DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-33-41

CC BY 4.0

Андрологические аспекты нарушений секреции пролактина

И.А.Тюзиков[1], Е.А.Греков[2], А.В. Смирнов[3]

[1]Медицинский центр «Тандем-Плюс»; Россия, 150000 Ярославль, Первомайский переулок, 3в;
[2]Клиника "Hormone Life"; Россия, 123022 Москва, ул. 1905 года, 23;
[3]СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3

Контакты: Тюзиков Игорь Адамович *phoenix-67@list.ru*

С момента открытия пролактина научно-практический интерес к нему в основном был связан с женской эндокринологией и репродуктологией. При этом физиология и патофизиология пролактина у мужчин ввиду исторически сложившейся трактовки функций данного гормона только лишь как эндокринного регулятора женской репродуктивной системы долгое время оставались недостаточно изученными. Однако в течение последних десятилетий стали накапливаться убедительные научные данные о том, что пролактин столь же важен для мужчин, как и для женщин. Показано, что у обоих полов пролактин обладает не только важными классическими (репродуктивными) эффектами, но и выполняет широкий спектр нерепродуктивных физиологических функций во многих органах и клетках. В частности, к настоящему времени описаны как репродуктивные, так и различные гормонально-метаболические, психосоматические, иммунно-воспалительные, сексуальные расстройства, обусловленные нарушениями секреции пролактина (гипо- и гиперпролактинемия).
В обзорной статье на основе доступной современной литературы рассматриваются общие вопросы эндокринологии и физиологии пролактина у мужчин, а также основные андрологические проявления нарушений его секреции со стороны мужской репродуктивной системы, мужской сексуальной функции и предстательной железы.

Ключевые слова: пролактин, гипопролактинемия, гиперпролактинемия, стероидогенез, сперматогенез, мужская фертильность, мужская сексуальная функция, предстательная железа

Для цитирования: Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Андрологические аспекты нарушений секреции пролактина. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(3):33–41. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-33-41

Andrological aspects of prolactin secretion disorders

I.A. Tyuzikov[1], E.A. Grekov[2], A.V. Smirnov[3]

[1]Medical Center "Tandem-Plus"; 3v Pervomaiskiy Ln., Yaroslavl 150000, Russia;
[2]"Hormone Life" Clinic; 23 1905 Goda St., Moscow 123022, Russia;
[3]Saint Petersburg City Clinical Hospital No. 31; 3 Dynamo Ave., St. Petersburg 197110, Russia

Contact: Igor Adamovich Tyuzikov *phoenix-67@list.ru*

Since the discovery of prolactin, scientific and practical interest in it has been focused exclusively from the standpoint of female endocrinology and reproductology. At the same time, the physiology and pathophysiology of prolactin in men, due to the historically established interpretation of the functions of this hormone only as an endocrine regulator of the female reproductive system, have remained insufficiently studied for a long time. However, in recent decades, convincing scientific evidence has begun to accumulate that prolactin is just as important for men as for women. It has been shown that in both sexes prolactin not only exhibits important classical (reproductive) effects, but has a wide range of non-productive physiological functions in many organs and cells. In particular, to date, not only reproductive, but various hormonal-metabolic, psychosomatic, immune-inflammatory, sexual disorders caused by disorders of prolactin secretion (hypo- and hyperprolactinemia) have been described.
The review article, based on the available modern literature, examines the general issues of endocrinology and physiology of prolactin in men, as well as the main andrological manifestations of disorders of its secretion by male reproduction, male sexual function and prostate gland.

Keywords: prolactin, hypoprolactinemia, hyperprolactinemia, steroidogenesis, spermatogenesis, male fertility, male sexual function, prostate gland

For citation: Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Andrological aspects of prolactin secretion disorders. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2023;24(3):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-3-33–41

Введение

Пролактин (ПРЛ) долгое время считался важнейшим гормоном, имеющим отношение исключительно к женской репродуктивной системе. Однако это поистине уникальный полифункциональный гормон, список физиологических эффектов которого значительно расширился с момента его идентификации в чистом виде и разработки специфического радиоиммунологического метода его определения в сыворотке крови в 70-х годах XX в. [1].

Несмотря на все успехи в изучении физиологии, патофизиологии и эндокринологии ПРЛ у женщин, у мужчин физиологическая роль и последствия нарушений секреции данного гормона (который у них также циркулирует в крови, но в несколько меньших концентрациях, чем у женщин) длительное время оставались малоизученными. Вместе с тем есть предположение, что 1-й «зарегистрированный» в истории случай галактореи, которая согласно современным представлениям обусловлена избыточной секрецией ПРЛ, был описан еще в Библии, в книге Есфирь, повествующей о том, что Мардохей, возможно, кормил грудью свою племянницу Есфирь. Талмуд также содержит описание галактореи у мужчины, который нянчил и кормил грудью своего младенца после смерти жены во время родов. Позднее лактацию у мужчин наблюдал Аристотель. Галакторея у мужчин долгое время была известна в литературе как синдром О'Коннели, а в 1928 г. H. Haenel описал клинический случай аденосаркомы гипофиза у мужчины с гинекомастией, галактореей и импотенцией [2].

Современная научная история ПРЛ начинается в 1928 г., когда этот гормон был впервые обнаружен Оскаром Ридли у млекопитающих как лактогенная субстанция (лактогенный гормон), присутствующая в экстрактах гипофиза коров; и только в 1970 г. человеческий ПРЛ как отдельная молекула был выделен Генри Фризеном [3].

В настоящее время в области изучения физиологии и патофизиологии ПРЛ у мужчин достигнуты существенные успехи, позволившие убедительно показать важную роль ПРЛ в мужской эндокринной системе в целом и в патогенезе андрологических нарушений в частности.

