

Влияние пролактина на иммунитет при стрессе

Е.В. Попова¹, А.А. Тиньков¹, А.А. Никоноров¹, Ю.В. Попова², А.В. Караулов³

¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

² Оренбургский государственный университет, Оренбург, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им И.М.Сеченова, Москва, Россия

Influence of prolactin into immunity in stress

E.V. Popova¹, A.A. Tinkov¹, A.A. Nikonorov¹, Y.V. Popova², A.V. Karaulov³

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg city, Russia

² Orenburg State University, Orenburg city, Russia

³ First Moscow State University named I.M.Sechenov

Аннотация

Пролактин секретируется главным образом лактотрофными клетками аденогипофиза под контролем дофамина, а также экстрагипофизарными тканями, такими как молочные железы, плацента, матка, простата, головной мозг, в которых он оказывает как аутокринный, так и паракринный эффекты. Пролактин имеет несколько изоформ с различным молекулярным весом, локализацией и биологической функцией. Не являясь облигатным лимфопоэтическим гормоном, пролактин может оказывать иммуностимулирующий эффект. Точная частота экспрессии рецептора к пролактину на гемопоэтических клетках костного мозга и тимуса не известна. Рецептор к пролактину также может экспрессироваться на клетках, обеспечивающих естественный иммунитет, включая NK-клетки и макрофаги. В стрессорных состояниях с повышенным уровнем глюкокортикоидных гормонов, пролактин может снижать иммуносупрессивный эффект глюкокортикоидов, обеспечивая при этом механизм, приводящий к гомеостатической нормализации клеточных функций.

Ключевые слова

Пролактин, рецепторы к пролактину, иммунная система, глюкокортикоидные гормоны, стресс.

Несмотря на то, что пролактину приписывается до 300 функций, до сих пор остается открытым вопрос о его биологической роли. Пролактин – гормон пептидной природы, основным местом синтеза которого являются лактотрофные клетки, расположенные в заднелатеральной части

Summary

Prolactin is mainly secreted from the lactotroph cells in the anterior pituitary, whose production is controlled by dopamine. Prolactin can be also produced in extrapituitary tissues, such as the mammary glands, placenta, uterus, prostate, brain where it may act as an autocrine or paracrine factor. Prolactin has some isoforms with different molecular weight, locations and biological functions. While is not an obligate lymphopoietic hormone, prolactin can has effects on the immune system. Nevertheless, hematopoietic cells in murine bone marrow and thymus express the prolactin receptors, but the precise frequency is unknown. The prolactin receptors can be also expressed on cells that mediate natural immunity, including NK cells and macrophages. In conditions in which glucocorticoid levels are elevated, prolactin may reduce the immunosuppressive effects of glucocorticoids, thus providing a mechanism that leads to a homeostatic normalization of cellular functions.

Keywords

Prolactin, prolactin receptors, immune system, glucocorticoid hormone, stress

передней доли гипофиза и составляющие от 10 до 25% всего клеточного состава аденогипофиза. В период беременности их количество увеличивается в 3 раза. На сегодняшний день описаны 2 группы лактотрофов: дофамин-чувствительные (D2-рецепторы) и чувствительные к тиреотро-

пин релизинг-гормону (ТРГ) [1]. Кроме того, в гипофизе существуют и промежуточные клетки-лактосоматотрофы, обладающие биполярными свойствами, которые могут дифференцироваться в клетки, секретирующие либо соматотропный гормон, либо пролактин [2]. Дифференцировка лактосоматотрофов в клетки, продуцирующие пролактин происходит под действием эстрогенов, после родов и в период прикладывания ребенка к груди [3]. Пролактин и соматотропный гормон имеют схожую аминокислотную последовательность, биологические характеристики, относятся к одному семейству пептидных гормонов и могут экспрессироваться в гипофизе и в экстрагипофизарных тканях [4]. Ген пролактина экспрессируется у человека на 6 хромосоме [5].

Синтез пролактина экстрагипофизарными тканями регулируется на уровне транскрипции [6]. Так, экспрессия гена пролактина была найдена в различных областях головного мозга, децидуальной оболочке, миометрии, тимусе, селезенке, фибробластах кожи, эпителиальных клетках молочных желез, слезной и потовой железах, костном мозге, лимфоидной ткани [5]. Предполагается, что экстрагипофизарный пролактин выполняет функцию ростового фактора, нейро- и иммуномодулятора, оказывая аутокринный и паракринный эффект.

