

УДК 618.145

Г.Г. Гаджибаде

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

## ПРОЛАКТИН И ЕГО РОЛЬ В РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЖЕНЩИНЫ

В статье представлены данные литературы о пролактине и его влиянии на репродуктивный потенциал женщины. Основная роль пролактина заключается в регуляции репродуктивной функции человека. В организме женщины пролактин осуществляет многообразные биологические функции, оказывая огромное влияние на состояние репродуктивной системы, процессы имплантации и развитие наступившей беременности, а также играя исключительную роль в послеродовой лактации. Основная функция пролактина во время беременности – это стимуляция развития секреторного аппарата молочной железы совместно с эстрогенами, прогестероном, плацентарным лактогеном и кортизолом.

Наиболее частым клиническим проявлением гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста является гипоменструальный синдром. Гиперпролактинемия представляет собой распространенное нарушение, сопровождающее недостаточность лютеиновой фазы. Бесплодие как первичное, так и вторичное является одной из основных жалоб пациенток с гиперпролактинемией. Ранняя диагностика всех состояний, сопровождающихся нарушением секреции пролактина, выявление особенностей клинической симптоматики при различном генезе гиперпролактинемии приобретает особую значимость. Изучение данных вопросов, создание алгоритмов ведения больных с синдромом гиперпролактинемии различного генеза и их терапия являются актуальными направлениями клинических исследований.

**Ключевые слова:** пролактин, гиперпролактинемия, репродукция.

Пролактин – полипептидный гормон из семейства плацентарного лактогена, секретируемый лактотрофами аденогипофиза. Ген, несущий информацию о пролактине человека, состоит из 5 экзонов и 4 интронов, расположен на 6-й хромосоме, имеет единое происхождение и сходную структуру с геном гормона роста [13, 22].

В настоящее время установлено, что пролактин секретируется высшими отделами головного мозга, молочной железой, миометрием, децидуальной тканью и Т-лимфоцитами [13].

Синтез пролактина у плода начинается с 5-й недели внутриутробного развития [5, 12]. С 10-й недели онтогенеза содержание пролактина в крови плода постепенно увеличивается, достигая пика к моменту родов. После рождения происходит снижение уровня пролактина в течение 1–1,5 месяцев [5, 12]. До пубертатного периода содержание пролактина в крови девочек и мальчиков примерно одинаково. В период полового созревания девочек под действием возрастающего уровня эстрогенов содержание пролактина увеличивается примерно в два раза и остается таким на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины, в постменопаузе уровень пролактина снижается [10, 14].

В организме женщины пролактин осуществляет многообразные биологические функции, оказывая огромное влияние на состояние репродуктивной системы, процессы имплантации и развитие наступившей беременности, а также играя исключительную роль в послеродовой лактации [1, 6, 16, 24]. Этот гормон необходим для полноценного созревания яичниковых фолликулов и ооцитов, нормальной функции желтого тела, для поддержания равновесия между рецепторами эстрогенов и лютеинизирующего гормона [5].

В репродуктивном периоде значительное повышение уровня пролактина и физиологическое подавление гонадотропной функции гипофиза происходит только в период беременности и в течение 4-6 недель после родов – у кормящих матерей. В последующие 4-12 недель послеродового периода базальная секреция пролактина снижается до нормальных величин [1, 6, 20].

Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, биологически активные нейропептиды, гормоны периферических эндокринных желез [5]. Секреция пролактина регулируется множеством факторов, однако ведущая роль принадлежит дофамину. Тоническое ингибирование активности лактотрофов дофамином приводит к стабильной концентрации уровня пролактина в крови [18, 21].

Пролактин оказывает прямое или опосредованное метаболическое действие на все виды тканей. Поэтому даже незначительное повышение уровня пролактина в сыворотке крови может быть причиной остеопенических состояний, инсулинорезистентности, гиперандрогении, что

неблагоприятно влияет на процессы метаболизма и требует соответствующей терапии, направленной на снижение его концентрации в сыворотке крови [8, 11].

