

# Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина

Романцова Т.И.\*

ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова МЗ РФ  
(ректор – член-корр. РАН, профессор, д.м.н. П.В. Глыбочко)

**Резюме.** Физиологические механизмы, координирующие репродукцию, тесно связаны с регуляцией энергетического баланса. За последние годы накопилось множество данных, свидетельствующих о том, что помимо влияния на молочные железы, пролактин участвует в регуляции метаболизма. Гиперпролактинемия ассоциирована с ожирением, лечение агонистами дофамина способствует снижению массы тела. В данном обзоре обсуждается роль пролактина в интеграции метаболического контроля и репродуктивной функции, вклад гормона в развитие ожирения, а также влияние терапии каберголином на массу тела и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Ключевые слова:* пролактин, репродукция, энергетический баланс, ожирение, каберголин.

## Reproduction and energy balance: the integrative role of prolactin

Romantsova T.I.\*

I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Ul. Trubetskaya, dom 9, stroenie 2, Moscow, Russia, 119991

**Abstract.** The physiological mechanisms controlling reproduction are closely linked to energy balance. In the recent years, accumulating evidence suggests that prolactin regulates metabolic functions, besides regulating breast development and stimulating milk formation. Hyperprolactinemia is associated with obesity and treatment with dopamine agonists results in weight loss. We discuss the integrated effects of prolactin in the metabolic control and reproductive function, the role of prolactin in the pathogenesis of obesity. The present review also describes the effects of treatment with cabergoline on body weight and cardiovascular risk markers. *Keywords:* prolactin, reproduction, energy balance, obesity, cabergoline.

\*Автор для переписки/Correspondence author – romantsovatiiana@rambler.ru

DOI: 10.14341/OMET201415-18

Симптоматика гиперпролактинемического гипогонадизма (ГГ), как следует из определения нозологии, прежде всего характеризуется нарушениями функции репродуктивной системы. В то же время, к числу нередких проявлений заболевания относятся избыточная масса либо ожирение. Применение патогенетических препаратов – агонистов дофамина – сопровождается не только подавлением роста пролактин-секретирующей опухоли, восстановлением репродуктивной функции, но и устранением негативных метаболических последствий патологической гиперпролактинемии. Результаты исследований, выполненных в последние годы, позволили уточнить роль пролактина в регуляции энергетического баланса.

### Избыточная масса тела и ожирение у больных гиперпролактинемическим гипогонадизмом

По данным М. Orbetzova и соавт. (2002), среди 126 обследованных больных с ГГ наличие избыточной массы тела отмечено в 60% случаев, в том числе непосредственно ожирение – у 23% больных [46]. В работе С. dos Santos Silva и соавт. (2011), основанной на ре-

зультатах наблюдения 22 пациентов с пролактиномами, распространенность ожирения либо избыточной массы тела составила соответственно 45% и 27% [24].

В исследовании J. Pereira-Lima и соавт. (2013), включавшем 138 больных с гиперпролактинемией различного генеза, наличие пролактин-секретирующей аденомы гипофиза отмечено у 115 больных. Избыточная масса тела либо ожирение подтверждены в целом у 65% пациентов. Ожирение выявлено у половины пациентов с макропролактиномами, значения индекса массы тела (ИМТ) в среднем составили 30 кг/м<sup>2</sup>. Избыточная масса тела встречалась преимущественно при других причинах гиперпролактинемии (у 38% больных). В выводах авторы подчеркивают необходимость мониторинга массы тела у больных с гиперпролактинемией с целью принятия своевременных мер, направленных на предотвращение заболеваний, ассоциированных с ожирением [47].

Как свидетельствуют результаты исследования, проведенного С. Schmid и соавт. (2006), у четверти больных с макропролактиномами (25 из 100 пациентов) диагностировано ожирение (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>). Данные показатели превышали частоту ожирения

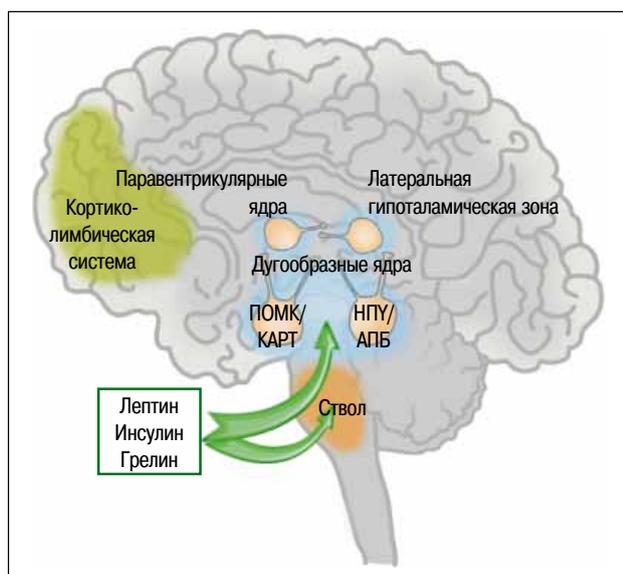


Рис. 1. Структуры мозга, обеспечивающие гомеостатический и гедонистический контроль энергообмена [по Hirschberg A.L., с модификацией].

ПОМК – проопиомеланокортин, КАРТ – кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, НПУ – нейропептид Y, АПБ – агути-подобный пептид.

при микропролактиномах – 10% (8 из 81 больных), гормонально-неактивных аденомах гипофиза – 17% (18 из 105 больных), акромегалии – 21% (15 из 70 больных), болезни Иценко-Кушинга – 22% (8 из 36 больных). Частота морбидного ожирения (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) составила 6% при макропролактиноме, 1,5% – при соматотропиноме и 3% – при кортикотропиноме. В выводах работы авторы подчеркивают, что распространенность ожирения при макропролактиномах превышает показатели в общей популяции [51].

По данным отечественных исследований, увеличение массы тела в целом наблюдается у 40–60% больных с гиперпролактинемией [2–6]. Избыточная масса тела и ожирение I степени отмечаются у трети женщин вне зависимости от формы заболевания. Ожирение II–III степени вдвое чаще встречается при пролактиномах, чем при идиопатической гиперпролактинемии [2]. Наличие избыточной массы тела и/или ожирения выявлено у 35% больных с идиопатической гиперпролактинемией, у 40% больных – с умеренной гиперпролактинемией в сочетании с микропролактиномой и у 46% больных – с выраженной гиперпролактинемией, обусловленной макропролактиномой [7].

#### Уровень пролактина у больных ожирением

Ряд авторов отмечают увеличение продукции пролактина у больных с экзогенно-конституциональным ожирением.

В работе Р. Кок и соавт. (2004) проведена оценка секреции пролактина в течение суток у 11 пациенток с ожирением (средний индекс массы тела – 33,3 кг/м<sup>2</sup>). В контрольную группу вошли 10 женщин с нормальными показателями ИМТ. Забор крови проводился с 10-минутными интервалами. Общее содержание жировой ткани изучалось с применением двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА), количество подкожного и висцерального жира – с по-

мощью МР-томографии. Секреция пролактина была существенно выше при наличии ожирения: общая суточная продукция гормона составила 137±8 мкг/л × 24 ч (vs 92±8 мкг/л × 24 ч – в контрольной группе). Уровень пролактина повышался пропорционально показателям ИМТ и был тесно ассоциирован прежде всего с количеством висцеральной жировой ткани [39].

Наличие прямой взаимосвязи между показателями суточной секреции пролактина и выраженностью ожирения отмечено также в работе F. Roelsfema и соавт. (2012), включавшей 74 человека (41 женщина и 33 мужчины); значения ИМТ выборки колебались в пределах 18–39 кг/м<sup>2</sup> [50].

Как отмечает P.G. Kopelman в обзорной статье «Physiopathology of prolactin secretion in obesity», изменения секреции пролактина у больных ожирением являются маркером нарушения функции нейроэндокринной системы при данном заболевании [38].

Отечественные стандарты оказания специализированной медицинской помощи больным ожирением предусматривают необходимость оценки содержания пролактина [33].

#### Основные принципы регуляции энергетического баланса

Масса тела определяется балансом между потреблением энергии и ее расходом. Несмотря на ежедневную вариабельность состава пищи и физических нагрузок, у взрослого здорового человека масса тела остается стабильной на протяжении многих лет. При ожирении поступление энергии превышает ее затраты. В регуляции энергетического обмена участвуют центральные и периферические механизмы. Центральный контроль реализуется с участием эффекторных систем головного мозга (нейропептиды, моноамины, эндоканнабиноиды и др.). Периферическая регуляция обеспечивается сигналами, исходящими от гормонов, характеризующих объем жировых депо (лептин, инсулин), ряда других гормонов желудочно-кишечного тракта (глюкагоноподобный пептид-1, грелин и т.д.), нутриентов (глюкоза, свободные жирные кислоты и др.). Центральная нервная система (ЦНС) получает информацию о состоянии энергетического статуса организма от периферических органов с помощью метаболических, эндокринных и нейрональных сигналов. На основании анализа поступившей информации формируются адекватные реакции, направленные на обеспечение долгосрочного контроля (поддержание массы тела) и краткосрочного контроля (инициация либо прекращение приема пищи) гомеостаза. В реализации гомеостатических механизмов участвуют прежде всего гипоталамус и ствол, эти регионы мозга тесно взаимодействуют с кортико-лимбическими структурами, обеспечивающими когнитивный, мотивационный и эмоциональный контроль пищевого поведения [12, 32] (рис. 1).

Дугообразные ядра гипоталамуса играют приоритетную роль в интеграции сигналов, регулирующих энергетический гомеостаз. Привилегированность дугообразных ядер в гомеостатическом контроле энергообмена определяется их соседством со срединным возвышением – одним из циркумвентрикулярных ор-

ганов головного мозга, капилляры которых имеют фенестры (окошки). Наличие фенестр создает идеальные условия для преодоления гемато-энцефалического барьера множеству периферических гормональных сигналов. Дугообразные ядра содержат два дискретных пула нейронов. Один из них продуцирует нейропептид Y (НПУ) и агути-подобный белок (АПБ), другой пул клеток – проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ). Учитывая, что именно эти группы клеток в первую очередь получают и преобразовывают поступающую с периферии информацию о состоянии энергетического баланса, их относят к нейронам первого порядка.