Существует несколько изоформ пролактина, различающихся по месту синтеза, молекулярной массе (Мм), биологической активности. Так, на долю активного мономерного пептида с Мм 23,5 кДа, состоящего из 199 аминокислотных остатков и синтезирующегося в аденогипофизе, приходится 80-90% всего циркулирующего в кровотоке пролактина. Период полураспада этого пролактина равен 20-30 мин [1].

В результате протеолиза пролактина с Мм 23,5 кДа образуются малые формы пролактина [7] с Мм 15 кДа, 16,8 кДа и 17,2 кДа. Эти пептиды ингибируют пролиферацию [8] и миграцию эндотелиальных клеток [9], редуцируют вазодилатацию [10] и сосудистую проницаемость [11], подавляют индуцированный апоптозом ангиогенез [12, 13, 14].

Существуют изоформы пролактина с большими Мм: big- пролактин с Мм около 40-60 кДа и big-big- пролактин с Мм около 100 кДа. Big- пролактин может быть представлен димерной или тримерной формами, на долю которых приходится от 10 до 30% циркулирующего в кровотоке пролактина [15]. На долю big-big- пролактина приходится от 0 до 10% всего пролактина. По данным Fahie-WilsonM [16] big- пролактин мо-

жет конвертироваться в биологически активную мономерную. Место синтеза big- пролактина окончательно не определено. Предполагается, что big- пролактин играет ключевую роль в аутокринной регуляции секреции активированными моноцитами про- и противовоспалительных цитокинов [4], чем объясняется его гиперпродукция при аутоиммунных заболеваниях. Выделение макропролактина из экстрактов пролактином не исключает его опухолевое происхождение [17]. В связи с высокой Мм, затруднен клиренс этой формы пролактина на уровне почечных клубочков, что приводит к его кумуляции в организме. Ввиду высокой стабильности и низкого клиренса Richa V. et al. [18] относят макропролактинемии к хроническим заболеваниям. По данным Khandwala [19] около 20-45% случаев гиперпролактинемии обусловлено высоким содержанием именно макропролактина.

Кроме того, существуют и менее изученные изоформы пролактина. Так, иммунокомпетентные клетки тимуса, селезенки и периферические лимфоциты способны секретировать пролактин, похожий на гипофизарный, а также его изоформу с Мм 22кДа. Регуляция секреции этого пролактина осуществляется не через D2-рецепторы дофамина, а через D4 и D5 [20].

Секреция пролактина аденогипофизом ингибируется пролактин ингибирующим фактором гипоталамуса [21]. Роль этого фактора, возможно, принадлежит дофамину, который синтезируется главным образом в аркуатном ядре гипоталамуса. Ацетилхолин, повышая активность тубероинфундибулярной допаминергической системы в ЦНС также приводит к снижению секреции пролактина. Напротив, серотонин и норадреналин, способны вызвать увеличение уровня циркулирующего пролактина [20]. Вазоактивный ингибиторный пептид, эстрогены и ТРГ, также приводят к увеличению выработки пролактина [22]. Причем, роль ТРГ в стимуляции высвобождения пролактина остается достаточно спорной [21, 23].

Рецептор к пролактину (ПрлR) отличается от рецептора к цитокинам только структурой внутриклеточного домена [4]. Существует несколько разновидностей ПрлR, причем их экспрессия может регулироваться различными стимулами, например, провоспалительными цитокинами [6].

Связываясь со своим рецептором, пролактин запускает каскад реакций, приводящих к физиологическим эффектам через паракринный, аутокринный и эндокринные пути, что подтверждено в моделях *in vitro* и *in vivo* [24]. И

именно расшифровка этого механизма является на сегодняшний день наиболее актуальной.

