

Кашина Ю.В. и др.

Актуальные аспекты физиологических особенностей пролактина (обзор)

Журнал медико-биологических исследований. 2025. Т. 13, № 4. С. 488–500.
Journal of Medical and Biological Research, 2025, vol. 13, no. 4, pp. 488–500.



Обзорная статья

УДК 577.21+577.171.5

DOI: 10.37482/2687-1491-Z260

Актуальные аспекты физиологических особенностей пролактина (обзор)

Юлия Викторовна Кашина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-5601>

Александр Николаевич Арделян* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7882-2595>

Ольга Юрьевна Манилова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2865-9037>

Влада Олеговна Коловская* ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2736-0469>

Ирина Леонидовна Чередник* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2988-954X>

Софья Константиновна Андреева* ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9674-2058>

Полина Викторовна Бранчукова* ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8924-8193>

*Кубанский государственный медицинский университет
(Краснодар, Россия)

Аннотация. Пролактин – полипептидный гормон, синтезируемый преимущественно в аденогипофизе. Синтез данного гормона осуществляется лактотрофами. Однако были обнаружены различные варианты пролактина, возникающие в результате таких процессов, как альтернативный сплайсинг первичного транскрипта, протеолитическое расщепление. Проанализированы 320 литературных источников из российских и зарубежных электронных баз данных за период с 2008 по 2024 год. После применения критерии исключения в данный обзор были включены 33 наиболее значимые работы. Известно более 300 различных биологических эффектов пролактина. У женщин данный гормон влияет на активность женского тела и выработку им прогестерона, синхронизацию овуляции и созревания фолликула, формирует «родительское поведение», настроение после родов. У мужчин – обеспечивает функциональную активность яичек, добавочных желез, регулирует половую функцию, сперматогенез, увеличивает уровень тестостерона. Стимулами для активной выработки пролактина у мужчин являются ночной сон, особенно глубокий фазовый сон, интенсивные тренировки, хронический стресс, потребление большого количества белка перед сном также может повысить концентрацию пролактина утром. У женщин уровень пролактина резко повышается во время лактации, однако перед овуляцией и после нее наблюдаются его колебания. Для обоих полов к повышению концентрации пролактина приводят острый и хронический стресс, недостаточная функция щитовидной железы, прием некоторых лекарств (например, антипсихотиков, антидепрессантов). Гиперпролактинемия у мужчин негативно влияет на либидо, сперматогенез, эрекцию и эякуляцию, вызы-

© Кашина Ю.В., Арделян А.Н., Манилова О.Ю., Коловская В.О., Чередник И.Л., Андреева С.К., Бранчукова П.В., 2025

Ответственный за переписку: Юлия Викторовна Кашина, адрес: 350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, д. 4; e-mail: yulia-kashina@yandex.ru

вает воспаление и опухоли предстательной железы. У женщин она является одной из причин дисменореи, предменструального синдрома, менструальной мигрени, способствует развитию рака молочной железы и метастазирования, бесплодия. Отмечено влияние пролактина на иммунную систему, метаболический гомеостаз, жировой и углеводный обмены, рост волос, состояние костей и кожи, психоэмоциональную сферу, адаптацию к стрессу, синтез и метаболизм нейромедиаторов, воспалительные, травматические и болевые реакции.

Ключевые слова: пролактин, пролактиновые рецепторы, нейропептиды, пролактинемия, пролактин-стимулирующий гормон, стресс

Для цитирования: Актуальные аспекты физиологических особенностей пролактина (обзор) / Ю. В. Кашина, А. Н. Арделян, О. Ю. Манилова, В. О. Коловская, И. Л. Чередник, С. К. Андреева, П. В. Бранчукова // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 4. – С. 488-500. – DOI 10.37482/2687-1491-Z260.

Review article

Current Aspects of the Physiological Characteristics of Prolactin (Review)

Yulia V. Kashina* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-5601>

Aleksandr N. Ardelyan* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7882-2595>

Olga Yu. Manilova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2865-9037>

Vlada O. Kolovskaya* ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2736-0469>

Irina L. Cherednik* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2988-954X>

Sofya K. Andreeva* ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9674-2058>

Polina V. Branchukova* ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8924-8193>

*Kuban State Medical University
(Krasnodar, Russia)

Abstract. Prolactin is a polypeptide hormone synthesized by lactotrophs primarily in the anterior pituitary gland. However, variants of this hormone have been identified resulting from processes such as alternative splicing of the primary transcript and proteolytic cleavage. A total of 320 literature sources from Russian and foreign electronic databases for the period from 2008 to 2024 were analysed. After applying the exclusion criteria, 31 most significant studies were selected. Prolactin is known to have more than 300 different biological effects. In women, prolactin affects the activity of the corpus luteum and its progesterone secretion, synchronizes ovulation and follicle maturation, and influences parental behaviour and mood after childbirth. In men, it is involved in the functional activity of the testicles and accessory glands, regulates the sexual function and spermatogenesis as well as increases the level of testosterone. Factors stimulating prolactin production in men include nighttime sleep, especially slow-wave sleep, intense exercise and chronic stress; consuming large amounts of protein before bed can increase prolactin concentrations in the morning. In women, prolactin levels rise sharply during lactation but fluctuate before and after ovulation. In both sexes, elevated prolactin concentrations are caused by acute and chronic stress, thyroid dysfunction and the use of certain medications (e.g., antipsychotics and antidepressants). Hyperprolactinaemia in men negatively affects the libido, spermatogenesis, erection and ejaculation as well as causes inflammation and prostate tumours. In women, it is one of the causes of dysmenorrhea, premenstrual syndrome and menstrual migraines, and contributes to the development of infertility, breast cancer and metastasis.

Corresponding author: Yulia Kashina, address: ul. M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: yulia-kashina@yandex.ru

Prolactin has been shown to affect the immune system, metabolic homeostasis, fat and carbohydrate metabolism, hair growth, bone and skin health, psycho-emotional sphere, stress adaptation, synthesis and metabolism of neurotransmitters as well as inflammatory, traumatic and pain responses.

