

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОЛАКТИНА

Л.К. Дзеранова, Н.Г. Мокрышева, И.И. Бармина, Е.Н. Гиниятуллина, Н.П. Гончаров

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Первые описания характерных для гиперпролактинемии симптомов встречаются в еще древних трактатах, в том числе в трудах Гиппократов. Попытка объединить ряд клинических особенностей в одну нозологическую форму была сделана в XIX веке. Было отмечено, что у рожавших женщин после прекращения грудного вскармливания могут длительно сохраняться лактация, отсутствовать менструации и отмечаться дегенеративные изменения полового тракта. Указанный симптомокомплекс был назван синдромом Киари-Фроммеля [1].

В середине XX века Argonz и del Castillo описал вариант данного заболевания у ранее бесплодных женщин и высказал предположение о гормональной природе выявленных нарушений.

В настоящее время диагноз гиперпролактинемического гипогонадизма, как правило, не вызывает затруднений. Достаточно подробно описаны эффекты пролактина (ПРЛ), оказываемые на репродуктивную функцию, лактацию. Однако нельзя отнести ПРЛ к гормонам, контролирующим только репродуктивную сферу. Его эффекты очень разнообразны и до конца не изучены. Отмечено влияние ПРЛ на иммунный ответ, психологическую сферу, водно-электролитный баланс. Известно, что длительно существующая гиперпролактинемия способствует нарушению костной ткани — остеопении и остеопорозу. Представляет значительный интерес влияние ПРЛ на углеводный и жировой обмен. Рецепторы к ПРЛ обнаруживаются не только в молочных железах и яичниках, но и во многих других тканях и органах — тимусе, селезенке, коже, ЦНС, матке, простате, а также печени, поджелудочной железе, жировой ткани и др.

Рецепторы ПРЛ относятся к семейству цитокиновых. Ген, кодирующий рецепторы ПРЛ, находится на 5-й хромосоме и содержит около 10 экзонов. Существует несколько разновидностей данного рецептора: короткая, промежуточная и длинная изоформы. Описана также внеклеточная форма рецептора, или пролактин-связывающий белок (PRLBP) [2]. Есть данные, свидетельствующие о взаимной трансформации короткой и длинной формы рецептора в течение эстрального цикла, во время беременности и кормления грудью. В процесс передачи сигнала при воздействии ПРЛ на рецептор вовлечена тирозинкиназа Jak2 (just another kinase). Дальнейшая передача эффекта осуществляется при участии трансдукторов сигнала ПРЛ — STAT (signal transducer and activator of transcription), главным образом STAT5. В настоящее время изучены и другие пути передачи сигнала, например, при участии MAP-киназы (mitogen-activated protein).

Данные о влиянии ПРЛ и гиперпролактинемии на углеводный и липидный обмен в современной научной литературе достаточно противоречивы.

Гиперпролактинемия и масса тела

При описании характерной для гиперпролактинемии клинической картины в XIX — начале XX века нередко встречался термин «молочная сухотка». Галакторея, аменорея часто сопровождалась похуданием, истощением организма. Это может быть объяснено потерей жиров и других питательных веществ при выраженной галакторее на фоне недостаточного питания. В последующем, при изменении характера питания женщин и возможности восполнения организмом теряемых веществ, термин «молочная сухотка» потерял свою актуальность.

Повышение уровня ПРЛ часто ассоциировано с увеличением массы тела, что подтверждено в ряде исследований. По данным В.А. Черногорова, избыток массы тела (индекс массы тела — ИМТ > 25,0 кг/м²) был выявлен у 40% пациенток с умеренной гиперпролактинемией и микроаденомой гипофиза, у 34,7% пациенток с идиопатической гиперпролактинемией и у 45,5% женщин с выраженной гиперпролактинемией, обусловленной макропролактиномами [3].

