУРА

Пролактин (ПРЛ) или лютеотропный гормон представляет собой пептид (белковый гормон), относящийся к гормонам семейства соматотропных гормонов (СТГ), содержит 199 аминокислот, объединенных тремя дисульфидными мостиками между цистеиновыми остатками (Cys⁴-Cys¹¹, Cys⁵⁸-Cys¹⁷⁴, Cys¹⁹¹-Cys¹⁹⁹) (198 аминокислотных остатка [5])У человека ген пролактина находится на 6-й хромосоме.

человека. Пролактин выводится из организма печенью и почками, а период полураспада циркулирующего пролактина составляет 20–50 минут.

2.3. СЕКРЕЦИЯ

Пролактин секретируется лактотрофами (составляют около 20% клеток) – ацидофильными клетками передней доли гипофиза в виде высокомолекулярного предшественника – препролактина, который затем в результате специфического ферментативного отщепления N-концевого "сигнального" пептида превращается в "зрелый" биологически активный гормон.

Контроль секреции ПРЛ осуществляется дофамином, который подавляет высвобождение пролактина, в частности, через дофаминовые рецепторы дофамина типа 2 (D2). Ингибиторами секреции пролактина также являются соматостатин, активин, глюкокортикоиды, гормон щитовидной железы, ГАМК. Пролактин также синтезируется в децидуализированной строме ткани эндометрия, однако этот пролактин не реагирует на дофамин. Эстроген вызывает высвобождение пролактина с эффектом, наблюдаемым в течение 15–30 минут после инфузии IV, усиливая действие тиреоид-рилизинг-гормона (ТРГ) и подавляя действие дофамина. Вазоактивный кишечный пептид, окситоцин, галанин и РНМ-27 индуцируют высвобождение пролактина, также как и серотонин, который, как полагают, является основным стимулирующим фактором, объясняющим повышение пролактина во время быстрого сна, с пиком между 4 и 6 часами утра. Секрецию пролактина также способны стимулировать тиролиберин, бетта-эндорфин, грелин, холецистокинин, вазопрессин, нейротензин, эндогенные опиоиды. Кроме того, цитокины IL-1, IL-2 и IL-6 стимулируют секрецию пролактина, тогда как INF γ и эндотелин-3 являются ингибирующими цитокинами. Кроме того, уровень пролактина возрастает на поздних этапах беременности и при лактации, при раздражении грудных

сосков, при приеме обогащенной белком пищи, во время сна, стресса, половых контактах, под влиянием физических нагрузок.

2.4. РЕЦЕПТОР

Рецептор пролактина (ПРЛ-Рц) – связанный с мембраной белок, относящийся к надсемейству рецепторов, сопряженных с тирозинкиназами класса Янус, иногда называемых рецепторами цитокинов, т.е. относящийся к семейству рецепторов цитокинов I типа. ПРЛ-Рц обнаружены практически во всех органах и тканях: в структурах головного мозга: сосудистом сплетении, миндалинах, таламусе, гипоталамусе, гипофизе, коре и обонятельных луковицах, в сердце, легких, тимусе, селезенке, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, скелетной мускулатуре, коже, а также в жировой ткани. ПРЛ-Рц располагаются преимущественно на поверхности мембраны, а также в аппарате Гольджи. Ген, кодирующий рецептор пролактина у человека, локализуется на 5 хромосоме. Как и сам гормон, рецепторы имеют изоформы. В экспериментах на крысах были обнаружены три главные изоформы:

- короткая (содержит 291 аминокислотный остаток)
- средняя (содержит 393 аминокислотных остатка)
- длинная (содержит 591 аминокислотный остаток)