Keywords: prolactin, prolactin receptors, neuropeptides, hyperprolactinaemia, prolactin-stimulating hormone, stress

For citation: Kashina Yu.V., Ardelyan A.N., Manilova O.Yu., Kolovskaya V.O., Cherednik I.L., Andreeva S.K., Branchukova P.V. Current Aspects of the Physiological Characteristics of Prolactin (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 4, pp. 488–500. DOI: 10.37482/2687-1491-Z260

Пролактин представляет собой полипептидный гормон, синтезируемый преимущественно в аденогипофизе, и относится к семейству гормонов, которые входят в группу I белковых гормонов спирального пучка. Гены, кодирующие их, возникли от общего предка в результате дупликации. Разделение линий пролактина и гормона роста произошло примерно 400 млн лет назад.

Исследования пролактина начались в 1920-х годах, когда было обнаружено, что экстракт гипофиза крупного рогатого скота обладает лактогенными свойствами, а также способствует увеличению размеров щитовидной железы и индуцированию секреции зобного молочка у голубей, стимуляции лактации у кроликов. Официальная идентификация пролактина произошла в 1928 году, когда он был описан как лактогенная субстанция, присутствующая в экстрактах гипофизов различных видов млекопитающих. Изначально внимание исследователей привлекло многообразие биологических эффектов пролактина, что обусловило предложение назвать его «версатилином» за универсальность воздействия. Лишь спустя несколько десятилетий ученым удалось выделить человеческую форму гормона.

Исследования последних 10 лет значительно расширили наши представления об эффектах ряда гормонов, вырабатывающихся в клетках гипофиза, в частности пролактина. На сегодняшний день известно более 300 различных биологических эффектов пролакти-

на как в женском, так и мужском организме. Влияние данного гормона на организм низших животных заключается в контроле метаморфоза и процессов роста, теплокровных – в стимуляции анаболических процессов. У птиц пролактин способствует синтезу зобного молочка, инстинкту насиживания. У тритонов он усиливает кожную проницаемость для молекул воды, у морских рыб – снижает осмотический стресс при нересте в пресных водоемах. Классические представления о влиянии пролактина связаны, в первую очередь, с репродуктивной функцией [1]. Но новейшие исследования указывают на плейотропность данного гормона.

Цель статьи – обобщение литературных данных о строении, синтезе, выделении, рецепции, физиологических функциях пролактина.

Проанализированы 320 литературных источников из электронных баз данных Pubmed, Pubmed Central, eLIBRARY.RU, а также платформ Google Scholar, SpringerLink и Elsevier за период с 2008 по 2024 год. Был выполнен поиск на русском и английском языках с использованием следующих ключевых слов и их комбинаций: «пролактин», «рецепторы к пролактину», «пролактинемия», «пролактинстимулирующий гормон», «пролактин и метаболизм». Тексты статей анализировались полностью с выявлением их значимости в контексте возможности комплексного раскрытия обсуждаемой темы. Исключались повторяющиеся публикации, литературные источники старше 20 лет. После

применения критериев исключения в данный обзор были включены 33 наиболее значимые работы, позволяющие всесторонне раскрыть отдельные аспекты физиологических особенностей пролактина.

Строение пролактина, его синтез, выделение, метаболизм и регуляция этих процессов

Молекула пролактина представляет собой одноцепочечный белок с тремя внутримолекулярными дисульфидными связями, образованными между 6 остатками цистеина (Cys4–Cys11, Cys58–Cys174 и Cys191–Cys199 у человека) [2, 3]. Его основная форма имеет молекулярную массу около 23 кДа. Базовые концентрации пролактина в плазме крови составляют примерно 13 нг/мл (0,6 нмоль/л) у женщин и 5 нг/мл (0,23 нмоль/л) у мужчин. Верхняя граница нормы может колебаться и достигать значений порядка 15 нг/мл (0,7–0,9 нмоль/л). У человека ген пролактина расположен на 6-й хромосоме и является единственным геном, кодирующим этот гормон. Данный ген имеет размер в 10 тыс. пар нуклеотидов и состоит из 5 экзонов и 4 инtronов. Экспрессия гена пролактина регулируется двумя независимыми промоторными областями. Проксимальная промоторная область контролирует экспрессию, специфичную для гипофиза, тогда как дистальная – вне гипофиза.

Пролактин производится лактотрофными клетками, составляющими около 20 % всех клеток передней доли гипофиза, под воздействием пролактинстимулирующего гормона. Процесс синтеза включает выделение препролактина, который затем преобразуется в активную форму под влиянием определенных ферментов. Однако у многих млекопитающих, включая человека, были обнаружены различные варианты пролактина. Они могут возникать в результате работы нескольких механизмов, таких как альтернативный сплайсинг первичного транскрипта, протеолитическое расщепление молекулы пролактина, а также другие посттрансляционные модификации аминокислотной цепи.

Альтернативный сплайсинг матричной РНК пролактина рассматривается как один из возможных механизмов образования вариантов этого гормона. Он приводит к возникновению изоформ пролактина с измененными структурой и функцией. При исследовании передней доли гипофиза были обнаружены данные, подтверждающие существование альтернативно сплайсированного варианта, состоящего из 137 аминокислот. Кроме того, возможен альтернативный сплайсинг с сохранением инtronов, что также приводит к образованию новых изоформ. Однако альтернативный сплайсинг не считается основным источником вариантов пролактина. Большая их часть, вероятно, возникает в результате других процессов, таких как протеолитическое расщепление или посттрансляционные модификации. Тем не менее альтернативный сплайсинг может играть определенную роль в функциональном разнообразии [4].

Протеолитическое расщепление генерирует фрагменты пролактина, которые обладают уникальными биологическими свойствами, а посттрансляционные модификации, такие как гликозилирование или фосфорилирование, могут влиять на стабильность, секрецию и активность гормона. Эти варианты пролактина играют важную роль в регуляции его биологической активности и участвуют в различных физиологических и патологических процессах.

Помимо протеолитического расщепления, варианты пролактина могут образовываться в результате других посттрансляционных модификаций зрелой молекулы в передней доле гипофиза или плазме крови. К таким модификациям относятся димеризация и полимеризация, фосфорилирование, гликозилирование, сульфатирование и деамидирование. Димеризация и полимеризация пролактина могут приводить к образованию его высокомолекулярных форм, которые, как правило, обладают сниженной биологической активностью. Роль макромолекулярных комплексов пролактина с иммуноглобулином G (макропролактинов) важна в клинической практике, особенно в диагностике и дифференциации различных форм гиперпролактинемии.