В исследовании Y. Greenman и соавт. сравнивались показатели массы тела у пациентов с гормонально-неактивными аденомами гипофиза и пролактиномами. Было показано статистически значимое повышение массы тела у пациентов с гиперпролактинемией по сравнению с контрольной группой (93±3,4 и 78±2,7 кг соответственно). При проведении терапии агонистами дофамина и нормализации уровня ПРЛ у пациентов с пролактиномами отмечалось уменьшение массы тела (у 17 из 42). В то же время среди 18 пациентов без динамики массы тела у 14 сохранялось также значительное повышение уровня ПРЛ, несмотря на терапию агонистами дофамина. Среди пациентов с гормонально-неактивными аденомами динамики массы тела не отмечено [4].

T. Baptista и соавт. при оценке массы тела у пациентов с симптоматической гиперпролактинемией выявили прямую зависимость между повышением уровня ПРЛ и ИМТ. При этом данная зависимость наблюдалась в среднем через год после развития гиперпролактинемии [5].

Гиперпролактинемия и липидный обмен

На ряду с влиянием ПРЛ на массу тела представляет интерес его влияние на липидный состав крови. Еще в начале 80-х годов XX века R. Pelkonen показал



повышение уровня общего холестерина (ХС) у пациентов с гиперпролактинемией [6].

В работе группы авторов лаборатории экспериментальной эндокринологии ЭНЦ (1991) анализировались уровни триглицеридов и холестерина в липопротеидах различной плотности, а также активность плазматических и печеночных ферментов в условиях экспериментальной гиперпролактинемии. Полученные данные свидетельствовали о дислипидемии, характеризующейся повышением уровня триглицеридов в липопротеидах очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидах низкой плотности (ЛПНП), повышением содержания ХС в ЛПОНП и его уменьшением в ЛПВП. Эти изменения коррелировали со снижением активности липопротеинлипазы, триглицеридлипазы печени и плазматической постгепариновой липолитической активности. Анализ индуцированной ПРЛ дислипидемии позволил выявить, что изменения в плазменных липопротеидах имели атерогенный характер. Характер дислипидемии, вызываемой гиперпролактинемией, напоминал изменения в показателях липидного обмена, обнаруженные при неконтролируемом сахарном диабете [7].

В клинике эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова было проведено исследование по оценке липидного обмена у пациенток с опухолевой формой гиперпролактинемии и повышением уровня ПРЛ более 1000 мЕд/л, а также с идиопатической гиперпролактинемией с уровнем ПРЛ менее 1000 мЕд/л. Были выявлены различия в показателях ИМТ. У 80% обследованных с идиопатической формой гиперпролактинемии отмечалась нормальная ИМТ, в то время как у пациенток с пролактиномами ИМТ соответствовал норме лишь в 23,3% случаев, а в 57,9% свидетельствовал об избыточной массе тела или I степени ожирения. При оценке липидного состава крови у пациенток с опухолевыми генезом и идиопатической гиперпролактинемией отмечено повышение уровня общего ХС до 5,5 и 5,3 ммоль/л соответственно. Все показатели липидного обмена в группе с опухолевой гиперпролактинемией, за исключением содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), превышали таковые в группе с идиопатической гиперпролактинемией. В концентрации триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП не было отмечено значимого отклонения от нормы. Индекс атерогенности составил $2,8 \pm 1,1$ в группе с пролактиномами и $2,5 \pm 1,1$ в группе идиопатической гиперпролактинемии, однако данные различия не были статистически значимыми. Возможно, имеют значение не только форма гиперпролактинемии, но и повышение уровня ПРЛ, степень увеличения содержания гормона либо длительность заболевания [3].

