

Успехи, проблемы и перспективы изучения пролактина

Л. К. Дзеранова, К. И. Табеева

ЛАРИСА КОНСТАНТИНОВНА ДЗЕРАНОВА — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии ГУ Эндокринологического Научного Центра РАМН (ГУ ЭНЦ РАМН). Область научных интересов: нейроэндокринология, гиперпролактинемия.

КАМИЛА ИСКАНДЕРОВНА ТАБЕЕВА — клинический ординатор отделения нейроэндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН. Область научных интересов: нейроэндокринология.

117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, ГУ ЭНЦ РАМН, тел. (095)124-43-02,
E-mail lar_dzer@hotmail.ru, camila@lenta.ru

Пролактин — это полипептидный гормон, который вырабатывается преимущественно аденогипофизом. Данное название этот гормон получил благодаря своей способности стимулировать лактацию в ответ на раздражение сосков при кормлении у млекопитающих. В экспериментах в 1920 г. введение выделенного экстракта гипофиза коров способствовало росту зубной железы и выработке зубного молока у голубей, а также стимуляции лактации у кроликов [1]. Пролактин был открыт в 1928 г., когда он был впервые представлен как лактогенная субстанция [2], присутствующая в экстрактах гипофизов коров и других млекопитающих (рис. 1).

С каждым годом появляются все новые данные об этом удивительном гормоне. Выявлены разнообразные химические формы, а также доказано, что не только аденогипофиз может вырабатывать пролактин, но и многие другие органы и ткани, например, клетки центральной нервной системы, иммунной системы, матка, молочные железы и другие. Кроме того, установлено, что пролактин не только влияет на лактацию, но и участвует в регуляции гомеостаза. Ранее считалось, что выработку данного гормона стимулируют нервные импульсы, поступающие от сосков при раздражении (например, кормлении грудью). Теперь же доказано, что высвобождение пролактина могут спровоцировать импульсы, исходящие от органов

слуха, обоняния, зрения [3]. Повышение его уровня может происходить при избыточном потреблении белка, а также при стрессе, например, во время хирургических вмешательств, что, скорее всего, связано с травматизацией тканей. Кроме того, физические нагрузки по достижении анаэробного порога способствуют стимуляции выброса пролактина. Умственный и психологический стрессы, сопровождаемые системными признаками (изменение гемодинамики, обморок), также могут способствовать повышению уровня этого гормона. Гипогликемия через влияние на центральную нервную систему является мощным стимулом секреции пролактина. Кроме того, повышение его уровня наблюдается при половом акте [2–5].

Химическое строение пролактина

Пролактин представляет собой единичную полипептидную цепь и относится к простым белкам. Молекулярная масса составляет около 23 кДа. Молекула пролактина имеет три внутренних дисульфидных мостика, один из которых связывает далеко отстоящие части последовательности, а два других формируют маленькие петли около N-конца и C-конца цепи (Cys⁴-Cys¹¹, Cys⁵⁸-Cys¹⁷⁴ и Cys¹⁹¹-Cys¹⁹⁹). Около 50–60% полипептидной цепи образуют структуры альфа-спиралей. По строению и биологическим свойствам пролактин имеет общие черты с гипофизарным гормоном роста (соматотропином), плацентарным лактогеном и пролиферинем (белковым гормоном фибробластов, контролирующим пролиферацию) и объединен с ними в отдельное семейство пролактиноподобных белков [1, 6, 7, 8, 9].

Считается, что гены пролактина и гормона роста появились в результате дубликации общего предкового гена около 400 млн лет назад и затем эволюционировали самостоятельно друг от друга, располагаясь на разных хромосомах. У человека ген пролактина находится на 6-й хромосоме, а гормона роста на 17-й хромосоме. Ген пролактина состоит из 5 экзонов и 4 интронов и имеет размер 10 кб [3]. Транскрипция этого гена регулируется двумя независимыми промоторами. Проксимальный участок промотора напрямую отвечает за специфическую гипофизарную экспрессию, в то время как дистальный участок ответствен за экстрагипофизарную экспрессию. ДНК человека-



Рис. 1. Влияние пролактина на лактацию

ского пролактина содержит 914 пар нуклеотидов (п.н.); нуклеотидная последовательность их 681 п.н. открыта для кодирования гормона-предшественника, состоящего из 227 аминокислот. В результате процессинга — дальнейшего превращения прогормона, образуется пролактин, который состоит из 199 аминокислот и содержит 4 длинные α -спирали, располагающиеся антипараллельно [1, 8].

Кроме основного пролактина с молекулярной массой 23 кДа (мономерная форма), в крови были обнаружены также изоформы гормона, имеющие различную молекулярную массу [3, 6]. Причиной этих вариаций являются сплайсинг и посттрансляционные модификации, которые включают в себя гликозилирование, протеолитическое расщепление, димеризацию, полимеризацию, сульфатирование, деамидирование пептидов. Например, путем протеолитического расщепления образуются изоформы пролактина с молекулярной массой 14, 16 и 22 кДа. Пролактин с молекулярной массой 16 кДа был обнаружен в крови человека и в гипофизе; считается, что он является продуктом активной деятельности фермента калликреина (протеаза, располагающейся в цистернах аппарата Гольджи и секреторных гранулах лактотрофов). Путем гликозилирования образуется пролактин с молекулярной массой 25 кДа, который составляет 15—25% от всего пролактина; его биологическая активность равна 20—24% активности негликозилированной формы. Сплайсинговую форму представляет пролактин с молекулярной массой 21 кДа [1, 3]. Отдельно выделяют большой (big) и макропролактин (big-big). Big-пролактин с молекулярной массой 50—60 кДа имеет форму димера (либо находится в комплексе с рецептором). Макропролактин с молекулярной массой 150—170 кДа обычно связан с иммуноглобулином G. Эти формы пролактина обладают гораздо меньшей биологической активностью и, по-видимому, имеют более низкое сродство к рецепторам [10]. Этим можно объяснить отсутствие клинических признаков при гиперпролактинемии с повышенным уровнем макропролактина (макропролактинемия) [11, 12].

Экспрессия и роль пролактина в тканях организма

Экспрессия гена пролактина помимо лактотрофов аденогипофиза может происходить и в других органах и участках: головном мозге, децидуальной оболочке, миоэпителии, слезных железах, тимусе, селезенке, лимфоцитах, лимфоидных клетках костного мозга, в эпителиальных клетках молочных желез, опухолях молочных желез, фибробластах кожи, потовых железах, плаценте. Из этого следует, что пролактин может быть обнаружен в таких жидких средах организма, как спинномозговая жидкость, кровь, амниотическая жидкость, слезы, молоко, пот, фолликулярная жидкость [7].