Фосфорилированные изоформы пролактина были выделены из гипофизов крупного рогатого скота и мышей. У крупного рогатого скота доля фосфорилированного пролактина может составлять до 80 % от общего количества гипофизарного пролактина. Хотя фосфорилированный пролактин секретируется *in vitro*, его присутствие в плазме крови *in vivo* остается недоказанным. Данный вариант обладает значительно меньшей биологической активностью по сравнению с нефосфорилированной формой. Однако он может играть роль аутоинового регулятора, подавляя высвобождение нефосфорилированного пролактина из клеток GH3 [5]. Фосфорилирование пролактина и соотношение фосфорилированных/нефосфорилированных изоформ могут изменяться в течение эстрального цикла, хотя физиологическое значение этого явления до конца не изучено. Новейшие данные указывают на то, что фосфорилированный пролактин может действовать как антагонист сигнальных путей и пролиферативной активности, инициируемой нефосфорилированным пролактином, например в клетках лимфомы Nb2. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли фосфорилированного пролактина в функционировании первичных клеток и тканей.

Гликозилированный пролактин обнаружен в гипофизе млекопитающих, амфибий и птиц. Степень гликозилирования варьирует от 1 до 60 % у разных видов, а также может изменяться в зависимости от репродуктивного статуса внутри одного вида. Гликозилирование происходит двумя путями: через азот (N-гликозилирование) или кислород (O-гликозилирование). Олигосахаридные цепи могут содержать комбинации сиаловой кислоты, фукозы, маннозы и галактозы, которые различаются как между видами, так и при разных физиологических и патологических состояниях. Гликозилирование снижает биологическую активность пролактина, а также влияет на его связывание с рецепторами и иммунологическую реактивность. Кроме того, оно изменяет скорость метаболического клиренса исследуемого гормона.

Эти посттрансляционные модификации пролактина подчеркивают сложность его регуляции и многообразие его функций в организме. Дальнейшие исследования позволят лучше понять их физиологическое и патологическое значение [6].

Пролактин может синтезироваться не только в гипофизе, но и других тканях организма. Среди расщепленных форм исследуемого гормона наиболее изученными являются варианты с молекулярными массами 14, 16 и 22 кДа. Четырнадцатикилодальтонный NH₂-концевой фрагмент представляет собой продукт посттрансляционной модификации гена пролактина, образуется в гипоталамусе и обладает схожей биологической активностью с 16-килодальтонным фрагментом. Они оба демонстрируют уникальные биологические свойства, которые будут подробно рассмотрены далее. Фрагмент с молекулярной массой 16 кДа был впервые обнаружен в экстрактах гипофиза крыс, позже идентифицирован у мышей, а также в гипофизе и плазме крови человека. Он образуется в результате ферментативной активности калликреина – эстроген-индуцированной трипсиноподобной сериновой протеазы, которая локализуется в цистернах Гольджи и секреторных гранулах лактотрофов. Калликреин расщепляет пролактин тиол-зависимым образом: тиол изменяет конформацию молекулы пролактина, делая ее доступной. Двадцатидвухкилодальтонный NH₂-концевой фрагмент образуется при обработке нативного пролактина карбоксипептидазой-β. Однако, несмотря на обнаружение этих фрагментов в гипофизе и сыворотке млекопитающих, их физиологическая роль требует дальнейшего изучения. Возможно, некоторые из этих фрагментов являются артефактами, возникающими в процессе подготовки образцов [7].

Обширный набор клеток, способных вырабатывать исследуемый гормон, а также факт существования рецепторов к нему почти во всех тканях свидетельствуют о том, что пролактин работает параллельно и как гормон, и как цитокин. Это указывает на его многофункциональную природу.

циональность. Кроме того, ряд исследований [8] показывает, что пролактин образуется адипоцитами, расположенными в жировых отложениях организма. Тот факт, что адипоциты способны вырабатывать указанный гормон, был случайно обнаружен при анализе в отдельно взятой культуре клеток молочной железы. Синтез пролактина в железистых клетках был значительно ниже по сравнению с адипоцитами (в 10–15 раз). Снижение его синтеза в жировых клетках в подкожной жировой клетчатке и на внутренних органах наблюдалось у пациентов с морбидным ожирением, по сравнению с людьми с нормальной массой тела. Анализ выработки данного гормона висцеральными клетками у мужчин и женщин с ожирением показал более высокий уровень у первых. Кроме того, способность жировых клеток к продукции пролактина присуща исключительно человеку; у лабораторных животных, таких как мыши и крысы, подобное явление не наблюдалось [9].

Выделяют две группы регуляторов секреции пролактина: подавляющие (дофамин, соматостатин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гастрин, гастрин-рилизинг-пептид, гистидил-пролин-дикетопиразин, гонадотропин-связывающий белок) и стимулирующие (тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), нейротензин, меланоцит-стимулирующий гормон, окситоцин, серотонин, гонадотропин-рилизинг-гормон, вазоактивный интестинальный пептид, опиоиды (энкефалин, бета-эндорфин, метэнкефалин), ацетилхолин, бомбезин, 27-аминокислотный пептид-гистидин-изолейцин, субстанция Р, ангиотензин II). ТРГ стимулирует деятельность тиреотрофов и способствует выработке тиреотропного гормона, но не влияет прямо на выделение пролактина. Тем не менее в определенных ситуациях ТРГ может вызывать секрецию пролактина лактотрофами без сопутствующего увеличения производства тиреотропного гормона тиреотрофами. Дофамин является важным регулятором секреции пролактина, выполняющим функцию ингибитора его выделения. Он синтезируется в нейронах

аркуатного ядра гипоталамуса и доставляется через портальную систему гипофиза к лактотрофным клеткам adenогипофиза, где связывается с D2-дофаминовыми рецепторами на их поверхности. Активация этих рецепторов приводит к ингибированию высвобождения пролактина из лактотрофных клеток. Дополнительно было установлено, что секреция исследуемого гормона также угнетается под воздействием другого нейромедиатора – ГАМК.

Стимулами для активной выработки пролактина у мужчин являются ночной сон, особенно глубокий фазовый сон, интенсивные тренировки, хронический стресс, потребление большого количества белка перед сном также может повысить концентрацию пролактина утром. У женщин резко возрастает уровень пролактина во время лактации, перед овуляцией и после нее наблюдаются колебания уровня данного гормона. Для обоих полов к повышению концентрации пролактина приводит острый и хронический стресс, недостаточная функция щитовидной железы, прием некоторых лекарств (например, антидепрессантов). Наиболее вероятно, что именно указанные факторы вызывают всплеск данного гормона, нежели снижение дофаминовой инхибиции. Несмотря на то, что некоторые соединения были идентифицированы как стимуляторы выделения пролактина у человека, их конкретная функция в качестве эндогенных активаторов нуждается в дальнейшем исследовании [10, 11].