Нейроны, содержащие нейропептид Y и агути-подобный белок, стимулируют прием пищи, т.е. оказывают анаболическое воздействие, в то время как другой пул клеток, содержащий проопиомеланокортин и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, подавляет процессы потребления пищи, т.е. обладает катаболическим эффектом. Обе группы нейронов связаны с паравентрикулярными ядрами, вентромедиальными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорникальной областью гипоталамуса, где содержатся нейроны второго порядка, также участвующие в регуляции питания и расхода энергии. ПОМК- и АПБ-содержащие нейроны дугообразных ядер прямо или косвенно взаимодействуют с множеством гормонов, нейромедиаторов и нутриентов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса, в том числе с лептином, инсулином, глюкозой, грелином, пептидом YY, нейропептидом Y,  $\beta$ -эндорфином, эндогенными каннабиноидами, гамма-аминомасляной кислотой, орексинами, дофамином, серотонином и т.д. Инсулин и лептин ингибируют активность НПУ/АПБ-содержащих нейронов и стимулируют ПОМК/КАРТ-продуцирующие нейроны, что приводит к подавлению аппетита и снижению массы тела. Грелин повышает аппетит путем блокады ПОМК/КАРТ-нейронов и активации НПУ/АПБ-нейронов [16].

Помимо гипоталамуса, важнейшую роль в гомеостатической регуляции энергообмена играет ствол мозга. Основной структурой ствола, принимающей участие в энергообмене (интерпретации периферических сигналов и дальнейшей их трансляции в гипоталамус), является дорсальный вагусный комплекс. Он включает дорсальные ядра блуждающего нерва, ядра одиночного тракта и заднюю крайнюю область (area postrema). Задняя крайняя область (участок ромбовидной ямки, расположенный кзади и латерально от треугольника блуждающего нерва), как и срединное возвышение, относится к числу циркумвентрикулярных органов. Благодаря неполному гематоэнцефалическому барьеру в этой зоне, периферические сигналы насыщения имеют возможность непосредственно поступать в ствол мозга. Кроме того, обширные нейрональные связи между стволом и гипоталамическими ядрами обеспечивают альтернативный путь коммуникации циркулирующих сигналов голода и насыщения с гипоталамусом. Нейроанатомическую связь между желудочно-кишечным трактом и мозгом обеспечивает блуждающий нерв, его афферентные волокна передают

информацию о состоянии наполнения желудка, уровне гастро-интестинальных гормонов и свободных жирных кислот [34].

Как у животных, так и у человека нейрональные структуры, обеспечивающие гомеостатический контроль энергообмена, взаимодействуют с гораздо более объемными и сложно организованными отделами мозга, вовлеченными в когнитивный и эмоциональный контроль аппетита. В целом данный комплекс не только регулирует внутренний обмен, но и обеспечивает адаптацию метаболических потребностей организма к условиям окружающей среды. Например, именно поэтому голодная мышь-полевка в течение длительного времени не покидает нору, вблизи которой охотится лиса. Вкусная пища как один из видов удовольствия является мощным оксигенным стимулом даже при отсутствии истинного дефицита энергии в организме. Чувство удовольствия обеспечивается рядом структур и медиаторных систем головного мозга, формирующих систему награды (reward system) [57]. У человека церебральная система награды включает несколько отделов неокортекса (орбитофронтальная кора, островковая доля коры, поясная извилина), старую лимбическую кору (гиппокамп, миндалина), полосатое тело (прилежащие ядра, бледный шар), гипоталамус (латеральная и перифорникальная зоны), вентральную тегментальную область. Указанные структуры вовлечены в процессы получения удовольствия от физиологических стимулов, направленных на выживание вида (прием пищи и жидкости, половое поведение), а также являются нейрональным субстратом патологической склонности к азартным играм и наркотической зависимости. Как полагают исследователи, у большинства больных ожирением в первую очередь связано с употреблением чрезмерного количества вкусной, т.е. сладкой и/или богатой жирами пищи. В основе подобного поведенческого стереотипа лежит дисбаланс между гомеостатическими (направленными на поддержание постоянства внутренней среды) и гедонистическими (направленными на получение удовольствия, наслаждения) сигналами, регулирующими аппетит [37].

#### Энергетическая стоимость репродукции

Обеспеченность энергией – ключевое условие жизни. Возможность запасания энергии в форме гликогена в печени и мышцах достаточно ограничена и составляет 1 ккал/г, в то время как энергетическая ценность жира, сосредоточенного в адипоцитах в форме триглицеридов, соответствует 8 ккал/г. Кроме того, гидрофобные особенности триглицеридов позволяют сохранять энергию без негативных осмотических последствий [60].

Существует отчетливый половой диморфизм, определяющий количество жировой ткани и характер ее распределения в организме. С учетом поправки на рост, общее содержание жира в мужском организме на 34% меньше, чем в женском. Количество висцерального жира у мужчин вдвое больше, чем у женщин. В молодом возрасте общее содержание жира составляет порядка 10 кг (15% массы тела) у мужчин и 15 кг (25%

массы тела) – у женщин. Условно выделяют эссенциальный и депонируемый жир, на долю которых соответственно приходится 3 и 12% массы тела у мужчин, 9 и 15% – у женщин. Эссенциальный жир сосредоточен в костном мозге, сердце, легких, почках, кишечнике, мышцах. Данный жир, помимо триглицеридов, хранится в форме фосфолипидов. Депонируемый жир обеспечивает энергозапасы в 88 500 ккал у мужчин и 132 500 ккал – у женщин. Таким образом, при суточных энергозатратах в 1350 ккал энергетические потребности организма могут удовлетворяться в течение 60–90 дней [45, 60].

В 2013 г. Американским обществом бариатрических врачей предложены алгоритмы диагностики и лечения ожирения [52]. Данные алгоритмы, помимо оценки ИМТ, предусматривают целесообразность определения количества жировой ткани с помощью биоимпедансометрии, ДЭРА либо плетизмографии всего тела (рис. 2).

Поддержание нормальной функции репродуктивной системы как у животных, так и у человека является чрезвычайно энергоемким процессом. Отрицательный энергетический баланс сопровождается нарушением полового развития и бесплодием. Поиск брачного партнера, гаметогенез, беременность, лактация и продукция соответствующих гормонов предопределяют необходимость дополнительного поступления нутриентов и адекватного изменения энергозатрат. Очевидно, что энергетическая стоимость репродукции у женщин выше, чем у мужчин [32].

В период пубертата увеличение массы тела подростков происходит за счет всех ее композиционных компонентов. Тем не менее, у мальчиков в большей мере отмечается повышение массы тощей ткани, абсолютное количество жировой ткани существенно не меняется. У девочек в этот отрезок времени ежегодная прибавка жировой ткани в среднем составляет 1,14 кг [45, 60].

В 1970 г. эпидемиолог Rose Frisch сформировала гипотезу критической массы тела. Учитывая, что менархе у более полных девушек наступает раньше, чем у худых сверстниц, предполагалось, что масса тела 46–47 кг яв-

ляется необходимым условием для инициации данной стадии полового созревания, при этом утверждалось, что 17% жира обеспечивают менархе, а 22% – регулярный менструальный цикл. Согласно мнению R. Frisch, у женщин, похудевших на 10–15% от «нормальных» значений веса, закономерно развивается аменорея [26].

С течением времени стало очевидным, что взаимоотношения между количеством жировой ткани и фертильностью не являются столь линейными. Нередко менархе наступает у девушек до достижения указанных критических значений массы тела, равно как и снижение массы тела у худеющих на фоне диеты женщин далеко не всегда приводит к нарушениям менструального цикла.

Гипотеза критической массы тела подверглась определенной критике, тем не менее, современные данные о механизмах регуляции энергобаланса свидетельствуют, что адипокины, вырабатываемые жировой тканью, и депонированный в ней жир играют важнейшую роль в поддержании функции репродуктивной системы. Нервная анорексия и голод приводят к аменорее и бесплодию. «Триада спортсменов» – клинически дифференцируемое состояние, включающее нарушение питания, аменорею и остеопороз. Как и анорексия, «триада спортсменов» сопровождается целым рядом негативных метаболических последствий: снижением уровней лептина и тиреоидных гормонов, повышением содержания кортизола, гипогликемией, уменьшением скорости основного обмена. Развитие указанных патологических изменений обусловлено состоянием хронического отрицательного энергетического баланса. В ходе исследований определено, что минимальный положительный энергетический баланс, необходимый для обеспечения тонической секреции гонадотропных гормонов и нормального созревания фолликулов, составляет 30 ккал в день на каждый килограмм тощей ткани [44].