По схеме, предложенной Bernichtein S. et al [25], пролактин, связываясь со специфическими рецепторами на мембране клетки-мишени, запускает внутриклеточный каскад, направленный от ПрлR на STAT5 (Signal transducer and activator of transcription 5- активатор транскрипции гена пролактина) и другие, пока не идентифицированные активаторы. STAT5 активирует ген синтеза пролактина. В результате локально синтезируется пролактин, оказывающий паракринный или аутокринный эффекты. Локальная продукция пролактина может происходить в тканях с молекулярными основами для аутокринной/ паракринной регуляции: молочные железы, плацента, простата, матка, нейроны головного мозга, иммунная система и другие. В этих тканях пролактин оказывает gain-of- function эффект, проявляющийся гиперсекрецией.

Многочисленные литературные данные доказывают, что пролактин оказывает влияние на иммунную систему [26, 27, 28, 29]. Однако, в этих работах, развитие и функции иммунной системы у дефицитных по рецептору к пролактину (ПрлR-/-) и дефицитных по гену пролактина (Прл-/-) мышей были нормальными, следовательно, пролактин не являлся облигатным (обязательным) лимфопоэтическим гормоном.

Хотя в экспериментальных работах на ПрлR -/- и Прл-/- линиях мышей указывалось, что пролактин не играет облигатной роли в иммунной системе, он оказывает определенное влияние на различные типы гемопоэтических клеток. Так, еще в середине 1990х годов была обнаружена экспрессии ПрлR на гемопоэтических клетках костного мозга и тимуса [30]. Что касается влияния пролактина на В-лимфоциты, то вопрос остается спорным. Одни авторы отмечают, что для развития В-лимфоцитов нет необходимости в пролактине [31, 32]. Хотя [33, 34, 35] обнаруживали активацию В-клеток при гиперпролактинемии, дифференцировку В-клеток, приводящую к снижению толерантности к аутореактивным В-лимфоцитам [36]. Во время иммунного ответа пролактин стимулирует продукцию цитокинов, таких как интерферон-гамма. ИЛ12, ИЛ10, активирует Т-клеточную пролиферацию, NK-клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, CD34-гемопоэтические клетки [37, 38, 39]. Причем названные эффекты достигались как гипофизарным, так и экстрагипофизарным пролактином. Вместе с тем, экспрессия пролактина на Т-лимфоцитах регулируется цитокинами -

ИЛ2 и ИЛ4, которые снижают уровень мРНК пролактина на этих клетках [40, 41].

При органонеспецифичных аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориатический артрит, также как и при органоспецифических аутоиммунных заболеваниях - сахарный диабет I типа, болезнь Аддисона, аутоиммунный тиреоидит у пациентов обнаруживалась гиперпролактинемия [42].

В целом, действие пролактина на иммунную систему зависит от его концентрации. Он может ингибировать пролиферацию лимфоцитов при высоких концентрациях и активировать пролиферацию при низких концентрациях [4, 43].

Во всех работах, в которых было подтверждено влияние пролактина на иммунный ответ, животные находились под стрессорным воздействием. Например, в большинстве работ на грызунах имело место либо введение химических агентов (бромкриптина или азидотимидина) [44, 45, 46], либо хирургические манипуляции [47]. Это предположение согласуется с положением о стресс-индуцированном высвобождении пролактина из различных тканей. Однако, не ясно, является ли стресс-индуцированное действие пролактина на иммунную систему специфическим [48]. Тем не менее, предварительно предполагалось, что стресс-индуцированная секреция пролактина может иметь позитивные последствия для поддержания иммунной системы [49, 50, 51], особенно, в противоположность к отрицательному эффекту глюкокортикоидов.

Если эффект пролактина на иммунную систему проявляется преимущественно во время стрессорного воздействия на организм, Dorshkind K, Horseman ND [52] предположили, что мышинные особи будут лучше справляться с системным стрессом при повышенном уровне пролактина. Аналогичный защитный эффект назначения пролактина обнаруживался в экспериментальной модели после геморрагического шока [53].

В подтверждение этому следующее положение доказывает, что в целом пролактин может оказывать минимальный эффект на иммунную систему у животных, не подверженных стрессорному воздействию. Так, введение пролактина не оказывало влияния на развитие В-лимфоцитов у здоровых dw/dw мышей. Несмотря на то, что после назначения пролактина наблюдалось уменьшение клеточности тимуса [52, 54], эффекта на частоту экспрессии

CD4+ и CD8+ субпопуляций тимоцитов у dw/dw мышей отмечено не было [55].

