

Роль пролактина в формировании артериальной гипертензии и метаболического синдрома у детей

Н.Н. Каладзе, А.Э. Лычкова, Н.А. Ревенко, А.В. Юрьева

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь; ГУ «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии» департамента здравоохранения города Москвы

The role of prolactin in the development of hypertension and metabolic syndrome in children

N.N. Kaladze, A.E. Lychkova, N.A. Revenko, A.V. Yuryeva

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow Healthcare Department, Moscow

В обзоре литературы суммированы и проанализированы результаты современных научных работ, осветивших роль пролактина в метаболических процессах организма и его влияние на состояние сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: дети, первичная артериальная гипертензия, метаболический синдром, ожирение, пролактин.

The review of literature analyzes the results of the current scientific works highlighting the role of prolactin in the body's metabolic processes and its effect on the cardiovascular system.

Key words: children, primary hypertension, metabolic syndrome, obesity, prolactin.

Нейроэндокринные механизмы являются одной из самых известных причин формирования артериальной гипертензии у детей. Они описаны при заболеваниях и дисфункциях гипоталамуса и гипофиза, при избытке минералокортикоидов, при феохромоцитоме и хромаффиномах, климактерическом дисбалансе гонадотропинов и эстрогенов. Механизмы влияния различных гормонов при большинстве эндокринных нарушений недостаточно изучены. Ряд исследователей считают, что эндокринные и гормональные изменения являются лишь триггерами в развитии артериальной гипертензии [1]. Из всей гормональной гаммы формирования патогенеза артериальной гипертензии мы обратили особое внимание на уровень гормона пролактина, повышение которого было выявлено в сыворотке крови детей с артериальной гипертензией [2].

Пролактин относится к числу наиболее филогенетически древних гормонов, секретируемых передней долей гипофиза у позвоночных, причем известно более 300 различных проявлений его биологических эффектов. Это один из первых гормонов гипофиза, выделен-

ных в 1972 г. Р. Hwang и соавт. Пролактин спонтанно секретируется в больших количествах не только лактотрофами, но и другими тканями, выполняя функции нейропептида и гормона-регулятора нервной, эндокринной и иммунной систем организма [3, 4].

Интерес к этой проблеме возник в конце XX века. Изначально полагали, что пролактиноопосредованное изменение функциональной активности сердечно-сосудистой системы является следствием стресса. Однако уже тогда стало понятно, что роль пролактина не ограничивается лишь усилением гормонально-вегетативной активности, поскольку конечной точкой приложения гормона не является эндокринный орган-мишень, отсутствует классическая гормонально опосредованная система обратной связи – пролактин самостоятельно регулирует свою секрецию путем прямого влияния на клетки гипоталамуса. Пролактин, как и соматотропный гормон, действует на множество клеток в организме [4]. Его регуляция не связана с действием рилизинг-гормона, а представляет собой достаточно сложный механизм с вовлечением многих соединений, включая нейропептиды, нейрогормоны, нейромедиаторы, метаболические субстраты и сигнальные пути. В большинстве случаев нейромедиаторы регулируют секрецию пролактина на гипоталамическом уровне и на уровне туберо-инфундибулярной допаминергической системы в центральной нервной системе.

Пролактин является 23 кД гормоном гипофиза и внегипофизарных клеток, который, связываясь с мембранным рецептором пролактина, регулирует через сигнальные пути репродуктивную, иммунную и метаболическую функции и участвует в генезе опухлей молочной железы и предстательной железы.

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 3:31–39

DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-31-39

Адрес для корреспонденции: Каладзе Николай Николаевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского

Ревенко Наталья Анатольевна – к. м. н., асс. той же кафедры

Юрьева Алла Викторовна – к. м. н., асс. той же кафедры

95006 Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7

Лычкова Алла Эдуардовна – д.м.н., зав. лабораторией клинической физиологии Центрального НИИ гастроэнтерологии

777123 Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Вне гипофиза пролактин секретируется эндометрием, децидуальной оболочкой, лимфоцитами, центральной нервной системой, молочной железой и предстательной железой, где выступает в качестве цитокина. Пролактин обнаружен во многих жидких средах организма: крови, спинномозговой, амниотической, слезной жидкостях, молоке, потовой и фолликулярной жидкостях [5, 6].

Подавляющее число работ посвящено исследованиям пролактина у женщин. В популяции детей и подростков гиперпролактинемия выявляется у 5%. Имеются лишь отрывочные сведения о влиянии избытка пролактина на их организм. Скучные и неспецифические проявления этого синдрома, отсутствие типичной симптоматики у детей и подростков лежат в основе запоздалой диагностики [3–6].

Регуляция секреции пролактина в формировании артериальной гипертензии

Среди гипоталамических нейрогормонов тиротропный гормон, окситоцин и вазоактивный интестинальный полипептид известны как пролактин-рилизинг факторы. Основным пролактинингибирующим фактором является дофамин и его агонисты, которые стимулируют D_2 -рецепторы, что приводит к снижению высвобождения и секреции пролактина. В свою очередь пролактин по принципу обратной связи блокирует выработку дофамина.

При этом угнетающее действие на секрецию пролактина и других гормонов реализуется при разных концентрациях дофамина, что обеспечивает высокую специфичность регуляции. После назначения L-дофа, которая в мозге и в периферических тканях метаболизируется в дофамин, происходит быстрое снижение уровня пролактина в крови как у здоровых, так и у больных лиц с различными формами гиперпролактинемии. Дофамин угнетает не только высвобождение, но и биосинтез пролактина. Это ингибирующее действие опосредуется снижением образования циклического аденозинмонофосфата, синтеза фосфоинозитола, арахидоновой кислоты и обмена фосфолипидов. Помимо циклического аденозинмонофосфата вторичные мессенджеры полифосфоинозитидной системы участвуют в механизме действия дофамина. Последний угнетает также деление клеток и синтез ДНК, что сопровождается исчезновением секреторных гранул в пролактотрофах.