Увеличение массы тела в период беременности происходит за счет субстратов зачатия (плод, плацента, амниотическая жидкость), увеличения объема материнских органов и тканей (матка, молочные железы, кровяное русло, внеклеточная жидкость), в том числе увеличения материнских жировых депо. Как показали биоэнергетические расчеты, энергетическая стоимость беременности составляет 240 ккал в день, что на 10% превышает энергетические потребности небеременных женщин. Дополнительная потребность в энергии обеспечивается не за счет мобилизации внутренних энергетических депо, а за счет накопления добавочных 2–5 кг жировой ткани. Лишь 15% энергетической стоимости беременности необходимо для развития плода, оставшаяся часть приходится на увеличение скорости метаболизма (45%) и накопление жира в организме матери (40%). Количество жировой ткани начинает увеличиваться с 6-й недели после зачатия. Во втором триместре прибавка в весе составляет 65% от общего набора, причем половина прибавки веса в данный период приходится на жировую ткань. В третьем триместре существенного увеличения количества жира не отмечается. Под влиянием эстрогенов и прогестерона жировая ткань накапливается преимущественно

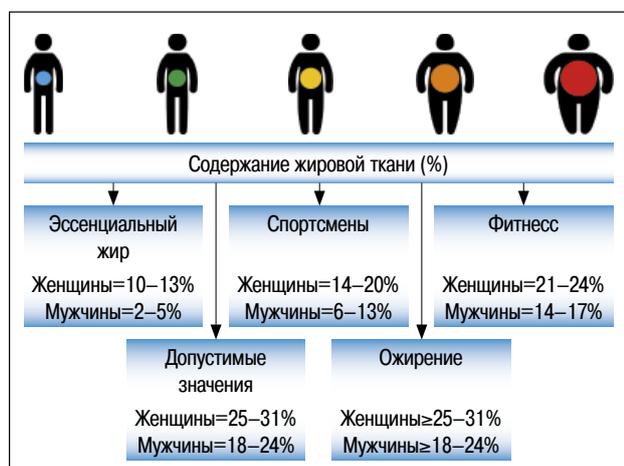


Рис. 2. Оценка содержания жировой ткани (%) согласно рекомендациям Американского общества бариатрических врачей [по Seger J.S., с модификацией].

в глютеофеморальных зонах, эти отложения являются стратегическим запасом для обеспечения энергетических нужд лактации.

Энергетическая стоимость лактации – 500–600 ккал в день, т.е. на 25–33% выше энергетических потребностей у некормлящих женщин. Дополнительная энергия в этот период обеспечивается за счет увеличения ее потребления, снижения физической активности и мобилизации жировых депо [45, 60].

Как свидетельствуют исследования в области эволюционной биологии, успешность естественного отбора предопределяется выбором наиболее оптимального варианта перераспределения энергии. На каждом этапе жизни энергетические ресурсы перераспределяются на соматический рост, репродукцию и выживание. Преимущество эволюционного отбора определяется прежде всего репродуктивными возможностями. Живые организмы могут рассматриваться как системы, захватывающие энергию из окружающей среды с целью самовоспроизведения. Соответственно, механизмы, контролируемые энергетический баланс, должны быть тесно интегрированы с механизмами, обеспечивающими репродуктивную функцию [28].

Примером такой интеграции являются эффекты лептина – классического метаболического гормона. При достаточных запасах энергии продукция лептина возрастает, реализация его сигналов на уровне ЦНС приводит к снижению аппетита и массы тела. Помимо регуляции метаболизма, сигналы лептина необходимы для инициации пубертата и нормальной работы репродуктивной системы в целом. Как у животных, так и у человека мутации гена лептина сопровождаются развитием ожирения, инсулинорезистентности и гипогонадотропного гипогонадизма; введение лептина способствует снижению массы тела, восстановлению чувствительности тканей к инсулину, прогрессии пубертата и устранению бесплодия. Лептин нивелирует негативное влияние голода на продукцию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фертильность: назначение препаратов гормона пациентам с нервной анорексией, спортсменкам с выраженным дефицитом массы тела приводит к нормализации секреции ЛГ и менструального цикла [25]. Практически все гормоны, регулирующие энергетический обмен, задействованы в контроле репродуктивной функции.

С другой стороны, гормоны, обеспечивающие в первую очередь функцию репродуктивной системы, принимают непосредственное участие в регуляции энергетического баланса. Так, кисспептин, важнейший «стражник» становления пубертата и фертильности, осуществляет также контроль метаболизма. Кисспептин, содержащий 145 аминокислотных остатков, представляет собой продукт гена *KISS1*. В процессе расщепления кисспептина-145 образуются более короткие формы пептидов: кисспептин-54, -14, -13, -10. Основной активной формой является кисспептин-54. Ген *KISS1* получил название благодаря географической специфике лаборатории, где произошло его открытие: город Херши (США). «The Hershey Company» – крупнейший производитель шоколада в Северной Америке, слоган компании: «Шоколад –

поцелуй для тебя». Романтическое название гена было консолидировано с результатами научных изысканий: последовательность «SS» (suppressor sequence) указывает на то, что ген *KISS1* является супрессором метастазирования рака различной локализации [27]. Свой синоним (метастин) кисспептин-54 получил благодаря способности подавлять метастазы меланомы.

Кисспептин вырабатывается двумя основными популяциями нейронов, локализованных в преоптической зоне и дугообразных ядрах гипоталамуса; реализация эффектов осуществляется путем связывания со специфическими G-протеин-связанными рецепторами GRP54. Кисспептин является мощным секретогоном гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ): кисспептин-продуцирующие нейроны преоптической зоны обеспечивают его преовуляторный пик, клетки дугообразных ядер – пульсирующий характер секреции. Инактивирующие мутации генов *KISS1* и *GRP54* обнаружены у больных с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом [49].

Кисспептин участвует в трансмиссии метаболической информации, поступающей с периферии в ГнРГ-продуцирующие нейроны. Исходные представления о том, что подобную функцию выполняет лептин, оказались ошибочными: ГнРГ-нейроны не экспрессируют рецепторы лептина, в то же время, они выявлены у 40% кисспептин-продуцирующих нейронов дугообразных ядер. Таким образом, кисспептин опосредует ряд эффектов лептина на репродуктивную функцию. Дефицит питания подавляет гипоталамическую экспрессию мРНК кисспептина, что предвещает характерное снижение продукции ГнРГ. Кисспептин

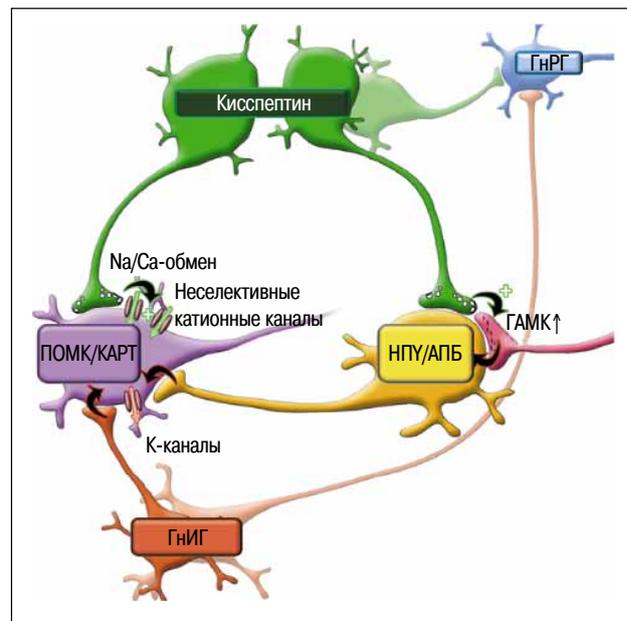


Рис. 3. Роль кисспептина в регуляции репродукции и энергетического баланса [по Fu L., с модификацией]. Анорексигенный эффект кисспептина обусловлен активацией POMC-нейронов (с участием натрий/кальциевого обмена, неселективных катионных каналов) и блокадой NPY-нейронов (при участии гамма-аминомасляной кислоты). Гонадотропин-ингибирующий гормон (ГнИГ) и нейропептид Y подавляют секрецию кисспептина (с вовлечением калиевых каналов). Кисспептин и ГнИГ оказывают прямое действие на выработку ГнРГ.

обладает отчетливым анорексигенным действием: под его влиянием в дугообразных ядрах гипоталамуса происходит возбуждение ПОМК-нейронов и блокада НПУ-нейронов. Гонадотропин-ингибирующий гормон и нейропептид Y подавляют секрецию кисспептина [27] (рис. 3).

К числу гормонов, осуществляющих важнейшую интегративную функцию в контроле репродуктивной системы и энергобаланса, относится пролактин.

### Пролактин как интегратор контроля репродукции и энергетического баланса

#### *Пролактин: регуляция синтеза и секреции*

Пролактин был идентифицирован у животных в 1928 г., у человека – в 1971 г. Свое название гормон получил благодаря способности инициировать лактацию у млекопитающих. Уже к 1998 г. насчитывалось свыше 300 биологических эффектов пролактина. В последующие годы было открыто множество новых свойств гормона: участие в реализации стрессорного ответа, регуляция функции иммунной системы, контроль нейрогенеза, туморогенеза и др. Синтез и секреция пролактина не являются исключительной прерогативой гипофиза, многочисленные ткани и органы обладают такими же возможностями. Геном человека содержит единственный кодирующий ген пролактина, располагающийся на 6 хромосоме. Размер гена составляет 10 kb, его кодирующая последовательность организована в 5 экзонов, прерываемых 4 интронами. Молекула пролактина представлена полипептидной цепью, состоящей из 199 аминокислот, объединенных тремя дисульфидными мостиками между цистеиновыми остатками (Cys<sup>4</sup>-Cys<sup>11</sup>, Cys<sup>58</sup>-Cys<sup>174</sup>, Cys<sup>191</sup>-Cys<sup>199</sup>). Исследования по изучению вторичной структуры белка показали, что до 50% аминокислот упорядочено в виде  $\alpha$ -спиралей, в то время как остальные образуют петли. Третичная структура пролактина включает четыре длинные антипараллельные  $\alpha$ -спирали.

Рецептор пролактина – связанный с мембраной белок, относящийся к первому классу суперсемейства цитокиновых рецепторов. Ген, кодирующий рецептор пролактина у человека, локализуется на 5 хромосоме и содержит как минимум 10 экзонов длиной 100 kb. Доказано существование многочисленных изоформ рецепторов пролактина; основными вариантами являются короткая, средняя и длинная изоформы, включающие соответственно 291, 393 и 591 аминокислотных остатков.