Есть только минимальные доказательства влияния экзогенного пролактина на функцию иммунных клеток у здорового животного. Так, в экспериментальных моделях у dw/dw мыши, получавших пролактин не было выявлено увеличения цитопа лимфоузлов и антиген-специфического пролиферативного ответа на антиген узкого моллюска [54].

Протективная роль пролактина во время стресса связана с глюкокортикоидами (ГК). Известно, то ГК играют ключевую роль во время стресса, и негативная сторона их эффекта связана с индуцированием апоптоза лимфоидных клеток [56]. Поэтому положительные регуляторные сигналы, противостоящие этому эффекту, могут играть существенную роль. Вполне очевидно, что путь, запускаемый пролактином, также может включать и другие медиаторы, оказывающие совместно с пролактином стресс-модулирующий эффект [57].

Stoelín E. et al. [58] предлагают следующую модель взаимодействия пролактина и ГК: после связывания ГК со своим рецептором (ГКР), гормоно-рецепторный комплекс (ГКГРК) распознается гормоно-чувствительным элементом ДНК. Далее активируется STAT-5, сигнальная молекула, необходимая для передачи гормонального сигнала от пролактина, ассоциированная с ГКГРК. Связывание активированного STAT-5 с ГКР снижает передачу через ГРК примерно на 75%. Одновременно с этим, увеличивается проведение гормонального сигнала от пролактина через STAT-5-чувствительный элемент. Согласно данной схеме, пролактин действует как положительный иммуномодулятор. В условиях гиперкортизолемии, пролактин может снижать иммуносупрессивный эффект ГК. Таким образом, осуществляется гомеостатическая нормализация клеточной функции [52]. В противоположность этому, если уровень ГК не повышен, пролактин не оказывает иммунопротективного и иммуностимулирующего эффекта по этому механизму [57].

Усиление сигнала от пролактина посредством ГК зависит от взаимодействия ГК со STAT-5, но не ГК с ДНК [58]. Точный механизм подавления сигнала от ГК не расшифрован. Известно, что и STAT-белок, и ядерный ГКР взаимодействуют с общими коактиваторами (common binding proteins), а белок p300, конкурентный с этими активаторами не является отрицательным регулятором для ГКР [58].

Одним из эффектов ГК, который ингибируется пролактином, является апоптоз лимфоцитов в культуре клеток, хотя в данном случае метаболический путь, возможно, включает индукцию p16-1 и семейства bcl-2 [59, 60, 61]. Неизвестно, является ли антиапоптотическое воздействие пролактина на лимфоциты зависимым от взаимодействия между STAT-5 и ГКР. Более того, могут иметь место и дополнительные механизмы, согласно которым, активированный ПрлR модулирует стрессорные ответы в иммунной системе, включая прямую индукцию антиапоптотических лимфопролиферативных генов [59]. Тем не менее, взаимодействие пролактин-активированного STAT-5 с ГКР обеспечивает специфический механизм, который в данном контексте может обеспечить стресс-модулирующее действие пролактина.

Распределение ПролR и ГКР поддерживает идею, что пролактин, взаимодействуя со специфическими тканями, оптимизируют адаптацию к стрессу. Печень и скелетные мышцы являются ключевыми тканями, обеспечивающими метаболический эффект ГК. Скелетные мышцы имеют самый низкий уровень экспрессии ПролR. А подавляющее количество ПролR, экспрессированных в печени, не способны обеспечить взаимодействие STAT-5 с ГКР [62]. Таким образом, в этих тканях не может происходить ингибирование пролактином сигналов от ГК через активацию STAT-5. Однако, иммунная ткань, равно как и другие типы тканей, экспрессирует и ПролR, и ГКР [30], тем самым, защищая клетки от хронического действия ГК, путем взаимодействия ГКР со STAT-5.

Главным стимулом секреции пролактина является период беременности и лактации. Это состояния физиологического хронического стресса, требующего мобилизации широкого круга метаболических адаптационных механизмов. В течение этого времени уровни и ГК, и пролактина увеличиваются, обеспечивая адаптацию к стрессорному воздействию. ГК обеспечивают мобилизацию глюкозы, инсулинорезистентность и т.д. Супрессия эффектов ГК через пролактин-активированный STAT-5 во время беременности и лактации в иммунных клетках и других тканях обеспечивает потенциально важный путь минимизации негативного влияния повышенного уровня ГК [52].