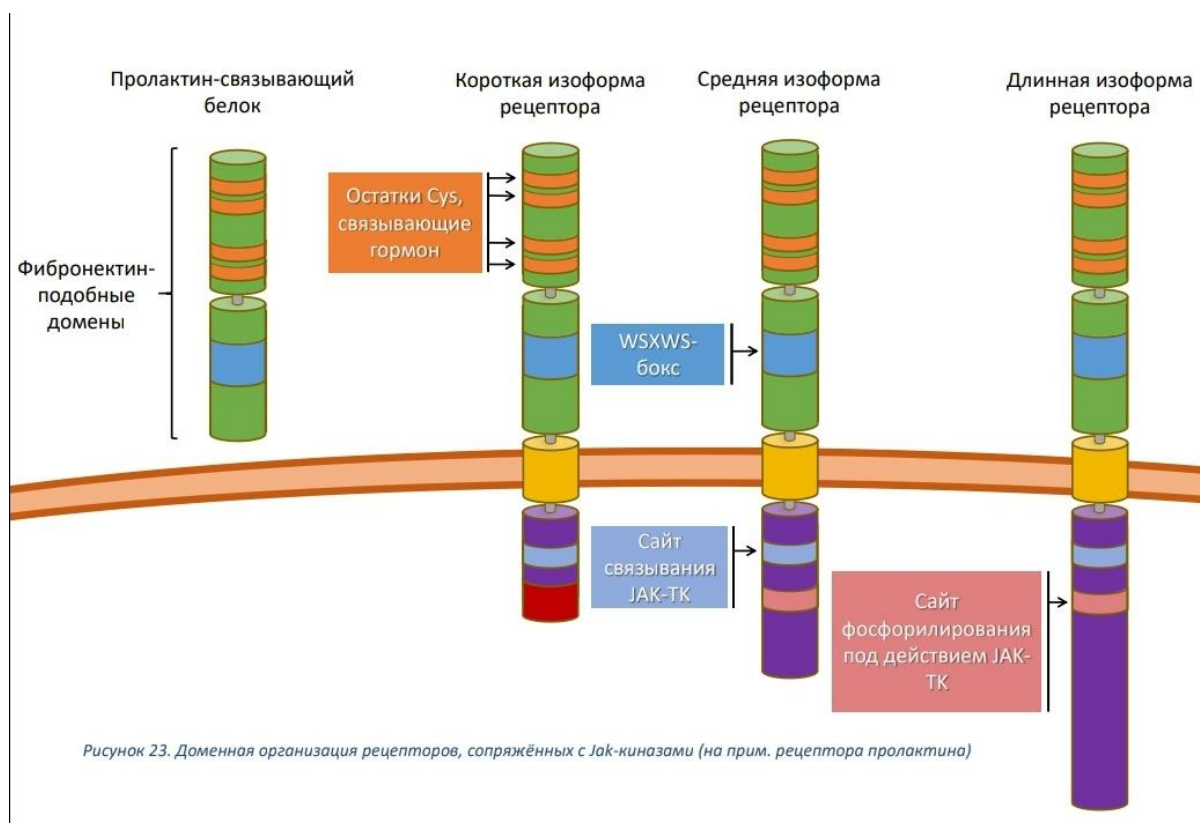


РИС. 2. СТРУКТУРА РЕЦЕПТОРА ПРЛ [4]

ПРЛ-Рц, как и любой рецептор, имеет внеклеточную, внутриклеточную и трансмембранную части – домены.

Внеклеточный домен состоит из 210 а/к остатков, последовательность которых схожа с последовательностью других цитокиновых рецепторов. Данный домен имеет D1 участок – терминальный конец, который содержит концевую NH_2 -группу, и участок D2 – проксимальный конец. Пролактин имеет два связывающих участка. При связывании первого участка ПРЛ с D1 образуется гормон-рецепторный комплекс и создаются условия для образования вторичного аналогичного гормон-рецепторного комплекса со вторым связывающим участком гормона и вторым рецептором.