Вероятные пути патогенеза изменений жирового обмена и массы тела при гиперпролактинемии

При попытке выявить причины изменения массы тела при гиперпролактинемии были получены данные об изменении пищевого поведения, сопровождающем повышение уровня ПРЛ. По данным S. Heil, при введении экзогенного ПРЛ млекопитающим наблюдалось изменение пищевого поведения, характеризующееся увеличением потребления пищи с соответствующим

увеличением массы тела [8]. В работе В. Moore и соавт. была исследована динамика пищевого поведения, количества жира, состава тела у нескольких групп крыс. Первая группа состояла из животных, подвергшихся удалению гипофиза; вторая подверглась ложной операции, третью группу (контрольную) составили лактирующие крысы. Полученные результаты свидетельствовали о том, что на фоне гиперпролактинемии наблюдается значительное изменение пищевого поведения (увеличение потребления пищи), увеличение массы тела, увеличение доли жировой ткани в организме. При гиперпролактинемии значительно уменьшалось количество бурой жировой ткани, которая включающей в себя лопаточный, пазушный, цервикальный и грудной жир. В то же время наблюдалось увеличение количества белой жировой ткани [9].

Необходимо отметить, что нельзя исключить и прямое влияние ПРЛ на жировую ткань, печень, поджелудочную железу — ведь, как указывалось выше, во всех этих органах определяются рецепторы к ПРЛ. При исследовании содержания рецепторов к ПРЛ в жировой ткани мышей было отмечено 40–50-кратное увеличение содержания рецепторов на преадипоцитах [10]. S. Viengchareun и соавт. на культуре клеток бурой жировой ткани было показано, что ПРЛ может быть одним из факторов дифференцировки адипоцитов. Сходные предположения выдвинули и K.M. McAveney и C. Ling и соавт. [11, 12]. Как предполагается, ПРЛ стимулирует преадипоциты, усиливая их дифференцировку, а также активизирует метаболические процессы в адипоцитах.

ПРЛ продуцируется не только в аденогипофизе. Среди внегипофизарных источников ПРЛ выявлены слезная железа, тимус, потовые железы, селезенка, молочные железы, кожа, миометрий, костный мозг. Таким образом, ПРЛ может выступать в роли цитокина и оказывать не только эндокринное, но пара- и аутокринное действие.

Предполагается несколько путей воздействия ПРЛ на липидный обмен. При попытке объяснить формирование костных нарушений (преимущественно остеопении) на фоне длительно существующей гиперпролактинемии основным фактором считается развитие гипозстрогенемии/гипоандрогенемии. В работах по оценке влияния ПРЛ на жировой обмен также часто высказывается мнение об опосредованности влияния ПРЛ через эстрогены. Регулирующее действие эстрогенов на жировой обмен достоверно показано в работе M. Varma и соавт. при исследовании динамики пищевого поведения крыс [14]. После овариэктомии масса тела животных увеличивалась в 2 раза, что было вызвано увеличением количества приемов пищи и объемом пищи, потребляемой за один прием. При этом на фоне терапии эстрогенами пищевое поведение нормализовалось с последующей нормализацией массы тела. Дефицит эстрогенов, развивающийся на фоне повышенного уровня ПРЛ, вероятно, приводит к подобному изменению пищевого поведения. В. Neshmati и соавт. при исследовании липидного состава крови у женщин с гиперпролактинемией опухолевого генеза наблюдали статистически значимую зависимость уровня липидов плазмы от ИМТ и уровня эстрогенов [14]. Ряд работ, однако, опровергает указанную теорию. Так, в 1998 г. T. Baptista и соавт. оце-

нивали динамику массы тела при симптоматической гиперпролактинемии. При индуцированной приемом сульпирида гиперпролактинемии у мышей отмечалось увеличение массы тела. При этом уровень эстрогенов значимо не изменялся [15].