Пролактиновые рецепторы

Рецептор пролактина (ПР) – это одиночный, связанный с мембранный белок, который принадлежит к 1-му классу суперсемейства рецепторов цитокинов, сопряженных с тирозинкиназой Janus 2 [12]. Каждый рецептор содержит внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домен. Ген, кодирующий человеческий ПР, расположен в 5-й хромосоме и содержит 11 экзонов. Транскрипционная регуляция данного гена осуществляется тремя различными тканеспецифичными промоторными областями: промотор I специфичен для гонад,

промотор II – для печени, а промотор III является «общим» и присутствует как в гонадных, так и в негонадных тканях [13]. Многочисленные изоформы ПР были описаны в различных тканях. Эти изоформы являются результатами транскрипции, начинающейся с альтернативных сайтов инициации различных промоторов ПР, а также альтернативного сплайсинга не-кодирующих и кодирующих экзонных транскриптов. Хотя изоформы различаются по длине и составу цитоплазматических доменов, их внеклеточные домены идентичны. У крыс описаны три основные изоформы: короткая (291 аминокислота), средняя (393 аминокислоты) и длинная (591 аминокислота) [14].

Активация ПР осуществляется на внеклеточном и внутриклеточном доменах. На этапе активации внеклеточного домена происходит димеризация, индуцированная лигандами. Внеклеточный домен может быть далее разделен на NH₂-терминальный D1 и мембранный-проксимальный D2 субдомены. Как D1, так и D2 демонстрируют аналогии с молекулой фибронектина III типа, которая управляет взаимодействиями «рецептор–лиганд» в большинстве рецепторов цитокинов. Активация ПР включает лиганд-индукцию последовательную его димеризацию. Каждая молекула пролактина содержит два сайта связывания. На первом этапе активации внеклеточного домена первый сайт связывания пролактина взаимодействует с молекулой ПР. Образование этого начального комплекса «гормон–рецептор» является предпосылкой для взаимодействия второго сайта связывания на той же молекуле пролактина со вторым ПР [15]. Мутация второго сайта связывания пролактина пагубна для активации данного рецептора, которая может быть инициирована только при образовании тримерного комплекса – 2 рецептора и 1 гормон.

Активация внутриклеточного домена приводит к активации Jak2 и фосфорилированию рецептора:

1. Трансмембранные и внутриклеточные домены. Роль трансмембранного домена длиной в 24 аминокислоты в активации рецепто-

ров пролактина неизвестна. Внутриклеточный домен играет ключевую роль в инициации механизмов передачи сигналов, связанных с ПР. Внутриклеточные домены различных изоформ ПР различаются по длине и составу и показывают малое сходство последовательностей с другими рецепторами цитокинов. Однако есть два относительно консервативных региона, называемые box 1 и box 2. Box 1 представляет собой проксимальный к мембране, богатый пролином участок, необходимый для консенсусного сворачивания молекулы, распознаваемой трансдуцирующими молекулами. Box 2 менее консервативен и отсутствует в короткой изоформе.

2. Активация Jak2. Хотя внутриклеточный домен рецептора пролактина лишен какой-либо внутренней ферментативной активности, лиганд-опосредованная активация приводит к фосфорилированию тирозина многочисленных клеточных белков, включая сам рецептор. Мембранный-проксимальная область внутриклеточного домена конститутивно (т. е. не индуцируется связыванием лиганда) связана с тирозинкиназой, называемой Jak2 [16]. Фосфорилирование Jak2 происходит в течение 1 мин после связывания пролактина. На основании экспериментальных данных выделяются два главных условия для активации Jak2: наличие участка box 1, богатого пролином, во внутриклеточном домене; гомодимерная стехиометрия димеров, индуцированных лигандом. Ассоциация Jak2 с рецепторами пролактина может выглядеть следующим образом: box1 внутриклеточного домена принимает типичную укладку SH3 (домен гомологии киназы SRC 3), но в последовательности Jak2 не обнаружено соответствующей области SH3, что подразумевает либо присутствие белка-адаптера, либо механизм, отличный от хорошо известного связывания SH3–SH3. Активация Jak2 происходит путем трансфосфорилирования при димеризации рецептора, что сближает две молекулы Jak2. Эксперименты с химерными рецепторами показывают, что простое сопоставление областей box 1 не гарантирует активацию Jak2.

3. Фосфорилирование ПР. Киназы Jak2 трансфосфорилируют друг друга и участвуют

в фосфорилировании остатков Туг самого ПР. Фосфотирозины являются потенциальными точками связывания/стыковки для молекул посредников, содержащих домены SH2. Хотя фосфорилирование Jak2 происходит во всех активных изоформах, фосфорилирование Туг самого рецептора не происходит при активации короткой формы, несмотря на наличие четырех остатков Туг в ее внутриклеточном домене. Некоторые клеточные функции, такие как пролиферация, опосредованная короткой формой пролактиновых рецепторов, могут осуществляться без фосфорилирования ПР. Длинная форма также содержит многочисленные остатки Туг, многие из которых фосфорилируются при активации ПР.

Сигнальные пути, связанные с ПР:

1. STAT-белки. Основным посредником в передаче сигналов рецепторов цитокинов является семейство белков-трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) [17]. В настоящее время оно состоит из 8 членов. Четыре из них, STAT1, STAT3 и особенно STAT5a и STAT5b, были идентифицированы как молекулы-трансдукторы пролактиновых рецепторов [18]. STAT содержит 5 консервативных особенностей доменов: домен связывания ДНК, SH3-подобный домен, SH2-подобный домен, NH₂- и COOH-концевой трансактивирующий домен. Согласно консенсусной модели активации STAT, фосфорилированный остаток Туг-активированного рецептора цитокинов взаимодействует с доменом SH2 STAT. Затем он, будучи состыкованным с рецептором, фосфорилируется рецептор-ассоциированной Jak-киназой. Фосфорилированный STAT диссоциирует от рецептора и гетеро- или гомодимеризуется через свои остатки фосфотирозина с доменом SH2 другой фосфорилированной молекулы STAT. Наконец, димер STAT транслоцируется в ядро и активирует участок связывания ДНК STAT в промоторе целевого гена. Консенсусный участок ДНК, распознаваемый гомо- или гетеродимерами STAT1, STAT3 и STAT5, называется GAS (последовательность, активированная γ-интерфероном). Он состоит из палиндром-

ной последовательности: TTCxxxGAA. Многочисленные промоторы содержат консенсусный мотив GAS, и было показано, что множественные цитокины активируют эти промоторы *in vitro* [19].