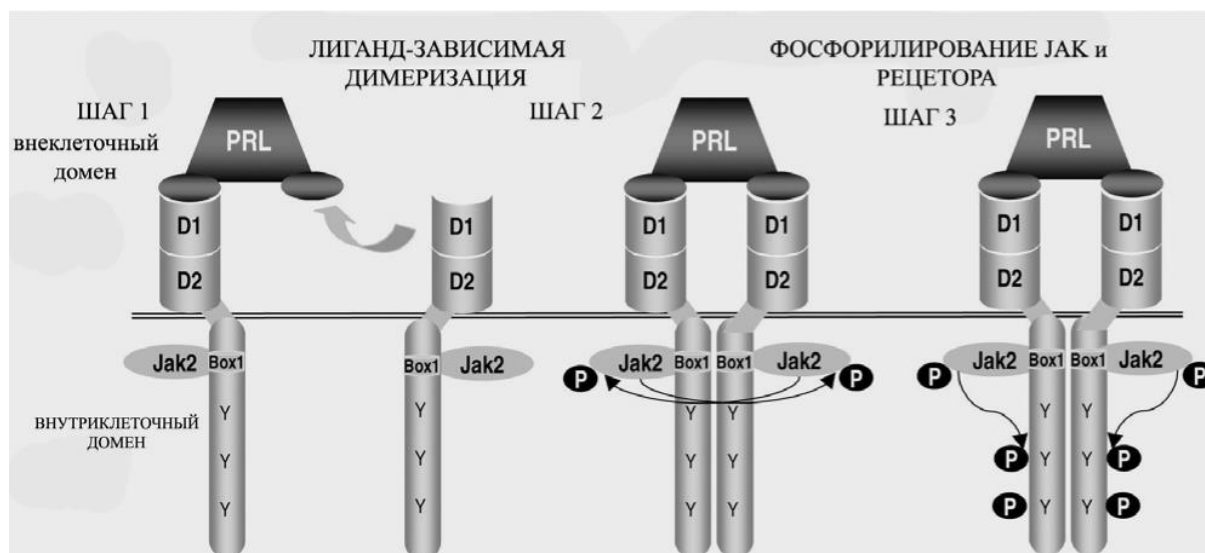


РИС. 3. СТРУКТУРА РЕЦЕПТОРА ПРЛ [1]

Трансмембранный домен состоит из 24 а/к остатков.

Внутриклеточный домен инициирует и передает сигнал; имеет две части: проксимальную, которая ассоциирована с тирозинкиназой 2 (Jak2 - Janus kinase) и дистальную (отсутствует у коротких изоформ).

После связывания пролактина с рецептором происходит фосфорилирование Jak2 в течение 1 мин. Активация Jak2 происходит трансфосфорилированием при димеризации рецептора, в результате происходит присоединение двух молекул Jak2 друг к другу, фосфорилирование внутриклеточного домена, белков-переносчиков сигнала, активаторов транскрипции STAT (Signal transducer and activator of transcription). После фосфорилирования STAT-протеины идут в ядро клетки и активируют экспрессию соответствующих генов, т.е. вызываются эффекты пролактина. Следует упомянуть, что разные изоформы рецепторов имеют различия в механизмах передачи сигнала.

2.5. Функции:

- индукция и поддержание лактации
- регуляция роста и дифференцировки молочных желез

- стимуляция материнского поведения
- стимуляция образования желтого тела
- регуляция стрессорного ответа
- иммуномодулирующее действие
- стимуляция анаболических процессов в мягких тканях
- стимуляция эритропоэза
- регуляция водно-солевого обмена
- снижение продукции адипонектина
- снижение стероидогенеза в гонадах
- регуляция роста и развития
- обмен и рост гепатоцитов
- увеличение слизистой оболочки кишечника
- стимуляция чувствительности к инсулину

3. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

3.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Синдром гиперпролактинемии - состояние, при котором наблюдается повышение секреции пролактина как у женщин, так и у мужчин. Такое состояние чаще всего встречается у женщин в возрасте 25-34 лет, у мужчин в том же возрасте - в 4 раза реже. Среди населения - с частотой приблизительно 0,4%, т.е. наблюдается у 10-90 человек из 100 000. Однако чаще гиперпролактинемия наблюдается у 15–20% женщин с нарушениями менструального цикла.

Синдром гиперпролактинемии может быть результатом нарушения работы гипоталамо-гипофизарной области (доброкачественные опухоли) либо проявлением какого-либо другого заболевания. Поражение гипоталамо-

гипофизарной области может быть следствием инфекционного процесса, травмы (хирургического вмешательства) метаболических нарушений (при хронической почечной недостаточности) и многих других заболеваний.

Кроме этого, данное состояние проявляется во время приема антидепрессантов, опиатов, эстрогенов и др. лекарственных препаратов.