Клетки аденогипофиза, которые продуцируют и синтезируют пролактин, называют лактотрофами или маммотрофами. Они составляют 20—50% клеточной популяции аденогипофиза, их количество зависит от пола и физиологического состояния организма. Онтогенетически лактотрофы вместе с соматотрофами и тиротрофами происходят от Pit-1 зависящей линии клеток гипофиза. Такое явление, как гиперплазия лактотрофов и соответственно гиперпродукция пролактина, отмечается во время беременности, при пер-

вичном гипотиреозе, избытке эстрогенов. Установлено, что в нормальном гипофизе содержится от 50 до 200 мкг пролактина (в среднем 100 мкг) [3, 6]. По данным авторов [3] лактотрофы не обладают однородностью по морфологии, функции и распространению. Лактотрофы, расположенные в разных участках аденогипофиза, по-разному реагируют на действие регулирующих факторов. Так, лактотрофы, расположенные в наружной части аденогипофиза, более чувствительны к влиянию тиреотропин рилизинг-гормона, чем лактотрофы внутренней части, соседствующей с задней долей гипофиза. Кроме того, лактотрофы, чувствительные к действию дофамина, располагаются преимущественно во внутренней зоне аденогипофиза.

Впервые продуцирование пролактина головным мозгом было описано Фуксом, который обнаружил иммунореактивный пролактин в терминальных окончаниях аксонов гипоталамуса. Кроме того, этот пролактин был найден в коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке, стволе мозга, спинном мозге, во многих участках гипоталамуса, таких, как дорзомедиальное, вентромедиальное, супраоптическое и паравентрикулярное ядра [1, 3, 6]. Некоторые исследования показали [3], что пролактин, обнаруженный в гипоталамусе, синтезируется локально и независимо от гипофиза. Проведенная в эксперименте [3] гипофизэктомия не повлияла на количество иммунореактивного пролактина, обнаруженного в гипоталамусе мужских особей, но способствовала его снижению в гипоталамусе самок крыс. Было найдено, что ген пролактина гипоталамуса идентичен гену, расположенному в гипофизе.

Пролактин обнаружен в центральной нервной системе, однако здесь его роль до сих пор не изучена до конца. Нет доказательств того, что, например, этот гормон может выполнять функцию нейротрансмиттеров, нейромодуляторов или цитокинов в центральной нервной системе. Предполагается, что в головном мозге он выполняет множество функций: обеспечивает постоянство состава ликвора, оказывает митогенное воздействие на астроциты, контролирует выработку рилизинговых и ингибирующих факторов, участвует в регуляции смены сна и бодрствования, в модификации пищевого поведения [1, 3, 5].

В период беременности пролактин секретируется плацентой. Кроме того, ею продуцируется плацентарный лактоген, или пролактиноподобный белок (по структуре близок к пролактину), пролиферин и пролиферин-связанный протеин. Децидуальные клетки эндометрия также продуцируют пролактин и пролактиноподобный протеин J [3], который вырабатывается в начальном периоде беременности. Каждый компонент семейства пролактиноподобных белков имеет способность связываться с пролактиновыми рецепторами, а их секреция регулируется локально не гипоталамическими пролактин-рилизинг факторами, а децидуальными клетками и прогестероном, который является стимулятором продукции пролактина в данном случае. Пролактин и пролактиноподобные белки обнаруживаются в большом количестве в амниотической жидкости, но их роль четко не определена. Есть предположения, что они участвуют в осморегуляции, контроле транспорта ионов через амнион, регулируя объем жидкости, в созревании и в иммунных процессах, контролируя локальную активность лейкоцитов эм-

бриона и плода. Децидуальный пролактин предотвращает отторжение бластоцисты при имплантации, подавляет сократительную активность матки во время беременности [5]. Кроме того, он способствует образованию сурфактанта плода. В отсутствие беременности матка также способна продуцировать пролактин. Интересно, что прогестерон, который стимулирует выработку пролактина в децидуальных клетках, является ингибитором его продукции миометрием. Функция пролактина, вырабатываемого миометрием, до сих пор не ясна [1, 3].

Пролактин обнаруживают в эпителиальных клетках молочных желез, участвующих в лактации, а также в самом молоке [13]. Доказано, что большая часть пролактина, находящегося в молоке, попадает туда из гипофиза через системный кровоток и молочные железы. Гормон первично проходит базальную мембрану эпителиальных клеток молочных желез, соединяясь с пролактин-связывающим протеином, далее незамедлительно путем экзоцитоза попадает в просвет альвеол через апикальную мембрану. Кроме этого, гормон может вырабатываться в самих эпителиальных клетках молочной железы. Помимо того, что эпителиальные клетки способны вырабатывать пролактин (наличие мРНК), они участвуют в посттрансляционных модификациях полипептида. Например, в молочных железах путем протеолитического расщепления образуется важная форма гормона с молекулярной массой 16 кДа. Обычный пролактин с молекулярной массой 23 кДа, продуцирующийся в молочных железах, способствует пролиферации, а пролактин с молекулярной массой 16 кДа участвует в подавлении ангиогенеза. Доказано, что последний имеет большую аффинность и специфичность связывающего фрагмента к эпителиальным клеткам капилляров и, таким образом, оказывает подавляющее действие на ангиогенез. Использование этого гормона важно для дальнейших исследований в области терапии рака молочной железы. Физиологическая роль пролактина, содержащегося в молоке, описана в экспериментах на мышах. Доказано, что гормон способствует созреванию нейроэндокринной и иммунной систем [1, 3, 5, 14, 15].

Лимфоциты также могут быть источником продукции пролактина. К таковым относятся иммунокомпетентные клетки тимуса, селезенки, а также периферические лимфоциты — они имеют мРНК пролактина и секретируют гормон, похожий на гипофизарный, а также изоформу с молекулярной массой 22 кДа. Лимфоциты имеют рецепторы к дофамину (ДА), преобладающими являются не классические D_2 рецепторы, имеющиеся в гипофизе, а рецепторы D_4 , D_5 , что свидетельствует о некоторых отличиях в регуляции данного гормона. Считается, что лимфоцитарный пролактин участвует в иммунном ответе и способствует лучшей выживаемости трансплантируемых органов и тканей [16—19]. Экспериментально было доказано [3], что во время процесса отторжения трансплантата повышается уровень пролактина гипофизарного происхождения, а также количество лимфоцитов. Применение агониста дофамина — бромкриптина (воздействующего на D_2 рецепторы и снижающего уровень гипофизарного пролактина) и антилимфоцитарной сыворотки способствует относительному повышению

уровня лимфоцитарного пролактина и обеспечивает лучшую приживаемость трансплантата [3].

Предполагается, что кожа, а именно фибробласты соединительной ткани, способны продуцировать пролактин, который, скорее всего, участвует в регуляции концентрации солей в потовой и слезной жидкости, стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток, усиливает рост волос [5].

Еще одним источником пролактина являются пролактин-секретирующие клеточные линии. Это преимущественно клетки выделенных опухолей различных органов. Первая такая линия была маммосоматотрофной, выделенной из опухоли гипофиза, индуцированной радиацией [3]. Выделение этих линий необходимо для научных целей. Клональные клетки могут долго храниться и служить постоянным источником материала, необходимого для исследований.

Рецепторы пролактина

Рецепторы к пролактину обнаружены почти во всех органах и тканях: молочной железе (в нормальной и опухолевой ткани), яичниках (клетки гранулезы, желтое тело), матке, плаценте, яичках (клетки Лейдига, сперматиды), придатках яичка, семенных пузырьках, предстательной железе (нормальная и опухолевая ткань), печени, глазах (фоторецепторы сетчатки, хориоидная оболочка), лимфатических и иммунных клетках (тимус, тимоциты, лимфоциты, эритроциты, нейтрофилы), в центральной нервной системе (гипоталамус, черная субстанция, хориоидное сплетение), надпочечниках, почках, кишечнике, островках поджелудочной железы. Рецепторы пролактина располагаются преимущественно на поверхности мембраны, а также в аппарате Гольджи (в дегликозилированной форме) [1, 3, 6].