Из белков семейства STAT STAT5 (ранее известный как фактор молочной железы, MGF) признан наиболее важным трансдуктором длинных и промежуточных изоформ ПР. Он имеет две изоформы, STAT5a и STAT5b, кодируемые двумя разными генами, с 95%-й гомологией последовательностей и различиями только в COOH-концевом домене. Обе изоформы обладают Туг-694, который фосфорилируется Jak2. В дополнение к фосфорилированию Туг, активация STAT также включает фосфорилирование серина/ треонина. Основное различие между этими изоформами заключается в их сайтах фосфорилирования серина/ треонина. Протеинкиназа C (PKC)-α и казеинкиназа II были предложены как сериновые/ треониновые киназы, активирующие STAT5. Новые данные указывают на то, что STAT5 может выполнять ингибиторную роль в регуляции транскрипции генов [19].

2. Другие сигнальные пути:

а) путь киназы Ras/Raf/MAP (группа мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митоген-активируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов). Хотя Jak/STAT являются наиболее важными путями, инициируемыми активацией рецепторов пролактина, результаты ряда исследований [19] также подразумевают активацию каскада киназы митоген-активируемого белка (MAP). Остатки фосфотирозина ПР могут служить сайтами стыковки для адаптерных белков (Shc/Grb2/SOS), соединяющих рецептор с каскадом Ras/Raf/MAPK;

б) другие киназы: c-src и Fyn. Несколько недавних отчетов указывают на вызванную пролактином активацию членов семейства киназ Src, c-src и Fyn [20]. Недавно было описано быстрое фосфорилирование Туг, вызванное пролактином, субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1) и субъединицы фосфатидилинозитол

(PI) 3'-киназы. Как IRS-1, так и PI 3'-киназа, по-видимому, связаны с комплексом ПР. Было высказано предположение [20], что активация PI 3'-киназы, вызванная пролактином, опосредована Fyn.

3. Ингибиция сигнала пролактина-г: фосфатазы Туг и белки-ингибиторы. Поскольку активация рецепторов пролактина приводит к фосфорилированию Туг множества сигнальных молекул, ожидается, что инактивация сигнальных путей включает фосфатазы Туг. Экспериментальные данные [21] показывают, что SH2-содержащие Туг-фосфатазы SHP-1 и SHP-2 играют меньшую роль в подавлении сигнализации пролактина, чем в подавлении сигнализации гормона роста или других цитокинов. Недавно обнаруженная грань сигнализации рецепторов цитокинов – это идентификация семейств белков, содержащих SH2, ингибирующих пути Jak/STAT.

Действие пролактина на физиологические системы человека и животных

У женщин во время беременности пролактин вместе с такими гормонами, как эстроген, прогестерон и кортизол, действует на железистую ткань молочных желез, подготавливая ее к предстоящей лактации. В этот период лактация отсутствует из-за блокирующего влияния эстрогена и прогестерона. Снижение уровней данных гормонов после родов приводит к усилению влияния пролактина на ПР и активации лактогенеза, синтеза белков и липидов молока [22]. Пролактин влияет на активность желтого тела и выработку им прогестерона, синхронизацию овуляции и созревания фолликула, формирует «родительское поведение», настроение после родов. Он также контролирует количество, состав, водно-солевой обмен амниотической жидкости, синтез фосфолипидов в легочной ткани и липазы в печени плода, способствует внутриутробному созреванию нейроэндокринной системы и образованию миelinовой оболочки нервов. Пролактин увеличивает инсулинерезистентность в тканях матери, способствуя поступлению глюкозы в кровь плода; влияет на транспорт ионов K^+ и

Na^+ в эпителиальных клетках молочных желез и кишечника; активно воздействует на обмен Ca^{2+} , усиливая всасывание в кишечнике, используя его запасы для синтеза молока и укрепления скелета плода.

У мужчин пролактин совместно с тестостероном и лютеинизирующим гормоном обеспечивает функциональную активность яичек, добавочных желез, регулирует полową функцию, сперматогенез (усиливает подвижность сперматозоидов после эякуляции и взаимодействие с яйцеклеткой). Он способен увеличивать уровень тестостерона в крови.

Пролактин в высоких концентрациях через гипоталамус блокирует выделение гонадотропинов гипофизом, тем самым угнетая синтез половых гормонов. Кроме половых эффектов исследуемого гормона, выделяют его влияние на другие системы организма [23–28]. Отмечено его трофическое воздействие на Т- и В-лимфоциты, активность интерлейкинов, иммуноглобулинов, интерферонов. При отторжении трансплантата уже на ранних стадиях концентрация пролактина в крови резко возрастает. Известно, что аналоги дофамина блокируют выработку пролактина и снижают риски отторжения при трансплантации. Ряд работ демонстрирует влияние исследуемого гормона на метаболический гомеостаз, жировой и углеводный обмены [26], рост волос, состояние костей и кожи [27]. Он увеличивает уровень глюкозы и секрецию инсулина, повышает аппетит, оказывая влияние на синтез лептина, дифференцировку адипоцитов, что, в свою очередь, приводит к увеличению массы тела, у беременных усиливает лептинерезистентность [28].

Некоторые авторы выделяют гиперпролактинемию как фактор развития артериальной гипертензии в детском возрасте [24]. Гиперпролактинемия у мужчин негативно влияет на либидо, сперматогенез, эрекцию и эякуляцию, вызывает воспаление и опухоли предстательной железы. У женщин – является одной из причин дисменореи, предменструального синдрома, менструальной мигрени, усиливая клеточную пролиферацию и васкуляризацию в

тканях, способствует развитию рака молочной железы и метастазированию, подавляя овуляцию, ведет к бесплодию [23, 25].

