

УДК 577.121.9

А. Ю. Бродська, А. Л. Загайко*, Л. В. Галузінська*

*Херсонський державний університет*** Національний фармацевтичний університет*

ЗМІНИ ВМІСТУ ПРОЛАКТИНУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ В ПЕРІОД МЕНОПАУЗИ

Метою наших досліджень був аналіз рівня статевих гормонів (пролактину) у жінок даної вікової групи з метаболічним синдромом та без даної патології та у хом'яків-самиць різного віку з експериментальним метаболічним синдромом. Проведені клінічні та експериментальні дослідження вказують, що за метаболічного синдрому відбуваються комплексні та системні гормональні зсуви, аналогічні з віковими, та акумулюються з ними.

Ключові слова: метаболічний синдром; пролактин; менопауза

ВСТУП

У зв'язку зі збільшенням тривалості життя населення актуальною проблемою є діагностика, профілактика і терапія численних функціональних розладів у жінок, які перебувають у менопаузальному віці [2, 9, 25]. Саме в менопаузальному періоді на тлі вікових змін домінують клінічні прояви естрогендефіцитного стану і пов'язані з ним метаболічні і трофічні порушення, зумовлені зниженням, а потім і припиненням функції яєчників [3, 8, 13, 24].

Важливою проблемою сучасної медицини є дедалі зростаюча частота так званих «хвороб цивілізації» – ожиріння, цукрового діабету (ЦД), серцево-судинних захворювань (ССЗ), які часто призводять до інвалідизації і ранньої смертності людей. Численними спостереженнями доведено, що загальною патогенетичною основою цих захворювань є інсулінорезистентність (ІР), яка супроводжується комплексним порушенням вуглеводного, ліпідного і білкового обміну [4, 16, 19, 23]. Такий стан отримав назву «метаболічного синдрому» (МС) [21]. Прояви МС частіше спостерігаються серед людей старшої вікової групи, причому у жінок похилого віку частота МС більша, ніж у чоловіків, що пов'язують з гормональними змінами в період менопаузи [7]. Це дозволило С. Spencer і співавт. виділити особливу нозологію, названу «менопаузальним метаболічним синдромом» (ММС).

Менопаузальний метаболічний синдром – це сукупність метаболічних порушень, що виникають з настанням менопаузи і включають швидку прибавку маси тіла з формуванням абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності та дисліпідемії та/або арте-

ріальної гіпертензії. Можливі й інші метаболічні прояви ММС: мікроальбумінурія і порушення в системі гемостазу.

Отже, всі елементи ММС взаємопов'язані між собою і стають тригерами один одного, створюючи «порочне коло». ММС є визначальним у патогенезі ішемічної хвороби серця у жінок в постменопаузі [15].

Статеві гормони визначають характер розподілу жирової тканини: естрогени і прогестерон впливають на локалізацію жиру в сіднично-стегновій області (гіноїдний тип), андрогени відповідають за андройдний (абдомінальний) тип ожиріння з абдомінальною локалізацією жиру. Крім того, жирова тканина є місцем екстрагонадного синтезу і метаболізму естрогенів за участі ароматази цитохрому Р450. Підвищення активності ароматази з віком сприяє повільній біологічній трансформації у відповідь на вимикання гормонів яєчників. Абдомінальне ожиріння – основний клінічний симптом ММС. Абдомінальне і особливо вісцеральне ожиріння є фактором ризику серцево-судинних захворювань [1, 18].

При ММС дефіцит статевих гормонів веде до зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, які сприяють збільшенню вмісту вільних андрогенів у кровотоку, які самі по собі можуть знижувати холестерин ЛПВЩ і викликати інсулінорезистентність, гіперінсулінемію та андройдний розподіл жиру [31].

При ожирінні та інсулінорезистентності часто виявляється активація факторів запальної реакції (ФНП α , ІЛ-6, ІАП-1 та ін.), що веде до ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, запального каскаду цитокінів, сприяючи виникненню атеросклеротичних змін і розвитку інсулінорезистентності [26].