Связывание пролактина с рецептором вызывает фосфорилирование цитоплазматической тирозинкиназы JAK2 (Janus kinase). Это, в свою очередь, приводит к фосфорилированию дистального участка внутриклеточного домена и белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции STAT (Signal transducer and activator of transcription). Семейство STAT включает 8 белков, из них четыре – STAT1, STAT3, STAT5a и STAT5b – идентифицированы как трансдукторы сигнала пролактина. После фосфорилирования STAT-протеины транслоцируются в ядро клетки и активируют экспрессию соответствующих генов.

JAK/STAT является важнейшим способом передачи сигналов пролактина, тем не менее, возможны и другие пути, предусматривающие, например, вовлечение митоген-активированной протеинкиназы, фосфатидилинозитол-3-киназы, Src-киназы и Ncс-киназы.

Помимо классических мишеней для пролактина – органов репродуктивной системы – рецепторы гормона широко представлены в различных структурах головного мозга: сосудистом сплетении, миндалинах, таламусе, гипоталамусе, гипофизе, коре и обонятельных луковицах. Кроме того, рецепторы пролактина содержат многочисленные периферические органы и ткани – сердце, легкие, тимус, селезенка, печень, поджелудочная железа, надпочечники, скелетная мускулатура, кожа, а также жировая ткань [14, 23, 30].

Дофамин является основным фактором, угнетающим секрецию пролактина через систему D2-рецепторов, локализованных на мембранах лактотрофов. С другой стороны, пролактин способен активировать дофаминергические нейроны, обеспечивая тем самым гипоталамический контроль собственной продукции (короткая петля механизма обратной связи) [30]. В норме повышение уровня пролактина сопровождается увеличением концентрации дофамина в гипоталамо-гипофизарной портальной системе. Скорость синтеза дофамина снижается после гипофизэктомии. Помимо дофамина, высвобождение пролактина ингибируют гамма-аминомасляная кислота, гастрин, гастрин-релизинг пептид, соматостатин и др. Секреция пролактина усиливается при приеме обогащенной белком пищи, во время сна, стресса, полового акта, стимуляции сосков молочных желез, под влиянием физических нагрузок. Эстрогены, гонадотропин-релизинг гормон, серотонин, холецистокинин, нейротензин, окситоцин, вазопрессин, галанин, вазоактивный интестинальный полипептид, эндогенные опиоиды также оказывают стимулирующее воздействие на продукцию пролактина.

Наиболее изучен вклад пролактина в регуляцию репродуктивной системы. В исследованиях последних лет особое внимание уделяется метаболическим эффектам гормона.

#### *Роль пролактина в регуляции аппетита*

Период беременности и лактации – идеальная модель изучения метаболических эффектов пролактина. Данный отрезок времени, характеризующийся физиологической гиперпролактинемией и физиологической гиперфагией, позволяет уточнить роль пролактина в регуляции энергетического баланса в норме, а также определить генез ряда метаболических нарушений, развивающихся у больных ГГ [10, 14, 54].

Беременность и лактация сопряжены с реорганизацией синтеза и секреции множества гормонов. Данная реорганизация необходима для успешной адаптации организма матери к новым физиологическим условиям, включающим изменения функции сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной систем, поведенческих реакций и энергетического баланса. Преобразования энергообмена направлены на обеспечение дополнительных энергетических ресурсов.

Увеличение аппетита и массы тела в течение беременности является благоприятным фактором, создающим оптимальные условия для роста плода и подготовки организма матери к предстоящим энергетическим потерям, сопряженным с периодом лактации. Повышение аппетита у грызунов наблюдается на самых ранних сроках беременности, еще до имплантации. Наиболее весомой причиной развития гиперфагии является гиперпролактинемия.

Пролактин – классический орексигенный гормон, его рецепторы сосредоточены в целом ряде зон центральной нервной системы, ассоциированных с регуляцией аппетита, включая дугообразные, вентромедиальные, паравентрикулярные и дорсомедиальные ядра гипоталамуса. В отсутствие беременности как периферическое, так и центральное внутрижелудочковое введение пролактина сопровождается увеличением приема пищи у животных. Этот эффект прослеживается также у самок крыс после овариэктомии. Введение специфических антител к рецепторам пролактина либо их нокаутирование способствует уменьшению объема потребляемой пищи. Влияние пролактина на аппетит связано с увеличением содержания в ЦНС нейропептида Y и агути-подобного белка [41].

Гиперфагия, индуцированная пролактином на ранних сроках беременности, в определенной мере опосредована половыми стероидами. В этот период пролактин повышает содержание прогестерона и подавляет циклическую продукцию эстрадиола. При циклическом характере секреции эстрадиол снижает аппетит благодаря активации ПОМК-нейронов дугообразных ядер. Кроме того, под влиянием эстрадиола повышаются энергозатраты, что связано со стимуляцией  $\alpha$ -рецепторов на уровне вентромедиальных ядер, экспрессирующих фактор транскрипции стероидогенеза-1 (ФТС-1). Нокаутирование гена *ФТС-1* у животных сопровождается деструкцией вентромедиальных ядер и ожирением [42] (рис. 4).

Прогестерон обладает отчетливым орексигенным эффектом, реализующимся вследствие активации рецепторов, локализованных в дугообразных и вентромедиальных ядрах гипоталамуса. Путем ряда

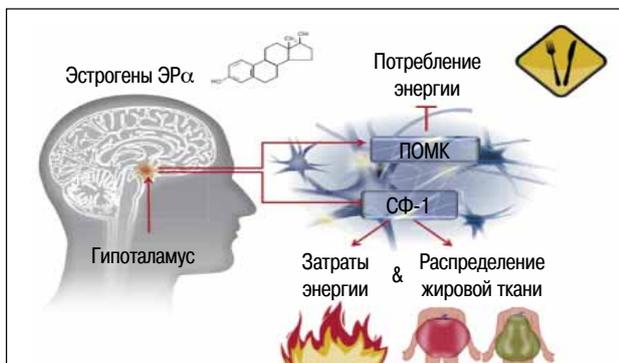


Рис. 4. Роль эстрогенов в регуляции энергетического баланса [по Mauvais-Jarvis F., с модификацией]. На уровне дугообразных ядер гипоталамуса эстрогены, взаимодействуя с  $\alpha$ -рецепторами, стимулируют ПОМК/КАРТ-нейроны. В вентромедиальных ядрах эстрогены активируют экспрессию фактора транскрипции стероидогенеза-1 (ФТС-1), что повышает энергозатраты и способствует перераспределению жировой ткани.

преобразований (взаимодействие с 5- $\alpha$ -редуктазой и 3- $\alpha$ -гидроксистероид-дегидрогеназой) прогестерон дает начало аллопрегнанолону, который вносит свой вклад в развитие гиперфагии, подавляя выработку анорексигенных гормонов – окситоцина и кортикотропин-рилизинг гормона [19].

Гиперфагия, характерная для более поздних сроков беременности, преимущественно обусловлена нарушением эффектов лептина. По мере увеличения массы тела концентрация лептина начинает возрастать (вследствие его гиперпродукции адипоцитами и активации секреторной функции плаценты), тем не менее, гормон теряет свои анорексигенные свойства. Таким образом, развитие лептинорезистентности в период беременности носит физиологический характер – это один из важнейших механизмов, обеспечивающих повышение аппетита и, соответственно, поступление дополнительной энергии.

Как и пролактин, лептин реализует свои эффекты преимущественно с вовлечением JAK/STAT-сигнальной системы. Экспериментальные исследования животных показали, что пролактин играет ключевую роль в развитии лептинорезистентности: введение пролактина самкам грызунов приводит к нарушению фосфорилирования STAT3 под действием лептина [10, 19, 55].

Лактация – идеальная модель интеграции энергетического баланса и репродукции. Этот период характеризуется активацией мощных орексигенных сигналов, а также факторов, обеспечивающих подавление пульсирующей секреции ГнРГ и ЛГ. Основными механизмами, обеспечивающими гиперфагию в период лактации, являются: 1) супрессия продукции метаболических гормонов – лептина и инсулина; 2) ингибирование продукции анорексигенных нейромедиаторов – проопиомеланокортина и КАРТ; 3) повышение выработки ключевых орексигенных нейромедиаторов и гормонов – нейропептида Y, агути-подобного белка в дугообразных ядрах, орексинов и меланин-концентрирующего гормона в латеральной гипоталамической зоне. Кроме того, как свидетельствуют результаты исследований у животных, особым механизмом, обеспечивающим максимально возможный приток энергии, служит экспрессия орексигенных медиаторов в дополнительных, атипичных зонах: нейропептида Y – в дорсомедиальных ядрах гипоталамуса и меланин-концентрирующего гормона – в медиальной преоптической области [54].

Пролактин вносит важнейший вклад в развитие лактационной гиперфагии, что обусловлено целым рядом факторов.

Прежде всего, пролактин играет приоритетную роль в поддержании чрезвычайно энергоемких процессов – лактогенеза (синтеза важнейших составляющих молока) и галактопозеза (обеспечение секреции молока). Грудное вскармливание повышает риск развития отрицательного энергетического баланса у матери, и, соответственно, способствует повышению аппетита [59].

Вклад пролактина в развитие гиперфагии в период лактации не ограничивается индукцией отрицательного энергетического баланса. Это подтверждается

результатами опытов у самок крыс с пересеченными галактофорами. В ходе данной манипуляции пересекаются протоки, соединяющие железистые доли с сосками. После выздоровления животные могут спариваться и давать потомство. В процессе акта сосания данное потомство, безусловно, не получает молоко (тем самым, устраняется влияние на организм матери отрицательного энергетического баланса), но, как и обычные новорожденные, постоянно стимулирует соски (что обеспечивает характерную физиологическую гиперпролактинемия). Потребление пищи у крыс с пересеченными галактофорами остается на 20% выше, чем у животных с сохранным эстральным циклом [59].

Работа Р. Chen и соавт. показала, что пролактин принимает непосредственное участие в повышении экспрессии нейропептида Y в дорсомедиальных ядрах гипоталамуса [21].