Общая эндокринология и физиология пролактина

Пролактин – одноцепочечный полипептид, состоящий из 199 аминокислот (сходный по структуре с гормоном роста и плацентарным лактогеном), который в основном синтезируется и секретируется лактотрофными клетками передней доли гипофиза (аденогипофиза), хотя известен также его экстрагипофизарный синтез в тканях злокачественных опухолей, слизистой оболочке кишечника, эндометрии, децидуальной оболочке матки, яичниках, яичках, предстательной железе (ПЖ), жировой ткани и Т-лимфоцитах [4]. Секреция ПРЛ активируется различными эндогенными ПРЛ-стимулирующими факторами: серотонином, тиролиберином, гонадотропин-рилизинг-гормоном, кортикостероидами, ацетилхолином, эндогенными опиоидами, вазоинтестинальным пептидом, вазопрессином, нейротензином, гистамином, субстанцией Р, мелатонином, эстрогенами [4]. При этом основным и практически единственным эндогенным ПРЛ-ингибирующим регулятором является дофамин, и хотя некоторая блокирующая секрецию ПРЛ активность выявлена у γ-аминомасляной кислоты, гастрина, соматостатина, гонадотропинсвязывающего белка, эндотелина 1 и 2, их общий вклад в ингибирование секреции ПРЛ критически мал по сравнению с дофаминергическим ингибированием [4, 5] (рис. 1).

Известно несколько изоформ циркулирующего в крови ПРЛ, происхождение которых может быть связано с самыми разными посттрансляционными модификациями его полипептидной цепи:

- «малый», или мономерный (нативный) ПРЛ (молекулярная масса (ММ) 22 000 кДа, 80 % всего ПРЛ), который обладает наиболее высоким аффинитетом к рецепторам и наиболее высокой биологической активностью;
- «большой», или димерный ПРЛ (ММ 50 000 кДа, 10 % всего ПРЛ), с низким аффинитетом к рецепторам и меньшей биологической активностью;
- «очень большой» ПРЛ, ковалентно связанный с иммуноглобулином (макропролактин) (ММ 100 000 кДа, 5 % всего ПРЛ), обладающий очень низким аффинитетом к рецепторам и биологически практически инертный;
- гликозилированные и сульфатированные формы ПРЛ (ММ 25 000 кДа, <3 % всего ПРЛ) [4, 5].

Идентификация различных по своей биологической активности изоформ ПРЛ, а не только лабораторная оценка его общего сывороточного уровня (при этом рекомендуется проведение как минимум двукратного исследования крови), является важным этапом диагностики нарушений секреции данного гормона,

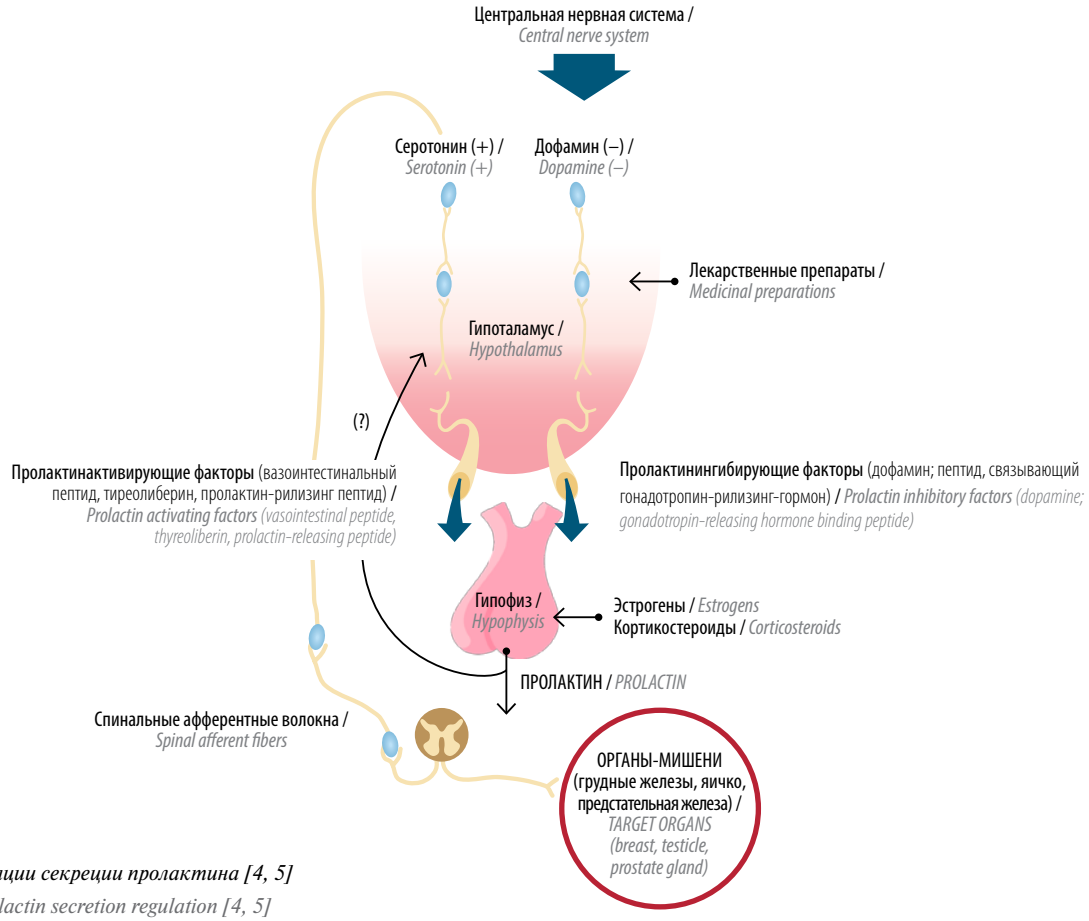

Рис. 1. *Схема регуляции секреции пролактина [4, 5]*

Fig. 1. *Scheme of prolactin secretion regulation [4, 5]*

так как разные по функциональной активности молекулы ПРЛ могут оказывать различное по своей выраженности биологическое действие на клетки-мишени, предопределяя как манифестные клинические симптомы (прежде всего при нарушениях секреции активного мономерного ПРЛ), так и бессимптомные (латентные) формы нарушений секреции ПРЛ (особенно при нарушениях секреции биологически инертного макропролактина) [4, 5].

Передача клеточных сигналов ПРЛ происходит через специфический уникальный трансмембранный рецептор (prolactin receptor, PRL-R), структура которого аналогична структуре рецепторов гормона роста [6]. Связывание ПРЛ со своим рецептором вызывает фосфорилирование цитоплазматической тирозинкиназы типа Jak-2 (Janus kinase), что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию домена и белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (Signal transducer and activator of transcription, STAT), после чего STAT-протеины транслоцируются в ядро клетки и активируют экспрессию соответствующих генов [6].