Пролактин знаходиться під безпосереднім гіпоталамічним контролем і його фізіологічна секреція

© Бродська А. Ю., Загайко А. Л., Галузінська Л. В., 2015

Таблиця 1

ПОКАЗНИКИ РІВНЯ ДЕЯКИХ ГОРМОНІВ У ЖІНОК У МЕНОПАУЗИ

Показники гормонального статусу	Жінки без метаболічного синдрому (контроль)	Жінки з метаболічним синдромом	Клінічна норма
Пролактин, нг/мл	10,24 ± 0,67	26,10 ± 1,34*	10,6-23,3
Тестостерон віль., пг/мл	2,02 ± 0,18	4,34 ± 0,03*	0,9-2,6
Естрадіол, пг/мл	20,25 ± 1,99	19,15 ± 2,12	62,2-166
Прогестерон, мкг/л	0,40 ± 0,06	0,41 ± 0,08	0,7-1,5

Примітка. * – достовірна відмінність між групами ($p \leq 0,001$).

носить імпульсивний характер, значно підвищуючись під час сну, що пов'язано з циркадними біологічними ритмами. З віком циркадний ритм у чоловіків зникає, а у жінок не змінюється. На ритм вироблення пролактину впливають стрес, лактація, суттєва зміна маси тіла тощо [14, 28]. Гіпоталамо-гіпофізарна система чинить як гальмуючий, так і стимулюючий вплив на секрецію пролактину через нейроендокринні, ауто- і паракринні механізми [12].

Естрогени посилюють секрецію пролактину в гіпофізі, також сенсibiliзують лактофори до стимулюючого впливу інших пролактин-релізінг факторів, в тому числі гонадотропін-релізінг факторів [11].

Прогестерон не впливає на секрецію пролактину [25, 30]. Тестостерон викликає підвищення секреції пролактину, але в значно меншому ступені, ніж естрогени. Цей ефект пов'язаний, очевидно, з метаболізмом тестостерону в естрадіол [17, 20]. Незначне підвищення рівня пролактину в крові може бути причиною інсулінорезистентності, гіперандрогенії, що несприятливо впливає на процеси метаболізму [22].

Роль пролактину в регуляції енергетичного балансу, жирового та вуглеводного обмінів до теперішнього часу до кінця нез'ясована. Дані сучасної літератури відносно впливу підвищеного рівня пролактину на стан ліпідного та вуглеводного обміну людини суперечливі, проте припустити наявність зв'язків між пролактином та цими обмінами можна. Гіперпролактинемія, яка призводить до гіпоестрогенії, може викликати зміни ліпідного спектра, аналогічні порушенням у здорових жінок у менопаузі: підвищення вмісту загального холестерину, ліпопротеїдів низької густини і ліпопротеїдів дуже низької густини з одночасним зниженням ліпопротеїдів високої густини. Доведено, що перераховані порушення сприяють підвищенню атерогенності плазми крові, збільшуючи ризик розвитку ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, ожиріння, цукрового діабету 2-го типу у жінок у менопаузі [6, 10, 29].

Стосовно гормонального статусу жінок у період менопаузи літературні дані суперечливі, тому метою наших досліджень був аналіз рівня статевих гормонів (пролактину) у жінок даної вікової групи з метаболічним синдром та без даної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініко-лабораторному дослідженні брали участь 75 жінок віком від 50 до 56 років ($54,60 \pm 0,51$), які знаходились в менопаузі. В експерименті було використано 40 сирійських хом'ячків-самиць різного віку. Метаболічний синдром на тваринах моделювали утриманням на високофруктозній дієті з підвищеною калорійністю протягом 8 тижнів. Аналіз рівня гормонів проводили у 30 умовно здорових жінок (1 група) та у 20 контрольних тварин (10 молодих та 10 старих) та 45 жінок з метаболічним синдромом та гірсуїтизмом (2 група), а також у 20 тварин з модельованим метаболічним синдромом. У жінок був зафіксований менопаузальний перехід на основі порушення менструальних циклів (затримки менструації до 3 місяців протягом року), а також зменшення візуалізованого фолікулярного резерву за результатами трансвагінального ультразвукового дослідження органів малого тазу із застосуванням ультразвукового апарату «Aloka SSD 5000».