Выявлено влияние пролактина на психоэмоциональную сферу, адаптацию и стресс, на синтез и метаболизм таких нейромедиаторов, как серотонин, ГАМК, опиоидные пептиды, ацетилхолин. Изучаемый гормон обладает эффектом анксиолитика, тормозит катаболические реакции, вызванные стрессом, что имеет большое значение в последнем триместре беременности и во время лактации, снижает восприимчивость к стрессорным воздействиям, тем самым блокирует негативное влияние глюкокортикоидов на плод. Пролактин регулирует суточные ритмы сна и бодрствования, наступление фазы быстрого сна. При повышении его уровня наблюдаются депрессивные расстройства, утомляемость, слабость, нарушения сна, ухудшение памяти и уменьшение либido, а при снижении – нарушение стрессоустойчивости, ухудшение психоэмоционального состояния, баланса серотонин-дофаминергического контура, иммунодефицитного статуса. Установлено, что пролактин является нейротрансмиттером, контролирующим вегетативные и эндокринные функции организма, обеспечивает устойчивость к эмоциональному стрессу за счет поддержания баланса ключевых стресс-гормонов [29–31]. Показано его положительное действие на органы-марке-

ры стресса, заключающееся в достоверном снижении гипертрофии надпочечников, инволюции тимуса, уменьшении количества язв в желудке при моделировании стресса у крыс [32].

Известно, что при стрессе активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы приводит к угнетению иммунитета. Однако одновременно с увеличением уровней глюкокортикотропного гормона и глюкокортикоидов возрастает секреция пролактина, который, в свою очередь, способен стимулировать гуморальный и клеточный иммунный ответ за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов, выделения цитокинов, усиления пролиферации иммунокомпетентных клеток, оказывая иммунопротективный эффект. Такой иммунологический ответ связан с наличием рецепторов к пролактину во всех тканях организма. Имеются научные данные о его участии в воспалительных, травматических и болевых реакциях [22, 33].

Таким образом, многочисленные исследования указывают на то, что пролактин не только регулирует половую сферу, но и воздействует на различные функциональные системы организма человека. Учитывая плеiotропность пролактина, которая проявляется как в положительных, так и негативных влияниях на различные системы и органы, нерешенными остаются вопросы о возможности использования данного гормона в терапевтических целях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Phillipps H.R., Yip S.H., Grattan D.R. Patterns of Prolactin Secretion // Mol. Cell. Endocrinol. 2020. Vol. 502. Art. № 110679. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110679>
2. Zaidi M., Yuen T., Kim S.-M. Pituitary Crosstalk with Bone, Adipose Tissue and Brain // Nat. Rev. Endocrinol. 2023. Vol. 19, № 12. P. 708–721. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00894-5>
3. Baumbach W.R., Bingham B., Zysk J.R. Molecular Biology of Growth // Molecular Endocrinology: Genetic Analysis of Hormones and Their Receptors / ed. by G. Rumsby, S.F. Farrow. London: BIOS Scientific Publishers, 1997. P. 157–177.
4. Chasselloup F., Bernard V., Chanson P. Prolactin: Structure, Receptors, and Functions // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2024. Vol. 25, № 6. P. 953–966. <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09915-8>

5. Perimenis P., Bouckenoghe T., Delplanque J., Moitrot E., Eury E., Lobbens S., Gosset P., Devisme L., Duvillie B., Abderrahmani A., Storme L., Fontaine P., Froguel P., Vambergue A. Placental Antiangiogenic Prolactin Fragments Are Increased in Human and Rat Maternal Diabetes // Biochem. Biophys. Acta. 2014. Vol. 1842, № 9. P. 1783–1793. <https://doi.org/10.1016/j.bbadi.2014.06.026>
6. Rana M., Jain S., Choubey P. Prolactin and Its Significance in the Placenta // Hormones (Athens). 2022. Vol. 21, № 2. P. 209–219. <https://doi.org/10.1007/s42000-022-00373-y>
7. Rana M., Basu-Modak S. Immunohistochemical Analysis of Heme Oxygenases, Prolactin and VEGF in the Mouse Placenta // Int. J. Sci. Res. 2016. Vol. 5, № 11. P. 712–716.
8. Коншин Д.А., Мокашеева Ек.Н., Мокашеева Е.Н. Избранные вопросы патологии гипоталамо-гипофизарной системы // Eur. J. Natur. History. 2022. № 3. С. 32–37.
9. Brandebourg T., Hugo E., Ben-Jonathan A. Adipocyte Prolactin: Regulation of Release and Putative Functions // Diabetes Obes. Metab. 2007. Vol. 9, № 4. P. 464–476. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00671.x>
10. Петров Ю.А., Палиева Н.В., Аллахяров Д.З. Синдром гиперпролактинемии у женщин: патогенез развития репродуктивных нарушений и особенности течения беременности // Соврем. проблемы науки и образования. 2021. № 6. <https://doi.org/10.17513/spno.31212>
11. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Андрологические аспекты нарушений секреции пролактина // Андрология и генит. хирургия. 2023. Т. 24, № 3. С. 33–41. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-3-33-41>
12. Clapp C., Thebault S., Macotela Y., Moreno-Carranza B., Triebel J., Martínez de la Escalera G. Regulation of Blood Vessels by Prolactin and Vasoinhibins // Recent Advances in Prolactin Research / ed. by M. Diakonova. Cham: Springer, 2015. P. 83–95. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12114-7_4
13. Hu Z., Zhuang L., Dufau M.L. Multiple and Tissue Specific Promoter Control of Gonadal and Non-Gonadal Prolactin Receptor Gene Expression // J. Biol. Chem. 2016. Vol. 271, № 17. P. 10242–10246. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.17.10242>
14. Ali S., Pellegrini I., Kelly P.A. A Prolactin-Dependent Immune Cell Line (Nb2) Expresses a Mutant Form of Prolactin Receptor // J. Biol. Chem. 1991. Vol. 266, № 30. P. 20110–20117.
15. Zhang C., Nygaard M., Haxholm G.W., Boutillon F., Bernadet M., Hoos S., England P., Broutin I., Kragelund B.B., Goffin V. A Residue Quartet in the Extracellular Domain of the Prolactin Receptor Selectively Controls Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling // J. Biol. Chem. 2015. Vol. 290, № 19. P. 11890–11904. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.639096>
16. Bouilly J., Sonigo C., Auffret J., Gibori G., Binart N. Prolactin Signaling Mechanisms in Ovary // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. Vol. 356, № 1–2. P. 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.004>
17. Reich N.C. STATs Get Their Move On // JAKSTAT. 2013. Vol. 2, № 4. Art. № e27080. <https://doi.org/10.4161/jkst.27080>
18. Yang X., Friedl A. A Positive Feedback Loop Between Prolactin and STAT5 Promotes Angiogenesis // Adv. Exp. Med. Biol. 2015. Vol. 846. P. 265–280. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12114-7_12
19. Halim C.E., Deng S., Ong M.S., Yap C.T. Involvement of STAT5 in Oncogenesis // Biomedicines. 2020. Vol. 8, № 9. Art. № 316. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090316>
20. Watkin H., Richert M.M., Lewis A., Terrell K., McManaman J.P., Anderson S.M. Lactation Failure in Src Knockout Mice Is Due to Impaired Secretory Activation // BMC Dev. Biol. 2008. Vol. 8. Art. № 6. <https://doi.org/10.1186/1471-213x-8-6>
21. Fresno Vara J.A., Carretero M.V., Gerónimo H., Ballmer-Hosser K., Martín-Pérez J. Stimulation of c-Src by Prolactin is Independent of Jak2 // J. Biochem. 2000. Vol. 345. P. 17–24. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3450017>
22. Cabrera-Reyes E.A., Limón-Morales O., Rivero-Segura N.A., Camacho-Arroyo I., Cerdón M. Prolactin Function and Putative Expression in the Brain // Endocrine. 2017. Vol. 57, № 2. P. 199–213. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1346-x>
23. Адамян Л.В., Ярмолинская М.И., Суслова Е.В. Синдром гиперпролактинемии: от теории к практике // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 2. С. 27–33. <https://doi.org/10.17116/repro20202602127>
24. Калаадзе Н.Н., Ревенко Н.А. Сердечно-сосудистые эффекты пролактина у детей с артериальной гипертензией // Тавр. мед.-биол. вестн. 2015. Т. 18, № 1. С. 61–64.
25. Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin – a Pleiotropic Factor in Health and Disease // Nat. Rev. Endocrinol. 2019. Vol. 15, № 6. P. 356–365. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0194-6>
26. Pirchio R., Graziadio C., Colao A., Pivonello R., Auriemma R.S. Metabolic Effects of Prolactin // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022. Vol. 13. Art. № 1015520. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015520>
27. Macotela Y., Ruiz-Herrera X., Vázquez-Carrillo D.I., Ramírez-Hernandez G., Martínez de la Escalera G., Clapp C. The Beneficial Metabolic Actions of Prolactin // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022. Vol. 13. Art. № 1001703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1001703>
28. Lopez-Vicchi F., De Winne C., Brie B., Sorianello E., Ladyman S.R., Becu-Villalobos D. Metabolic Functions of Prolactin: Physiological and Pathological Aspects // J. Neuroendocrinol. 2020. Vol. 32, № 11. Art. № e12888. <https://doi.org/10.1111/jne.12888>