Были проведены и другие исследования, позволившие уточнить механизмы влияния ПРЛ на липидный обмен без вовлечения эстрогенов. Изменение пищевого поведения в исследованиях M.B. Noel и B. Woodside наблюдалось у животных как при периферическом, так и при интрацеребровентрикулярном введении ПРЛ. Причем при периферическом введении ПРЛ увеличение потребления пищи наблюдалось на фоне изменения качества вагинальной слизи, что свидетельствовало о снижении продукции эстрогенов, а при интрацеребровентрикулярном введении гиперфагия и увеличение массы тела не сопровождались нарушением качества слизи [16]. Работы D. Sauve и B. Woodside подтверждают данные об отсутствии зависимости гиперфагального эффекта ПРЛ при интрацеребровентрикулярном его введении от уровня эстрогенов [17, 18].

С развитием знаний о патогенетических звеньях ожирения накапливались и данные о значительном количестве регуляторов липидного обмена. Одним из наиболее изученных факторов липидного метаболизма является лептин. Он представляет собой белок с молекулярной массой 16 кД, который синтезируется адипоцитами, при экспрессии гена *ob*. Первоначально предполагалось, что этот гормон продуцируется в основном адипоцитами жировой ткани, но со временем была выявлена его продукция скелетными мышцами, эпителиальными клетками молочных желез, клетками желудка и плацентой [19]. В физиологическом состоянии нормальный уровень лептина проявляет отрицательную адипостатическую активность, лимитируя увеличение массы тела в условиях переизбытка [20]. Лептин влияет на энергетический обмен организма, пищевое поведение, динамику массы тела, терморегуляцию, активность гемопоэтических клеток и другие метаболические процессы. Эти предположения были выдвинуты в ряде исследований на *ob/ob*-мышках, у которых в результате отсутствия продукции активного лептина развиваются ожирение, сахарный диабет, бесплодие, снижение интенсивности обмена веществ, резкое усиление аппетита и потребления пищи [21].

Основываясь на указанных данных, авторы предполагали, что ожирение может являться следствием как инактивации гена *ob*, так и нарушения структуры молекул рецепторов лептина в мозге. Нарушения также могут возникать в результате патологии рецепторов к белкам-посредникам лептина. Однако, по последним данным, ожирение ассоциируется с этими нарушениями лишь в 10% случаев. В 90% случаев нарушений нет, а продукция лептина значительно повышена и коррелирует с количеством подкожной жировой клетчатки. Возможно, причиной ожирения может являться так называемая лептинорезистентность, но данных по этому вопросу недостаточно.

Получены данные о взаимном влиянии ПРЛ и лептина. Однако сила и направленность данной связи до конца не определена и результаты научных исследований зачастую противоположны.

Необходимо отметить наличие рецептора к лептину в различных отделах мозга, в том числе в передних отделах гипофиза. Это позволяет предположить участие лептина в регуляции гормональной продукции передней доли гипофиза. Так, в работе H. Jin и соавт. показано, что лептин оказывает различное воздействие на рост и пролиферацию клеток гипофиза разных линий [22]. При исследовании влияния лептина на пролактотрофы было выявлено, что его воздействие обеспечивается посредством экспрессии галанина, хотя этот механизм малоизучен.

С учетом данных о повышении массы тела у пациентов на фоне гиперпролактинемии было выдвинуто предположение об ингибирующем влиянии ПРЛ на продукцию лептина. Так, при исследовании влияния ПРЛ на жировую ткань мужских особей крыс T.D. Brandenburg и соавт. в 2007 г. отмечали дозозависимый эффект ПРЛ по подавлению выработки лептина. Данный эффект объяснялся прямым воздействием на адипоциты за счет активации рецепторов ПРЛ при участии Jak2-пути передачи сигнала [10].

В то же время в целом ряде исследований продемонстрирован противоположный результат. В исследовании C. Ling и соавт. показано наличие ингибирующего влияния ПРЛ (в присутствии инсулина) на выработку лептина *in vitro*. В отсутствие инсулина данная закономерность не прослеживалась. Однако в том же исследовании *in vivo* отмечалось повышение содержания лептина в сыворотке у мышей с повышенным уровнем ПРЛ по сравнению с группой контроля [11].