Дофамин и его агонисты, активируя D_2 -рецепторы, ингибируют синтез аденилатциклазы, способствуют уменьшению содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата с соответствующим снижением секреции и высвобождения пролактина. Назначение антагонистов D_2 -рецепторов, например домперидона или церукала (метоклопрамид), приводит к повышению концентрации пролактина в крови. Синергистами дофамина в ингибировании пролактина являются простагландин $F2\alpha$ и субстанция P,

его антагонистами — γ -аминомасляная кислота, опиаты, эстрадиол и серотонин [7].

В литературе приводятся данные о том, что ингибирующие нейромедиаторы серотонин и норадреналин увеличивают секрецию пролактина посредством снижения активности тубероинфундибулярной допаминергической системы. Предположительно их высокий уровень у больных артериальной гипертензией повышает и уровень пролактина, формируя стресс-индуцированный вазоспазм [8–12]. Важную роль в стрессовой секреции этого гормона играет адренергическая модуляция, связанная с воздействием норадренаина и адреналина на β -рецепторы. Ацетилхолин, наоборот, вызывает снижение концентрации пролактина в сыворотке крови посредством стимуляции тубероинфундибулярной допаминергической системы. Есть основания полагать, что нейротензин и γ -аминомасляная кислота также принимают участие в регуляции содержания пролактина, частично контролируя пролактинингибирующие факторы под влиянием половых стероидов [13].

В литературе имеются данные о том, что серотонинергический механизм играет большую роль в процессах высвобождения пролактина. Введение серотонина или мелатонина в III желудочек мозга приводит к гиперпролактинемии, в то время как угнетение синтеза серотонина пара-хлорфенилаланином блокирует высвобождение пролактина в ответ на физиологическую стимуляцию. Серотонин оказывает влияние на секрецию пролактина через стимуляцию высвобождения вазоинтестинального полипептида. 5-гидрокситриптофан и другие серотонинергические агонисты также стимулируют секрецию пролактина. Образующиеся под влиянием моноаминов гипоталамические нейрогормоны попадают с током крови в переднюю долю гипофиза и действуют на секреторные оксифилы, выделяющие пролактин и соматотропин. Дополнительным доказательством стимулирующего влияния серотонина на секрецию пролактина является ее прекращение при введении блокатора синтеза серотонина в эксперименте. Эстрадиол усиливал секрецию пролактина, частично уменьшаемую введением налоксона, который не влиял на секрецию гормона, индуцированную парахлорфенилаланином. То есть в эстрадиол-стимулированной секреции пролактина участвуют допаминергическая система и в меньшей мере эндогенные опиоиды. Серотонин, косвенно влияя на допаминергические нейроны, стимулирует секрецию пролактина у крыс удаленным яичником, которые предварительно были обработаны эстрадиолом [14, 15].

Системное введение серотонина дозозависимо стимулировало секрецию пролактина [16]. Центральное введение серотонина может дозозависимо эффективно увеличить содержание пролактина в плазме до 20 раз. Агонист 5-НТ_{1A}-рецепторов усилил секрецию пролактина у самцов мышей

линии Вистар [17]. Вполне вероятно, что 5-НТ_{1В}-рецепторы также участвуют в секреции пролактина [16], что оспаривается некоторыми авторами [18]. Серотонин, активируя 5-НТ₂-рецепторы и агонисты этих рецепторов, стимулирует секрецию пролактина, а системное введение вышеуказанных рецепторов ритансерина и кетансерина блокирует секрецию гормона [19].

Эндогенные вазоинтестинальный, полипептид-подобные пептиды (семейства секретин/вазоинтестинальный полипептид), вероятно, играют роль пролактин-рилизинг-факторов. Пути передачи сигналов к лактотрофам осуществляются преимущественно через серотонинергические механизмы. По нашему мнению, прямое влияние повышенного уровня серотонина на выработку пролактина у детей с артериальной гипертензией, возможно, служит одним из механизмов стабилизации артериальной гипертензии на фоне метаболических нарушений [20].

Использование блокаторов обратного захвата серотонина может приводить к избыточному содержанию серотонина, что сопровождается явлениями гиперпролактинемии. Ингибируя дофаминорецепторы гипофиза и через γ -аминомасляной кислоты нейроны влияя на тубероинфундибулярный сигнальный путь, эти блокаторы способствуют повышению уровня пролактина в сыворотке. Гиперпролактинемия может сопровождаться галактореей и снижением фертильности, а в долгосрочной перспективе приводит к снижению плотности костной ткани и повышенному риску развития рака молочной железы. Следовательно, избыточное содержание серотонина приводит к развитию не только галактореи, но и остеопении, что наблюдается при постменструальном синдроме. В наших экспериментах гиперсеротонинемия способствует развитию остеопороза у интактных половозрелых крыс-самок [21].

Таким образом, серотонинактивные препараты и серотонин стимулируют секрецию пролактина передней долей гипофиза. 5-НТ_{1А}-, 5-НТ_{2А}-, 5-НТ_{2С}- и 5-НТ₃-рецепторы участвуют в регуляции базальной и стресс-индуцированной секреции пролактина; не исключено участие также 5-НТ_{1В}-, 5-НТ₅- и 5-НТ₇-рецепторов в увеличении секреции пролактина.

Антагонисты дофамина и серотонина — резерпин, аминазин, метилдофа и другие вещества этой группы, истощающие запасы катехоламинов и серотонина в церебральных структурах, вызывают усиление выделения пролактина [22]. В частности, резерпин истощает не только запасы катехоламинов в симпатических терминалях, но и запасы серотонина — в серотонинергических. Суммарный эффект резерпина опосредуется его серотонино- и катехоламинолитическим действием, причем симпатолитическое действие проявляется при меньших дозах резерпина. Аминазин, являясь α -адреноблокатором, одновременно эффективно блокирует 5-НТ_{1,2}- серо-

тониновые рецепторы. Следовательно, интегральный эффект аминазина — блокада серотониновых и адренорецепторов эффекторных тканей. Т.е. интенсивность выделения пролактина зависит от соотношения влияния катехоламинов и серотонина и степени уменьшения их содержания в нервных терминалях [23, 24]. Отделы вегетативной нервной системы оказывают разнонаправленное влияние на секрецию пролактина: дофамин, норадреналин и ацетилхолин — тормозное, серотонин — стимуляторное. Это способствует поддержанию гомеостаза пролактина в органах и тканях.