Синдром гиперпролактинемии у взрослых людей является самой частой гипоталамо-гипофизарной патологией и включает разнообразные патологические состояния [11]. Распространенность патологической гиперпролактинемии в общей популяции составляет около 1% [7, 14].

Существует ряд физиологических факторов, которые приводят к гиперпролактинемии. Гиперпролактинемия — это приспособительная реакция организма на хронический стресс, причиной которого могут быть различные патологические процессы в репродуктивной и эндокринной системе, приводящие к различным метаболическим и гормональным нарушениям [3, 12, 14, 19]. В настоящее время определена роль стресса в формировании гиперпролактинемии, когда сильные отрицательные, а также положительные эмоции, особенно в пубертатном периоде, могут стать причиной стресс-индуцированной гиперпролактинемии и ановуляции [22, 23, 25]. Гиперпролактинемия также может развиваться на фоне заболеваний щитовидной железы, печеночной и почечной недостаточности, в ответ на воспалительный процесс любых органов и тканей [4, 10, 11].

Примерно в 50-60% случаев патологическая гиперпролактинемия обусловлена пролактинсекретирующей аденомой гипофиза [5, 10], тогда как наиболее частой причиной гиперпролактинемии неопухолевого генеза является приём лекарственных препаратов [26]. Установлено, что гиперпролактинемия может развиваться на фоне длительной комбинированной оральной контрацепции [26].

Основная роль пролактина заключается в регуляции репродуктивной функции человека [5, 6, 12, 14, 17]. Гиперпролактинемия в 10 раз чаще встречается у женщин в возрасте 24-40 лет [17].

Наиболее частым клиническим проявлением гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста является гипоменструальный синдром в виде вторичной аменореи (40-80%) или опсоолигоменореи (7,5-18%) [19]. Около 20% пациенток отмечают нерегулярность менструаций с момента менархе, время наступления которой у многих больных запаздывает.

Одним из распространенных эндокринных нарушений, приводящих к снижению фертильности и повышению частоты невынашивания беременности, является недостаточность лютеиновой фазы [2]. Развитие недостаточности лютеиновой фазы может быть связано не только с нарушением фолликулогенеза, но и с гиперпролактинемией, угнетающей пульсационный ритм выделения гонадолиберина, что и приводит к нарушению созревания фолликула и функции желтого тела. При неадекватной лютеиновой фазе недостаточная секреция прогестерона приводит к образованию неполноценного секреторного эндометрия. В результате нарушается процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки или же происходит выкидыш в самом начале беременности. Пусковым механизмом патологии при привычном выкидыше является избыточная продукция пролактина [2]. Следовательно, гиперпролактинемия представляет собой распространенное нарушение, сопровождающее недостаточность лютеиновой фазы.

Бесплодие как первичное, так и вторичное является одной из основных жалоб пациенток с гиперпролактинемией, а его устранение — основной целью лечения [2, 15, 17, 18, 20]. По данным эпидемиологических исследований, частота пациенток с гиперпролактинемией при бесплодном браке составляет 20%, при эндокринных формах — 40% [19].

Существенные изменения в характере секреции пролактина наблюдаются при беременности, причем динамика повышения уровня гормона в материнской, плодовой крови и амниотической жидкости имеет свои особенности. Так, доказано, что содержание пролактина в крови беременных женщин повышается уже через неделю после имплантации [27]. На протяжении всей первой половины беременности концентрация пролактина повышается постепенно. После 20 недель уровень пролактина в крови возрастает стремительно, образуя максимум на сроке 37 недель. Концентрация гормона в период пика в 10–20 раз превышает уровень его у небеременных женщин [27]. Сразу после родов секреция пролактина резко возрастает, высокий уровень гормона сохраняется в первые дни послеродового периода, затем медленно снижается, возвращаясь к исходным величинам до беременности к концу третьей недели послеродового периода, независимо от того, кормит женщина грудью или нет [1].