29. Paragliola R.M., Binart N., Salvatori R. Prolactin // The Pituitary / ed. by S. Melmed. London: Academic Press, 2022. P. 131–172. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99899-4.00025-1>
30. Fiala L., Lenz J., Sajdlova R. Effect of Increased Prolactin and Psychosocial Stress on Erectile Function // Andrologia. 2021. Vol. 53, № 4. Art. № e14009. <https://doi.org/10.1111/and.14009>
31. 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. Vol. 69, № 4. P. 279–288. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2021.03.004>
32. Юматов Е.А., Кашина Ю.В., Чередник И.Л. Психофизиология эмоций, эмоционального стресса и адаптации студентов медицинских университетов: моногр. М.: Спутник+, 2024. 265 с.
33. Лясникова М.Б., Белякова Н.А., Цветкова И.Г., Родионов А.А., Ларева А.В. Риски развития выраженного алиментарно-конституционального ожирения и метаболических нарушений: интервенционное сравнительное исследование // Кубан. науч. мед. вестн. 2023. Т. 30, № 1. С. 49–57. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-49-57>

References

1. Phillipps H.R., Yip S.H., Grattan D.R. Patterns of Prolactin Secretion. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2020, vol. 502. Art. no. 110679. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110679>
2. Zaidi M., Yuen T., Kim S.-M. Pituitary Crosstalk with Bone, Adipose Tissue and Brain. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2023, vol. 19, no. 12, pp. 708–721. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00894-5>
3. Baumbach W.R., Bingham B., Zysk J.R. Molecular Biology of Growth. Rumsby G., Farrow S.F. (eds.). *Molecular Endocrinology: Genetic Analysis of Hormones and Their Receptors*. London, 1997, pp. 157–177.
4. Chasseloup F., Bernard V., Chanson P. Prolactin: Structure, Receptors, and Functions. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2024, vol. 25, no. 6, pp. 953–966. <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09915-8>
5. Perimenis P., Bouckenoghe T., Delplanque J., Moitrot E., Eury E., Lobbens S., Gosset P., Devisme L., Duvillie B., Abderrahmani A., Storme L., Fontaine P., Froguel P., Vambergue A. Placental Antiangiogenic Prolactin Fragments Are Increased in Human and Rat Maternal Diabetes. *Biochem. Biophys. Acta*, 2014, vol. 1842, no. 9, pp. 1783–1793. <https://doi.org/10.1016/j.bbadi.2014.06.026>
6. Rana M., Jain S., Choubey P. Prolactin and Its Significance in the Placenta. *Hormones (Athens)*, 2022, vol. 21, no. 2, pp. 209–219. <https://doi.org/10.1007/s42000-022-00373-y>
7. Rana M., Basu-Modak S. Immunohistochemical Analysis of Heme Oxygenases, Prolactin and VEGF in the Mouse Placenta. *Int. J. Sci. Res.*, 2016, vol. 5, no. 11, pp. 712–716.
8. Konyashin D.A., Mokasheva Ek.N., Mokasheva È.N. Izbrannye voprosy patologii gipotalamo-gipofizarnoi sistemy [Selected Issues of the Pathology of the Hypothalamo-Pituitary System]. *Eur. J. Nat. Hist.*, 2022, no. 3, pp. 32–37.
9. Brandebourg T., Hugo E., Ben-Jonathan A. Adipocyte Prolactin: Regulation of Release and Putative Functions. *Diabetes Obes. Metab.*, 2007, vol. 9, no. 4, pp. 464–476. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00671.x>
10. Petrov Yu.A., Palieva N.V., Allakhayarov D.Z. Sindrom giperprolaktinemii u zhenschchin: patogenet razvitiya reprodiktivnykh narusheniy i osobennosti techeniya beremennosti [Hyperprolactinemia Syndrome in Women: Pathogenesis of the Development of Reproductive Disorders and Features of the Course of Pregnancy]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2021, no. 6. <https://doi.org/10.17513/spno.31212>
11. Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Andrological Aspects of Prolactin Secretion Disorders. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, 2023, vol. 24, no. 3, pp. 33–41 (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-3-33-41>
12. Clapp C., Thebault S., Macotela Y., Moreno-Carranza B., Triebel J., Martínez de la Escalera G. Regulation of Blood Vessels by Prolactin and Vasoinhibins. Diakonova M. (ed.). *Recent Advances in Prolactin Research*. Cham, 2015, pp. 83–95. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12114-7_4
13. Hu Z., Zhuang L., Dufau M.L. Multiple and Tissue Specific Promoter Control of Gonadal and Non-Gonadal Prolactin Receptor Gene Expression. *J. Biol. Chem.*, 2016, vol. 271, no. 17, pp. 10242–10246. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.17.10242>
14. Ali S., Pellegrini I., Kelly P.A. A Prolactin-Dependent Immune Cell Line (Nb2) Expresses a Mutant Form of Prolactin Receptor. *J. Biol. Chem.*, 1991, vol. 266, no. 30, pp. 20110–20117.
15. Zhang C., Nygaard M., Haxholm G.W., Boutillon F., Bernadet M., Hoos S., England P., Broutin I., Kragelund B.B., Goffin V. A Residue Quartet in the Extracellular Domain of the Prolactin Receptor Selectively Controls Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling. *J. Biol. Chem.*, 2015, vol. 290, no. 19, pp. 11890–11904. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.639096>
16. Bouilly J., Sonigo C., Auffret J., Gibori G., Binart N. Prolactin Signaling Mechanisms in Ovary. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2012, vol. 356, no. 1–2, pp. 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.004>