Ген, кодирующий рецептор к пролактину, располагается на 5-й хромосоме ($p13 \rightarrow 14$) и состоит из 10 экзонов. Регуляция транскрипции осуществляется с трех разных, тканеспецифических промотерных участков. Первый промотер специфичен для гонад, второй — для печени, третий присутствует в тканях, как имеющих, так и не имеющих отношения к гонадам. Рецепторы также, как и сам гормон, имеют изоформы. Они различаются по длине и составу цитоплазматических частей (доменов), а внеклеточные домены у всех идентичны. В экспериментах на крысах были описаны три главные изоформы — короткая (291 аминокислотный остаток), средняя (393 остатка) и длинная (591 аминокислотный остаток). Кроме того, существует еще растворимая форма рецептора [3, 20].

Как и у любого рецептора, у рецептора пролактина имеется внеклеточная, внутриклеточная и трансмембранная части (домены) (рис. 2). Внеклеточный домен у всех изоформ одинаков, состоит из 210 аминокислотных остатков, их последовательность похожа на другие цитоклиновые рецепторы. Внеклеточный домен имеет участок D1 — терминальный конец, содержащий концевую NH_2 -группу, и участок D2 — проксимальный конец. Активация пролактинового рецептора индуцирует его димеризацию. Молекула пролактина имеет 2 связывающих участка. Образование гормон-рецепторного комплекса путем связывания первого участка молекулы пролактина с D1 частью домена

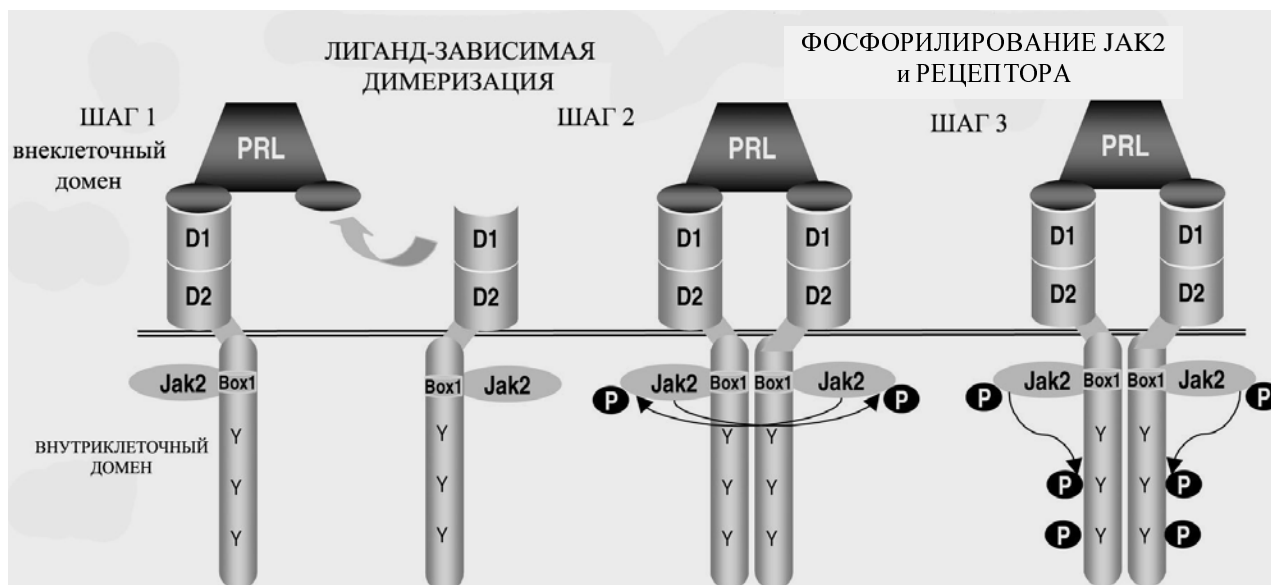


Рис. 2. Структура и активация рецептора гормона пролактина:

PRL — пролактин, D1 — терминальный конец внеклеточного домена, D2 — проксимальный конец внеклеточного домена, Box1 — постоянная проксимальная часть внутриклеточного домена, Jak2 — тирозинкиназа 2

создает условия для образования второго аналогичного комплекса со вторым связывающим участком молекулы пролактина и вторым рецептором (рис. 2) [3].

Трансмембранный домен состоит из 24 аминокислотных остатков. Внутриклеточный домен играет ключевую роль в инициации и передаче сигнала. Разные изоформы имеют различные по составу и по длине внутриклеточные домены. Они чаще всего имеют 2 части — проксимальную — box 1 и дистальную — box 2, которая у коротких изоформ отсутствует. Проксимальная часть внутриклеточного домена ассоциирована с тирозинкиназой 2 (Jak2) (см. рис. 2). Фосфорилирование Jak2 происходит в течение 1 мин после связывания пролактина с рецептором. Активация Jak2 происходит путем трансформирования при димеризации рецептора, в результате две молекулы Jak2 присоединяются друг к другу. После активации Jak2 происходит фосфорилирование внутриклеточных белков, что и вызывает эффекты гормона. Разные изоформы имеют некоторые различия в механизмах передачи сигналов рецептором [3].

Секреция пролактина

Регуляция секреции пролактина сложна. Схематичное изображение показано на рисунке 3. Секреция пролактина зависит от биологического ритма и находится под влиянием боль-

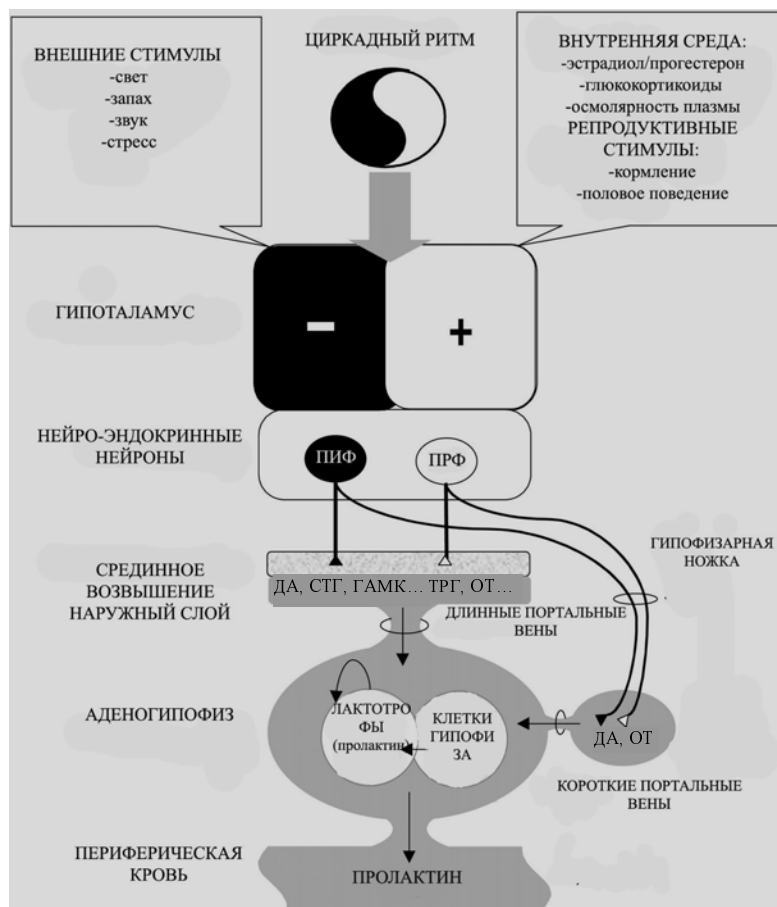


Рис. 3. Регуляция секреции пролактина:

ПИФ — пролактин ингибирующие факторы, ПРФ — пролактин-рилизинговые факторы, ДА — дофамин, СТГ — соматотропный гормон, ГАМК — γ -аминомасляная кислота, ТРГ — тиреотропин-рилизинг гормон, ОТ — окситоцин

шого количества стимулов из внешней и внутренней среды. Наиболее важные физиологические стимулы секреции пролактина — кормление грудью, стресс, повышение уровня половых стероидов яичникового происхождения, главным образом, эстрогенов. Эти сигналы преобразовываются гипоталамусом, который вырабатывает стимулирующие и ингибирующие факторы, оказывая свое влияние на лактотрофы аденогипофиза. Кроме того, секреция пролактина находится под действием множества факторов, высвобождаемых самими лактотрофами (аутокринная регуляция) или через другие клетки гипофиза (паракринная регуляция) [3, 6].

Считается, что сами лактотрофы имеют самопроизвольную высокую секреторную активность. Поэтому для нормальной секреции гормона необходимо контролирующее действие гипоталамуса. Эти заключения основаны на следующих наблюдениях [3]. 1) Хирургическое разделение путей, идущих от гипофиза и медиального основания гипоталамуса (медиальное возвышение или часть гипофизарной ножки) приводит к постепенному повышению уровня пролактина крови, который достигает плато через неделю после вмешательства. 2) Секреция гормона осуществляется на высоком уровне при переносе экспериментальным путем передней доли гипофиза в область, не имеющую соединения с гипоталамусом через нервные окончания или кровеносные сосуды (например, над капсулой почки). 3) Клетки гипофиза, культивируемые *in vitro*, обладают способностью секретировать пролактин [3].

Наиболее важные ингибирующие факторы секреции — это дофамин и, вероятно, соматостатин и γ -аминомасляная кислота (ГАМК), а стимулирующие — тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ) и окситоцин.

Дофамин — главный ингибирующий фактор гипоталамуса, участвующий в тонической регуляции секреции пролактина. ДА присутствует в больших концентрациях в медиальном возвышении и гипофизарной ножке (кровеносных сосудах). Экспериментально было доказано, что ДА ингибирует пролактиновую секрецию лактотрофами как *in vitro*, так и *in vivo* [6, 15]. Дофаминэргические нейроны, начинающиеся в перивентрикулярном и аркуатном ядрах медиобазального гипоталамуса (названные А14 и А12 соответственно), доставляют ДА в гипофиз. Рецепторы к ДА локализованы на мембране лактотрофов и соответствуют D_2 подклассу семейства дофаминовых рецепторов. Это было доказано в эксперименте на мышах, у которых отсутствовал ген D_2 рецептора, и соответственно имела место гиперплазия лактотрофов, гиперпролактинемия [3, 21].

До сих пор остается неясным, только ли дофамин может ингибировать высвобождение пролактина. Соматостатин ингибирует не только секрецию гормона роста, но вероятно и пролактина. Внутривенные инфузии антисоматостатиновой сыворотки приводили к повышению в крови уровня пролактина [3]. Существуют предположения, что ГАМК также принимает участие в подавлении секреции пролактина [3].

Тиреотропин-рилизинг гормон относится к пролактинстимулирующим факторам. ТРГ секретруется гипоталамусом, по кровеносному руслу гипофизарной ножки попадает в гипофиз, где способен воздействовать

на лактотрофы, имеющие к нему рецепторы, дозозависимо увеличивая высвобождение пролактина [6]. Считается также, что серотонин способствует высвобождению пролактина, стимулированного кормлением грудью [3, 5]. А гистамин способствует высвобождению стрессиндуцированного пролактина [3].

Вазопрессин, как и окситоцин, синтезируются в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса. Существует мнение, что эти гормоны способствуют повышению уровня пролактина [3].

Стимуляция высвобождения пролактина осуществляется также вазоактивным интестинальным пептидом (ВИП) и пептидом РНМ-27, который по структуре близок к ВИП. Концентрация ВИП повышена в среднем возвышении гипоталамуса. Внутривенная инфузия ВИП приводит к высвобождению пролактина лактотрофами, которые имеют к ВИП рецепторы. В результате активации рецептора повышается уровень цАМФ, что через генный механизм приводит к усилению высвобождения гормона [3,6].

Эпидермальный фактор роста увеличивает транскрипцию гена пролактина. Фактор роста фибробластов способствует повышению чувствительности лактотрофов к тиролиберину [3].

В 1998 г. Хинума с соавторами описали новый пролактин-рилизингпептид (ПРП) или пролактолиберин, вырабатываемый гипоталамусом [22]. На лактотрофах имеются рецепторы к ПРП, которые имеют 7 трансмембранных доменов. Трансдукция сигнала осуществляется посредством G-белка. Исследования показали, что ПРП может вырабатываться не только гипоталамусом, но и нормальным гипофизом, и некоторыми аденомами гипофиза, где он, по-видимому, может влиять аутокринным или паракринным путем [21, 22, 23].

Все эти факторы способствуют контролируемому высвобождению пролактина — биологически важного полипептидного белка, оказывающего разнообразные эффекты на различные ткани и органы тела человека.

Пролактин известен как важный полифункциональный гормон гипофиза, большинство биологических эффектов которого связано с репродуктивной функцией. Гормон участвует в инициации и поддержании лактации у млекопитающих, стимулирует пролиферацию зубной железы у птиц, поддерживает активность желтого тела и продукцию прогестерона, действует на рост и дифференцировку тканей в организме человека. Кроме того, известно, что пролактин влияет на водно-солевой баланс в организме млекопитающих, обладает анаболическим действием, вызывает ряд поведенческих реакций не только у млекопитающих, но и земноводных, птиц, участвует в процессах иммунного ответа. В физиологических количествах гормон влияет на ткань молочной железы при воздействии на нее женских половых гормонов [3, 5, 6, 13].

Одно из основных свойств пролактина, благодаря которому он и был так назван, — его влияние на развитие молочных желез и лактацию. В период беременности пролактин совместно с кортизолом, плацентарным лактогеном, эстрогенами и прогестероном стимулирует развитие секреторного аппарата молочной железы, а высокие уровни эстрогенов и прогестерона в этот период блокируют действие пролактина на клетки-мишени молочных желез, и лактация отсут-

вует. В послеродовом периоде уровни эстрогенов и прогестерона резко снижаются, устраняется ингибирующее влияние на пролактин, увеличивается количество рецепторов пролактина в железистой ткани молочной железы и начинается лактогенез и лактация. Проллактин стимулирует накопление аминокислот для синтеза белков молока (казеина, лактоальбумина), а также глюкозы для синтеза молочного сахара — лактозы и жира [24]. Акт сосания сам по себе и механическая стимуляция молочных желез приводят к повышению уровня пролактина в крови, снижению его в гипофизе, обеспечивая тем самым лактацию. Кроме того, доказано, что данный гормон способствует формированию поведенческих реакций, в том числе материнского чувства [3, 5, 6, 14].