Рецепторы к ПРЛ экспрессируются в широком спектре тканей (в молочных железах, сердце, легких, тимусе, печени, селезенке, поджелудочной железе, ПЖ, почках, надпочечниках, матке, яичниках, яичках, скелетных мышцах, коже, жировой ткани, а также в некоторых отделах центральной нервной системы), соответственно, по мере изучения ПРЛ ему приписывают все большее число регулируемых им биологических эффектов в организме человека, достигающих сегодня, по некоторым оценкам, около 300 типов различных биологических реакций [7–9].

Сегодня установлено, что ПРЛ принимает активное участие в метаболическом гомеостазе, включая контроль массы тела, жировой и углеводный обмен, регулирование состояния кожи, волосяных фолликулов, поджелудочной железы (передача сигналов ПРЛ необходима для онтогенеза стволовых клеток поджелудочной железы для создания функционального резерва β-клеток), костной системы, иммунитета, реакции надпочечников на стресс, а также обеспечивает аутокринную и паракринную обратную связь с лактотрофами гипофиза [7–9].

Основные нарушения секреции ПРЛ в клинической практике представлены гипо- и гиперпролактинемией по отношению к общепринятым референсным значениям сывороточного уровня ПРЛ у мужчин – в диапазоне 78–400 мМЕ/л (3–20 нг/мл) [4–9].

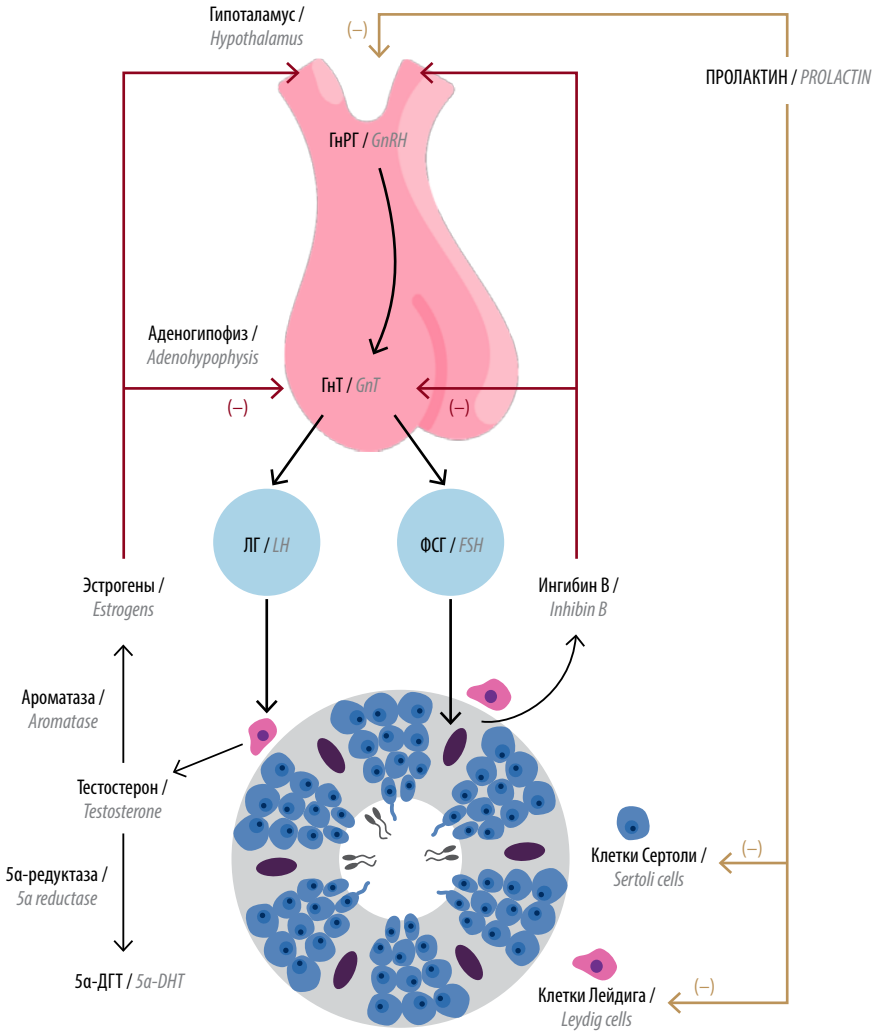

Рис. 2. *Механизмы влияния пролактина на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось у мужчин [12–14]. ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ГнТ – гонадотропины; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; 5α-ДГТ – 5α-дигидротестостерон*

Fig. 2. *Mechanisms of prolactin influence on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men [12–14]. GnRH – gonadotropin-releasing hormone; GnT – gonadotropins; LH – luteinizing hormone; FSH – follicle stimulating hormone; 5α-DHT – 5α-dihydrotestosterone*

Гипопролактинемия характеризуется аномально низким уровнем ПРЛ в сыворотке крови, а ее последствия для организма человека до сих пор изучены недостаточно. Она встречается сравнительно редко и может возникать у людей с недостаточной активностью гипофиза или гипоталамическими нарушениями различного генеза (в результате травмы головы, инсульта, опухолей или воспаления данной анатомической области), а также на фоне неадекватно высоких доз агонистов дофаминовых рецепторов при лечении симптоматической патологической гиперпролактинемии. Считается, что у людей с низким уровнем ПРЛ могут наблюдаться иммунодефициты, различные метаболические и психоэмоциональные расстройства, а также нарушения стрессоустойчивости, поскольку ПРЛ, наряду с кортизолом, является, помимо всего прочего, еще и гормоном стресса [4–7]. Существует мнение, что гипопролактинемия является отражением как повышенного дофаминергического (в меньшей степени), так и пониженного (в большей степени) серотонинергического тонуса структур центральной нервной системы, в связи с чем некоторые исследователи полагают, что уровень эндогенного ПРЛ может быть своеобразным зеркалом нарушений обмена указанных биогенных аминов в головном мозге [10].