Подавление циклической овариальной функции в период лактации необходимо для предотвращения дополнительных потерь энергии, сопряженных с повторной беременностью, и, соответственно, создания оптимальных условий для выживания уже имеющегося потомства. В этот период снижение секреции кисспептина – важнейшего секретора ГнРГ – обусловлено изменением содержания целого ряда гормонов и нейромедиаторов, в том числе нейропептида Y, меланоцито-стимулирующего гормона, окситоцина, лептина, инсулина.

Кисспептин усиливает секрецию пролактина, в то время как гиперпролактинемия подавляет выработку кисспептина [36] (рис. 5). Соответственно, вклад пролактина в развитие гиперфагии в период лактации частично опосредован устранением анорексигенного эффекта кисспептина.

Как уже отмечалось, энергетические потребности во время лактации гораздо выше, чем в период беременности. У большинства млекопитающих увеличение приема пищи не может обеспечить необходимые метаболические потребности, что приводит к состоянию отрицательного энергетического баланса и, как следствие, мобилизации внутренних жировых депо.

### Пролактин и жировая ткань

У человека пролактин секретируется не только в гипофизе, но и в целом ряде других органов и тканей, включая адипоциты. Открытие в 2003 г. адипоцитарной секреции пролактина произошло случайно, в данном эксперименте исходно планировалось использовать жировую ткань лишь в качестве негативного контроля [61]. Оказалось, что экспланты жировой ткани молочной железы секретируют в 10–15 раз больше пролактина, чем экспланты железистой ткани. Продукция пролактина осуществляется также подкожными и висцеральными адипоцитами (как зрелыми, так и дифференцирующимися клетками). У пациентов с морбидным ожирением экспланты подкожных депо вырабатывают больше пролактина, чем висцеральные экспланты, в то время как у людей с нормальной массой тела подобной разницы не прослеживается. Потенциал продукции пролактина каждым адипоцитом в 4–5 раз ниже

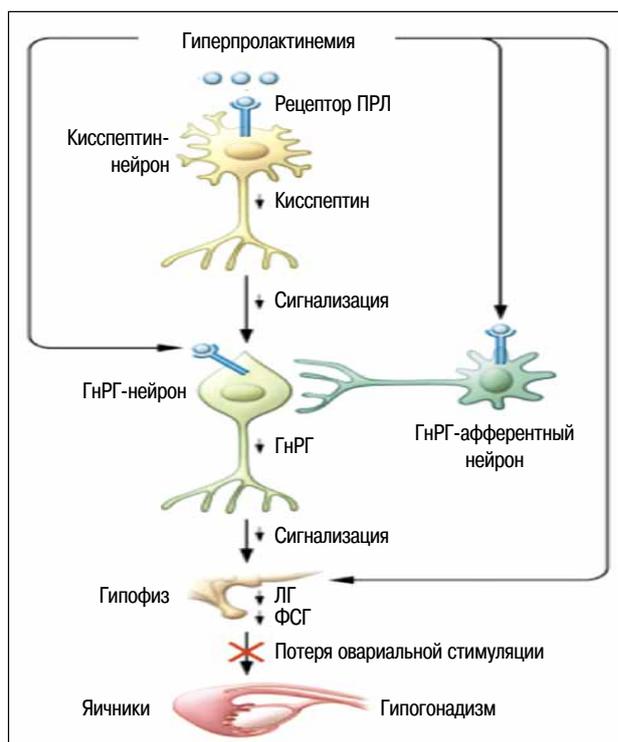


Рис. 5. Механизмы развития гипогонадизма, обусловленного патологической гиперпролактинемией [по Kaiser U.V., с модификацией]. Гиперпродукция пролактина подавляет экспрессию кисспептина в гипоталамических нейронах. Снижение продукции кисспептина, в свою очередь, подавляет выработку ГнРГ с последующим ингибированием секреции ЛГ, ФСГ и овариальной стимуляции. Пролактин может оказывать прямое действие на ГнРГ-продуцирующие нейроны и питуициты, секретирующие ЛГ и ФСГ.

секреторных возможностей лактотрофа, в то же время, масса гипофиза – 1 г – не сопоставима с массой жировой ткани при морбидном ожирении (порядка 50 кг). Тем не менее, вклад адипоцитарного пролактина в общую концентрацию гормона остается предметом дискуссий. Исследователи предполагают, что местно продуцирующийся пролактин осуществляет преимущественно аутокринные и паракринные функции [13, 14].

Пролактин принимает активное участие в адипогенезе. Рецепторы пролактина присутствуют в жировой ткани как у человека, так и у животных, экспрессия гена рецепторов возрастает в период лактации, а также во время дифференциации адипоцитов. Адипогенез предусматривает необходимость последовательного взаимодействия множества специфических генов, факторов транскрипции и структурных белков. Белок-β, связывающий ССАТ/энхансер (С/ЕВРβ), и γ-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARγ), – факторы транскрипции, играющие ключевую роль в дифференциации адипоцитов. Введение пролактина повышает экспрессию С/ЕВРβ и PPARγ в мультипотентных мезенхимальных стволовых клетках линии NIH-3T3, что приводит к формированию зрелых адипоцитов. Нокаутирование рецепторов пролактина у крыс сопровождается выраженным уменьшением объема жировой ткани, что обусловлено снижением количества адипоцитов [14].

Основными механизмами, регулирующими запасы липидов в белой жировой ткани, являются липогенез,

регуляция которого осуществляется с участием липопротеиновой липазы, синтазы жирных кислот, ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы; и липолиз, регулируемый гормонально чувствительной липазой. В период лактации у крыс пролактин подавляет липогенез путем инактивации всех ключевых ферментов, участвующих в данном процессе. Подавление липогенеза под влиянием пролактина отмечено также и в жировой ткани человека. Пролактин блокирует секрецию адипонектина. Концентрация адипонектина, в частности, резко снижена у женщин в период беременности и лактации. Кроме того, пролактин подавляет выработку интерлейкина-6. Влияние пролактина на секрецию лептина уточняется. Большинство исследований, полученных к настоящему времени, свидетельствует о том, что пролактин усиливает продукцию лептина [13, 20] (рис. 6).

Пролактин оказывает воздействие на дифференциацию не только белых, но и бурых адипоцитов. У новорожденных мышей с нокаутированным рецептором пролактина количество бурой жировой ткани резко снижено, бурые преадипоциты лишены возможности дальнейшего созревания. Эти изменения носят обратимый характер: при восстановлении нормальной экспрессии рецепторов пролактина количество бурой жировой ткани возрастает [56]. Как бурые, так и белые адипоциты имеют мезенхимальное происхождение, тем не менее, их клетки-предшественники отличаются. Бурые адипоциты берут начало от предшественников миоцитов, экспрессирующих миогенный маркер *myf5*, тогда как предшественники белых адипоцитов являются *myf5*-негативными. Белые адипоциты при определенных условиях способны трансдифференцироваться в бежевые клетки, содержащие, как и бурые адипоциты, множество митохондрий, мелких липидных капель и белок-1, разобщающий окислительное фосфорилирование (UCP-1). Недавние исследования показали, что мыши, лишенные рецепторов пролак-

тина, резистентны к индуцированному питанием ожирению вследствие повышения энергозатрат и скорости основного обмена. У этих животных уменьшение количества белой жировой ткани сочетается с резким возрастанием скоплений бежевых адипоцитов в подкожных и периренальных депо [9].

### Роль дофамина в регуляции энергетического баланса

Дофамин – важнейший регулятор не только синтеза и секреции пролактина, но и энергетического баланса. Предположительно, патологическая гиперпролактинемия приводит к снижению дофаминергического тонуса (нарушение в системе короткой петли механизма обратной связи). Нейротрансмиттеры дофамин, норадреналин и адреналин относятся к классу катехоламинов. Их структура характеризуется наличием катехонового кольца и боковой аминогруппы. Катехоламины синтезируются из аминокислоты тирозина, который последовательным гидроксилированием преобразуется в диоксифенилаланин, затем декарбоксилируется, превращаясь в дофамин, и гидроксилируется в b-положении боковой цепи, образуя норадреналин. Норадреналин N-метилируется в адреналин с помощью фермента фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы. Катехоламины и индоламины, к которым относится серотонин, определяются как моноамины. Взаимодействуя с нейропептидами и гормонами, практически все моноаминергические нейротрансмиттеры вовлечены в контроль энергообмена.

Несмотря на то, что дофаминергические нейроны составляют менее 1% нейрональной популяции мозга, дофамин регулирует множество процессов в организме, включая когнитивные функции, локомоторную активность, секрецию гормонов, прием пищи. Дофаминергическая система включает 3 основных тракта: nigrostriарный, мезолимбический и мезокортикальный. Nigrostriарный тракт, контролирующий прежде всего двигательную активность, берет начало от черной субстанции; отсюда аксоны направляются к хвостатому ядру и покрышке. Мезолимбический и мезокортикальный тракты, координирующие эмоции и поведение, берут начало от вентральной тегментальной зоны. Проекция мезолимбического тракта направляется к прилежащим ядрам, обонятельным бугоркам, перегородке, миндалине, гипоталамусу и гиппокампу; мезокортикальный тракт направляет свои волокна к префронтальной, поясной и периренальной коре. Вследствие частичного пересечения этих двух трактов, их нередко определяют как мезокортиколимбическую систему. Небольшое количество дофаминергических нейронов, располагающихся в медиобазальном гипоталамусе, формируют тубероинфундибулярный тракт. В дофаминергическую нейротрансмиссию вовлечены 5 различных подтипов рецепторов, объединенных в 2 класса: D1-подобные и D2-подобные. D1-подобные рецепторы (D1, D5) соединяются с Gs-белком, активирующим аденилатциклазу. Остальные рецепторы (D2, D3, D4) принадлежат к D2-подобному классу; они связываются с Gi-белком, ингибирующим аденилатциклазу и активирующим K<sup>+</sup>-каналы. D1-подобные

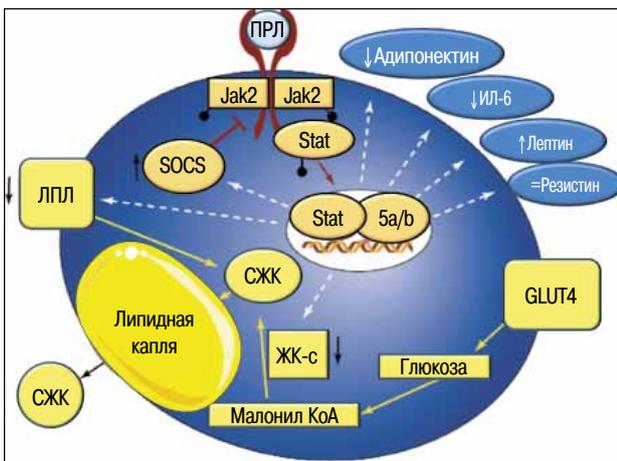


Рис. 6. Влияние пролактина на функцию адипоцитов [по Ben-Jonathan N., с модификацией]. Пролактин с вовлечением JAK/STAT – сигнальной системы подавляет липогенез путем инактивации его ключевых ферментов – липопротеиновой липазы (способствующей накоплению свободных жирных кислот), синтазы жирных кислот (конвертирующей малонил-коэнзим А в свободные жирные кислоты). Пролактин снижает продукцию адипонектина, интерлейкина-6, усиливает секрецию лептина и не влияет на выработку резистина.