Електрохемілюмінесцентне імунологічне дослідження вмісту пролактину, естрадіолу, прогестерону в людській сироватці проводили *in vitro* за допомогою наборів фірми «Roche Diagnostics» (Швейцарія) на імунологічному аналізаторі «Cobas e 411».

За допомогою радіоімунологічного аналізу проводили кількісне визначення вільного тестостерону в людській сироватці крові *in vitro* за допомогою набору фірми «Beckman Coulter» (США) на радіометрі «Гамма-12» (СРСР) [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати отриманих досліджень представлені в табл. 1.

Як видно з отриманих нами даних, рівень E_2 був знижений в порівнянні з нормою для фолікулярної фази репродуктивного періоду у жінок обох груп, що узгоджується з літературними даними, згідно з якими жінки старші 50 років мають знижений рівень E_2 . Отримані дані також свідчать про зменшення рівня прогестерону у жінок обох досліджуваних груп у менопаузі (0,4-0,41 мкг/л), що узгоджується з даними, представленими в роботі Klein N. et al. (1996). Зазна-

**ПОКАЗНИКИ РІВНЯ ДЕЯКИХ ГОРМОНІВ У СИРІЙСЬКИХ ХОМ'ЯЧКІВ
ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

Показники гормонального статусу	Контроль (молодь)	Молоді + МС	Контроль (старі)	Старі + МС
Пролактин, нг/мл	8,16 ± 0,23	14,05 ± 1,98*	10,45 ± 0,58	18,25 ± 1,15*
Тестостерон віль., пг/мл	0,7 ± 0,08	0,85 ± 0,06	1,12 ± 0,14	1,85 ± 0,15*
Естрадіол, пг/мл	56,17 ± 20,25	59,15 ± 5,26	38,85 ± 4,23	28,26 ± 3,25*
Прогестерон, мкг/л	0,62 ± 0,06	0,50 ± 0,06	0,42 ± 0,03	0,33 ± 0,03

Примітка. * – достовірна відмінність між групами ($p \leq 0,05$).

чена динаміка змін E_2 і прогестерону є взаємопов'язаною у жінок з метаболічним синдромом.

Відповідно до літературних даних у період менопаузи спостерігається підвищення рівня ЛГ (у 2 рази) порівняно з репродуктивним періодом, яке більш виражене у жінок з метаболічним синдромом. Отже, жінки в менопаузі характеризуються підвищенням рівня ЛГ при зниженні рівня E_2 і прогестерону.

З метою оцінки рівня андрогенів було проведено лабораторне дослідження рівнів вільного тестостерону як біологічно активної фракції тестостерону. Аналіз рівнів вільного тестостерону виявив, що жінки в менопаузі з метаболічним синдромом мають достовірно вищі ($p \leq 0,001$) показники, ніж жінки без метаболічного синдрому, що свідчить про наявність у них гіперандрогенії.

Дослідження рівня пролактину показало достовірне зростання його вмісту в сироватці крові у жінок з метаболічним синдромом, що, ймовірно, обумовлено стимулюючим впливом естрадіолу (який є продуктом метаболізму тестостерону). Як відомо, збільшення рівня ЛГ підвищує чутливість клітин Лейдіга до дії ЛГ, що опосередковує секрецію тестостерону, який надалі метаболізується до естрадіолу. Естрадіол, у свою чергу, підвищує секрецію пролактину.

Таким чином, високий вміст тестостерону у жінок у період менопаузи з метаболічним синдромом тісно пов'язаний з рівнем пролактину у жінок цієї групи.

Для визначення ролі метаболічного синдрому у формуванні гіперпролактинемії нам було змодельовано метаболічний синдром на самицях золотавих сирійських хом'ячків. Нами були досліджені тварини двох вікових груп: молоді (віком 3 місяці) та старі (віком 18 місяців). Метаболічний синдром було діагностовано за розвитком інсулінорезистентності та наростанням вісцерального жиру. Результати досліджень наведені в табл. 2.