Гиперпролактинемия – избыточное содержание ПРЛ в сыворотке крови, которое может быть физиологическим или патологическим, что подробно описано в соответствующей эндокринологической литературе [4–7]. Синдром патологической гиперпролактинемии – симптомокомплекс, возникающий на фоне стойкой лабораторной гиперпролактинемии, характеризующийся разнообразными клиническими проявлениями вследствие полифункционального характера биологических эффектов

ПРЛ в организме и включающий метаболические (ожирение, инсулинорезистентность, остеопороз), психоэмоциональные, неврологические, иммунные расстройства, а также характерные андрологические нарушения, к которым относятся: снижение или отсутствие либидо (у 50–85 % мужчин), бесплодие (у 3–15 % мужчин), гинекомастия (у 6–23 % мужчин), галакторея (у 0,5–8 % мужчин), дефицит тестостерона (гиперпролактинемический гипогонадизм) (у 2–21 % мужчин) [4–10]. Пациентов с макропролактиномами могут также беспокоить жалобы, связанные с наличием объемного образования гипофиза (головная боль, повышение внутричерепного давления, сужение полей зрения) [11].

Пролактин, стероидогенез и сперматогенез

Исследования последних десятилетий доказали, что ПРЛ является важным регулятором мужской половой и репродуктивной систем, синергически взаимодействующим с тестостероном и гонадотропинами (лютеинизирующим (ЛГ) и фолликулостимулирующим гормонами) и оказывающим, таким образом, регуляторное влияние на сперматогенез и тестикулярный стероидогенез (рис. 2) [12–14].

В норме ПРЛ участвует в процессах фертилизации эякулята, обеспечивая энергетические процессы метаболизма и подвижность сперматозоидов за счет стимуляции синтеза циклического аденозинмонофосфата и улучшения утилизации фруктозы клетками Сертоли. Клетками-мишенями для ПРЛ являются также и клетки Лейдига, в которых происходят ключевые этапы синтеза тестостерона, критически необходимого для поддержания сперматогенеза [14]. Кроме того, в семенных пузырьках ПРЛ выполняет роль ионофора кальция, который инициирует метаболические процессы, приводящие к увеличению подвижности сперматозоидов после эякуляции [14].

Влияние гипопролактинемии на сперматогенез у мужчин изучено недостаточно, но ранние единичные работы показали, что частота гипопролактинемии у бесплодных мужчин составляла 7,5 %, при этом у данных пациентов наблюдался высокий процент нарушений сперматогенеза (олигозооспермия – 50 %, астенозооспермия – 75 %, гипофункция семенных пузырьков – 67 %, гипоандрогения – 67 %) [15]. В более современных работах был сделан вывод, что гипопролактинемию следует рассматривать в качестве такого же значимого фактора риска мужского бесплодия, как и гиперпролактинемию [16].

Частота гиперпролактинемии при мужском бесплодии составляет от 3 до 15 %, однако некоторые авторы указывают на гораздо большую ее распространенность – до 30 % [17, 18]. В настоящее время патологическая гиперпролактинемия является хорошо изученным и четко детерминированным этиологическим эндокринным фактором мужского бесплодия: известно ее ингибирующее воздействие на гипоталамус, в результате которого гипофиз не способен выделять достаточное количество гонадотропинов, необходимых для стимуляции стероидогенеза и сперматогенеза в яичках [19]. Кроме того, повышенный уровень ПРЛ снижает активность ферментов 5α-редуктаз (1-го и 2-го типов), что ведет к редукции конверсии тестостерона в 5α-дигидротестостерон (5α-ДГТ) не только в ПЖ, но и в некоторых андрогензависимых тканях, что в ряде случаев служит объяснением наличия клинических признаков мужского гипогонадизма, несмотря на нормальные уровни гонадотропинов и тестостерона в крови [20].

Пролактин и мужской копулятивный цикл

Пролактин наряду с тестостероном является одним из ключевых гормональных регуляторов мужского копулятивного цикла, прежде всего сексуального желания и возбуждения у мужчин; эти гормоны, в свою очередь, активно взаимодействуют с окситоцином и α-меланоцитстимулирующим гормоном, также играющими важную роль в механизмах активации сексуального возбуждения [21]. Предполагается, что непосредственное истощение дофамина в дофаминергических нейронах гипоталамуса может играть важную роль в нарушении мужского копулятивного цикла, особенно в снижении либидо [22]. Согласно данным литературы, гипопролактинемия достоверно ассоциируется с эректильной дисфункцией и преждевременной эякуляцией в общей популяции европейских мужчин, а также у мужчин с бесплодием [23, 24]. Кроме того, у мужчин с нарушениями эрекции и эякуляции низкий уровень ПРЛ был идентифицирован как независимый предиктор частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и метаболического синдрома [25, 26]. Помимо этого, у европейских мужчин была установлена связь гипопролактинемии с тревожными или депрессивными симптомами [27].

Тем не менее наиболее частое клиническое проявление нарушений секреции ПРЛ – гиперпролактинемия, которая оказывает известное негативное влияние на мужское либидо посредством различных механизмов.

Во-первых, установлено, что при данном патологическом состоянии имеет место нарушение обмена дофамина, серотонина и окситоцина в головном мозге, которые являются важными регуляторами секреции тестостерона, и, кроме того, нарушается обмен мозговых регуляторных белков класса меланокортинов (меланоцитстимулирующий гормон (типы α, β, γ), эндорфины (типы α, β, γ), мет-энкефалин, липотропин), также участвующих в механизмах формирования сексуального желания и возбуждения [28].

Во-вторых, как было сказано ранее, при патологической гиперпролактинемии создаются условия для ингибирования избытком ПРЛ секреции тестикулярного тестостерона вследствие блокады ЛГ гипофиза

(формирование гиперпролактинемического гипогонадизма) [21]. Наконец, свой вклад в сексуальные нарушения при гиперпролактинемии вносит блокада системы мозговых ферментов 5α-редуктаз с последующим снижением в мозге концентрации более активных метаболитов тестостерона – 5α-ДГТ и тетрагидродезоксикортикостерона, которые выполняют роль ключевых мозговых сексуальных нейростероидов [29].

Пролактин и предстательная железа

В течение последних десятилетий начала накапливаться научная база данных, отражающих роль ПРЛ в эндокринологии и патофизиологии ПЖ, поскольку ПЖ является гормонально активным органом и в ней имеется выраженная экспрессия рецепторов к ПРЛ, что делает ее важной мишенью для данного гормона [30, 31].