рецепторы сосредоточены преимущественно в префронтальной коре, D2-подобные – в хвостатом ядре, покрышке, прилежащих ядрах [57].

Дофамин играет важнейшую роль в регуляции пищевого поведения. У мышей с селективной инактивацией гена тирозин-гидроксилазы – ключевого фермента биосинтеза дофамина – развивается гипофагия, к концу первого месяца жизни животные погибают от голода. Влияние дофамина на прием пищи определяется подтипом рецепторов и свойствами конкретных регионов мозга. Например, на уровне гипоталамуса дофамин участвует в гомеостатической регуляции энергообмена: в области дугообразных ядер и латеральной гипоталамической зоны подавляет аппетит, в области вентромедиальных ядер – стимулирует. В составе мезокортиколимбической системы дофамин обеспечивает нормальную функцию системы награды, включая процессы научения, формирования рабочей памяти, предопределения награждающих свойств пищи и мотивации к ее приему. Дофаминергическая система задействована в подкреплении эффектов не только вкусной пищи, но и наркотических веществ, включая алкоголь, метамфетамин, кокаин, героин.

На сегодняшний день методы нейроимиджинга не подтверждают вовлеченность D1-подобных рецепторов в контроль пищевого поведения у человека [58]. Исследования у животных показали, что введение антагонистов рецепторов D1 в область скорлупы прилежащих ядер нарушает ассоциативное вкусовое научение и снижает награждающие свойства вкусной пищи. Селективные D1-агонисты, напротив, усиливают приоритет вкусной еды. Роль рецепторов D5 не определена вследствие отсутствия селективных лигандов.

Рецепторы D2 задействованы в процессах питания и развития наркотической зависимости как у животных, так и у человека. Данный подтип рецепторов отвечает за поиск, предопределение ценности и мотивацию к получению награды. Введение животным D2-антагонистов нарушает эти функции. У человека при проведении позитронно-эмиссионной томографии для оценки пищевого поведения используется [11C]раклоприд, являющийся общим радиолигандом (обладающим равной степенью аффинности) для рецепторов D2 и D3. Исследования с применением данной методики показали, что количество дофамина, вырабатываемого в полосатом теле в ответ на прием различных видов продуктов, пропорционально степени получаемого удовольствия. При голодании усиливаются награждающие свойства вкусной пищи, а также многих наркотических веществ. Именно дофамин предопределяет потенцирование этих эффектов от биологических и других стимулов, сопряженных с получением награды. Миндалины, полосатое тело (стриатум) и орбитофронтальная кора являются основными регионами мозга, активность которых резко повышается при ожидании приема пищи; все эти структуры содержат дофаминергические проекции. Результаты ПЭТ с использованием [11C]раклоприда у здоровых добровольцев в условиях пищевой депривации показали, что содержание дофамина в ответ на демонстрацию изображений продуктов (т.е. на ожидание приема

пищи) увеличивается в дорсальных (но не в вентральных, содержащих прилежащие ядра) отделах стриатума. Уровень дофамина был отчетливо ассоциирован со степенью голода, отмечаемой при саморегистрации. Таким образом, дорсальные отделы полосатого тела преимущественно отвечают за мотивацию к приему обеспечивающей выживание пищи, в то время как вентральные отделы, включающие прилежащие ядра, предопределяют мотивацию к особо вкусной еде.

Сравнительно недавно в исследовательскую практику были внедрены селективные D3-антагонисты, их центральное введение сопровождается снижением аппетита у животных. Возможность использования селективных D-3 радиолигандов при проведении ПЭТ у человека пока не определена. Уточняется также значимость рецепторов D4, локализованных в различных отделах коры, а также полосатом теле и гипоталамусе. По предварительным данным, рецепторы D4 обеспечивают процесс насыщения.

Вовлеченность дофаминергической системы в развитие гиперфагии и ожирения подтверждена результатами многочисленных исследований. Применение агонистов дофамина у грызунов с ожирением снижает вес животных путем активации D1- и D2-подобных рецепторов. У человека длительный прием антипсихотических препаратов (нейролептиков), являющихся блокаторами D2-рецепторов, сопряжен с риском увеличения массы тела. Напротив, фармакологические препараты, повышающие продукцию дофамина либо блокирующие его обратный захват, способствуют снижению аппетита, повышению энергозатрат. Результаты серии работ N.D. Volkow и соавт. показали, что у больных морбидным ожирением количество D2-рецепторов в области полосатого тела обратно пропорционально индексу массы тела. Эти данные позволили выдвинуть гипотезу, согласно которой в основе ожирения лежит снижение активности дофаминергической системы, а патологическое переядание является закономерной компенсаторной реакцией, направленной на преодоление дефицита дофамина. У больных, перенесших бариатрические операции, плотность рецепторов D2 постепенно восстанавливается; увеличение количества рецепторов происходит пропорционально потере массы тела [57, 58].

Дофамин задействован как в центральном, так и периферическом контроле энергообмена. Основной формой циркулирующего в крови дофамина является биологически неактивный дофамин-сульфат, концентрация которого в 5 раз превышает уровень свободного дофамина. Сульфоконъюгирование осуществляется в желудочно-кишечном тракте с участием фермента сульфотрансферазы. Обратный процесс – преобразование дофамин-сульфата в активную форму – контролируется лизосомальным ферментом арилсульфатазой А. В жировой ткани присутствуют рецепторы дофамина D1 и D2, а также арилсульфатаза А. Источниками свободной формы дофамина, взаимодействующего с адипоцитами, являются макрофаги и окончания симпатических нервных волокон. В конъюгированной форме (с последующей де-конъюгацией) дофамин поступает в жировую ткань из кровяного

русла. D1-рецепторы вовлечены в регуляцию секреции адипокинов, их активация сопровождается снижением продукции лептина, усилением выработки адипонектина и интерлейкина-6. Взаимодействуя с D2-рецепторами, дофамин ингибирует синтез пролактина адипоцитами [17] (рис. 7.).

### Метаболический синдром, ассоциированный с патологической гиперпролактинемией

Учитывая механизмы, реализующие метаболические эффекты пролактина в норме, наиболее вероятными причинами увеличения массы тела при гиперпролактинемическом гипогонадизме являются: 1) повышение аппетита, что обусловлено как оксигенным эффектом пролактина, так и ассоциированным с гиперпролактинемией изменением содержания других гормонов (снижение уровня эстрогенов, тестостерона, киссептина); 2) активация адипогенеза, ингибирование липогенеза, изменения выработки и эффектов адипокинов – подавление секреции адипонектина, лептинорезистентность; 3) снижение энергозатрат вследствие нарушения трансдифференциации белых адипоцитов в бурые; 4) снижение дофаминергического тонуса.

В последние годы накапливаются сведения о том, что, помимо увеличения массы тела, патологическая гиперпролактинемия сопровождается гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушением эндотелиальной функции, активацией медленно прогрессирующего воспаления [18, 48]. Пролактин продуцируется не только адипоцитами, но и макрофагами жировой ткани, а также макрофагами атеросклеротических бляшек [18, 48]. Синтез пролактина макрофагами повышается при ожирении как у животных, так и у человека, что может вносить вклад в развитие атеросклероза и диабета. В популяционном исследовании, включавшем 3929 человек, наблюдавшихся в течение 10 лет,

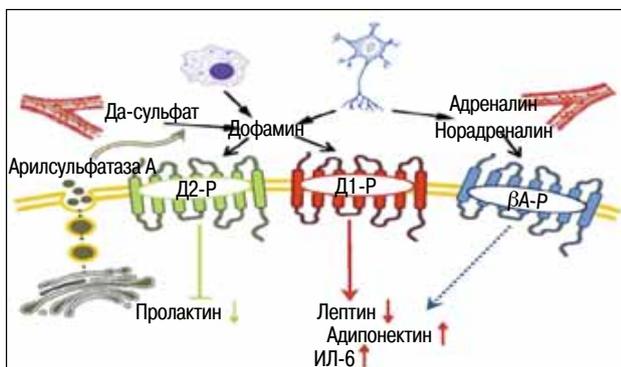


Рис. 7. Влияние дофамина на функцию адипоцитов [по Borcharding D.C., с модификацией]. Транспорт свободной формы дофамина в адипоциты осуществляется макрофагами и терминалиями симпатических нервных волокон. В форме дофамин-сульфата (с последующей де-конъюгацией посредством арилсульфатазы А) дофамин поступает из кровяного русла. Активация D1-рецепторов сопровождается снижением продукции лептина, усилением выработки адипонектина и интерлейкина-6.