При патологии также обнаруживается ведущая роль серотонина в регуляции активности пролактина. Об этом свидетельствуют данные об активности 5-НТ при гиперпролактинемии, стрессе, предменструальном синдроме и ожирении [14].

Пролактин и эндотелиальная дисфункция

В настоящее время накоплены убедительные данные о том, что ингибитором выработки пролактина, кроме дофамина, γ -аминомасляной кислоты, соматостатина, является оксид азота [25], — эндотелий-зависимый расслабляющий фактор. Оксид азота блокирует периодическую секрецию пролактина у ненаркотизированных взрослых свободно содержащихся крыс. Блокатор синтазы оксида азота N(омега)-нитро-L-аргинин-метилэфир увеличил средний уровень пролактина в плазме по сравнению с контролем, повысил содержание дофамина и серотонина в переднем гипоталамусе; в срединном возвышении введение этого вещества снизило содержание дофамина и серотонина по сравнению с контролем [25].

Возможно, пролактин опосредовано принимает участие и в регуляции гладкомышечных клеток сосудов. Этот эффект зависит от уровня экспорта оксида азота в цитозоль гладкомышечных клеток сосудов из эндотелиальных клеток. Предположительно в дебюте артериальной гипертензии при компенсаторном повышении уровня оксида азота существует его взаимосвязь с пролактином. Однако при длительном течении артериальной гипертензии механизм взаимосвязи утрачивается, поскольку уровень оксида азота снижается с формированием эндотелиальной дисфункции, уровень пролактина сохраняется повышенным [26, 27]. Кроме того, пролактин совместно с вазоинтестинальным пептидом, галанином и эндотелином может регулировать функцию лактотрофов посредством аутокринных и паракринных механизмов [4].

Особая роль в регуляции лактации и пролактина отводится окситоцину — гормону, вырабатываемому нейросекреторными клетками передних ядер гипоталамуса и затем переносимому по нервным волокнам в заднюю долю гипофиза, где он накапливается и откуда выделяется в кровь [28]. Окситоцин является миоконстриктором, в том числе и сосудистой стенки, формируя вазоспазм. По нашим данным, высокий

уровень окситоцина выявлен у детей с артериальной гипертензией, что подтверждает теоретические предположения формирования заболевания [29].

Несмотря на наличие в аденогипофизе высокоаффинных рецепторов окситоцина, а также существование потенциального способа доставки окситоцина к лактотрофам (нейрогипофиз и аденогипофиз соединены короткими портальными сосудами), пролактинвысвобождающая способность окситоцина *in vitro* достаточно низкая. В связи с этим конкретная роль окситоцина как рилизинг-фактора требует дальнейшего изучения. Как нейротрансмиттер окситоцин может оказывать стимулирующее действие на тубероинфундибулярную допаминергическую систему [30, 31]. Нарушения нейроэндокринной регуляции водно-электролитного обмена могут сопровождаться изменением продукции пролактина. Однако при экспериментальном несахарном диабете у крыс, получавших экзогенный окситоцин, усиления секреции пролактина при вскармливании потомства не отмечено.

Гипоталамус стимулирует лактотропную функцию передней доли гипофиза, при этом образуются пролактин и соматотропный гормон, которые стимулируют рост и развитие молочной железы, метаболические процессы в организме. Такие тропные гормоны, как адренкортикотропный, соматотропный и тиреотропный, играют немаловажную роль в регуляции лактации гипофизом. Соматотропный гормон может оказывать прямое действие на альвеолярный эпителий молочной железы, что подтверждается опытами с культурой ткани, а также воздействовать на различные стороны белкового, углеводного и липидного обмена. При этом в крови возрастает концентрация глюкозы, кетоновых тел, свободных жирных кислот, фосфолипидов и аминокислот [14].

Ангиотензин II принимает участие в физиологической регуляции секреции пролактина на гипоталамическом и гипофизарном уровне. Введение ангиотензина II в питуициты оказывает более выраженное и селективное влияние на продукцию пролактина по сравнению с эффектом тиролиберина. Предполагается, что роль ангиотензиновой системы в гипоталамусе заключается в ограничении гиперпродукции пролактина в ответ на стимулы окружающей среды и эндогенные стимуляторы. Гипоталамические рецепторы ангиотензина II, располагающиеся на тубероинфундибулярной допаминергической системе, могут участвовать в механизмах обратной связи между овариальными стероидами и пролактином. Следует отметить, что гормоны влияют на ангиогенез либо непосредственно через действие на эндотелиальные клетки, или косвенно, путем регулирования проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов. Гормон роста, пролактин, плацентарный лактоген, ренин-ангиотензин и калликреин-кининовая система, которые оказывают

стимулирующее воздействие на ангиогенез, могут приобрести антиангиогенные свойства после протолитического расщепления. Ввиду противоположных эффектов гормональных фрагментов и предшественников молекул регулирования протеазами, ответственными за расщепление специфического белка, представляет собой эффективный механизм балансировки ангиогенеза [32].