3.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления гиперпролактинемии зависят от пола. Таким образом, у женщин данный синдром приводит к нарушениям менструального цикла, бесплодию, снижению либидо, появлению прыщей, увеличению веса, у некоторых встречается избыточный рост волос, что обусловлено повышением уровня андрогенов. Повышенный уровень пролактина вызывает галакторею - истечение молока из молочных желез, не связанное с беременностью, данное состояние наблюдается у 70% женщин с синдромом гиперпролактинемии. Такое истечение жидкости может наблюдаться не только из-за гиперпролактинемии, но и вследствие рака молочной железы или сознательного раздражения сосков. Существуют доказательства того, что гиперпролактинемия ингибирует высвобождение гонадотропина, а не его синтез. Кроме того, повышенный уровень пролактина непосредственно ингибирует базальную и гонадотропин-стимулированную секрецию яичников эстрадиола и прогестерона. При чем после устранения гиперпролактинемии функция яичников восстанавливается.

У мужчин наблюдаются снижение полового влечения, потенция, уменьшается количество сперматозоидов в эякуляте и бесплодие, у 0,5-8% наблюдается галакторея.

Может также возникнуть хроническая гиперпролактинемия. У женщин она вызывает снижение минеральной плотности костей, особенно в условиях значительного гипоэстрогенизма. У мужчин - сопровождается не только остеопенией, но и снижением мышечной массы и роста бороды.

3.3. ДИАГНОСТИКА

Диагностировать гиперпролактинемию можно в условиях нарушения менструального цикла или бесплодия. На физикальном осмотре врачи должны оценить молочные железы, кожу, в частности, определить наличие угрей или рост волос, а также провести неврологический осмотр, в частности, оценить поле зрения. Диагноз подтверждается анализом крови. Оптимальное время проведения анализа крови - 2–3 часа после пробуждения.

Гиперпролактинемия диагностируется, когда концентрация пролактина в крови превышает 25 нг/мл. Повышенный уровень пролактина, особенно слегка повышенный (20–40 нг/мл), следует подтвердить, по крайней мере, двумя тестами, чтобы учесть циркадные колебания, а также другие факторы окружающей среды, вызывающие переходный подъем уровня гормона; однако его можно диагностировать и при превышении верхнего предела нормы как минимум в пять раз.

Тест на гиперпролактинемию в покое с последовательным забором крови из постоянного катетера, когда пациент отдыхает в тихой комнате, обнаружил, что пробы, взятые через 0, 30 и 60 минут, были достаточными для диагностики вызванной стрессом гиперпролактинемии, от незначительного до умеренного повышения уровня пролактина - от 20 до 100 нг/мл. Другое исследование показало, что внутривенная катетеризация с 15-минутным периодом отдыха не приводит в норму повышенный уровень пролактина, который ожидается при известном периоде полураспада гормона.

У женщин репродуктивного возраста важно проверять состояние беременности, так как уровень пролактина может увеличиться в 10 раз во время беременности, достигая у некоторых 300 нг/мл. Кроме того, макропролактин (биологически не активен) имеет увеличенное время экскреции и может способствовать обнаружению повышенного уровня

пролактина. Диагноз макропролактинемии может быть поставлен путем нанесения полиэтиленгликоля на сыворотку пациента перед проведением анализа для осаждения макропролактина.

4. ПРОЛАКТИН И СТРЕСС

Физиологический ответ на стресс сложен. Он включает: высвобождение норэпинефрина из различных отделов ЦНС, секрецию адреналина из мозгового вещества надпочечников, а также активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО). Реакция на стресс также включает высвобождение пролактина, что имеет существенное клиническое значение, поскольку имеются убедительные доказательства того, что пролактин играет значительную роль в развитии стресс-патологии, включая стресс-индуцированную дисфункцию кишечного эпителиального барьера, эпителиального барьера трахеи, сердечную дисфункцию при перипарտальной кардиомиопатии и психологический стресс, развитию сердечно-сосудистой патологии. Дальнейшее понимание роли пролактина в модулировании эмоционального стресса имеет важное значение и может дать более детальное понимание системных состояний, возникающих вследствие гиперпролактинемии.