Основная функция пролактина во время беременности — это стимуляция развития секреторного аппарата молочной железы совместно с эстрогенами, прогестероном, плацентарным лактогеном и кортизолом [1]. Высокие концентрации прогестерона, эстрогенов и плацентарного

лактогена в период гестации ингибируют секрецию молока. Резкое снижение уровня эстрогенов после родов способствует активации в молочных железах рецепторов к пролактину, что инициирует лактацию [1]. Во время беременности пролактин стимулирует рост и развитие молочных желез, подготавливая их к лактации, играет определенную роль в формировании и функционировании желтого тела, а после родов стимулирует секрецию молока. Высокое содержание пролактина во время беременности обусловлено опосредованным влиянием эстрогенов [12, 19].

Стимулировать секрецию пролактина также способен прогестерон. Пролактин, в свою очередь, способствует поддержанию секреторной активности желтого тела в яичниках и образованию прогестерона. Помимо усиления синтеза белка, пролактин увеличивает образование жира из углеводов, способствуя послеродовому ожирению [5].

Механизмы синтеза пролактина гипофизарного и плацентарного происхождения и секреции этих двух форм гормонов различаются. Для синтеза и секреции децидуального пролактина необходимы факторы, продуцируемые плацентой, плодовыми оболочками и децидуальной тканью [5]. Именно децидуальная ткань обеспечивает быстрый прирост концентрации гормона в амниотической жидкости после 10 недель беременности параллельно с пролактином крови беременной женщины. После пика, в последующие недели нормальной беременности, содержание пролактина в околоплодных водах снижается [27].

Таким образом, гиперпролактинемия часто проявляется гипоталамо-гипофизарной дисфункцией, чаще встречается у женщин репродуктивного возраста. Ранняя диагностика всех состояний, сопровождающихся нарушением секреции пролактина, выявление особенностей клинической симптоматики при различном генезе гиперпролактинемии приобретает особую значимость. Роль негативного влияния гиперпролактинемии на репродуктивную функцию женщины доказана, но нет однозначных данных о соматическом здоровье и состоянии органов репродукции у пациенток с гиперпролактинемией различного генеза, их связи с выраженностью и длительностью данного состояния [9].

#### Заключение

Особенно актуальна эта проблема в эндокринологии и гинекологии, однако здесь имеется неоднозначный подход к вопросу изучения различных форм гиперпролактинемии – опухолевого и неопухолевого генеза. Изучение данных вопросов, создание алгоритмов ведения больных с синдромом гиперпролактинемии различного генеза и их терапия являются актуальными направлениями клинических исследований.

#### Список литературы

1. Andreeva E.N. Prolaktin i molochnyye zhelezy: norma i patologiya/ E.N.Andreeva, M.B.Hamoshina, O.D. Rudneva //Ginekologiya. - 2012. - T. 14. – No. 1. - S. 12-16.
2. Artyimuk N.V. Printsipy terapii patsientok s besplodiem i nedostatochnostyu lyuteinovoy fazyi menstrualnogo tsikla/ N.V.Artyimuk, Kondrateva T.A., Tachkova O.A. //Vopr. ginek., akush. i perinat. -2009. –No. 4. -S.31-34.
3. Gaffarova I.I. Giperprolaktinemiya. Diagnostika i lechenie/ I.I.Gaffarova, N.V.Buchneva //Nauka i Mir. - 2016. - T. 2. – No. 5 (33). S. 47-48.
4. Gladchuk I.Z. Sravnitelnyy analiz effektivnosti metodov lecheniya zhenschin s sindromom polikistozy nykh yaichnikov i giperprolaktinemiy: retrospektivnoe issledovanie./ I.Z.Gladchuk, A.N.Semenyuta, Yu.V. Omischenko//Zdorovye zhenschiny. - 2014. No. 2 (88). - S. 121.
5. Dedov I.I. Sindrom giperprolaktinemii/ I.I.Dedov. -M.-Tver, 2004. -304 s.
6. Dzeranova L.K. Giperprolaktinemiya i beremennost: osnovnyye dostizheniya i nereshennyye voprosyi./ L.K.Dzeranova, N.S.Byikanova, E.A.Pigarova //Vest. reprod. zdor. - 2011. –No. 2. -S. 2-11.
7. Ilvayskaya I.A. Sovremennyye predstavleniya o diagnostike i lechenii sindroma giperprolaktinemii./ I.A.Ilvayskaya //Byulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk. - 2012. – No. 3-1 (85). - S. 127-134.
8. Ilvayskaya I.A. Prolongirovannyiy agonist dofamina kabergolin v lechenii neyroendokrinnykh zabolevaniy./ I.A.Ilvayskaya, N.N.Molitvoslovova, E.I.Marova //Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya. -2002. –No. 2. -S. 90 -93.
9. Kamlyuk A.M. Medikamentochnoe lechenie giperprolaktinemii u zhenschin (obzor literaturyi)/ A.M.Kamlyuk, S.G. Krupa //Reproduktivnoe zdorove Vostochnaya Evropa. - 2013. – No. 2 (26). - S. 106-112.
10. Kotieva N.M. Sindrom giperprolaktinemii v ambulatornoy praktike endokrinologa i ginekologa. Klinicheskie primeryi./ N.M.Kotieva // Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. - 2011. – No. 2 (30). - S. 50-54.
11. Kubanova A.A. Klinicheskie osobennosti u patsientov s razlichnyimi variantami sindroma giperprolaktinemii./ A.A.Kubanova, I.A.Ilvayskaya, Z.S.Kaitova // Zdorove i obrazovanie v XXI veke. - 2015. - T. 17. – No. 2. - S. 27-30.
12. Larina A.A. Giperprolaktinemiya i beremennost (obzor literaturyi)/ A.A.Larina, E.N.Andreeva, L.K.Dzeranova //Problemy reproduktivnoy. - 2013. – No. 3. - S. 13-17.
13. Lyichkova A.E. Prolaktin i serotonin./ A.E.Lyichkova, A.M.Puzikov //Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk. - 2014. – No. 1-2. - S. 38-45.