Таким образом, на основании анализа литературы можно заключить, что метаболический эффект пролактина не ограничивается влиянием на репродукцию. Пролактин

может спонтанно секретироваться внегипофизарными тканями: молочными железами, плацентой, маткой, простатой, нейронами головного мозга, иммунной системой, в которых может осуществляться его эндокринный, аутокринный и паракринный эффекты. Широкий спектр действия пролактина зависит от его концентрации (гиперпролактинемия / нормопролактинемия / гипопролактинемия), и от физиологического состояния организма. Во

время стрессорного воздействия, пролактин оказывает иммуномодулирующий эффект, нивелируя негативные последствия повышенного уровня ГК, прежде всего - индукцию апоптоза лимфоцитов по различным механизмам. Достаточно перспективным является изучение иммуномодулирующего эффекта пролактина, его антиапоптотическое действие, а также расшифровка ауто- и паракринного механизмов его действия.

Литература

1. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин. *Русский медицинский журнал*. 2007;1:1-7.
2. Bachelot N. Binart Reproductive role of prolactin. *Reproduction*. 2007; 133: 361-9.
3. Freeman ME, Kanyicka B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000; 80 (4): 1523- 31.
4. Suarez AP, Lopes-Rincon G, Neri P, Estrada-Chaves C. Prolactin in inflammatory response. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015; January: 243-64.
5. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev*. 1996; 17 (6): 639-69.
6. Featherstone K, White MR, Davis JR. The prolactin gene: a paradigm of tissue- specific gene regulation with complex temporal transcription dynamics. *J. Neuroendocrinol*. 2012; 24 (7): 977- 90.
7. Piwnica D, Touraine P, Struman I, et all. Cathepsin D processes human prolactin into multiple 16 K-like N- terminal fragments: study of their antiangiogenic properties and physiological relevance. *Mol Endocrinol*. 2004; 18 (10): 2522- 42.
8. Tabruyn SP., Nguyen NQ, Cornet AM, et all. The antiangiogenic factor, 16-kDa human prolactin, induces endothelial cell cycle arrest by acting at both the G0-G1 and the G2-M phases. *Mol Endocrinol*. 2005; 19 (7): 1932-42.
9. Lee SH, Kunz J, Lin SH, Yu-Lee LY. 16-kDa prolactin inhibits endothelial cell migration by down- regulating the Ras- Tiam 1- Rac 1- Pak 1 signaling pathway. *Cancer Res*. 2007; 67 (22): 11045-53.
10. Gonzales C, Corbacho AM, Eiserich JP, et all. 16 K- prolactin inhibits activation of endothelial nitric oxide synthase, intracellular calcium mobilization, and endothelium- dependent vasorelaxation. *Endocrinol*. 2004; 145 (12): 5714-22.
11. Garcia C, Aranda J, Arnold E, et all Vasoinhibins prevent retinal vasopermeability associated with diabetic retinopathy in rats via protein phosphatase 2. A- dependent eNOS activation. *J Clin Invest* 2008; 118 (6): 2291-2300.
12. Duenas Z, Rivera LC, Quiros- Mercado H, et all. Prolactin in eyes of patients with retinopathy of prematurity: implications for vascular regression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45 (7): 2049-55.
13. Martini JF, Piot C, Humeau LM, et all. The antiangiogenic factor 16 K PRL induces programmed cell death in endothelial cells by caspase activation. *Mol Endocrinol*. 2000; 14 (10): 1536-49.
14. Tabruyn SP, Sorlet CM, Rentier-Delrue F, et all. The antiangiogenic factor 16 K human prolactin induces caspase- dependent apoptosis by a mechanism that requires activation of nuclear factor-kappa B. *Mol Endocrinol*. 2003; 17 (9): 1815-23.
15. Дзеранова Л.К., Табеева К.И. Успехи, проблемы и перспективы изучения пролактина. *Российский химический журнал*. 2005; XLIX(1): 84-93.
16. Fahie-Wilson M. Macroprolactin a common cause of interference in immunoassays for serum prolactin. *Clinical Laboratory News: Macroprolactin*.2007; 33 (5): 10-2.
17. Mounier C., Trouillas J, Claustrat B., Duthel R., Estour B. Macroprolactinemia associated with prolactin adenoma. *Human Reproduction*.2003; 18(4): 853-57.
18. Richa V., Rahul G., Sarika A. Macroprolactin: A frequent cause of misdiagnosed hyperprolactinemia in clinical practice. *J. Reprod. Infertil*. 2010; 11 (3): 161- 7.
19. Khandwala, Hasnain M. Macroprolactinemia in a patient with infertility and hyperprolactinemia. *Southern Medical Journal*.2008; 99 (11): 1282-84.
20. Татарчук Т.Ф., Гуньков С.В., Ефименко О.А. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии. *Репродуктивная эндокринология*.2012; 1(3): 26-44.
21. Parul Goel, Kahkasha, Shveta Narang, et all. Evaluation of serum prolactin level in patients of subclinical and overt hypothyroidism. *Clin diagn res*. 2015; 9 (1): 15- 7.
22. Surks MI, Ortiz E., Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management . *JAMA*. 2004; 14(291): 228- 38.
23. Seri O., Chik CL, Ur E., Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *MAJ*. 2003; 169 (16): 575- 81.
24. Teilum K, Hoch JC, Goffin V, et all Solution structure of human prolactin. *J Mol Biol* 2005; 351 (4): 810-23.
25. Bernichtein S., Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol*. 2010; 206: 1- 11.
26. Kooijman R., Hooghe-Peters EL, Hooghe R. Prolactin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I in the immune system. *Adv Immunol*.1996; 63: 377- 454.
27. Yu-Lee LY Molecular actions of prolactin in the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997; 215: 35-52.
28. Matera L. Action of pituitary and lymphocyte prolactin. *Neuroimmunomodulation*.1997; 4: 171- 180.
29. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice . *Endocr Rev*. 1998; 19: 225- 268.
30. Touraine P, Leite de Moraes MC, Dardenne M., Kelly PA Expression of short and long forms of prolactin receptor in murine lymphoid tissues. *Mol Cell Endocrinol*.1994; 104: 183-190.