4.1. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ СТРЕССОМ

Существует множество доказательств, подтверждающих роль пролактина в реакции надпочечников на стресс, в том числе и то, что гиперпролактинемия увеличивает секрецию АКТГ, вызывает гипертрофию надпочечников и увеличивает запас эфиров холестерина. Более того, считается, что гиперпролактинемия повышает чувствительность коры надпочечников к АКТГ, что приводит к высвобождению высокого уровня кортикостерона даже при низких значениях АКТГ. Пролактин может также непосредственно вызывать стероидогенез надпочечников.

Было обнаружено, что пролактин повышает уровень андрогенов надпочечников, дигидроэпиандростерона и сульфата дигидроэпиандростерона, кортизола и альдостерона и стимулирует синтез катехоламинов надпочечников. Пролактин действует посредством сочетания аденилатциклазы G-белка и продукции циклического АМФ. Предполагается, что пролактин-индуцированное высвобождение кортикостерона опосредовано увеличением выработки цАМФ, а также активностью 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Роль пролактина в модуляции надпочечника иннервации является спорным.

Нейроэндокринные изменения.

Существуют некоторые доказательства того, что функциональная гиперпролактинемия может быть следствием стресса, вызванного нейроэндокринными изменениями дофамина и серотонина, что влияет на высвобождение пролактина. Восстановление быстрого сна, поведенческий механизм преодоления стресса, также опосредуются пролактином. Как отмечалось ранее, пики пролактина во время сна опосредованы серотонином, а это в свою очередь предполагает сложные реакции на стресс, что требует дальнейших исследований.

Поддержание гомеостаза.

Некоторые исследования показывают, что секреция пролактина во время стресса способствует поддержанию гомеостаза в иммунной системе, в то время как глюкокортикоиды, также высвобождаемые в ответ на стресс, являются супрессивными иммуномодуляторами - пролактин и гормон роста стимулируют иммунную систему. Исследования *in vivo* подтверждают защитную роль пролактина после травматического кровоизлияния, ожоговой травмы, инфекции и введения глюкокортикоидов, причем пролактин предотвращает вызванную глюкокортикоидами гибель клеток лимфоцитов, а также улучшает

функции макрофагов и спленцитов и противодействует иммуносупрессивным эффектам TGF- β , TNF- α и кортикостерона.

Пролактин также может играть важную роль в поддержании метаболического гомеостаза. У самцов крыс уровни пролактина достигают 60–80 нг/мл, что согласуется с уровнями, воспринимаемыми как реакция на стресс, повышенный уровень циркулирующего адипонектина и сниженную экспрессию провоспалительных медиаторов для улучшения чувствительности к инсулину и уменьшения дисфункции жировой ткани.

4.2. ТИПЫ СТРЕССА.

Значительная секреция пролактина происходит, когда животные подвергаются физическому или психологическому стрессу. У самцов мышей 15-минутный период стресса вызывает 7-кратное повышение уровня циркулирующего пролактина. У этих же мышей было показано, что вызванное стрессом увеличение пролактина взаимодействует с периферическими мишенями, значительно увеличивая тирозин-фосфорилированный сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 5 (pSTAT5) в дугообразном ядре, срединном возвышении и zona fasciculata коры надпочечников, а также в центральных мишенях, снижающих окрашивание pSTAT5 тубероинфундибулярных дофаминергических нейронов. У мышей введение пролактина в желудочки головного мозга предотвращало образование стрессовых язв желудка, а также оказывало антидепрессантное действие во время принудительного плавания.

Существует доказательство того, что пролактин также опосредует патологические эффекты хронического стресса.

Хронический стресс индуцирует экспрессию рецепторов пролактина в клетках сосудистого сплетения и усиливает экспрессию рецепторов пролактина в сердце. В мышцах пролактин, вызванный стрессом,

генерировал фиброзные клетки в сердце, что было предотвращено с помощью введения антагонистов пролактина. Это открытие указывает на дополнительную сложность в отношении роли пролактина при остром и хроническом стрессе, когда он может вызвать провоспалительное состояние, которое является защитным, но может возникнуть хроническое воздействие вызывающее привыкание к пролактину и патологию.

Психологические исследования показали, что гиперпролактинемия чаще встречается у людей с психическими заболеваниями.

Предполагается, что увеличение дофамина при психозе может быть, отчасти, регуляторным ответом на подавление вызванного стрессом роста пролактина.