Особенности влияния пролактина на функциональное состояние и активность центральной и вегетативной нервных систем

Накоплены достаточно убедительные данные о том, что пролактин оказывает влияние на активность вегетативной нервной системы, является важной биологической субстанцией центральной нервной системы и рассматривается как нейротрансмиттер. Многогранное влияние пролактина на центральную нервную систему начинается еще внутриутробно и способствует созреванию нейроэндокринной системы плода/новорожденного, формирует «родительское поведение» у женщины, участвует (вместе с адренкортикотропным и тиреотропным гормонами) в формировании адаптационных и стрессовых ответов, определяет пищевое поведение, влияет на синтез и обмен нейротрансмиттеров (γ -аминомасляной кислоты, опиоидов, ацетилхолина, серотонина), а также на функцию Ca^{2+} - и K^{+} -каналов, участвует в формировании либидо, отвечает за фазу быстрого сна (REM-сон) и цикл сон—бодрствование [14].

Пролактин находится под непосредственным гипоталамическим контролем, и его физиологическая секреция имеет импульсный характер, значительно повышаясь во время сна, что связано с циркадными биологическими ритмами. К циркадным относятся среднечастотные биоритмы с периодом 20–28 ч. Циркадный ритм секреции пролактина впервые появляется в препубертатном периоде. Ночью у женщин и мужчин наблюдается пик секреции пролактина, максимум ее достигается через 2–3 ч после засыпания. Установлено, что дневной сон также связан с повышением содержания пролактина, и при «перевернутых» соотношениях «сон—бодрствование» максимум концентрации достигается через 10–68 мин после засыпания. Таким образом, именно сон, а не время суток является основной детерминантой повышения уровня пролактина. Это подтверждается исследованиями ученых Калифорнийского университета о влиянии смены часовых поясов («get leg») на ночной пик выработки пролактина, для восстановления которого необходимо от 2 до 3 нед. Этим, по всей вероятности, и объясняется плохое самочувствие после длительных перелетов и быстрой смены часовых поясов. Ночной пик концентрации пролактина превышает на 50% средний дневной. Уровень пролактина удерживается на максимуме весь период сна и в первый час бодрствования снижается до базального уровня дневного периода.

Возрастных и половых отличий в циркадном ритме секреции пролактина не обнаружено, однако с возрастом циркадный ритм у мужчин исчезает, а у женщин не изменяется [33].

На ритм выработки пролактина большое влияние оказывают стресс, травмы, физические нагрузки, лактация, гипогликемия, потребление пищи с высоким содержанием белка (особенно в полдень), существенное изменение массы тела, прием некоторых психотропных препаратов, алкоголя, наркотиков. Описан феномен «латентной» (стрессорной) гиперпролактинемии, когда уровень гормона повышается эпизодически — после стрессовых ситуаций, после еды и во сне, а в остальное время находится в пределах нормы. Считается, что такие колебания уровня пролактина оказывают разбалансирующее влияние на всю гормональную систему [33–35].

Роль пролактина в формировании ожирения и метаболического синдрома у детей

Согласно имеющимся данным, при метаболическом синдроме, составной частью которого является артериальная гипертензия, развивается субклиническое воспаление. Адипоциты жировой ткани синтезируют белки острой фазы воспаления (α -кислый гликопротеин, гаптоглобин и др.), в результате чего в организме детей с ожирением и метаболическим синдромом имеет место хроническое субклиническое воспаление. Меняя секрецию адипокинов, стимулируя экспрессию цитокинов и активируя внутриклеточные воспалительные пути, воспаление жировой ткани способствует развитию сахарного диабета, атеросклероза и других заболеваний. С другой стороны, воспаление жировой ткани способно ограничивать усвоение и накопление энергетических субстратов и стимулировать расход энергии. Таким путем воспалительная реакция ограничивает развитие и прогрессирование ожирения. Недостаточность этой физиологической функции воспалительной реакции является одним из факторов патогенеза ожирения [36].

У больных с синдромом гиперпролактинемии в 40–50% случаев отмечается ожирение различной степени [37]. Задержка роста наблюдается лишь в 12% случаев, а избыточная масса тела — в 5% [38]. По данным литературы, гиперпролактинемия часто сочетается с базальной гиперинсулинемией и нормогликемией, а на фоне глюкозотолерантного теста регистрируется более выраженный по сравнению с нормой выброс инсулина [39, 40]. В последнее время получены данные, свидетельствующие о том, что повышенный уровень пролактина напрямую стимулирует пролиферативные и метаболические процессы в адипоцитах. В результате этого происходит перераспределение соотношения тощей и жировой массы, независимо от индекса массы тела, как это было показано у больных с гиперпролактинемией опухолевого генеза. Эти изменения коррелируют

со степенью секреции пролактина опухолью. При нормализации уровня пролактина с помощью агонистов дофамина наблюдается снижение активности и количества жировой ткани [41, 42].

Симптомами, сопутствующими гиперпролактинемии, являются дислипидемия с повышением уровня липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности и снижением уровня липопротеидов высокой плотности, повышением уровня холестерина, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

Недавние исследования показали, что пролактин синтезируется адипоцитами, происходящими из различных жировых депо организма и различных клеточных линий. Продукция пролактина адипоцитами человека была обнаружена случайно при изучении секреции пролактина в культурах клеток молочных желез. Предполагалось использовать культуру адипоцитов молочных желез как контрольную клеточную линию, в которой в отличие от культуры железистых клеток синтез пролактина отсутствует. Однако секреция пролактина в культуре адипоцитов оказалась в 10–15 раз больше, чем в культуре железистых клеток. Секреция пролактина в glandулярных клетках подавлялась под действием прогестерона, в то время как ни прогестерон, ни эстрогены не влияли на его секрецию в адипоцитах. Данный факт указывает на различную регуляцию синтеза и секреции пролактина в изучаемых тканях.

Наряду с молочными железами, пролактин также секретируется адипоцитами других жировых депо организма, причем его уровень зависит от наличия ожирения. При сравнении двух групп пациентов — с нормальной массой тела и с морбидным ожирением — было показано, что в последнем случае имеет место более низкая секреция пролактина в культурах адипоцитов как подкожного, так и висцерального происхождения. При этом секреция этого гормона висцеральными адипоцитами была выше у тучных мужчин по сравнению с тучными женщинами. Важно отметить, что синтез пролактина адипоцитами характерен только для человека, тогда как продукции этого гормона в культурах адипоцитов мышей и крыс не выявлено.