Секреторные эпителиальные клетки ПЖ человека обладают уникальным метаболическим механизмом синтеза лимонной кислоты (цитратов), входящей в состав простатического секрета, который регулируется не только тестостероном, но и ПРЛ [32]. В частности, показано, что ключевыми регуляторными митохондриальными ферментами, непосредственно связанными с выработкой цитратов в клетках ПЖ, являются аспартатаминотрансфераза, пируватдегидрогеназа и цинкзависимая аконитаза, в регуляции соответствующих генов которых («метаболических генов») синергически участвуют тестостерон и ПРЛ: активация генов первых 2 ферментов запускает синтез цитратов в ПЖ, а 3-й упомянутый фермент (цинкзависимая аконитаза) ингибирует их окисление [32]. Также показано, что у человека рецепторы к ПРЛ экспрессируются одинаково диффузно и с умеренной интенсивностью в цитоплазме нормальных и опухолевых клеток ПЖ, однако в неопухолевой ткани их экспрессия наблюдается в основном в плазматической мембране в апикальной зоне эпителиальных клеток, а в клетках опухоли они экспрессируются в большей степени во внутриклеточных везикулах [33, 34].

Механизмы регуляторного влияния ПРЛ на ПЖ сложны и не до конца понятны, но данные доступной литературы показывают, что ПРЛ может оказывать на клетки ПЖ как косвенное (опосредованное), так и прямое (непосредственное) воздействие [35].

Косвенное влияние ПРЛ на ПЖ в физиологических условиях связано с регуляцией им синтеза и секреции тестостерона в яичках путем функционального синергизма с ЛГ, что в результате обусловливает андрогенную стимуляцию роста, развития и дифференцировки ПЖ [36, 37]. В частности, в экспериментальных исследованиях показано, что ПРЛ повышает реактивность ткани вентральных долей ПЖ половозрелых самцов крыс к действию ЛГ, и под его влиянием существенно повышается масса и способность ткани указанных зон ПЖ поглощать радиоактивный цинк (^{65}Zn), который является важным индикатором происходящих в ПЖ ферментативных процессов, связанных с метаболизмом андрогенов [36, 37].

Прямое (непосредственное) действие ПРЛ на ПЖ обусловлено присутствием в ней рецепторов к ПРЛ и подтверждено в ранних экспериментальных исследованиях с гипофизэктомированными и кастрированными самцами крыс, у которых ПРЛ усиливал стимулирующий эффект экзогенных андрогенов на ПЖ, что сопровождалось повышением массы и секреторной активности ПЖ с увеличением в ней уровней тестостерона, фруктозы и лимонной кислоты [38–40].

В связи с этим некоторые современные авторы выдвинули гипотезу, что андрогендепривационная терапия гормонозависимого рака предстательной железы (РПЖ) может приводить к формированию пролактинзависимых злокачественных опухолей ПЖ, поэтому для предотвращения и/или стабилизации этого гормонального феномена требуется как депривация тестостерона, так и депривация ПРЛ [41, 42].

Также известно, что пролактин активно участвует в механизмах внутрипростатической биотрансформации тестостерона в 5α-ДГТ за счет регуляции активности фермента 5α-редуктазы, поэтому при гиперпролактинемии у мужчин может происходить ингибирование данного пути локального метаболизма андрогенов в ПЖ, что приводит к повышению уровня эстрогенов в клетках ПЖ (локальной гиперэстрогенемии), которая активирует стромальную пролиферацию в ПЖ, в отличие от андрогенов, вызывающих преимущественно пролиферацию железистого эпителия ПЖ, поэтому данный процесс рассматривается сегодня как важный гормональный механизм канцерогенеза при РПЖ [43, 44].

Согласно одной из ранних теорий, получивших свое подтверждение в современных исследованиях, ПРЛ может оказывать влияние на рост и метаболизм ПЖ через активацию эффектов гормона роста (соматотропина), мессенджером которых является инсулиноподобный фактор роста 1, известный своими митогенными эффектами, в том числе и в ПЖ [45]. В частности, у мышей, мутированных по гену ПРЛ, после нескольких недель суперэкспрессии ПРЛ в ПЖ наблюдались стромальная гиперплазия и очаговая железистая дисплазия (включая простатическую интраэпителиальную неоплазию), и эти изменения не зависели от уровня андрогенов, а в экспериментальной модели гиперпролактинемии, вызванной введением антагониста дофамина, ПЖ демонстрировала заметное увеличение в объеме [46]. Эти механизмы, не связанные напрямую с влиянием ПРЛ на обмен андрогенов в ПЖ, очень важны: несмотря на то что нокаут рецепторов к ПРЛ в клетках ПЖ зародышевой линии мышей не выявил у них ключевой роли передачи сигналов ПРЛ в физиологии ПЖ, несколько исследований на моделях грызунов, а также линиях и образцах клеток

ПЖ человека подтвердили потенциальный вклад сигнального пути PRL-R/Jak2/STAT5a/b в онкогенез и прогрессирование РПЖ, хотя результаты исследований являются противоречивыми [47, 48].

Так, одни авторы показали, что повышенная концентрация локального (аутокринного/паракринного) ПРЛ в ПЖ (но не изменения уровня циркулирующего (эндокринного) ПРЛ), ведущая к нарушению сигнализации рецепторов к андрогенам, может рассматриваться как потенциальный механизм усиления передачи сигналов ПРЛ через его сигнальную систему STAT5a/b при РПЖ у человека, который коррелирует с тяжестью заболевания [49]. Экспериментальные исследования также показали, что сверхэкспрессия ПРЛ в ПЖ мышей приводит к неорганизованному расширению компартмента базальных/стволовых клеток, который содержит клетки, инициирующие развитие опухоли ПЖ, что также позволяет декларировать важную роль локального ПРЛ в инициации и прогрессировании РПЖ [50]. В связи с этим разработан и тестируется целый ряд фармакологических ингибиторов, нацеленных на различные уровни регуляции метаболического пути PRL-R/Jak/STAT5a/b и предназначенных для лечения распространенного РПЖ [51–53]. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, лечение прогрессирующего андрогеннезависимого РПЖ должно обязательно включать подавление высоких концентраций ПРЛ в плазме крови, что может быть достигнуто с помощью применения агонистов дофаминовых рецепторов, которое, по данным исследователей, привело к снижению сывороточного уровня ПРЛ на 88 % и стабилизации процесса в ПЖ у всех мужчин с РПЖ [54].