Кроме того, детство без отца или с отцом-алкоголиком может предрасполагать женщин к развитию гиперпролактинемии в более позднем возрасте. Аналогичным образом, исследования, проведенные под гипнозом, показали, что секреция пролактина усиливалась от гнева, от унижительных переживаний, тогда как кортизол ассоциировался с удивлением и запугиванием. Это открытие поддерживает сложный нейроэндокринный ответ на эмоциональный стресс, который несправедливо упрощен.

Психологические исследования выдвинули гипотезу о роли пролактина как биомаркера и регулятора «материнской подпрограммы», наряду с другими важными гормонами, с целью оптимизации взаимоотношений мать-дитя и, как таковые, имеют сложные отношения со стимулами окружающей среды.

4.3. МЕТОДИКА

Хотя необходимы дополнительные исследования для руководства клинической практикой, предполагается, что стресс, связанный с посещением врача, может вызвать повышение уровня пролактина.

Предполагается, что, если уровень пролактина составляет менее 50 нг/мл, образец крови следует взять заново после того, как пациент отдохнет в тихой комнате в течение 60 минут.

4.4. ЛЕЧЕНИЕ

Подход к лечению требует оценки серьезности симптомов, желая размножения и оценки первопричины. Основой лечения симптоматической гиперпролактинемии, особенно у пациентов с ановуляцией, бесплодием или галактореей, являются агонисты дофамина, в частности бромокриптин и карберголин.

Бромокриптин имеет короткий период полураспада и требует ежедневного (перед сном) или двухразового приема, он часто связан с побочными эффектами в ЖКТ.

Карберголин, селективный агонист рецептора D₂, обладает меньшими побочными эффектами, большей эффективностью и более длительным периодом полувыведения по сравнению с бромокриптином, и его можно вводить раз в две недели в высоких дозах (> 3 мг в день), однако, карберголин был связан с гипертрофической болезнью клапанов сердца, и длительное применение его в низких дозах может увеличить риск развития заболевания.

Если пациент не переносит пероральные препараты, можно применять вагинальные, которые содержат меньшее количество побочных эффектов. Как бромокриптин, так и карберголин считаются безопасными на ранних сроках беременности и, следовательно, могут применяться женщинами репродуктивного возраста или теми, кто рассматривает возможность зачатия.

Также доступны альтернативные методы лечения, включая циклический прогестин, ОХП или заместительную терапию эстрогенами.

Имеются доказательства того, что дополнительный метформин значительно снижает уровень пролактина и облегчает симптомы гиперпролактинемии по сравнению с одной только терапией бромокриптином. Следует отметить, что терапия метформином в сочетании с низкими дозами бромокриптина, как было установлено, улучшает гомеостаз глюкозы и липидов.

5. ВЫВОД

Таким образом, при стрессе происходит высвобождение норэпинефрина из различных отделов ЦНС, секреция адреналина из мозгового вещества надпочечников, а также активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), также высвобождается пролактин, который играет значительную роль в развитии стресса: восстанавливает фазу быстрого сна, поведенческий механизм преодоления стресса, поддерживает гомеостаз в иммунной системе.

В то же время повышенный уровень пролактина в крови может вызывать гиперпролактинемия, которая может приводить к бесплодию, галакторее, нарушению менструальных циклов и многим другим заболеваниям. Гиперпролактинемия может также возникать при психозе: женщины имеют более высокий уровень пролактина, что может указывать на зависимую от пола реакцию на стресс с пролактином.

Но гиперпролактинемия лечится некоторыми лекарственными препаратами, вследствие чего может быть побеждено бесплодие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Дзеранова Л.К., Табеева К.И. Успехи, проблемы и перспективы изучения пролактина. *Российский химический журнал*. 2005; 49:1:84-93.
2. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. И др. Биохимия человека. Т.2. Мир, 1993 – 176-177.
3. Розен В. Б. Основы эндокринологии. Учебник. - 3-е издание, перераб. и доп.- М.: Изд-во МГУ, 1994. – 384 с.
4. Смирнова О. В. Физиология эндокринной системы: учебное пособие, электронное издание сетевого распространения. – М.: «КДУ», «Добросвет», 2018.
5. Levine S. and Muneuyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. - Department of Obstetrics and Gynecology, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, USA. – 2018.