Проллактин поддерживает существование желтого тела и образование в нем прогестерона; считается, что это происходит за счет обеспечения достаточного уровня пула эфиров холестерина и предупреждения индукции ферментов, принимающих участие в катаболизме холестерина [3, 25].

Наряду с гонадотропными гормонами пролактин регулирует процессы созревания фолликула и овуляцию. Подтверждением данному факту служит наличие статистически достоверного пика пролактина в середине цикла с тенденцией к увеличению его содержания в раннюю фолликулярную фазу и повышению уровня пролактина в лютеиновую фазу с более высоким уровнем прогестерона в крови. В клетках гранулы и гомогенатах фолликулов яичников имеется одинаковый тип рецепторов пролактина, обладающих высокой аффинностью, причем сродство их к пролактину такое же, как и в других органах-мишенях этого гормона [2, 13].

Роль пролактина в мужском организме до сих пор исследуется. Установлено, что у мужчин пролактин является регулятором половой функции: он действует совместно с тестостероном и лютеинизирующим гормоном и необходим для нормальной функции яичек и развития добавочных половых желез. Проллактин восстанавливает и поддерживает сперматогенез, потенцируя действие фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. В яичках пролактин связывается со специфическими рецепторами в клетках Лейдига и оказывает прямое стимулирующее действие на количество рецепторов лютеинизирующего гормона в этих клетках, модулируя тем самым стероидогенез и опосредованно влияя на гормональную регуляцию сперматогенеза. Кроме того, под действием пролактина усиливаются обменные процессы в яичке, увеличивается масса яичек и семенных канальцев. В предстательной железе пролактин стимулирует ее секрецию за счет торможения активности 5 α -редуктазы, что приводит к изменению обмена андрогенов — тормозится образование дигидротестостерона из тестостерона. В сперматозоидах пролактин влияет на углеводный обмен, способствуя образованию цАМФ, окислению глюкозы и повышению активности мальтазы, а также регулирует энергетический метаболизм, обеспечивая подвижность сперматозоидов. После эякуляции подвижность сперматозоидов также гарантируется воздействием пролактина на семенные пузырьки путем запуска метаболических процессов [2, 3].

Роль пролактина в пубертатном периоде у девочек до сих пор не изучена. У мальчиков отмечается увеличение способности гипофиза к секреции пролактина в пубертатном периоде и повышение за счет этого количества рецепторов лютеинизирующего гормона в клетках Лейдига [2].

Помимо действия на репродуктивную систему, пролактин играет роль в поддержании постоянства внутренней среды, регулируя иммунную систему, водно-солевой баланс и ангиогенез. Этот гормон является общим медиатором иммуно-нейро-эндокринной системы [3].

Проллактин играет значительную роль в регуляции гуморально-клеточного иммунного ответа не только в физиологическом состоянии, но и при аутоиммунных заболеваниях. Впервые участие пролактина в регуляции иммунного ответа было описано в 1972 году. В опытах на мышах было показано стимулирующее действие на тимус экзогенного пролактина, введенного мышам с недостаточной секрецией данного гормона [3]. Далее было установлено, что после гипофизэктомии или подавления пролактина бромкриптином возникает большое количество нарушений иммунной системы. Было отмечено, что пролактин необходим для стимуляции митогенеза в нормальных Т-лимфоцитах и клеточных линиях лимфомы [3, 17]. Доказано, что повышение уровня пролактина позволяет достичь оптимизации воспалительно-репаративных процессов, предупредить их затяжное течение, исключить хронизацию воспалительного процесса [26].

У животных пролактин принимает активное участие в процессах осморегуляции. В последнее время было найдено, что пролактин человека играет также важную роль в поддержании водного баланса. Так, этот гормон способствует уменьшению выведения натрия и усилению выведения калия почками. Проллактин участвует в процессах транспорта жидкости, натрия, хлоридов и кальция через эпителиальную мембрану кишечника. В последнее время изучается вопрос о возможности его участия в патогенезе муковисцидоза, на что указывает четкая взаимосвязь между уровнем пролактина и концентрациями выделяемых при пототделении электролитов, таких как хлориды [3].

Гиперпролактинемия

Секреция пролактина в гипофизе выявляется на 5–7-й неделях эмбрионального развития плода. С 20-й недели беременности его уровень значительно повышается (до 200–320 нг/мл), а после родов постепенно снижается, достигая нормальных значений к 4–6-й неделям послеродового периода (до 20 нг/мл). Таким образом, во время беременности наблюдается физиологическая гиперпролактинемия.

У человека секреция пролактина, как и других гормонов, имеет четко выраженный пульсирующий характер на протяжении суток. Амплитуды высвобождения повторяются каждые 95 мин. Увеличение уровня пролактина отмечается через 60–90 мин после засыпания, без связи с фазой сна, данное повышение его уровня наблюдается во время сна вне зависимости от того, в какое время суток наступает сон. При пробуждении уровень гормона резко снижается и далее ближе к полудню снова начинается подъем. Пульси-

рующий характер секреции сохраняется даже при пролактиномах, когда суточный ритм нарушен. Период полураспада пролактина в крови составляет 20—30 мин. В норме уровень пролактина крови у женщин составляет 90—540 мЕд/л, у мужчин 60—510 мЕд/л [2, 6].

При повышении уровня пролактина возникает такое состояние, как гиперпролактинемия. Поскольку данный гормон является «стрессорным», умеренное транзиторное повышение его может наблюдаться при отсутствии какого-либо патологического процесса в организме. Например, само взятие крови может спровоцировать умеренную гиперпролактинемия. Поэтому, чтобы определить, является ли повышение уровня гормона постоянным (хроническим), необходима трехкратная оценка гормона в отдельных или объединенных порциях крови. Забор крови производится из вены, в утренние часы, между 5-м и 8-м днями менструального цикла. При резко повышенном его уровне проводят дальнейшее определение с разведением. Хроническая гиперпролактинемия является следствием нарушения регуляции и секреции пролактина, т.е. патологической [2, 27].