Однако другие авторы в клиническом исследовании, наоборот, показали, что не высокий, а низкий предоперационный сывороточный уровень ПРЛ был достоверным независимым предиктором экстрапростатического распространения местного РПЖ [55].

Согласно данным L.C. Costello и R.B. Franklin (2019), РПЖ характеризуется заметным снижением содержания цинка в опухолевой ткани по сравнению с высоким уровнем цинка в нормальной и гиперплазированной ткани ПЖ [56]. Снижение содержания цинка при РПЖ происходит за счет подавления ключевого транспортера цинка ZIP1, который в норме предотвращает поглощение и накопление цитотоксических уровней цинка, поэтому РПЖ рассматривается авторами как ZIP1-дефицитное злокачественное новообразование ПЖ [56]. Авторы теории также полагают, что тестостерон и ПРЛ являются основными гормонами, которые синергически регулируют рост, пролиферацию, метаболизм и функциональную активность ацинарных эпителиальных клеток в периферической зоне ПЖ, где формируется подавляющее большинство ее злокачественных новообразований [56]. По их мнению, андрогендепривационная терапия распространенного РПЖ способна привести к развитию андрогеннезависимого РПЖ, который далее прогрессирует уже под влиянием ПРЛ. Авторы предложили схему лечения таких форм РПЖ комбинацией клиохинола (ионофора цинка (5-хлор-7-йодохинолин-8-ол), который используется для облегчения транспорта и накопления цинка в злокачественных клетках с дефицитом ZIP1 и индуцирования цитотоксических эффектов) и каберголина (агониста дофамина, который снижает секрецию ПРЛ и ослабляет его роль в прогрессировании андрогеннезависимого РПЖ). Данная комбинация представляется эффективной для стабилизации заболевания, причем политика Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) разрешает применять такой режим лечения [56].

Новейшее клиническое ретроспективное исследование T. Yang и соавт. (2022), включившее 61 мужчину с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, получавшего абиратерона ацетат, со средним сроком наблюдения 19,0 мес, показало, что пациенты с более низкими исходными уровнями ПРЛ лучше реагировали на терапию абиратерона ацетатом, чем пациенты с более высокими исходными уровнями ПРЛ, о чем свидетельствуют снижение уровня простатспецифического антигена, показатели выживаемости без прогрессирования (19,6 мес против 7,9 мес) и общей выживаемости (52,8 мес против 19,2 мес) [57]. Кроме того, было показано, что исходный уровень ПРЛ был независимым прогностическим фактором выживаемости без прогрессирования, а экспрессия рецепторов ПРЛ в ПЖ увеличивалась по мере прогрессирования заболевания [55]. Этими же авторами обнаружена экспрессия рецепторов к ПРЛ в образцах, полученных при биопсии из костных метастазов (но не в нормальной костной ткани), а также положительная корреляция уровня ПРЛ в сыворотке крови с объемом метастатического поражения костей [57].

Таким образом, сигнальная система ПРЛ играет важную роль в физиологии и патофизиологии ПЖ, поэтому, по мнению ряда исследователей, разработка и внедрение в практику фармакологических средств, блокирующих сигнальные пути ПРЛ в ПЖ, представляются новым перспективным направлением современной фармакотерапии ее заболеваний [58–60].

Заключение

К настоящему времени накоплена внушительная научная база, позволяющая утверждать, что ПРЛ является важным полифункциональным гормоном, который оказывает существенное регулирующее влияние на половую и репродуктивную системы у мужчин, а также вовлечен в патогенез воспалительных и опухолевых заболеваний ПЖ. Нарушения секреции ПРЛ в андрологической практике встречаются нередко, что делает данный гормон одной из ключевых диаг-