O. Gualillo и соавт. на фоне гиперпролактинемии у крыс наблюдали повышение экспрессии мРНК лептина и уровня сывороточного лептина [23]. При введении бычьего ПРЛ уровень лептина составлял $5,4 \pm 0,1$ мкг/л по сравнению с $1,1 \pm 0,1$ мкг/л в группе контроля. Кроме того, в жировой ткани было зафиксировано повышение уровня мРНК лептина при гиперпролактинемии. Данный эффект может достигаться как за счет прямого влияния ПРЛ на адипоциты, так и опосредованно. Следует отметить, что у голодных крыс стимулирующий эффект не прослеживался столь же четко; это может свидетельствовать о его зависимости от метаболического статуса животных.

В исследовании M. Doknic и соавт. прослеживалось снижение уровня лептина на фоне терапии бромкриптином пациентов с пролактиномами [24]. Если до начала терапии уровень лептина составлял у мужчин $14,9 \pm 1,8$ мкг/л, а у женщин $16,7 \pm 2,5$ мкг/л, то через 6 мес терапии — $12,8 \pm 2,8$ и $12,9 \pm 1,8$ мкг/л соответственно. При этом у пациентов отмечалась ассоциация снижения уровня лептина со снижением ИМТ.

Данные об активации мРНК лептина в присутствии ПРЛ свидетельствуют, что дефицит лептина не может быть причиной увеличения массы тела при гиперпролактинемии. Возможно, при ней, как и при алиментарном ожирении, по неизвестным пока причинам развивается лептинорезистентность.

Выдвигается предположение о существовании ингибиторов цитокиновых рецепторов [21, 25]. К ним относятся CIS (cytokine-inducible sequence), SOCS1, SOCS2, SOCS3 (suppressor of cytokine signaling), которые связываются с цитокиновым рецептором (в данном случае с рецепторами лептина) и ингибируют проведение



цитокинового сигнала [26]. В исследовании С. Ling и соавт. показано увеличение продукции мРНК *CIS*, *SOCS2*, *SOCS3* адипоцитами у женских особей мышей при экзогенном введении ПРЛ. Отмечалось также увеличение экспрессии *SOCS2* при беременности и лактации по сравнению с таковой в группе контроля [11]. Активация продукции указанных факторов в условиях гиперпролактинемии также может послужить причиной отсутствия чувствительности адипоцитов к повышенному уровню лептина.

При обсуждении механизма стимулирующего влияния ПРЛ на секрецию лептина необходимо отметить наличие прямой корреляции между уровнем эстрогенов и лептина. По данным ряда авторов, у женщин наблюдается более высокий уровень лептина, чем у мужчин. В работе А. Isidori и соавт. была обнаружена статистически значимая обратная взаимосвязь лептина с уровнем тестостерона у мужчин (причем с увеличением массы тела зависимость ассоциации снижалась), прямая взаимосвязь с уровнем эстрадиола у женщин (с некоторым усилением при увеличении массы тела) и с уровнем ДГЭАС у женщин с ИМТ > 30 кг/м², а также снижение уровня лептина с увеличением возраста независимо от пола и массы тела [27].

Гиперпролактинемия и углеводный обмен

Постепенно накапливаются и данные о влиянии на гиперпролактинемии на углеводный обмен. Отмечается, что ПРЛ способствует развитию толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности [6, 28]. В исследовании D.E. Fleenor при культивировании α -клеток в лишенной глюкозы среде были выявлены пролактин-чувствительные элементы в гене инсулина [29, 30]. ПРЛ, стимулируя стабилизацию STAT5 ядерных клеток, индуцировал транскрипцию гена инсулина α -клетками поджелудочной железы. Кроме того, предполагается наличие глюкозо- и STAT5-независимого пути стимуляции инсулиновой продукции.