14. Makarov I.O. Giperprolaktinemiya: sovremennyye podhodyi k diagnostike i lecheniyu./ I.O.Makarov, T.V.Ovsyannikova, D.P. Kamilova // Mezhdunar. med. zhurn. – 2013. – No.1. – S. 107-110.
15. Ovsyannikova T.V. Differentsialnaya diagnostika i lechenie besplodiya pri giperprolaktinemii./ T.V.Ovsyannikova //Ginekologiya. -2014. - T. 16. – No. 2. - S. 34-37.
16. Ovsyannikova T.V. Giperprolaktinemiya: sovremennyye podhodyi k diagnostike i lecheniyu./ T.V.Ovsyannikova, I.O.Makarov, D.P. Kamilova // Ginekologiya. - 2011.- T. 13.- No. 6. - S. 4-7.
17. Suturina L.V. Besplodie i giperprolaktinemiya: patogeneticheskaya rol nekotorykh toksicheskikh elementov./ L.V.Suturina, L.V. Popova //Mat i ditya v Kuzbasse. - 2014. – No. 1. - S. 9-12.
18. Fadeeva N.I. Rol predgravidarnoy podgotovki v snizhenii reproduktivnykh poter u patsientok s giperprolaktinemiyei./ N.I.Fadeeva, S.D.Yavorskaya //Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina. - 2013. – No. 5.- S. 114-119.
19. Hamoshina M.B. Sindrom giperprolaktinemii v ginekologicheskoy praktike: sovremennyye podhodyi k terapii./ M.B.Hamoshina, M.G.Lebedeva, R.G.Abdullaeva, I.Yu. Nevmerzhitskaya //Farmateka. – 2010. –No. 5 (199). – S. 86-90.
20. Yavorskaya S.D. Besplodie i giperprolaktinemiya u materi - zdorove rebenka v period detstva i pubertata./ S.D.Yavorskaya, N.I. Fadeeva //Mat i ditya v Kuzbasse. 2014. – No. 2. - S. 96-100.
- 21.Dekkers O.M. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review/meta-analysis./ O.M.Dekkers, J.Lagro, P.Burman, et al. //J. Clin. Endocr. Metab. – 2010. - Vol. 95. – p.43.
- 22.Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas./ A.Klibanski //N. Engl. J. Med. -2010. -Vol. 362. -P. 1219 -1226.
- 23.Melmed S. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline./ S.Melmed //J. Clin. Endocrinol. Metab. -2011. -Vol. 96, N 2. -P. 273 -288.
- 24.Molitch M.E. Prolactinomas and pregnancy./ M.E.Molitch // Clin. Endocrinol. – 2010. - Vol.73. –p. 147-148.
- 25.Serri O. Diagnosis and management of hyperprolactinemia./ Serri O. // Ur CMAJ. – 2003.- 169 (Suppl. 6). –p. 575-581.
- 26.Voicu V. Drug-induced hypo-and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences./ V.Voicu, A.Medvedovici, A.E.Ranetti //Expert Open Drug Metab Toxicol. - 2013. - Vol. (8) 9. - P. 955-68.
27. Witek P. Management of prolactinomas during Pregnancy./ P.Witek, G.Zielinsky // Minerva Endocrinol. – 2013. - Vol.38 (4). – p. 351-63.