ностических и фармакотерапевтических мишеней при обследовании и лечении мужчин с андрологической патологией. Основные типы нарушений секреции ПРЛ в клинической практике представлены гипо- и гиперпролактинемией. И если гипопролактинемия у мужчин изучена недостаточно, то гиперпролактинемия является классическим примером избыточной секреции ПРЛ, оказывая различные негативные эффекты на тестикулярный стероидогенез, сперматогенез, либидо, эректильную и эякуляторную функции у мужчин. Кроме того, гиперпролактинемия достоверно связана с воспалительной и опухолевой патологией ПЖ. Соответственно, знания в области физиологии и патофизиологии ПРЛ крайне важны для урологов-андрологов и врачей смежных специальностей, занимающихся проблемами мужского здоровья, поскольку они позволяют оптимизировать диагностический поиск причин андрологических нарушений и, соответственно, улучшать результаты фармакотерапии и показатели качества жизни профильных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Phillipps H.R., Yip S.H., Grattan D.R. Patterns of prolactin secretion. Mol Cell Endocrinol 2020;502:10679. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110679
2. Rohn R.D. Galactorrhea in the adolescent. J Adolesc Health Care 1984;5(1):37–49. DOI: 10.1016/s0197-0070(84)80244-2
3. Cabrera-Reyes E.A., Limón-Morales O., Rivero-Segura N.A. et al. Prolactin function and putative expression in the brain. Endocrinology 2017;57(2):199–213. DOI: 10.1007/s12020-017-1346-x
4. Paragliola R.M., Binart N., Salvatori R. Prolactin. In: The Pituitary. Ed. by S. Melmed. 5th edn. Academic Press, 2022. P. 131–172. DOI: 10.1016/B978-0-323-99899-4.00025-1
5. Macotela Y., Ruiz-Herrera X., Vázquez-Carrillo D.I. et al. The beneficial metabolic actions of prolactin. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:1001703. DOI: 10.3389/fendo.2022.1001703
6. Lopez-Vicchi F., De Winne C., Brie B. et al. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. Neuroendocrinol 2020;32(11):e12888. DOI: 10.1111/jne.12888
7. Адамян Л.В., Ярмолинская М.И., Суслова Е.В. Синдром гиперпролактинемии: от теории к практике. Проблемы репродукции 2020;26(2):27–33. DOI: 10.17116/repro20202602127 Adamyan L.V., Yarmolinskaya M.I., Suslova E.V. Hyperprolactinemia syndrome: from theory to practice. Problemy reprodukcii = Reproduction Problems 2020;26(2):27–33. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20202602127
8. Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin – a pleiotropic factor in health and disease. Nat Rev Endocrinol 2019;15(6):356–65. DOI: 10.1038/s41574-019-0194-6
9. Pirchio R., Graziadio C., Colao A. et al. Metabolic effects of prolactin. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:1015520. DOI: 10.3389/fendo.2022.1015520
10. Rastrelli G., Corona G., Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? Rev Endocr Metab Disord 2015;16(3):233–48. DOI: 10.1007/s11154-015-9322-3
11. Al-Karagholi M.A., Kalatharan V., Ghanizada H. et al. Prolactin in headache and migraine: a systematic review of clinical studies. Cephalalgia 2023;43(2):3331024221136286. DOI: 10.1177/03331024221136286
12. Grattan D.R. Coordination or coincidence? The relationship between prolactin and gonadotropin secretion. Trends Endocrinol Metab 2018;29(1):3–5. DOI: 10.1016/j.tem.2017.11.004
13. Clarkson J., Han S.Y., Piet R. et al. Definition of the hypothalamic GnRH pulse generator in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2017; 114(47):E10216–23. DOI: 10.1073/pnas.1713897114
14. Dabbous Z., Atkin S.L. Hyperprolactinaemia in male infertility: clinical case scenarios. Arab J Urol 2017;16(1):44–52. DOI: 10.1016/j.aju.2017.10.002
15. Gonzales G.F., Velasquez G., Garcia-Hjarles M. Hypoprolactinemia as related to seminal quality and serum testosterone. Arch Androl 1989;23(3):259–65. DOI: 10.3109/01485018908986849
16. Firdolas F., Ogras M.S., Ozan T. et al. *In vitro* examination of effects of hyperprolactinemia and hypoprolactinemia on seminal vesicle contractions. Urol 2013;81(3):557–61. DOI: 10.1016/j.urology.2012.11.025
17. Sengupta P., Dutta S., Karkada I.R., Chinni S.V. Endocrinopathies and male infertility. Life (Basel) 2021;12(1):10. DOI: 10.3390/life12010010
18. Vander B.M., Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin Biochem 2018;62:2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
19. Ambulkar S.S., Darves-Bornoz A.L., Fantus R.J. et al. Prevalence of hyperprolactinemia and clinically apparent prolactinomas in men undergoing fertility evaluation. Urology 2022;159:114–9. DOI: 10.1016/j.urology.2021.03.007
20. Samperi I., Lithgow K., Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. J Clin Med 2019;8(12):2203. DOI: 10.3390/jcm8122203
21. Corona G., Isidori A.M., Aversa A. et al. Endocrinologic control of men's sexual desire and arousal/erection. J Sex Med 2016;13(3):317–37. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.01.007
22. Krysiak R., Okopień B. Sexual functioning in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline or bromocriptine. Am J Ther 2019;26(4):e433–40. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000777
23. Fiala L., Lenz J., Sajdlova R. Effect of increased prolactin and psychosocial stress on erectile function. Andrologia 2021;53(4):e14009. DOI: 10.1111/and.14009.
24. Xu Z.H., Pan D., Liu T.Y. et al. Effect of prolactin on penile erection: a cross-sectional study. Asian J Androl 2019;21(6):587–91. DOI: 10.4103/aja.aja_22_19
25. Corona G., Mannucci E., Jannini E.A. et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. J Sex Med 2009;6(5):1457–66. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01206.x
26. Corona G., Rastrelli G., Comeglio P. et al. The metabolic role of prolactin: systematic review, meta-analysis and preclinical considerations. Expert Rev Endocrinol Metab 2022;17(6):533–45. DOI: 10.1080/17446651.2022.2144829
27. Krysiak R., Kowalcze K., Okopień B. Sexual function and depressive symptoms in men with hypoprolactinaemia secondary to overtreatment of prolactin excess: a pilot study. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed) 2022:69(4):279–88. DOI: 10.1016/j.endien.2021.03.004
28. Maurya M.R, Munshi R., Zambare S. Melanocortin receptors: emerging targets for the treatment of pigmentation, inflammation, stress, weight disorders and sexual dysfunction. Curr Drug Targets 2023;24(2):151–6. DOI: 10.2174/1389450124666221108143006
29. Rahmani B., Ghasemi R., Dargahi L. et al. Neurosteroids; potential underpinning roles in maintaining homeostasis. Gen Comp Endocrinol 2016;225:242–50. DOI: 10.1016/j.ygcen.2015.09.030
30. Goffin V. Prolactin receptor targeting in breast and prostate cancers: new insights into an old challenge. Pharmacol Ther 2017;179:111–26. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.009
31. Karayazi Atıcı Ö., Govindrajan N., Lopetegui-González I., Shemanko C.S. Prolactin: a hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis. Semin Cell Dev Biol 2021;114:159–70. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.10.005
32. Costello L.C., Franklin R.B. Testosterone and prolactin regulation of metabolic genes and citrate metabolism of prostate epithelial cells. Horm Metab Res 2002;34(8):417–24. DOI: 10.1055/s-2002-33598