При анализе механизма нарушения жирового и углеводного обмена на фоне гиперпролактинемии значительный интерес вызывает малоисследованная взаимосвязь лептина с инсулином. Участие лептина в регуляции обмена глюкозы прослеживается на нескольких уровнях. В печени лептин тормозит действие инсулина на глюконеогенез. В мышечной ткани лептин снижает фосфорилирование тирозина — субстрата инсулинового рецептора (ИРС-1). В жировой ткани он подавляет индуцированный инсулином транспорт глюкозы. В то же время имеется несколько сообщений о том, что лептин способен повышать поглощение глюкозы жировыми клетками. Существуют данные о наличии положительной, не зависящей от ИМТ, корреляции между продукцией лептина, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Следует отметить, что в ряде исследований наблюдалось повышение продукции лептина адипоцитами при гиперинсулинемии [31].

А. Tuzsi отмечено снижение чувствительности к инсулину у пациенток с микропролактиномами и гиперпролактинемией по сравнению с женщинами,

имеющими нормопролактинемию [32]. У женщин с микропролактиномами и гиперпролактинемией был выявлен более высокий индекс НОМА (индекс, лишь весьма приблизительно отражающий чувствительность к инсулину¹). При этом с целью исключения других причин изменений углеводного обмена группы не различались по полу, возрасту, ИМТ, и таким гормональным показателям, как уровень андрогенов, эстрадиола, кортизола, глобулина, связывающего половые стероиды. Сходное исследование было проведено и при оценке инсулинорезистентности у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [33]. В исследование включали пациенток без ожирения. Было показано, что НОМА в группе с СПКЯ выше, чем в группе контроля. Затем в группе с СПКЯ были выделены пациентки с повышением уровня ПРЛ. Отмечалось, что инсулинорезистентность (согласно индексу НОМА) у пациенток с СПКЯ и гиперпролактинемией статистически значимо выше, чем у пациенток с СПКЯ и нормальным уровнем ПРЛ. Разницы по уровню гонадотропинов, андрогенов, индексу свободного тестостерона между группами выявлено не было.

Влияние терапии агонистами дофамина на углеводный и липидный обмен

Ряд исследований освещают проблему влияния агонистов дофамина на жировой и углеводный обмен. А.Н. Cincotta и соавт. в течение 18 нед оценивали динамику массы тела пациентов с ожирением на фоне приема бромокriptина. Было выявлено статистически значимое снижение массы тела в группе, получавшей агонисты дофамина, по сравнению с группой плацебо: на $6,3 \pm 1,5$ и $0,9 \pm 1,0$ кг соответственно. К сожалению, в вышеуказанном исследовании не было уделено внимание динамике уровня ПРЛ, что не позволяет исключить другие механизмы влияния агонистов дофамина на вес [34].

В исследовании М. Doknic и соавт. изучалась динамика массы тела (ИМТ) на фоне лечения бромокriptином пациентов с гиперпролактинемией. Была выявлена ассоциация в снижении уровня ПРЛ и ИМТ через 6 мес и 2 года терапии агонистами дофамина. Если до начала терапии ИМТ у мужчин составлял $30,4$ кг/м², а у женщин $24,4$ кг/м², то через 6 мес — $28,6$ и $23,1$ кг/м² соответственно [24].

У. Fahy и соавт. при оценке липидного состава крови у пациентов с гиперпролактинемией не было выявлено статистически значимых изменений. Однако на фоне терапии бромокriptином отмечалось снижение уровня общего ХС и ЛПНП [35].

Оценивая влияние на массу тела и каберголина, J. Korner и соавт. отмечали снижение массы тела у пациентов с гиперпролактинемией на фоне лечения данным препаратом. Исходная масса тела пациентов составляла в среднем $86,1 \pm 5$ кг (ИМТ $30 \pm 1,6$ кг/м²). Спустя около года после начала терапии отмечалось снижение ее на $7,0 \pm 1,5\%$ [36].