31. Horseman ND, Zhao W, Montecino-Rodriguez E., et al. Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. *EMBO J*. 1997; 16: 6926-35.
32. Bouchard B, Ormandy CJ, Di Santo JP, Kelly PA Immune system development and function in prolactin receptor deficient mice. *J Immunol*. 1999; 163: 576-82.
33. Chaves-Rueda K, Legoretta-Haquet MV, Cervera-Castillo H Prolactin effect on CD69 and CD 154 expression by CD4+ cells from systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (6): 769-77.
34. Morales P, Carretero MV, Geronimo H, et al. Influence of prolactin on the differentiation of mouse B- lymphoid precursors. *Cell Growth Differ*. 1999; 10 (8): 583-90.
35. Takizawa K, Kitani S, Takeuchi F, et al. Enhanced expression of CD69 and CD25 antigen on human peripheral blood mononuclear cells by prolactin. *Endocr J*. 2005; 52 (5): 635-41.
36. Matalka KZ Prolactin enhances production of interferon-gamma, interleukin-12, and interleukin-10, but not of tumor necrosis factor-alpha, in a stimulus-specific manner. *Cytokine*. 2003; 21 (4): 187-94.
37. Goffin V, Kelly PA Growth-promoting actions of prolactin, the hormone of lactation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15 (6): 787-88.
38. Goffin V, Binart N, Tourane P, Kelly PA Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 47-67
39. Matera L, Mori M, Galetto A Effect on prolactin on the antigen presenting function of monocyte- derived dendritic cells. *Lupus*. 2001; 10 (10): 728-34.
40. De Bellis A, Bizzarro A, Pinovello R. et al Prolactin and autoimmunity. *Pituitary*. 2005; 8 (1): 25-30.
41. Gerlo S, Verdood P, Hooghe-Peters EL, Kooijman R Modulation of prolactin expression in human T lymphocytes by cytokines. *J Neuroimmunol*. 2005; 162 (1-2): 190-93.
42. Jara LJ, Medina G, Saavedra M, et al. Prolactin and autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2011; 40 (1): 50-9.
43. Monasterio N, Vergara E, Morales T Hormonal influences on neuroimmune responses in the CNS of females. *Front Integ Neurosci* 2013; 7: 110.
44. Hiestand PC, Mekler P, Nordmann R. et al. Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83: 2599-2603.
45. Bernton EW, Meltzer MS, Holaday JW Suppression of macrophage activation and lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science*. 1988; 239: 401-4.
46. Woody MA, Welniak LA, Richards S et al. Use of neuroendocrine hormones to promote reconstitution after bone marrow transplantation. *Neuroimmunomodulation*. 1999; 6: 69-80.
47. Nagy E., Berczi I. Pituitary dependence of bone marrow function. *Br J Haematol*. 1989; 71: 457-62.
48. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19: 225-68
49. Gala RR The physiology and mechanisms of the stress-induced changes in prolactin secretion in the rat. *Life Sci*. 1990; 46: 1407-20.
50. Clevenger CV, Freier DO, Kline JB Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system. *J Endocrinol*. 1998; 157: 187-97.
51. Kant GJ, Bauman RA, Anderson SM, Mougey EH Effects of controllable vs. uncontrollable chronic stress on stress-responsive plasma hormones. *Physiol Behav*. 1992; 51: 1285-8.