Синдром гиперпролактинемии может являться результатом нарушений в гипоталамо-гипофизарной области, а так же проявлением какого-либо другого заболевания. В общей популяции распространенность этого состояния составляет около 0,5% среди женщин и 0,07% у мужчин. Чаще всего синдром гиперпролактинемии встречается у молодых женщин в возрасте 25—40 лет, значительно реже — у мужчин такого же возраста. Наиболее частыми причинами гиперпролактинемии являются заболевания гипоталамо-гипофизарной области, такие, как доброкачественные опухоли — аденомы, которые по размеру делятся на микроаденомы (до 1 см) и макроаденомы (более 1 см). Эти опухоли могут продуцировать только пролактин, а могут быть смешанными, вырабатывая и другие гормоны. Поражение гипоталамо-гипофизарной области может быть обусловлено инфекционным процессом, метаболическими нарушениями (например, при хронической почечной недостаточности), травмой (облучение, хирургическое вмешательство и др.). Также, гиперпролактинемия встречается при таких заболеваниях, как первичный гипотиреоз (заболевание, обусловленное понижением функции щитовидной железы), поражения грудной клетки, хроническая надпочечниковая недостаточность и многих других. Кроме того, данное состояние может наблюдаться на фоне приема некоторых лекарственных препаратов: антидепрессантов, опиатов, эстрогенов и др. [2, 6, 27]. Опыт использования психотропных препаратов указывает на вызываемые ими расстройства эндокринной системы, в частности так называемую нейролептическую гиперпролактинемия. Особенно это актуально в настоящее время, когда появились новые эффективные атипичные нейролептики (антипсихотики) [28, 29]. Атипичные нейролептики в различной степени оказывают влияние на уровень пролактина, что зависит от способности блокировать D₂-рецепторы и тормозить серотониновые 5HT₂-рецепторы. Например, рисперидон и сульпинрин вызывают значительное стойкое повышение уровня пролактина сыворотки крови, оланзапин, клозапин — умеренное и кратковременное

повышение, а кветиапин, в ряде случаев, снижает изначально повышенный уровень данного гормона [28].

Клинические проявления включают следующие нарушения.

Репродуктивные и сексуальные нарушения. Гиперпролактинемия приводит к нарушениям половой функции. У женщин наблюдаются нарушения менструального цикла, бесплодие, снижение полового влечения, отсутствие оргазма (фригидность). У небольшого числа женщин встречаются такие проявления как избыточный рост волос на всем теле (гирсутизм), что, видимо, обусловлено повышением суммарного уровня андрогенов за счет их биологически малоактивных форм. Избыток пролактина подавляет секрецию гонадолиберина и, следовательно, гонадотропных гормонов. При устранении гиперпролактинемии функция яичников восстанавливается. У мужчин снижаются половое влечение и потенция, развиваются уменьшение количества сперматозоидов в эякуляте (олигозооспермия) и бесплодие. У мальчиков и девочек отмечается задержка полового развития [2, 4].

Галакторея — истечение молока из молочных желез, не связанное с беременностью, родами и кормлением, наблюдается примерно у 70% женщин с гиперпролактинемией. Необходимое условие развития галактореи: увеличение уровня пролактина на фоне нормального или повышенного содержания эстрогенов. Истечение жидкости из сосков, напоминающее галакторею, может наблюдаться и в отсутствие гиперпролактинемии — при папилломатозе и раке молочной железы, а также у женщин, сознательно раздражающих соски. Галакторея также наблюдается у 0,5—8% мужчин. Кроме того, у них может встречаться увеличение молочных желез (гинекомастия) [2, 30].

Симптомы, связанные с наличием объемного образования в гипоталамо-гипофизарной области: головная боль, повышение внутричерепного давления; рост опухоли может вызывать сужение полей зрения в результате сдавления перекреста зрительных нервов. При распространении опухоли в сфеноидальный синус может наблюдаться ринорея и ликворея. Латеральный рост приводит к повреждению кавернозных синусов и параличу черепно-мозговых нервов III, IV, VI [2, 6, 27].

Метаболические нарушения. Уменьшение плотности костной массы, постепенное развитие остеопороза. У 40—60% пациентов имеется различной степени выраженности ожирение, нередко сопровождающееся инсулинорезистентностью [2, 5].

Психо-эмоциональные нарушения. Отмечается склонность к депрессии, нарушению сна. У 15—25% пациентов отмечаются такие жалобы, как снижение памяти, работоспособности, повышенная утомляемость, слабость, боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации [2].

При наличии клинической картины гиперпролактинемии, лабораторном подтверждении и при исключении возможной ятрогенной или физиологической причины данного состояния, необходимо установить источник патологического процесса. Так как наиболее частой причиной являются опухолевые поражения, то в первую очередь необходимо применение визуализирующих методов диагностики. В настоящее время

наибольшее значение имеет магнитно-резонансная томография, которая позволяет четко визуализировать гипоталамо-гипофизарную область, обнаружить как макро-, так и микроаденомы, а также их распространение. Для выявления объемного образования головного мозга можно также использовать компьютерную томографию и рентгенографию черепа. При выявлении объемного образования необходимо проведение исследования глазного дна и полей зрения для уточнения степени влияния опухоли на зрительные нервы. Поскольку биологическое действие пролактина многообразно, и высокое содержание его в крови ведет к нарушениям многих органов и тканей, то при выявлении источника заболевания необходимо полное обследование для установления сопутствующих изменений. Оно включает в себя проведение ультразвукового исследования яичников, матки, молочных желез у женщин, либо предстательной железы и молочных желез при гинекомастии у мужчин, а также общеклинические обследования, исследование гормонов крови — эстрадиола, тиреотропного гормона, тироксина и т.п. [2, 6, 27].

Что касается лечения гиперпролактинемии, то основным его методом является медикаментозный. Существует две группы препаратов: производные спорыньи и средства, не относящиеся к производным спорыньи. К первой группе относится Бромкриптин, Абергин, Достинекс. Бромкриптин или Парлодел (2-бром- α -эргокриптин) — полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эргокрипина, является специфическим агонистом дофаминовых рецепторов, главным образом D_2 . Абергин — (2-бром- α , β -эргокриптин) — это смесь двух изомеров эргокрипина, обладающая более продолжительным действием. Он взаимодействует с дофаминовыми рецепторами клеток гипоталамуса, оказывая тормозящее влияние на секрецию гормонов передней доли гипофиза, в основном пролактина. Достинекс или каберголин — дофаминергическое эрголиновое производное, обладающее выраженным и длительным пролактинснижающим эффектом. Препарат ингибирует секрецию D_2 рецепторов лактотрофов.

К препаратам второй группы относится квинаголид или норпролак (\pm)-N,N-диэтил-N'-[(3R*,4aR*,10aS*)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-октагидро-6-гидрокси-1-пропилбензо[g]хинолин-3-ил]сульфамид — неэрголиновый агонист дофамина со специфической активностью к D_2 рецепторам пролонгированного действия, подавляющий секрецию пролактина без воздействия на другие гормоны аденогипофиза [27, 31].

Хирургическое лечение показано: при наличии микро- или макропролактином гипофиза, рефрактерных к агонистам дофамина, при непереносимости таблетированных форм или активном росте опухоли. В случаях полного удаления опухоли, через 10—15 дней после операции, как правило, отмечается снижение или нормализация уровня пролактина. Лучевая терапия проводится как дополнительное воздействие после операции при больших опухолях с распространением, а также при неэффективности или непереносимости медикаментозной терапии и при противопоказаниях к операции. Однако эффект может проявиться не сразу, а через 12—18 месяцев [2, 27].