Взаимодействуя с D2-рецепторами, дофамин подавляет синтез пролактина адипоцитами. Адреналин и норадреналин с участием β-адренорецепторов модифицируют секрецию адипокинов.

выявлено, что верхняя тертиль уровня пролактина даже в пределах его референсных значений ассоциирована с увеличением риска общей смертности и смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Как отмечают авторы статьи «Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment?», метаболическим последствием гиперпролактинемии в течение многих лет не уделялось должного внимания, в настоящее время при обследовании пациентов с ГГ необходимо учитывать плейотропные эффекты пролактина, а также оценивать перспективность применения агонистов дофамина в отношении снижения кардиоваскулярного риска [15]. В США для лечения сахарного диабета 2 типа зарегистрирован бромокриптин (быстро абсорбирующаяся форма – Эргосет, Циклозет). У больных диабетом препарат способствует уменьшению массы тела, снижению инсулинорезистентности, улучшению липидного спектра.

### Эффективность каберголина в устранении метаболических последствий патологической гиперпролактинемии

Методом выбора в лечении больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом является медикаментозная терапия агонистами дофамина. В Российской Федерации, как и в большинстве мировых стран, с этой целью зарегистрированы бромокриптин, хинаголид и каберголин. Каберголин (Достинекс) – селективный, длительно действующий агонист D2-рецепторов дофамина. На сегодняшний день каберголин – наиболее предпочтительный препарат с учетом его максимальной эффективности в отношении нормализации уровня пролактина, восстановления функции репродуктивной системы и антимиотического влияния на пролактин-секретирующие опухоли, в том числе, в случаях гигантских пролактином [1, 2, 3, 5, 6, 43].

В ряде работ особое внимание было уделено воздействию каберголина на метаболические проявления патологической гиперпролактинемии.

В исследование, выполненное J. Kogner и соавт. (2003), было включено 16 пациентов (10 женщин и 6 мужчин) с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. Исходная масса тела составила 86 кг, ИМТ – 30 кг/м<sup>2</sup>. Терапия каберголином продолжалась в течение 13,5 месяцев при средней дозе препарата 0,92±0,14 мг в неделю. У 10 человек отмечено снижение массы тела, у 1 больного масса тела не изменилась, у 2 пациентов – увеличилась. В среднем показатели массы тела снизились на 6 кг. Клинически значимое снижение массы тела (на 5–10% от исходных значений) зарегистрировано у 9 больных [40].

Влияние каберголина на показатели медленно прогрессирующего воспаления изучалось в работе O. Sergi и соавт. (2006). Выборка включала 13 больных с микропролактиномой и 2 пациентов с макропролактиномой, в контрольную группу вошли 20 здоровых человек. Каберголин назначался по 0,5 мг дважды в неделю при наличии микроаденомы, по 1 мг дважды в неделю – при макроаденоме. Исходно средние показатели уровня пролактина составили 1880 мкЕд/мл,

массы тела — 82,5 кг, ИМТ — 28,9 кг/м<sup>2</sup>. Содержание инсулина, индекса НОМА, С-реактивного белка и растворимого Е-селектина (маркера активации мононуклеарных клеток) было существенно выше у больных с пролактиномами, чем в контрольной группе. Через 12 месяцев уровень пролактина в выборке достиг нормальных значений и в среднем составил 220 мкЕд/мл. Статистически значимых изменений массы тела не отмечено, тем не менее применение каберголина способствовало нормализации показателей инсулина, С-реактивного белка и растворимого Е-селектина [53].

Эффект каберголина на проявления метаболического синдрома изучался у пациентов с пролактиномами в исследовании R.S. Augiemma и соавт. (2013). В выборку были включены 61 человек, в том числе 41 больной с микроаденомой и 20 — с макроаденомой. Диагностика метаболического синдрома осуществлялась согласно критериям NCEP-АТР III. Продолжительность лечения составила 60 месяцев. К концу периода наблюдения нормальный уровень пролактина был достигнут у 93% больных. Распространенность метаболического синдрома статистически значимо уменьшилась через 12 месяцев (11,5%) и 60 месяцев (5%) лечения каберголином по сравнению с исходными значениями (28%). На фоне применения каберголина отмечено также существенное улучшение показателей липидного профиля, снижение индекса висцерального ожирения, индекса НОМА [11].

Целью работы А.А. Осиповой и В.П. Сметник (2003) являлась оценка состояния индекса массы тела, типа ожирения, а также влияния терапии парлоделом, норпролаком и достинексом у пациенток с ГГ. Исследуемая выборка включала 130 женщин репродуктивного возраста, в том числе 88 больных с пролактиномами и 42 пациентки с неопухолевым генезом гиперпролактинемии. Уровень пролактина до лечения в среднем составил  $3104 \pm 263,3$  мкЕд/мл. Бромкриптин в дозах 2,5–12,5 мг/сут получали 33 пациентки, хинаголид (по 75–300 мкг/сут) — 19 человек, каберголин (по 0,125–2 мг/нед) был назначен 36 больным. Исходно у половины больных выявлено наличие избыточной массы тела либо ожирения. Повышение ИМТ и абдоминальное ожирение чаще встречались при опухолевом генезом заболевания. На фоне проводимой терапии отмечено значительное снижение уровня пролактина, подтверждена более высокая эффективность достинекса: через 6 месяцев нормализация уровня гормона при приеме достинекса, парлодела и норпролака составила у пациенток с пролактиномами гипофиза 94,4, 63,6, 63,2% соответственно, у больных с неопухолевым генезом заболевания — 100, 78,6, 85,7% соответственно. Снижение массы тела было статистически значимым на фоне приема каберголина, в среднем динамика составила 2,6 кг у больных с пролактиномами и 1,9 кг у пациенток с неопухолевым генезом ГГ. Применение других агонистов дофамина сопровождалось лишь тенденцией к уменьшению веса [6].

Задачи работы Ciresi A. и соавт. предусматривали оценку эффективности метаболических эффектов каберголина с учетом дозы препарата. В ретроспек-

тивном исследовании приняли участие 43 пациента с пролактиномами (8 мужчин, 35 женщин). До лечения исходный уровень пролактина составил в среднем 3715 мкЕд/мл, объем аденомы гипофиза — 10,56 мм<sup>3</sup>, ИМТ — 25,6 кг/м<sup>2</sup>, масса тела — 88,8 кг. В течение 12 месяцев наблюдения 29 больных получали каберголин в средней дозе, не превышающей 0,5 мг в неделю, остальные 14 человек — в более высоких дозах. В данном исследовании динамика уровня пролактина и объема опухоли не зависела от дозы препарата, через год эти показатели составили соответственно 529 мкЕд/мл и 8,16 мм<sup>3</sup>. В то же время, у больных, получавших каберголин в дозах свыше 0,5 мг в неделю, отмечено более выраженное снижение значений ИМТ, а также индексов НОМА, Matsuda и висцерального ожирения [22].

Динамика массы тела на фоне применения агонистов дофамина в течение 2 лет прослежена в работе А.Р. Athanasoula и соавт. (2013). В исследование были включены 44 пациента с пролактиномами (17 мужчин, 27 женщин, 26 больных с макроаденомой и 18 человек — с микроаденомой). Избыточная масса тела либо ожирение выявлены у 21 человека. Большинство больных (n=32, 73%) принимали каберголин. Исходно показатели ИМТ в среднем составили 26,19 кг/м<sup>2</sup>, массы тела — 78,55 кг, уровня пролактина — 1284 нг/мл. Через 2 года лечения ИМТ в исследуемой выборке уменьшился на 0,99 кг/м<sup>2</sup>, масса тела — на 3,1 кг. В целом клинически значимое снижение массы тела (на 5% и более от исходных значений) отмечено у 47,7% больных. У пациентов с исходными значениями ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> масса тела в среднем снизилась на 5,3%, клинически значимых результатов достигли 57% больных [8].

Влияние каберголина на инсулинорезистентность, провоспалительные маркеры и толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий у 21 пациентки с пролактиномами изучались в работе S.S. Inancli и соавт. Через 6 месяцев терапии уровень пролактина достиг нормальных значений у всех больных и составил в среднем 12,4 нг/мл (vs 151 нг/мл исходно). Отмечено статистически значимое снижение массы тела (ИМТ исходно — 27,1 кг/м<sup>2</sup>, в динамике — 26,7 кг/м<sup>2</sup>). Применение препарата сопровождалось положительной динамикой показателей липидного спектра, уменьшением инсулинорезистентности, С-реактивного белка и ТКИМ [35].

Учитывая, что снижение тонуса дофаминергической системы может вносить непосредственный вклад в патогенез ожирения и его осложнений, С.Д. Gibson и соавт. (2012) провели пилотное двойное слепое рандомизированное исследование, целью которого являлась оценка влияния каберголина на массу тела и показатели углеводного обмена у больных экзогенно-конституциональным ожирением с нормальным уровнем пролактина. Продолжительность исследования составила 16 недель. В выборку было включено 40 человек, ИМТ варьировал от 30 кг/м<sup>2</sup> до 42 кг/м<sup>2</sup>. Всем пациентам было рекомендовано ограничить суточный рацион на 500 ккал. Исходно и в динамике проводился тест толерантности к глюкозе. Исследование завершили 29 больных, получавших либо каберголин (n=13, препарат назначался

по 0,25 мг дважды в неделю в течение первого месяца с последующим удвоением дозы), либо плацебо (n=16). В выводах авторы отмечают, что вне зависимости от динамики массы тела и уровня пролактина каберголин способствует повышению чувствительности тканей к инсулину [29].

Таким образом, у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом назначение каберголина сопровождается снижением массы тела, улучшением показателей углеводного обмена, липидного спектра,

эндотелиальной функции, нормализацией провоспалительных атерогенных и диabetогенных маркеров. Принимая во внимание важнейшую роль дофамина в регуляции энергетического баланса, чрезвычайно интересны и перспективны сведения об эффективности препарата у больных экзогенно-конституциональным ожирением. Для дальнейшего изучения терапевтического потенциала каберголина необходимы долгосрочные исследования, предусматривающие более масштабные выборки.