52. Dorshkind K, Horseman ND The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocrine Reviews*. 2000; 21 (3).- P. 292-312.
53. Zellweger R., Wichmann MW, Ayala A., De Maso CM, Chaudry IH Prolactin: a novel and safe immunomodulating hormone for the treatment of immunodepression following severe hemorrhage. *J Surg Res*. 1996; 63: 53-8.
54. Murphy WJ, Durum SK, Longo DL Differential effects of growth hormone and prolactin on murine T cell development and function. *J Exp Med*. 1993; 178: 231-6.
55. Montecino-Rodriguez E., Clark RG, Powell-Braxton L., Dorshkind K. Primary B-cell development is impaired in mice with defects of the pituitary- thyroid axis. *J Immunol*. 1997; 159: 2712-19.
56. Evans-Storms RB, Cidlowski JA Regulation of apoptosis by steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995; 53: 1-6.
57. Stoecklin E., Wissler M., Gouilleux F., Groner B. Functional interactions between Stat5 and the glucocorticoid receptor. *Nature*. 1996; 383: 726-28.
58. Stoecklin E., Wissler M., Moriggi R., Groner B. Specific DNA binding of Stat5, but not of glucocorticoid receptor, is required for their functional cooperation in the regulation of gene transcription. *Mol Cell Biol*. 1997; 17: 6708-16.
59. Fletcher-Chiappini SE, Comptom MM, Lavoie HA, et al Glucocorticoid-prolactin interactions in Nb2 lymphoma cells: antiproliferative vs. anticytolytic effects. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1993; 202: 345-52.
60. Krumenacker J., Buckley D., Leff M., et al Prolactin-regulated apoptosis of Nb2 lymphoma cells: pim-1, bcl-2, and bax expression. *Endocrine*. 1998; 9: 163-70.
61. Leff MA, Buckley DJ, Krumenacker JS, et al Rapid modulation of the apoptosis regulatory genes, bcl-2 and bax by prolactin in rat Nb2 lymphoma cells. *Endocrinology*. 1996; 137: 5456-62.
62. Nagano M., Kelly PA Tissue distribution and regulation of rat prolactin receptor gene expression. Quantitative analysis by polymerase chain reaction. *J Biol Chem*. 1994; 269: 13337-45.

Сведения об авторах:

Попова Елизавета Васильевна - к.м.н., доцент кафедры биологической химии, Оренбургский государственный медицинский университет

Тиньков Алексей Алексеевич - к.м.н., ассистент кафедры биологической химии, Оренбургский государственный медицинский университет

Никонов Александр Александрович - профессор, д.м.н., зав. кафедрой биологической химии,

Оренбургский государственный медицинский университет

Попова Юлия Валерьевна - студентка 4 курса. Оренбургский государственный университет. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

Караулов Александр Викторович - чл.-корр РАН, профессор, д.м.н., зав кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Первый Московский государственный медицинский университет

Адрес для переписки: Попова Елизавета Васильевна. 460056 г.Оренбург, ул. Тихая, 6, кв. 38. Дом. телефон 8(3532)992594. Моб. телефон +79878407361. e-mail: prtvug@inbox.ru

Поступила 22.01.2016 г.