Каждый отдельный адипоцит синтезирует на несколько порядков меньше пролактина, чем отдельный лактотроф гипофиза, однако, учитывая огромное число адипоцитов, суммарная продукция ими пролактина может быть сопоставимой с продукцией этого гормона гипофизом. Авторы статьи предполагают, что основная масса синтезируемого в жировой ткани пролактина удерживается в ее межклеточном веществе протеогликанами, и данный факт подтверждает значение пролактина как ауто- и паракринного фактора.

Большой интерес представляет изучение механизмов регуляции синтеза пролактина в адипоцитах различной степени зрелости. В ряде исследований *in vitro* показано, что продукция пролактина преади-

поцитами стимулируется катехоламинами и другими активаторами циклического аденозинмонофосфата (например, 1-метилксантином), причем эта активация опосредуется несколькими сигнальными путями. По данным недавних исследований, экспрессия гена пролактина в адипоцитах регулируется дистальным промоутером пролактина, в пределах которого было идентифицировано два стимулирующих и один ингибирующий домен. Предположительно стимуляторами промоутера служат активаторы циклического аденозинмонофосфата, а возможными ингибиторами — аннексин-1 и некоторые интерлейкины.

Представления об участии пролактина в процессе адипогенеза в настоящее время основаны на предположительных и фрагментарных данных. Так, было показано, что для нормальной дифференцировки в культуре мышинных преадипоцитов необходимо присутствие фетальной бычьей сыворотки, содержащей большое количество пролактина. В последующих исследованиях выявлено, что фетальная бычья сыворотка может быть заменена введением в культуру пролактина или гормона роста. Примечательно, что в культуре человеческих преадипоцитов, синтезирующих собственный пролактин, добавление фетальной бычьей сыворотки для дифференцировки клеток не требуется. В некоторых (но не во всех) клеточных линиях адипоцитов в процессе дифференцировки наблюдалось увеличение экспрессии рецепторов пролактина. Инкубация адипоцитов с пролактином приводила к дополнительному повышению уровня матричной РНК рецепторов пролактина, что отражает способность этого гормона стимулировать экспрессию рецепторов на разных этапах дифференцировки адипоцитов. По данным ряда исследований, пролактин увеличивает экспрессию ключевых транскрипционных факторов, регулирующих адипогенез, — enhancer-binding protein (C/EBP) и рецепторов пролактина.

В пользу возможного воздействия пролактина на жировой обмен говорит тот факт, что хроническая гиперпролактинемия, обусловленная наличием пролактиномы или терапией нейролептиками из группы блокаторов дофаминовых рецепторов, нередко ассоциирована с прибавкой в массе и развитием инсулинорезистентности, причем данные нарушения могут быть значительно менее выражены при назначении агонистов дофамина, блокирующих гипофизарную секрецию пролактина. Вопрос о воздействии локально продуцируемого в адипоцитах пролактина на развитие ожирения в настоящее время остается открытым.

Существуют данные о регулирующем влиянии пролактина на жировой обмен. Так, показано, что пролактин подавляет липолиз в культурах клеток адипоцитов как человека, так и крыс, и, вероятнее всего, этот эффект опосредован снижением экспрессии гена гормончувствительной липазы или перилипина.

Изучается также возможное воздействие пролактина на секрецию адипоцитокинов. В ряде исследований на экспериментальных животных и *in vitro* показано, что пролактин тормозит высвобождение адипонектина, интерлейкина-6 и, возможно, лептина из адипоцитов. В совокупности с установленной способностью пролактина стимулировать рост Р-клеток поджелудочной железы и секрецию инсулина эти факты могут иметь значение в обосновании потенциального участия пролактина в развитии инсулинорезистентности. В настоящее время продукция и функции пролактина как адипоцитокина, а также его вклад в регуляцию адипогенеза, жирового обмена и развитие инсулинорезистентности изучены недостаточно. Возможно, что появление и внедрение новых клеточных линий человеческих пролактинсекретирующих адипоцитов (таких как LS14-клетки) будет способствовать дальнейшим успехам в изучении этих вопросов [43, 44].

Особенности влияния пролактина на минеральный обмен в формировании артериальной гипертензии

Воздействуя на пролактинзависимые рецепторы в почках, пролактин способствует задержке воды, являясь модулятором эффектов антидиуретического гормона (вазопрессина), альдостерона; в повышенных концентрациях вызывает задержку азота в организме. По данным Р.В. Учакина и соавт., у детей с хронической почечной патологией выявлено повышение уровня кортизола и пролактина, т.е. тех гормонов, которые в большей степени отвечают за адаптационно-приспособительные реакции. Содержание кортизола и пролактина в сыворотке крови девочек было повышенным вне зависимости от клинической формы заболевания. У мальчиков уровень этих гормонов был значимо повышен только в группах с наличием аномалий развития мочевыделительной системы. Такое влияние гиперпролактинемии при артериальной гипертензии позволяет предположить включение почечной дисрегуляции водно-солевого обмена в патогенез формирования повышенного артериального давления [45, 46].

По данным Н.В. Шарыпова, А.А. Свешникова, следствием снижения концентрации андрогенов и пролактина является нарушение трофики тканей. Под влиянием сниженной концентрации половых гормонов в печени меньше синтезируется альбуминов, снижается их уровень в крови и изменяется обмен веществ. Больше выводится азота, калия, кальция, фосфора, креатинина, уменьшается масса тела [47].