Отмечено также снижение толерантности к глюкозе на фоне приема агонистов дофамина [34, 37].

1. Валидность и приемлемость для различных типов исследований методов оценки инсулинорезистентности отражена в статье А.Ю. Майорова на стр. 8–12 (прим. редакции)

В исследовании Н. Pijl и соавт. оценивался эффект бромокриптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Было выявлено снижение уровня гликированного (HbA1c) у пациентов, получавших бромокриптин, по сравнению с таковым в группе плацебо. Если исходно HbA1c составлял 8,7 и 8,5% соответственно, то через 16 нед — 8,1 и 9,1%. При этом отмечалось снижение уровня глюкозы натощак и после стимуляции на фоне проведения перорального теста на толерантность к глюкозе [38].

Заключение

Постепенное накопление информации о внепродуктивных эффектах ПРЛ заставляет по-новому взглянуть на этот, казалось бы, хорошо изученный гормон,

и рассматривать его с точки зрения воздействия на гомеостаз. Можно с уверенностью утверждать, что ПРЛ обладает качествами метаболического гормона. Наиболее освещенные и важные с точки зрения клинициста влияния ПРЛ на репродуктивную функцию не отражают в должной степени multifunctionальность данного гормона. В настоящее время известно, что ПРЛ влияет на костный, водно-электролитный, а также липидный и углеводный обмены. Особенности и механизмы воздействия ПРЛ на метаболизм очень сложны и нуждаются в дальнейшем изучении. Однако и сейчас можно утверждать, что грамотное ведение пациентов с гиперпролактинемией позволит компенсировать у них не только репродуктивные, но и метаболические нарушения.