17. Reich N.C. STATs Get Their Move On. *JAKSTAT*, 2013, vol. 2, no. 4. Art. no. e27080. <https://doi.org/10.4161/jkst.27080>
18. Yang X., Friedl A. A Positive Feedback Loop Between Prolactin and STAT5 Promotes Angiogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2015, vol. 846, pp. 265–280. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12114-7_12
19. Halim C.E., Deng S., Ong M.S., Yap C.T. Involvement of STAT5 in Oncogenesis. *Biomedicines*, 2020, vol. 8, no. 9. Art. no. 316. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090316>
20. Watkin H., Richert M.M., Lewis A., Terrell K., McManaman J.P., Anderson S.M. Lactation Failure in Src Knockout Mice Is Due to Impaired Secretory Activation. *BMC Dev. Biol.*, 2008, vol. 8. Art. no. 6. <https://doi.org/10.1186/1471-213x-8-6>
21. Fresno Vara J.A., Carretero M.V., Gerónimo H., Ballmer-Hofer K., Martín-Pérez J. Stimulation of c-Src by Prolactin Is Independent of Jak2. *Biochem. J.*, 2000, vol. 345, no. 1, pp. 17–24. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3450017>
22. Cabrera-Reyes E.A., Limón-Morales O., Rivero-Segura N.A., Camacho-Arroyo I., Cerbón M. Prolactin Function and Putative Expression in the Brain. *Endocrine*, 2017, vol. 57, no. 2, pp. 199–213. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1346-x>
23. Adamyan L.V., Yarmolinskaya M.I., Suslova E.V. Hyperprolactinemia Syndrome: From Theory to Practice. *Problemy reproduktsii*, 2020, vol. 26, no. 2, pp. 27–33 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202602127>
24. Kaladze N.N., Revenko N.A. Serdechno-sosudistye effekty prolaktina u detey s arterial'noy gipertenziey [Cardiovascular Effect of Prolactin in Children with Arterial Hypertension]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*, 2015, vol. 18, no. 1, pp. 61–64.
25. Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin – a Pleiotropic Factor in Health and Disease. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2019, vol. 15, no. 6, pp. 356–365. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0194-6>
26. Pirchio R., Graziadio C., Colao A., Pivonello R., Auriemma R.S. Metabolic Effects of Prolactin. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022, vol. 13. Art. no. 1015520. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015520>
27. Macotela Y., Ruiz-Herrera X., Vázquez-Carrillo D.I., Ramírez-Hernandez G., Martínez de la Escalera G., Clapp C. The Beneficial Metabolic Actions of Prolactin. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022, vol. 13. Art. no. 1001703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1001703>
28. Lopez-Vicchi F., De Winne C., Brie B., Sorianello E., Ladyman S.R., Becu-Villalobos D. Metabolic Functions of Prolactin: Physiological and Pathological Aspects. *J. Neuroendocrinol.*, 2020, vol. 32, no. 11. Art. no. e12888. <https://doi.org/10.1111/jne.12888>
29. Paragliola R.M., Binart N., Salvatori R. Prolactin. Melmed S. (ed.). *The Pituitary*. London, 2022, pp. 131–172. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99899-4.00025-1>
30. Fiala L., Lenz J., Sajdlova R. Effect of Increased Prolactin and Psychosocial Stress on Erectile Function. *Andrologia*, 2021, vol. 53, no. 4. Art. no. e14009. <https://doi.org/10.1111/and.14009>
31. 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, vol. 69, no. 4, pp. 279–288. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2021.03.004>
32. Yumatov E.A., Kashina Yu.V., Cherednik I.L. *Psikhofiziologiya emotsiy, emocional'nogo stressa i adaptatsii studentov meditsinskikh universitetov* [Psychophysiology of Emotions, Emotional Stress and Adaptation of Medical University Students]. Moscow, 2024. 265 p.
33. Lyasnikova M.B., Belyakova N.A., Tsvetkova I.G., Rodionov A.A., Lareva A.V. Risk of Developing Severe Alimentary-Constitutional Obesity and Metabolic Disorders: Interventional Comparative Study. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*, 2023, vol. 30, no. 1, pp. 49–57 (in Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-49-57>

*Поступила в редакцию 17.03.2025 / Одобрена после рецензирования 16.06.2025 / Принята к публикации 19.06.2025.
Submitted 17 March 2025 / Approved after reviewing 16 June 2025 / Accepted for publication 19 June 2025.*