Як видно з даних, наведених в табл. 2, з віком схильність до гормональних розладів, що супроводжують метаболічний синдром, зростає: збільшується вміст пролактину та тестостерону при зменшенні естрадіолу та прогестерону. Такі результати узгоджуються з обговореними вище даними і підтверджують складний та мультисистемний характер ендокринних по-

рушень, що супроводжують як старіння, так і розвиток метаболічного синдрому. Гіперпролактинемія, ймовірно, залучається до дисрегуляції харчової поведінки та використання енергії за гіперкалорійного харчування. Зміни обміну статевих стероїдів, зокрема, зростання ароматазної активності через перерозподіл жирової тканини, що спостерігаються за МС, аналогічні змінам при старінні, що вказує на проатерогенний характер обох станів. Однонаправлені тенденції змін тестостерону з пролактином, а естрадіолу – з прогестероном свідчать про системність розладів, що розвиваються за вказаних станів.

Таким чином, проведені клінічні та експериментальні дослідження вказують, що за метаболічного синдрому відбуваються комплексні та системні гормональні зсуви, аналогічні з віковими та акумулюються з ними. Отримані дані можуть бути підґрунтям для розробки схем корекції метаболічного синдрому з боку ендокринних порушень та вікових змін.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: МИА, 2000. – 765 с.
2. Гилязутдинов И. А., Гилязутдинова З. Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. – М.: МЕДпрессинформ., 2006. – 415 с.
3. Дубоссарская З. М., Дубоссарская Ю. А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): [учебно-метод. пособ.]. – Д.: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
4. Кеттайл В. М., Арки Р. А. Патология физиологии эндокринной системы. – С.Пб.: Невский Диалект, 2001. – 335 с.
5. Колб В. Г. Клиническая биохимия / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Мн: Беларусь, 1976. – 312 с.
6. Курляндская Р. М. Влияние гиперпролактинемии на основные показатели жирового обмена / Р. М. Курляндская, Т. И. Романцова // Леч. врач. – 2004. – Т. 1. – С. 73-75.
7. Левитская З. И. Артериальная гипертония у женщин в менопаузе [Электронный ресурс] / З. И. Левитская // Лечащий врач. – 2006. – № 4. – Режим доступа до журн.: <http://www.lvrach.ru/2006/04/4533692>.