Литература

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М 2004.
- Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M. et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19 (3): 225–268.
- Курляндская Р.И., Романцова Т.И. Влияние гиперпролактинемии на основные показатели жирового обмена. *Леч врач* 2004; 1: 6–9.
- Greenman Y., Tordjman K., Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48 (5): 547–553.
- Baptista T., Lacruz A., Meza T. et al. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? *Can J Psychiatry* 2001; 46 (9): 829–834.
- Pelkonen R., Nikkilä E.A., Grahne B. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16 (4): 383–390.
- Kiriakov A., Bulatov A.A., Elizavova G.P., Kavrykova I., Tinterova Z., Angelova S., Zaitseva N.S., Pankov I.A. Change in the blood lipoprotein spectrum in experimental Hyperprolactinemia. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1991; 37 (1): 44–46.
- Heil S.H. Sex-specific effects of prolactin on food intake by rats. *Horm Behav* 1999; 35 (1): 47–54.
- Moore B.J., Gerardo-Gettens T., Horwitz B.A., Stern J.S. Hyperprolactinemia stimulates food intake in the female rat. *Brain Res Bull* 1986; 17 (4): 563–569.
- Brandebourg T.D., Bown J.L., Ben-Jonathan N. Prolactin upregulates its receptors and inhibits lipolysis and leptin release in male rat adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357 (2): 408–413.
- Ling C., Billig H. PRL receptor-mediated effects in female mouse adipocytes: PRL induces suppressors of cytokine signaling expression and suppresses insulin-induced leptin production in adipocytes in vitro. *Endocrinology* 2001; 142 (11): 480–490.
- McAveney K.M., Gimble J.M., Yu-Lee L.-Y. Prolactin receptor expression during adipocyte differentiation of bone marrow stroma. *Endocrinology* 1996; 137: 5723–5726.
- Varma M. Effect of estradiol and progesterone on daily rhythm in food intake and feeding patterns in Fischer rats. *Physiol Behav* 1999; 68 (12): 99–107.
- Heshmati H.M., Turpin G., de Gennes J.L. Chronic hyperprolactinemia and plasma lipids in women. *Klin Wochenschr* 1987; 65 (11): 516–519.
- Baptista T., Contreras Q., Teneud L. et al. Mechanism of the neuroleptic-induced obesity in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 1998; 22 (1): 187–198.
- Noel M.B., Woodside B. Effects of systemic and central prolactin injections on food intake, weight gain, and estrous cyclicity in female rats. *Physiol Behav* 1993; 54 (1): 151–154.
- Sauve D., Woodside B. Neuroanatomical specificity of prolactin-induced hyperphagia in virgin female rats. *Brain Res* 2000; 868 (2): 306–314.
- Sauve D., Woodside B. The effect of central administration of prolactin on food intake in virgin female rats is dose-dependent, occurs in the absence of ovarian hormones and the latency to onset varies with feeding regimen. *Brain Res* 1996; 729 (1): 75–81.
- Long Jin, Shuya Zhang, Bartolome G. Burguera et al. Leptin and Leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells. *J Endocrinology* 2000; 141 (1): 333–339.
- Cone D.R. Editorial: the ups and downs of leptin action. *Endocrinology* 1999; 140 (11): 4921–4922.
- Панков Ю.А. Достижения в исследовании действия лептина на нейроны гипоталамуса. *Журн эволюц биохим физиол* 2000; 6: 509–514.
- Jin H., Nip S., O'Dowd B.F., George S.R. D1 dopamine receptor activity is not altered by a mutation in the first intracellular loop. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1402 (2): 165–170.
- Gualillo O., Lago F., Garcia M. et al. Prolactin Stimulates Leptin Secretion by Rat White Adipose Tissue. *Endocrinology* 1999; 140 (11): 5149–5153.
- Doknic M., Pekic S., Zarkovic M., Medic-Stojanoska M., Dieguez C., Casanueva F., Popovic V. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 2002; 147 (1): 77–84.
- Марова Е.И. Нейроэндокринология. Ярославль 1999; 506.
- Yoshimura A., Ohkubo T., Kiguchi T. et al. A novel cytokine-inducible gene CIS encodes an SH2-containing protein that binds to tyrosine-phosphorylated interleukin 3 and erythropoietin receptors. *EMBO J* 1995; 14 (12): 2816–2826.
- Isidori A.M., Strollo F., More M. et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (5): 1954–1962.
- Ben-Jonathan N., Hugo E.R., Brandebourg T.D., LaPensee C.R. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17 (3): 110–116.
- Fleenor D.E., Freemark M. Prolactin induction of insulin gene transcription: roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology* 2001; 142 (7): 2805–2810.
- Fleenor D., Arumugam R., Freemark M. Growth hormone and prolactin receptors in adipogenesis: STAT-5 activation, suppressors of cytokine signaling, and regulation of insulin-like growth factor I. *Horm Res* 2006; 66 (3): 101–110.
- De Courten M., Zimmet P., Hodge A. et al. Hyperleptinaemia: the missing link in the, metabolic syndrome? *Diabet Med* 1997; 14 (3): 200–208.
- Tuzcu A., Bahceci M., Dursun M. et al. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (4): 341–346.
- Bahceci M., Tuzcu A., Bahceci S., Tuzcu S. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (7): 655–659.
- Cincotta A.H., Meier A.H. Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. *Diabetes Care* 1996; 19 (Issue 6): 667–670.
- Fahy U., Hopton M.I., Hartog M. et al. The lipoprotein profile of women with hyperprolactinaemic amenorrhoea. *Hum Reprod* 1999; 14 (2): 285–287.
- Komer J., Lo J., Freda P.U., Wardlaw S.L. Treatment with Cabergoline Is Associated with Weight Loss in Patients with Hyperprolactinemia. *Obes Res* 2003; 11: 311–312.
- Bina K.G., Cincotta A.H. Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob/ob mice. *Neuroendocrinology* 2000; 71 (1): 68–78.
- Pijl H., Ohashi S., Matsuda M. et al. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Issue 8): 1154–1161.

Поступила 20.06.2008