33. Camargo A.C.L., Constantino F.B., Santos S.A.A. et al. Influence of postnatal prolactin modulation on the development and maturation of ventral prostate in young rats. Reprod Fertil Dev 2018;30(7): 969–79. DOI: 10.1071/RD17343
34. López Fontana G., Rey L., Santiano F. et al. Changes in prolactin receptor location in prostate tumors. Arch Esp Urol 2021;74(4):419–26. PMID: 33942735.
35. La Vignera S., Condorelli R.A., Russo G.I. et al. Endocrine control of benign prostatic hyperplasia. Andrology 2016;4(3):404–11. DOI: 10.1111/andr.12186
36. Loutchanwoot P., Srivilai P., Jarry H. Effects of the natural endocrine disruptor equol on the pituitary function in adult male rats. Toxicol 2013;304:69–75. DOI: 10.1016/j.tox.2012.11.017
37. Govindaraj V., Arya S.V., Rao A.J. Differential action of glycoprotein hormones: significance in cancer progression. Horm Cancer 2014;5(1):1–10. DOI: 10.1007/s12672-013-0164-8
38. Slaunwhite W.R. Jr., Sharma M. Effects of hypophysectomy and prolactin replacement therapy on prostatic response to androgen in orchiectomized rats. Biol Reprod 1977;17(4):489–92. DOI: 10.1095/biolreprod17.4.489
39. Rui H., Purvis K. Independent control of citrate production and ornithine decarboxylase by prolactin in the lateral lobe of the rat prostate. Mol Cell Endocrinol 1987;52(1–2):91–5. DOI: 10.1016/0303-7207(87)90101-8
40. Zanatelli M., Colleta S.J., Guerra L.H.A. et al. Prolactin promotes a partial recovery from the atrophy of both male and female gerbil prostates caused by castration. Reprod Biol Endocrinol 2021;19(1):94. DOI: 10.1186/s12958-021-00777-2
41. Constantino F.B., Camargo A.C.L., Santos S.A.A. et al. The prostate response to prolactin modulation in adult castrated rats subjected to testosterone replacement. J Mol Histol 2017;48(5–6): 403–15. DOI: 10.1007/s10735-017-9738-z
42. Costello L.C., Franklin R.B. Testosterone, prolactin, and oncogenic regulation of the prostate gland. A new concept: testosterone-independent malignancy is the development of prolactin-dependent malignancy. Oncol Rev 2018;12(2):356. DOI: 10.4081/oncol.2018.356
43. Di Zazzo E., Galasso G., Giovannelli P. et al. Estrogens and their receptors in prostate cancer: therapeutic implications. Front Oncol 2018;8:2. DOI: 10.3389/fonc.2018.00002
44. Dobbs R.W., Malhotra N.R., Greenwald D.T. et al. Estrogens and prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2019;22(2):185–94. DOI: 10.1038/s41391-018-0081-6
45. Van Coppenolle F., Slomianny C., Carpentier F. et al. Effects of hyperprolactinemia on rat prostate growth: evidence of androgeno-dependence. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280(1):E120–9. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.1.E120
46. Zhang Y., Gc S., Patel S.B. et al. Growth hormone (GH) receptor (GHR)-specific inhibition of GH-Induced signaling by soluble IGF-1 receptor (sol IGF-1R). Mol Cell Endocrinol 2019;492:110445. DOI: 10.1016/j.mce.2019.05.004
47. Kavarthapu R., Anbazhagan R., Dufau M.L. Crosstalk between PRLR and EGFR/HER2 signaling pathways in breast cancer. Cancers (Basel) 2021;13(18):4685. DOI: 10.3390/cancers13184685
48. Borcherding D.C., Hugo E.R., Fox S.R. et al. Suppression of breast cancer by small molecules that block the prolactin receptor. Cancers (Basel) 2021;13(11):2662. DOI: 10.3390/cancers13112662
49. Sackmann-Sala L., Goffin V. Prolactin-induced prostate tumorigenesis. Adv Exp Med Biol 2015;846:221–42. DOI: 10.1007/978-3-319-12114-7_10
50. Minami H., Ando Y., Tamura K. et al. Phase I study of LFA102 in patients with advanced breast cancer or castration-resistant prostate cancer. Anticancer Res 2020;40(9):5229–35. DOI: 10.21873/anticanres.14526
51. Agarwal N., Machiels J.P., Suárez C. et al. Phase I study of the prolactin receptor antagonist LFA102 in metastatic breast and castration-resistant prostate cancer. Oncologist 2016;21(5):535–6. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0502
52. Carrasco-Ceballos J.M., Barrera-Hernández D., Locia-Espinosa J. et al. Involvement of the PRL-PAK1 pathway in cancer cell migration. Cancer Diagn Progn 2023;3(1):17–25. DOI: 10.21873/cdp.10174
53. Standing D., Dandawate P., Anant S. Prolactin receptor signaling: a novel target for cancer treatment – exploring anti-PRLR signaling strategies. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;13:1112987. DOI: 10.3389/fendo.2022.1112987
54. Costello L.C. The suppression of prolactin is required for the treatment of advanced prostate cancer. Oncogen (Westerville) 2019;2(3):13. DOI: 10.35702/onc.10013
55. Porcaro A.B., Tafuri A., Sebben M. et al. Low preoperative prolactin levels predict non-organ confined prostate cancer in clinically localized disease. Urol Int 2019;103(4):391–9. DOI: 10.1159/000496833
56. Costello L.C., Franklin R.B. A proposed efficacious treatment with clioquinol (zinc ionophore) and cabergoline (prolactin dopamine agonist) for the treatment of terminal androgen-independent prostate cancer. Why and how? J Clin Res Oncol 2019;2(1): https://asclepiusopen.com/journal-of-clinical-research-in-oncology/volume-2-issue-1/1.pdf. PMID: 30828702.
57. Yang T., Liu Y., Chen S. et al. Serum prolactin level as a predictive factor for abiraterone response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate 2022;82(13):1284–92. DOI: 10.1002/pros.24402
58. Ma J., Mo Y., Tang M. et al. Bispecific antibodies: arom research to clinical application. Front Immunol 2021;12:626616. DOI: 10.3389/fimmu.2021.626616
59. Anderson M.G., Zhang Q., Rodriguez L.E. et al. ABBV-176, a PRLR antibody drug conjugate with a potent DNA damaging PBD cytotoxin and enhanced activity with PARP inhibition. BMC Cancer 2021;21(1):681. DOI: 10.1186/s12885-021-08403-5
60. Lemech C., Woodward N., Chan N. et al. A first-in-human, phase 1, dose-escalation study of ABBV-176, an antibodydrug conjugate targeting the prolactin receptor, in patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs 2020;38(6):1815–25. DOI: 10.1007/s10637-020-00960-z

Вклад авторов
И.А. Тюзиков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.А. Греков, А.В. Смирнов: сбор и обработка материала для анализа.
Authors' contributions
I.A. Tyuzikov: review of publications on the topic of the article, article writing;
E.A. Grekov, A.V Smirnov: data obtaining and analyzing.

ORCID автора / ORCID of author
И.А. Тюзиков / I.A. Tyuzikov: https://orcid.org/0000-0001-6316-9020

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.04.2023. **Принята к публикации:** 22.06.2023.
Article received: 10.04.2023. **Accepted for publication:** 22.06.2023.