Пролактин и артериальная гипертензия

Нефизиологично высокий уровень гонадотропинов передней доли гипофиза (пролактин, лютеинизирующий (ЛГ), фомикулостимулирующий (ФСГ) гормоны) в крови больных артериальной гипертензией считается самой вероятной причиной развития сосудистых и гипертензивных кризов у женщин в периоде

эволюционной пременопаузы или после оперативно-го удаления яичников. У большинства женщин кризы протекают на фоне гиперкинетического кровообращения, с ощущением «приливов» и разнообразной вегетативной симптоматикой. Большинство из них протекает с выраженной тахикардией и тахикардиями, что чаще трактуется как варианты “симпато-адреналовых кризов с диэнцефальной дисфункцией”. В.А. Люсов и соавт. выявили, что первичная артериальная гипертензия у больных с кризовым ее течением отличается от вариантов заболевания без кризов повышенным уровнем гормональной активности передней доли гипофиза с увеличением концентрации в плазме крови тиреотропина, а у женщин как репродуктивного, так и менопаузального периода жизни — гонадотропинов — ЛГ, ФСГ и пролактина. При этом у них не наблюдается существенных различий в частоте и структуре диагностируемых инструментальными методами признаков патологии гипофиза, а у женщин — в характере патологии гениталий [48].

В наших исследованиях у детей с артериальной гипертензией выявлена функциональная гиперпролактинемия, более выраженная при стабильной артериальной гипертензии, в тесной коррелятивной связи с уровнем систолического артериального давления. Более выраженная гиперпролактинемия была у детей с метаболическими расстройствами. Выявленные нарушения в режиме питания, сна и физической активности у детей с артериальной гипертензией, по нашему мнению, являются одним из механизмов формирования гиперпролактинемии и отправной точкой реабилитационных мероприятий, направленных на снижение уровня гормона [7].

Заключение

Традиционно пролактин рассматривают как гормон лактации. Вместе с тем на современном этапе можно говорить о том, что такой взгляд далеко не в

полной мере соответствует действительности. Биологические эффекты, опосредуемые пролактином, значительно шире и реализуются не только на уровне половой системы, но и, по крайней мере, на уровне сердечно-сосудистой системы, где он тесно влечен в патогенез формирования сердечно-сосудистой патологии, в том числе артериальной гипертензии посредством многочисленных механизмов влияния на метаболизм и регуляторные процессы. Взаимонаправленные взаимодействия с такими выраженными вазопрессорами, как дофамин, серотонин, окситоцин и ангиотензин II, патологическое действие которых при артериальной гипертензии подтверждено в многочисленных исследованиях, позволяет нам считать, что пролактин участвует в процессе формирования вазоспазма. Проведенные собственные исследования выявили повышение уровня гормона в крови детей с артериальной гипертензией, наиболее выраженное при формировании стабильного течения заболевания, а также при метаболических нарушениях, что сочетается с вышеизложенными патогенетическими цепочками. Сюда включены механизмы регуляции вегетативными нарушениями, взаимосвязь с метаболическими регуляторами эндотелиальной дисфункции — оксидом азота, серотонином, ангиотензином II. Задействован гормон и в формировании воспалительной реакции при метаболическом синдроме. Поскольку пролактин активизирует множественные функциональные каскады, можно предположить, что внедрение в клиническую практику реабилитационных комплексов, направленных на снижение гиперпролактинемии, позволит создать новые подходы к лечению и реабилитации детей с артериальной гипертензией, которые будут связаны с внедрением здорового образа жизни, дозированной физической нагрузки, санаторно-курортного лечения, способствующих активации стресс-реализующей и повышению активности стресс-лимитирующей систем.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кельцев В.А. Артериальная гипертензия у детей и подростков (клиника, диагностика, лечение). М.: НИЦ Инфра-М, 2014; 157. (Kel'cev V.A. Hypertension in children and adolescents (clinical features, diagnosis, treatment). Moscow: NIC Infra-M, 2014; 157.)
2. Каладзе Н.Н., Ревенко Н.А. Сердечно-сосудистые эффекты пролактина у детей с артериальной гипертензией. Таврический медико-биологический вестник 2015; 69: 1. 61–64. (Kaladze N.N., Revenko N.A. Cardiovascular Effects of prolactin in children with hypertension. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik 2015; 69: 1. 61–64.)
3. Huang K.E., Bonfiglio T.A., Muechler E.K. Transient Hyperprolactinemia in infertile women with luteal phase deficiency. Obs Gyn 1991; 78:4: 651–655.
4. Татарчук Т.Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии. Репродуктивная эндокринология 2012; 3: 1: 26–44. (Tatarchuk T.F. Current approaches to diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. Reproductivnaya ehndokrinologiya 2012; 3: 1: 26–44.)
5. Смирнов В.В., Морозкина А.И., Утев М.Д. Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: причины, диагностика, лечение. Лечащий врач 2015; 1: 29–31. (Smirnov V.V., Morozkina A.I., Utev M.D. Hyperprolactinemia syndrome in children and adolescents: the causes, diagnosis, treatment. Lechashhij vrach 2015; 1: 29–31.)
6. Смирнов В.В., Морозкина А.И., Утев М.Д. Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: причины, диагностика, лечение. Лечащий врач 2014; 12: 58–62. (Smirnov V.V., Morozkina A.I., Utev M.D. Hyperprolactinemia syndrome in children and adolescents: the causes, diagnosis, treatment. Lechashhij vrach 2014; 12: 58–62.)
7. Dinan T.G. Prolactin and Dopamine: What is the connection? J. Psychopharm 2008; 2: 22: 12–19.
8. Topsakal R., Kalay N., Gunturk E.E. et al. The relation between serotonin levels and insufficient blood pressure