## Литература

1. Астафьева Л.И. Клинико-морфологические особенности и результаты медикаментозного и хирургического методов лечения пролактин-секретирующих макроаденом гипофиза. Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2012.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М.: «Триада», 2004: 304 с.
3. Дзеранова Л.К., Мокрышева Н.Г., Бармина И.И. и соавт. Метаболические эффекты пролактина. Вестник репродуктивного здоровья; 2008 (4): 29–32.
4. Курляндская Р.М., Романцова Т.И. Влияние гиперпролактинемии на основные показатели жирового обмена. Леч. врач. 2004; 1: 73–75.
5. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. М., 2007: 45с.
6. Осипова А.А., Сметник В.П. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолью и неопухолью формами гиперпролактинемии; влияние терапии парлоделом, норпролаком и достинексом. Проблемы репродукции. 2002; 1: 12–17.
7. Черноголов В.А. Особенности диагностики и лечебной тактики при макроаденомах гипофиза, сопровождающихся пограничной гиперпролактинемией. Автореф. дис. ... к. м. н. М., 1999: 23.
8. Athanasoulia A.P., Sievers C., M. Uhr et al. The effect of the ANKK1/DRD2 Taq1A polymorphism on weight changes of dopaminergic treatment in prolactinomas. Pituitary. 2013; doi: 10.1007/s11102-013-0496-y.
9. Auffret J., Viengchareun S., Carré N. et al. Beige differentiation of adipose depots in mice lacking prolactin receptor protects against high-fat-diet-induced obesity. FASEB J. 2012; 26(9): 3728–3737. doi: 10.1096/fj.12-204958.
10. Augustine R., Ladyman S.R., Grattan D.R. From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy. J Physiol. 2008; 387–397.
11. Auremma R.S. Granieri L. Galdiero M. et al. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. Neuroendocrinol. 2013; doi:10.1159/000357810
12. Begg D.P., Woods S.C. The endocrinology of food intake. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9(10): 584–597. doi: 10.1038/nrendo.
13. Ben-Jonathan N., Hugo E.R., Brandebourg T.D., LaPensee C.R. Focus on prolactin as a metabolic hormone. Trends in endocrinology and metabolism. 2006; 17(3): 110–116.
14. Ben-Jonathan N., LaPensee C.R., LaPensee E.W. What can we learn from rodents about prolactin in humans? Endocr Rev. 2008; 29: 1–41. doi: 10.1210/er.2007-0017.
15. Bernabeu I., Casanueva F. F. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? Endocrine. 2013; 44 (2): 273–274
16. Berthoud H-R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who's the boss? Curr Opin Neurobiol. 2011; 21(6): 888–896.
17. Borcherding D.C., Hugo E.R., Idelman G. et al. Dopamine receptors in human adipocytes: expression and functions. PLoS One. 2011; 6(9). doi: 10.1371/journal.pone.0025537.
18. Bouckenoghe T., Sisino G., Aurientis S. et al. Adipose tissue macrophages (ATM) of obese patients are releasing increased levels of prolactin during an inflammatory challenge: A role for prolactin in diabetes? Biochim Biophys Acta. 2013; doi: 10.1016/j.bbdis.
19. Brunton P.J., Russel J.A. The expectant brain: adapting for motherhood. Nature Rev Neurosci. 2008; 9: 11–25.
20. Carre N., Binart N. Prolactin and adipose tissue. Biochimie. 2014; 97: 16–21. doi: 10.1016/j.biochi.2013.09.023.
21. Chen P., Smith M.S. Regulation of hypothalamic neuropeptide Y messenger ribonucleic acid expression during lactation: role of prolactin. Endocrin. 2004; 145(2): 823–829.
22. Ciresi A., Amato M.C., Guarnotta V. et al. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. Clin Endocrinol. 2013; 79 (6): 845–852.
23. Devi Y., Halperin Y. Reproductive actions of prolactin mediated through short and long receptor isoforms. Mol Cell Endocrinol. 2014; 382(1): 400–410. doi: 10.1016/j
24. dos Santos Silva C.M., Barbosa F.R., Lima G.A. et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. Obesity (Silver Spring). 2011; 19: 800–805.
25. Elias C.F., Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility. Cell Mol Life Sci. 2013; 70: 841–862.
26. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. Science. 1970; 169(943): 397–399.
27. Fu L-Y., van den pon A.N. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. J Neurosci. 2010; 28(30): 10205–10219.
28. Garcia-Garcia R.M. Integrative control of energy balance and reproduction in females. Int Schol Res Net. 2012: 51–64.
29. Gibson C.D., Karmally W., McMahon D.J. et al. Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults. Diabetes Obes Metab. 2012; 14(4): 335–40. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01534.x.
30. Grattan D.R., Kokay I.C. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. J Neuroendocrinol. 2008; 20: 752–763.
31. Haring R., Friedrich N., Volzke H. et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. Eur Heart J., 2012; doi: 10.1093/eurheartj/ehs233
32. Hirschberg L.A. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. Maturitas. 2012; 71: 248–256.
33. <https://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/standards/projects/518>
34. Hussain S.S., Bloom S.R. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. Int J Obes (Lond). 2012; doi: 10.1038/ijo.2012.
35. Inancil S.S., Usluogullari A., Ustu Y. et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. Endocrine. 2013; 44(1): 193–1999. doi: 10.1007/s12020-012-9857-y.
36. Kaiser U.B. Hyperprolactinemia and infertility: new insights. JCI. 2012; 22:3467–3468.
37. Kenny P. J. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. Neuron. 2011; 69 (4): 664–679.
38. Kopelman P.G. Physiopathology of prolactin secretion in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000; 24 (Suppl 2): 104–108.
39. Kok P., Roelfsema F., Frolich M. et al. Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(9): 4445–4449. doi: 10.1210/jc.2003-032184.
40. Korner J., Lo J., Freda P. U. Wardlow S.L. Treatment with cabergoline is associated with weight loss in patients with hyperprolactinemia. Obes Res. 2003; 11(2): 311–312.
41. Ladyman S.R. Augustine R., Grattan D.R. Hormone interactions regulating energy balance during pregnancy. J Neuroendocrinol. 2010; 22: 805–817.
42. Mauvais-Jarvis F., Clegg D.J., Hevener A.L. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. Endocr Rev. 2013; 34(3): 309–338.
43. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(2): 273–88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
44. Mircea C.N., Lujan M.E., Pierson R.A. Metabolic fuel and clinical implications for female reproduction. Gynaecology; 2007; 28: 887–902.
45. Norgan N.G. The beneficial effects of body fat and adipose tissue in human. Int J Obes. 1997; 21: 738–746.
46. Orbetsova M., Kamenov Z., Orbetsova V. Is there a «metabolic syndrome» in prolactinomas? Programm and Abstracts of the 10-th Meeting of the Europ Neuroendocrinol Assoc. 2002: p.75.

47. Pereira-Lima J.F.S., Leães C.G.S., Neto F.M.F. et al. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. *Res J Endocrin Metab.* 2013; doi:10.7243/2053-3640-1-2
48. Reuwer A.Q., van Eijk M., Houuttijn-Bloemendaal F.M. et al. The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: a role for prolactin in atherogenesis? *J Endocrinol.* 2011; 208:107–117.
49. Roa J. Role of GnRH neurons and their neuronal afferents as key integrators between food intake regulatory signals and the control of reproduction. *Int J Endocrinol.* 2013. doi:10.1155/2013/518046
50. Roelfsema F., Pijl H., Keenan D.M., Veldhuis J.D. Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index. *PLoS One.* 2012; 7(2): e31305. doi:10.1371/journal.pone.0031305
51. Schmid C., Goede D.L., Hauser R.S., Brändle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136: 254–2588.
52. Seger J.C., Horn D.B., Westman E.C., et al. American Society of Bariatric Physicians Obesity Algorithm: Adult Adiposity Evaluation and Treatment. 2013. [www.obesityalgorithm.org](http://www.obesityalgorithm.org).
53. Serri O., Li L., Mamputu J.C. et al. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64(4): 366–370.
54. Smith M.S., True C., Grove K.L. The neuroendocrine basis of lactation-induced suppression of GnRH: role of kisspeptin and leptin. *Brain Res.* 2010; 1364: 139–152.
55. Tessier D.R., Ferraro Z.M., Gruslin A. Role leptin in pregnancy: consequences of maternal obesity. *Placenta.* 2013; 34(3): 205–211.
56. Viengchareun S., Servel N., Fève B. et al. Prolactin receptor signaling is essential for perinatal brown adipocyte function: a role for insulin-like growth factor-2. *PLoS One.* 2008; 3(2):e1535. doi: 10.1371/journal.pone.0001535.
57. Volkow N.D., Wang G.J., Baler R.D. Reward, dopamine and the control of food intake: implication for obesity. *Trends Cogn Sci.* 2011; 15(1): 37–46.
58. Wang G.J., Volkow N.D., Thanos P.K. et al. Imaging of brain dopamine pathways: implications for understanding obesity. *J Addict Med.* 2009; 3(1): 8–18.
59. Woodside B., Budin R., Wellman M.K., Abizaid A. Many mouths to feed: the control of food intake during lactation. *Front Neuroendocrinol.* 2012; 33(3): 301–314.
60. Zafon C., Simo R. The current obesity epidemic: unravelling the evolutionary legacy of adipose tissue. *Obes J.* 2011; 3: 98–106.
61. Zinger M., McFarland M., Ben-Jonathan N. Prolactin expression and secretion by human breast glandular and adipose tissue explants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 689–696.

Романцова Т.И.

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
МЗ РФ

E-mail: [romantsovatatiana@rambler.ru](mailto:romantsovatatiana@rambler.ru)