Гипопрولاктинемия

Такое состояние, как гипопрولاктинемия, встречается довольно редко. В основном оно возникает вто-

рично при нарушениях функции гипофиза. Чаще всего это состояние ассоциировано с послеродовым некрозом гипофиза или синдромом Шиена. Также снижение пролактина может наступать и в результате других нарушений функции аденогипофиза — после лечения опухоли, при травмах головного мозга, инфекциях (туберкулез, гистоплазмоз), и других причин. Парциальная изолированная недостаточность пролактина встречается очень редко, а тотальная изолированная — еще реже и может иметь генетическое обоснование (например, семейный послеродовый алактогенез) [15].

Для гипопрولاктинемии характерно: нарушение менструального цикла, задержка полового развития, бесплодие как у женщин, так и у мужчин. В экспериментах при подавлении бромкриптином секреции пролактина отмечалось снижение сперматогенеза, уровня тестостерона у здоровых мужчин. В опытах на мышцах было доказано, что при недостаточной выработке пролактина снижаются защитные механизмы иммунной системы. В некоторых исследованиях была показана взаимосвязь между низким содержанием пролактина и повышением смертности у новорожденных. Точные патогенетические механизмы не известны, однако предполагают, что это связано с возможностью регулирования этим гормоном образования сурфактанта, водно-солевого баланса во всем организме и созревания желудочно-кишечного тракта [4, 15].

Гипопрولاктинемия могут вызывать различные лекарственные средства: инфузии дофамина, препараты спорыньи, витамин В6, диуретики [15].

Никотин также уменьшает количество пролактина, высвобождающегося в ответ на раздражение сосков при кормлении грудью, что влечет за собой уменьшение количества вырабатываемого молока. Кроме того, показано, что у больных нервной анорексией и булимией наблюдается снижение уровня пролактина сыворотки крови. Неполное отделение плаценты в послеродовом периоде может служить причиной пониженного уровня пролактина крови [15].

В настоящее время не существует патогенетического метода лечения гипопрولاктинемии.

Проблемы и перспективы изучения пролактина

За последние годы достигнуты большие успехи в изучении пролактина с использованием методов нейробиологии, медицины, генетики и других наук. Однако существует множество проблем, связанных с этим удивительным гормоном, решение которых позволило бы расширить возможности медицины — диагностику и лечение состояний, сопровождаемых повышением или понижением уровня гормона. Например, при лечении гиперпролактинемии врачи сталкиваются с такой проблемой, как резистентность к агонистам дофамина. При исследовании пациентов с аденомой гипофиза, продуцирующей пролактин, когда пациенты устойчивы к лечению агонистами дофамина, было выявлено наличие различного числа и типа рецепторов или их дефектов, являющихся причиной данного состояния. Исследования культуры клеток этих опухолей показали, что в них было снижено количество дофаминсвязывающих участков и структурно изменены рецепторы. При соединении измененных рецепторов с бромкриптином и квинаголидом в этих случаях

закономерного ингибирования аденилатциклазы не происходит. Исследование кодирующего гена D_2 рецептора хромосомы 11 показало наличие 2-х подтипов D_2 рецепторов: D_{2A} и D_{2B} , которые кодируются отдельными экзонами и различаются по степени подавления аденилатциклазы. Это, по-видимому, объясняет наличие гетерогенности D_2 рецепторов и различие ответных реакций резистентных клеток аденомы [25]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования на молекулярном уровне для преодоления резистентности к препаратам и поиска новых лекарственных форм.

Большой интерес представляют различные изоформы гормона пролактина в связи с особенностями их действия и возможностью влияния на их регуляцию, синтез и уровень в сыворотке крови. Так, например, антиангиогенная активность пролактина с молекулярной массой 16 кДа позволяет использовать эту изоформу при изучении проблемы канцерогенеза.

Исследование пролактина с молекулярной массой 22 кДа может значительным образом повлиять на решение проблемы отторжения трансплантатов при пересадке органов и тканей. В настоящее время большой интерес вызывает высокомолекулярный пролактин, изучение особенностей «макропролактинемии». Дальнейшие исследования и, в частности, внедрение метода его определения в клиническую практику позволят разработать диагностическую тактику при асимптоматической гиперпролактинемии и решить вопрос о необходимости коррекции данного состояния.

Следует подчеркнуть, что нейролептическая гиперпролактинемия, о которой говорилось ранее, в настоящее время — актуальная проблема. Это касается, в частности, больных шизофренией, требующих длительной терапии препаратами из группы нейролептиков. Дальнейшие исследования позволят уточнить предикторы возникновения гиперпролактинемии, которые могут быть использованы для терапевтической тактики в назначении препаратов и корректирующих мероприятий.

Остаются неясными многие функции пролактина, вырабатываемого вне гипофиза, а также его регуляция. Очевидно, исследования в этом направлении могут привести к лучшему пониманию сложных нейро-эндокринных взаимодействий и возможно к новым открытиям. Такие источники гормона, как клеточные линии, могут служить материалом для исследования синтеза, образования и секреции пролактина на клеточном и молекулярном уровне. Клональные клетки имеют множество преимуществ: большое количество материала, длительность хранения, возможность выделения группы клеток, продуцирующей только пролактин, либо несколько гормонов, длительность наблюдения за происходящими изменениями и многое другое.

Таким образом, тесное взаимодействие таких наук, как нейрохимия, физиология, генетика, биология и медицина, позволит расширить знания в эндокринологии и получить ответы на многие вопросы.

Словарь терминов

Ангиогенез — развитие новых сосудов из уже существующих

Анорексия — отсутствие аппетита

Астроциты — зрелые нейроглиальные клетки звездчатой формы с многочисленными отростками; образуют опорную структуру ткани центральной нервной системы

Булимия (греч. bus — бык + limos — голод) — патологически усиленный, чрезмерный аппетит, прожорливость, неутолимое чувство голода

Децидуальная оболочка (decidua, отпадающая оболочка) — измененная слизистая оболочка матки, которая образуется во время беременности и отторгается с последом после рождения ребенка

Инсулинорезистентность — снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам инсулина. Состояние, которое сопровождается сниженным поглощением глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. нечувствительностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина

Ликворея (liquorrhoea; лат. liquor — жидкость + греч. rhoia — истечение) — истечение цереброспинальной жидкости (ликвора) из естественных или образовавшихся вследствие разных причин отверстий в костях черепа или позвоночника, возникающее при нарушении целостности твердой мозговой оболочки

Митогенное воздействие (на астроциты) — воздействие, стимулирующее размножение (астроцитов)

Муковисцидоз — тяжелое наследственное заболевание, в основе которого лежат поражение экзокринных желез и повышенная вязкость секретов, что приводит к поражению легких, поджелудочной железы и кишечника, реже — печени и почек; для заболевания характерно значительное повышение концентрации хлора и натрия в поте больных

Нейроглия — совокупность всех клеточных элементов нервной ткани, кроме нейронов, выполняющих опорную, защитную и трофическую (питательную) функции

Нейромедиатор — биологически активное вещество, которое находится в нервных окончаниях и, выделяясь в синаптическую щель, активирует следующий нейрон

Нейромодулятор — группа химических веществ, которые действуют как нейромедиаторы, но не ограничиваются синаптической щелью, а рассредоточиваются повсюду, модулируя действие многих нейронов в определенной области