- decrease during night-time in hypertensive patients. *Blood Press* 2009; 6: 18: 367–371.
9. *Kuate D., Nash R.J., Bartholomew B., Penkova Yu.* The Use of *Cissus quadrangularis* (CQR-300) in the Management of Components of Metabolic Syndrome in Overweight and Obese Participants. *Nat Prod Commun* 2015; 7: 10: 1281–1286.
 10. *Коренев Н.М., Богмат Л.Ф., Носова Е.М. и др.* Нейрогуморальные факторы в формировании нарушений углеводного обмена у подростков с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия* 2011; 3: 17: 105–111. (Korenev N.M., Bogmat L.F., Nosova E.M. et al. Neurohumoral factors in the formation of carbohydrate metabolism disorders in adolescents with hypertension. *Arterial'naya gipertenziya* 2011; 3: 17: 105–111.)
 11. *Stern N., Beahm E., Sowers J. et al.* The effect of age on circadian rhythm of blood pressure, catecholamines, plasma renin activity, prolactin and corticosteroids in essential hypertension. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring* 1984; 157–162.
 12. *Каладзе Н.Н., Ревенко Н.А., Янина Т.Ю. и др.* Эндотелиальные биомаркеры как индикаторы качества реабилитации артериальной гипертензии у детей. *Вестн физиотер и курортол* 2013; 3: 209–210. (Kaladze N.N., Revenko N.A., Janina T.Yu. et al. Endothelial biomarkers as indicators of the quality of the rehabilitation of hypertension in children. *Vestn fizioter kurortol* 2013; 3: 209–210.)
 13. *Ступак И.И., Лахно И.В.* Регуляторные механизмы реализации биологических эффектов пролактина (обзор литературы). *Вестник Харьковского национального университета* 2006; 12: 720. (Stupak I.I., Lahno I.V. The regulatory mechanisms of implementation of the biological effects of prolactin (a review). *Vestnik KHark'kovskogo natsional'nogo universiteta* 2006; 12: 720.)
 14. *Лычкова А.Э., Пузииков А.М.* Пролактин и серотонин. *Вестник РАМН* 2014; 1–2: 38–45. (Lychkova A.Je., Puzikov A.M. Prolactin and serotonin. *Vestnik RAMN* 2014; 1–2: 38–45.)
 15. *Mallmann E.S., Ribeiro M.F., Spritzer P.M.* Effect of serotonin depletion by p-chlorophenylalanine on serum prolactin levels in estrogen-treated ovariectomized rats: insights concerning the serotonergic, dopaminergic and opioid systems. *Horm Metab Res* 2001; 6: 33: 337–342.
 16. *Jørgensen H.S.* Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull* 2007; 4: 54: 266–288.
 17. *Di Sciuillo A., Bluet-Pajot M.T., Mounier F. et al.* Changes in anterior pituitary hormone levels after serotonin 1A receptor stimulation. *Endocrinology* 1990; 2: 127: 567–572.
 18. *Gouveia E.M., Franci C.R.* Involvement of serotonin 5HT1 and 5HT2 receptors and nitric oxide synthase in the medial preoptic area on gonadotropin secretion. *Brain Res Bull* 2004; 3: 63: 243–251.
 19. *Rittenhouse P.A., Bakkum E.A., Levy A.D. et al.* Evidence that ACTH secretion is regulated by serotonin 2A/2C (5-HT_{2A}/2C) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:1647–1655.
 20. *Каладзе Н.Н., Ревенко Н.А., Зюкова И.Б. и др.* Биоритмологические аспекты гормональной дисфункции у детей с артериальной гипертензией. *Вестн физиотер и курортол* 2011; 4: 124–127. (Kaladze N.N., Revenko N.A., Zjukova I.B. et al. Biorythmological aspects of hormonal dysfunction in children with hypertension. *Vestn fizioter kurortol* 2011; 4: 124–127.)
 21. *Лычкова А.Э., Петраков А.В., Хомерики С.Г.* К вопросу о моделировании остеопороза. *Вестник РАМН* 2010; 4: 31–33. (Lychkova A.Je., Petrakov A.V., Homeriki S.G. On the simulation of osteoporosis. *Vestnik RAMN* 2010; 4: 31–33.)
 22. *Тумилович Л.Г., Геворкян М.А.* Справочник гинеколога–эндокринолога. 4-е изд. М.: Практическая медицина; 2015; 206. (Tumilovich L.G., Gevorgyan M.A. Directory of the gynecologist – endocrinologist. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015; 206.)
 23. *Лычкова А.Э.* Роль медиаторных веществ в развитии миокардита. *Клинические исследования лекарственных средств. 3-я международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств в России».* М., 2003; 215–217. (Lychkova A.Je. The role of mediator substances myocarditis. *Clinical trials of medicaments. 3rd International Conference «Clinical studies of drugs in Russia».* Moscow, 2003; 215–217.)
 24. *Лычкова А.Э.* Особенности воздействия некоторых вегетотропных препаратов на возбудимость холинергических структур, контрактильную функцию сердца и электро-моторную активность желудка. *Экспер клин гастроэнтерол* 2005; 5: 79–81. (Lychkova A.Je. Features of the effects of certain drugs on Wegetotropna excitability of cholinergic structures, contractile function of the heart and electromotor activity of the stomach. *EHksper klin gastroehnterol* 2005; 5: 79–81.)
 25. *Lafuente A., Gonzalez-Carracedo A., Romero A. et al.* Effect of nitric oxide on prolactin secretion and hypothalamic biogenic amine contents. *Life Sci* 2004; 13: 74: 1681–1690.
 26. *Каладзе Н.Н., Янина Т.Ю., Ревенко Н.А.* Взаимосвязь асимметричного диметиларгинина с толщиной комплекса интима–медиа и уровнем артериального давления у детей с артериальной гипертензией. *Таврический медико-биологический вестник* 2013; 3: 16: 72–75. (Kaladze N.N. Janina T.Yu., Revenko N.A. The relationship Asymmetric dimethylarginine with the thickness of the intima-media and blood pressure levels in children with hypertension. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik* 2013; 3: 16: 72–75.)
 27. *Люсов В.А., Метельская В.А., Оганов Р.Г. и др.* Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии. *Кардиология* 2011; 12: 23–28. (Ljusov V.A., Metel'skaja V.A., Oganov R.G. et al. Nitric oxide levels in peripheral blood serum of patients with varying severity of hypertension. *Kardiologiya* 2011; 12: 23–28.)
 28. *Elabd C., Cousin W., Upadhyayula P. et al.* Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nat Commun* 2014; 5: 10: 4082.
 29. *Каладзе Н.Н., Ревенко Н.А., Янина Т.Ю.* Влияние некоторых вазодилататоров и вазоконстрикторов на параметры сосудистого кровотока у детей с артериальной гипертензией. *Сборник тезисов 8-го всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология».* 2015; 17. (Kaladze N.N., Revenko N.A., Janina T.Yu. Influence of some vasodilators and vasoconstrictors on the parameters of vascular blood flow in children with hypertension. *Thes. of 8-the Russian Congres «Clinical electrocardiography».* 2015; 17.)
 30. *Gaasenbeek M., Gellersfj B., Di Mattia G.E.* Nase I hypersensitivity analysis of non-pituitary human prolactin gene expression. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 1: 152: 147–159.
 31. *Obal FJr., Kacsob B., Bredow S. et al.* Sleep in rats rendered chronically hyperprolactinemic with anterior pituitary grafts. *Brain Res* 1997; 755: 130–136.
 32. *Clapp C., Thebault S., Jeziorski M.C.* Peptide Hormone Regulation of Angiogenesis. *Physiol Rev* 2009; 89: 1177–1215.
 33. *Татарчук Т.Ф., Венцовская И.Б., Ефименко О.А.* Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога. *Международный эндокринологический журнал* 2007; 1: 7. (Tatarchuk T.F., Venckovskaja I.B., Efimenko O.A. Hyperprolactinemia in practice gynecologist. *Mezhdunarodny ehndokrinologicheskij zhurnal* 2007; 1: 7.)
 34. *He Z., Chen R., Zhou Y. et al.* Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in Chin. *Maturitas* 2009; 1: 63: 99–103.
 35. *Zukov I., Ptacek R., Raboch J. et al.* Premenstrual dysphoric disorder – review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy. *Prague Med Rep* 2010; 1: 111: 12–24.