## Реферати

### ПРОЛАКТИН И ЕГО РОЛЬ В РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЖЕНЩИНЫ Гаджизаде Г.Г.

У статті наведено дані літератури про пролактину і його вплив на репродуктивний потенціал жінки. Основна роль пролактину полягає в регуляції репродуктивної функції людини. В організмі жінки пролактин здійснює різноманітні біологічні функції, маючи величезний вплив на стан репродуктивної системи, процеси імплантації та розвиток вагітності, а також відіграє виняткову роль в післяпологовій лактації. Основна функція пролактину під час вагітності - це стимуляція розвитку секреторного апарату молочної залози спільно з естрогенами, прогестероном, плацентарних лактогенного і кортизолом.

Найбільш частим клінічним проявом гіперпролактинемії у жінок репродуктивного віку є гіпоменструальний синдром. Гіперпролактинемія є поширене порушення, що супроводжує недостатність лютеїнової фази. Безпліддя як первинне, так і вторинне є однією з основних скарг пацієнток з гіперпролактинемією. Рання діагностика всіх станів, що супроводжуються порушенням секреції пролактину, виявлення особливостей клінічної симптоматики при різному генезі гіперпролактинемії набуває особливої значущості. Вивчення даних питань, створення алгоритмів ведення хворих з синдромом гіперпролактинемії різного генезу і їх терапія є актуальними напрямками клінічних досліджень.

**Ключові слова:** пролактин, гіперпролактинемія, репродукція.

Стаття надійшла 13.10.2016 р.

### PROLACTIN AND ITS ROLE IN THE IMPLEMENTATION OF REPRODUCTIVE POTENTIAL OF WOMEN Gadjizade G.G.

The article presents literature data on prolactin and its impact on the reproductive potential of women. In a woman's body prolactin performs diverse biological functions, exerting a huge influence on the condition of the reproductive system, the processes of implantation and development of pregnancy, as well as playing a crucial role in postnatal lactation. This hormone is essential for the full maturation of ovarian follicles and oocytes, the normal function of the corpus luteum, to maintain the balance between the estrogen receptor and luteinizing hormone. Prolactin has a direct or indirect metabolic effect on all types of tissues. Therefore, even a slight increase in prolactin level in serum may be the cause of osteopenic States, insulin resistance, hyperandrogenism, which adversely affects the metabolic processes, and requires appropriate therapy aimed at reducing its concentration in the blood serum.

The prevalence of pathological hyperprolactinemia in the General population is about 1%. There are a number of physiological factors that lead to hyperprolactinemia. Hyperprolactinemia is an adaptive response of the organism to chronic stress, which may be different pathological processes in reproductive and endocrine system, leading to different metabolic and hormonal disorders. Currently the role of stress in the formation of hyperprolactinemia, when strong negative and positive emotions, especially in puberty, can cause stress-induced hyperprolactinemia and anovulation. This problem is particularly relevant in endocrinology and gynecology, however, there are a variety of approaches to the study of various forms of hyperprolactinemia – neoplastic and nonneoplastic origin. A study of these issues, the creation of algorithms for management of patients with the syndrome of hyperprolactinemia of various origin and their therapy are the important areas of clinical research.

**Key words:** prolactin, hyperprolactinemia, reproduction.