8. Медицина климактерия / Под ред. В. П. Сметник. – Ярославль: ООО «Изд-во Литтера», 2006. – 848 с.
9. Сметник В. П. Системные изменения у женщин в климактерии [Электронный ресурс] / В. П. Сметник // Рус. мед. журн. – 2001. – № 9. – Режим доступа до журн.: http://www.rmj.ru/articles_1286.htm.
10. Татарчук Т. Ф., Ефименко О. А. Современный менеджмент гиперпролактинемии // Здоровье женщины. – 2009. – № 9 (45). – С. 33137.
11. Фомичева Е. Е. Действие пролактина на уровень кортикостерона в крови и синтез макрофагами лимфоцит-активирующих факторов в условиях глюкокортикоидной нагрузки / Е. Е. Фомичева, Е. А. Немирович-Данченко // Рос. физиол. журн. – 2003. – № 9. – С. 1117-1126
12. Фомичева Е. Е. Пролактин в нейро-эндокринном взаимодействии / Е. Е. Фомичева, Е. А. Корнева, Е. А. Немирович-Данченко // Патогенез. – 2004. – № 1. – С. 61-70.
13. Bray G. A. Medical consequences of obesity / G. A. Bray // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 2583-2589.
14. Breckwoldt M. A new treatment option for hyperprolactinaemic disorders / XI Ann. Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. – Hamburg. – June 30, 1995. – 24 S.
15. Bruea T., Delemerb B. The members of the French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinaemia. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus – French Society of Endocrinology. Ann d'Endocrinologie. – 2007. – Vol. 68. – P. 58-64.
16. Douchi T. The effect of menopause on regional and total body lean mass / [T. Douchi, S. Yamamoto, S. Nakamura et al.] // Maturitas. – 1998. – Vol. 29. – P. 247-252.
17. Fluckiger E., Del Pozo E., von Werden K. Prolactin: physiology, clinical findings. – Berlin: Springer-Verlag, 1982. – P. 224-249.
18. Harper A. J. Is the short follicular phase in order women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development? / A. J. Harper, B. S. Houmard, M. R. Soules, N. A. Klein // Presented at the 56-th Ann. Meeting of the Society for Reproductive Medicine, Orlando, October. – 2001.
19. Li-Yuan, Yu-Lee Prolactin Modulation of Immune and Inflammatory Responses / Li-Yuan, Yu-Lee // Recent Progress in Hormone Res. – 2002. – Vol. 57. – P. 435-455.
20. Melmed S. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline / [S. Melmed, F. F. Casanueva, A. R. Hoffman et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Feb. – Vol. 96 (2). – P. 273-288.
21. Milewicz A. Clinical aspects of obesity in the gynecological endocrinology practice / A. Milewicz, D. Jedrzejuk // Maturitas. – 2007. – Vol. 56. – P. 113-121.
22. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives / R. Pasquali // Fertility and Sterility. – 2006. – Vol. 85, № 5. – P. 1319-1340.
23. Poehlman E. T. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study / E. T. Poehlman, M. J. Toth, A. W. Gardner // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 123. – P. 673-675.
24. Poehlman E. T. Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition / E. T. Poehlman, A. Tchernof // Coronary Artery Dis. – 1998. – Vol. 38 – P. 799-803.
25. Reame N. Age effects on FSH and pulsate LH secretion across the menstrual cycle of premenopausal women / [N. Reame, R. Kelch, I. Beitins et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81. – P. 1512-1518.
26. Russo J., Russo I. H. The progress in the management of the menopause / Ed. B. G. Wren. – The Parthenon Publish, 1996. – P. 184-193.
27. Santoro N. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the postmenopause / N. Santoro, J. Brown, T. Adel, J. Skurnick // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81. – P. 1495-1501.
28. Skouby S. O. Climacteric medicine. European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy / S. O. Skouby, F. Al-Azzawi, D. Barliw // Maturitas. – 2005. – Vol. 51. – P. 8-14.
29. Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility / L. Speroff, M. A. Fritz. – Philadelphia, 2005. – 1334 p.
30. Wing R. R. Weight gain at the time of menopause / [R. R. Wing, K. A. Matthews, L. H. Kuller et al.] // Arch. Intern. Med. – 1991. – Vol. 151. – P. 97-102.
31. Wren Barry G. Progress in the Management of the Menopause. – Parthenon Publishing Group, 1997. – P. 475.

УДК 577.121.9**А. Ю. Бродская, А. Л. Загайко, Л. В. Галузинская****ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ**

Целью наших исследований был анализ уровня половых гормонов (пролактина) у женщин данной возрастной группы с метаболическим синдромом и без данной патологии и у хомячков-самок разного возраста с экспериментальным метаболическим синдромом. Проведенные клинические и экспериментальные исследования показывают, что при метаболическом синдроме происходят комплексные и системные гормональные сдвиги, аналогичные с возрастными, и аккумулируются с ними.

Ключевые слова: метаболический синдром; пролактин; менопауза

UDC 577.121.9**A. Y. Brodska, A. L. Zagayko, L. V. Galuzinska****CHANGES PROLACTIN TO METABOLIC SYNDROME IN MENOPAUSE**

The aim of our study was to analyze the level of sex hormones (prolactin) in women of this age group with metabolic syndrome and without this disease in hamsters, and females of all ages with experimental metabolic syndrome. Clinical and experimental studies indicate that metabolic syndrome occurring complex and systemic hormonal shifts that are similar with age, and accumulate them.

Key words: metabolic syndrome; prolactin; menopause

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Тел. (факс): 8(057)7063099.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції
01.12.2014 р.