36. Шварц В. Воспаление жировой ткани: враг или друг? Цитокины и воспаление 2013; 1–2: 12: 13–21. (Shvarc V. Inflammation of adipose tissue: an enemy or a friend? TSitokiny i vospalenie 2013; 1–2: 12: 13–21.)
37. Журтова И.Б., Румянцев А.Г. Синдром гиперпролактинемии как причина ожирения у детей и подростков. Вопр гематол, онкол и иммунопатол в педиатрии 2011; 4: 23–26. (Zhurtova I.B., Rumjaencev A.G. Hyperprolactinemia syndrome as a cause of obesity in children and adolescents. Voпр gematol, onkol immunopatol pediatrii 2011; 4: 23–26.)
38. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М: Универсум Паблишинг, 2006: 125–127. (Dedov I.I., Peterkova V.A. Guidelines for pediatric endocrinology. Moscow: Universum Publishing, 2006: 125–127.)
39. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. Pituitary 2009; 12: 96–104.
40. Витько Л.Г. Особенности синдрома гиперпролактинемии у детей и подростков (клинический случай). Здравоохранение Дальнего Востока 2015; 1:63: 68–70. (Vit'ko L.G. Peculiarities of of hyperprolactinemia syndrome in children and adolescents (case). Zdravoohranenie Dal'nego Vostoka 2015; 1:63: 68–70.)
41. Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М, 2005; 22. (Vasjukova O.V. Insulin, leptin, lipids and peripheral growth factors for obesity in children: Avtoref. disc. ... kand. med. nauk. Moscow, 2005; 22.)
42. Журтова И.Б., Стребкова Н.А. Пролактиномы у детей и подростков. Педиатрия 2011; 6: 90: 120–124. (Zhurtova I.B., Strebkova N.A. Prolactinomas in children and adolescents. Pediatriya 2011; 6: 90: 120–124.)
43. Brandebourg T., Hugo E., Ben-Jonathan N. Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. Diabetes, Obesity and Metabolism 2007; 9: 464–476.
44. Veldhuis J.D., Roelfsema F., Keenan D.M. Gender, age, body mass index, and IGF-I individually and jointly determine distinct GH dynamics: analyses in one hundred healthy adults. J Clin Endocrinol Metab 2011; 1: 96: 115–121.
45. Учакина Р.В., Лощенко М.А., Козлов В.К. Особенности полового развития и гормональный статус подростков с хронической почечной патологией. Дальневосточный медицинский журнал 2011; 3: 47–49. (Uchakina R.V., Loshhenko M.A., Kozlov V.K. Features puberty and hormonal status of adolescents with chronic kidney disease. Dal'nevostochnyj meditsinskij zhurnal 2011; 3: 47–49.)
46. Таболова Л.С., Джиоев И.Г., Акоева Л.А. и др. Влияние экспериментальной эндо- и экзогенной гиперпролактинемии на водовыделительную функцию почек. Современные проблемы науки и образования 2013; 6: 113–135. (Tabolova L.S., Dzhioev I.G., Akoeva L.A. et al. Influence of experimental endo – and exogenous hyperprolactinemia water excretory function of the kidneys. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2013; 6: 113–135.)
47. Шарыпова Н.В., Свешников А.А. Репродуктивная функция мужчин при увеличении субъективно низкого роста. Фундаментальные исследования 2013; 5: 443–447. (Sharypova N.V., Sveshnikov A.A. Male reproductive function by increasing the subjective low growth. Fundamental'nye issledovaniya 2013; 5: 443–447.)
48. Лусов В. А., Евсиков Е. М., Машукова Ю. М. и др. Частота эндокринных нарушений и характер гормонального дисбаланса при кризовом течении первичной артериальной гипертензии. Рос кардиол журн 2008; 1: 4–70. (Ljusov V.A., Evsikov E.M., Mashukova Ju.M. et al. The frequency of endocrine disorders and the nature of hormonal imbalance in crisis course of primary hypertension. Ros kardiol zhurn 2008; 1: 4–70.)

Поступила 30.03.16