Нейротрансмиттер — локальный нейромедиатор, участвующий в процессе передачи нервного импульса в головном мозге. Важнейшие нейротрансмиттеры проявляют следующие эффекты: *эндогенные опиаты* — контроль физической и эмоциональной боли, *эндорфины* — чувство благополучия, *энкефалины* — реакцию на стресс, *дофамин* — положительные чувства к другим, чувство удовлетворения, радости, контроль за сердечно-сосудистой деятельностью, *нораэpineфрин* — энергичность, побуждение к действию, нейрогормональный контроль, реакцию готовности, собранности, *серотонин* — эмоциональную стабильность, самообладание, участвует в процессах сна, *ацетилхолин* — контроль над системами мышц и органов, память, мыш-

ление, сосредоточение внимания, ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) — самообладание

Осмолярность — осмотическое давление, производимое растворенными частицами плазмы на стенку клеточной мембраны. Осмолярность плазмы почти постоянна и сохраняется на уровне 285—295 мосм/л, независимо от постоянного колебания количества потребляемых растворов и воды

Пролактинома — доброкачественная эпителиальная опухоль, секретирующая пролактин

Ринорея — обильное выделение экссудата слизистой оболочкой полости носа

Синдром Шиена (Н. Sheehan) — послеродовой гипопитуитаризм (недостаточность функции гипофиза или гипоталамуса). Синдром Шиена развивается вследствие некротических изменений в гипофизе, возникающих на фоне спазма или внутрисосудистого свертывания крови в сосудах передней доли гипофиза после массивных кровотечений или бактериального шока после родов или аборта. Причиной синдрома Шиена могут также явиться тяжелые токсикозы беременных. Клинические проявления синдрома Шиена обусловлены различной степенью недостаточности передней доли гипофиза, вследствие чего развивается гипофункция эндокринных желез — прежде всего щитовидной, надпочечников и половых

Сурфактант (антиагглютирующий фактор) — вещество липидно-белково-углеводной природы, располагающееся в виде пленки на границе раздела фаз воздух-жидкость в альвеолах легких и регулирующее поверхностное натяжение при изменении их объема; основная физиологическая роль заключается в поддержании альвеолярной структуры легких. Сурфактант начинает активно вырабатываться у ребенка с 34 недели внутриутробного развития

Цитокины (cytokine) — большая группа веществ белковой природы, выделяемых клетками и участвующих в управлении либо функциями этих же клеток (аутокринные управляющие сигналы) или функциями других клеток (паракринные управляющие сигналы)

Ятрогенная причина. Ятрогения (от греч. iatros — врач + генао — порождать) — неблагоприятное изменение состояния больного, обусловленное неосознанными действиями врача

Pit-1 — гомеобелок (гомеобелки — большой класс белков эукариот, имеющих в своем составе гомеодомен), являющийся активатором гена соматотропного гормона, пролактина и тиреотропного гормона. В период эмбрионального развития передней доли гипофиза вначале экспрессируется ген, ответственный за синтез Pit-1 белка. Гомеобелки — это большой класс белков, в составе структур которых есть гомеодомен. Практически все изученные гомеобелки имеют многодоменную структуру. Гомеодомен — высококонсервативная последовательность длиной в 60 аминокислотных остатков, которая определяет специфичность взаимо-

действия белков с регуляторными последовательностями ДНК. Анализ третичной структуры гомеодоменов показал, что они образуют структуру типа «спираль-поворот-спираль» (helix-turn-helix), в которой за альфа-спиральным участком следует бета-структура с последующим еще одним альфа-спиральным участком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bole-Feysot C., Goffin V., Ederly M. e. a. *Endocrine Reviews*, 1998, v. 19, № 3, p. 225—268.
2. Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. М.: Pharmacia and Upjohn, 2000, 43 с.
3. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. *Physiological Reviews*, 2000, v. 80, № 4, p. 1523—1631.
4. Лавин Н. Эндокринология. М.: Практика, 1999, 1128 с.
5. Романцова Т.И., Мельниченко Г.А., Черноголов В.А. *Consilium medicum*, 1999, т. I, № 2, с. 25.
6. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002, 751 с.
7. Soares M. J. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2004, v. 2, p. 51.
8. Kossiakoff A.A. *Adv. Protein Chem.*, 2004, v. 68, p. 147—69.
9. Patel O.V., Yamada O., Kizaki K. e. a. *Mol. Reprod. Dev.*, 2004, v. 69, № 2, p. 146—152.
10. Menendez G.L., Diez Hernandez A., Ciriza de los Rios C. e. a. *Rev. Clin. Esp.*, 2003, v. 203, № 10, p. 459—464.
11. Toldy E., Locsei Z., Szabolcs I. e. a. *Orv. Hetil.*, 2003, v. 144, № 43, p. 2121—2127.
12. Valdemarsson S. *Lakartidningen.*, 2004, v. 101, № 6, p. 458—465.
13. Matthew-Peterson C. *Prolactin: Physiologic and Pathologic Associations*. www.emedicine.com/med/topic1914.htm.
14. Ostrom K.M. *Prog. Food Nutr. Sci.*, 1990, v. 14, № 1, p. 1—43.
15. Benson C.T. *Ann. Med.*, 2004, v. 36, № 6, p. 414—425.
16. Brand J.M., Frohn C., Cziupka K. e. a. *Eur. Cytokine Netw.*, 2004, v. 15, № 2, p. 99—104.
17. Dimitrov S., Lange T., Fehm H.L., Born J. *Brain Behav. Immun.*, 2004, v. 18, № 4, p. 368—374.
18. Fomicheva E.F., Nemirovich-Danchenko E.A., Korneva E.A. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2004, v. 137, № 6, p. 544—547.
19. Malaguarnera L., Imbesi R.M., Scuto A. e. a. *Cell Biochem.*, 2004, v. 93, № 1, p. 197—206.
20. Harris J., Stanford P.M., Oakes S.R., Ormandy C.J. *Ann. Med.*, 2004, v. 36, № 6, p. 414—425.
21. Samson W.K., Taylor M.M., Baker J.R. *Regul. Pept.*, 2003, v. 114, № 1, p. 1—5.
22. Hinuma S., Habata Y., Fujii R. e. a. *Nature*, 1998, v. 393, № 6682, p. 272—276.
23. Grabauskas G., Zhou S.Y., Das S. e. a. *J. Physiol.*, 2004, v. 14, p. 68.
24. Choi K.M., Barash I., Rhoads R.E. *Mol. Endocrinol.*, 2004, v. 18, № 7, p. 1670—1686.
25. Сметник В.П., Марченко Л.А., Осипова А.А. Проблемы репродукции, 2000, т. 3, с. 16.
26. Изатулин В.Г. Пролактин в механизмах формирования воспалительно-репаративных процессов при экстремальных состояниях. Автореферат дис. ... докт. мед. наук, Иркутск, 2000.
27. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. М.: Адамант, 2003, 55 с.
28. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Комиссаров П.С., Ермолаева Л.Г. Социальная и клиническая психиатрия, 2003, т. 13, № 1, с. 164—169.
29. Haddad P.M., Nieck A. *Drugs*, 2004, v. 64, № 20, p. 2291—2314.
30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-амеорея. М.: Медицина, 1985, с. 58—63, 253 с.
31. Colaa A., di Sarno A., Pivonello R. e. a. *Expert Opin. Investing Drugs*, 2002, v. 11, № 6, p. 787—800.