

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-84-89



УДК 618.145–007.415–07

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

14.03.02 – патологическая анатомия

© Коллектив авторов, 2020

## Обзор представлений о роли пролактина и пролактиновых рецепторов в репродуктивной системе женщин с наружным генитальным эндометриозом

М. Р. Оразов<sup>1\*</sup>, Л. М. Михалева<sup>2</sup>, Е. А. Самарина<sup>1</sup>, П. А. Семенов<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

Многочисленные исследования на животных моделях наделяют пролактин (ПРЛ) множественными функциями, как физиологическими (размножение, лактация, рост, метаболизм, транспорт и поведение электролитов), так и патологическими (иммунитет и канцерогенез). ПРЛ является гормоном ацидофильных клеток передней доли гипофиза. За последнее десятилетие появилось много открытий в отношении функций пролактина и его рецептора (PRL-R). Пролактин оказывает свое действие, связываясь с мембраносвязанными рецепторными изоформами, известными как рецепторы длинной и короткой форм. PRL-R экспрессируется в различных тканях, таких как молочная железа, предстательная железа, яичники, клетки иммунной системы, адипоциты, печень и др. Одна из самых известных функций ПРЛ – стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток молочной железы, необходимых для лактации. Модели на животных предоставили информацию о биологии пролактиновых белков и дают убедительные данные, что каждая изоформа ПРЛ имеет независимые биологические функции. Важно помнить, что чрезмерная секреция этого гормона связана с такими симптомами как гипогонадизм и бесплодие. На сегодняшний день до 40% всех случаев женского бесплодия обусловлено гиперпродукцией ПРЛ. Одной из причин бесплодия является сочетание гиперпролактинемии и наружного генитального эндометриоза, которое в настоящее время недостаточно изучено. Актуальными остаются определение роли ПРЛ и дофамина в патогенезе бесплодия у женщин с наружным генитальным эндометриозом и возможность применения агонистов дофамина в лечении данного заболевания. Данный обзор посвящен роли ПРЛ и PRL-R в патогенезе бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

**Ключевые слова:** пролактиновые рецепторы, наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, пролактин, гиперпролактинемия, ановуляция.

### An Overview on the Role of Prolactin and its Receptors in the Reproductive System of Women with External Genital Endometriosis

© M. R. Orazov<sup>1\*</sup>, L. M. Mikhaleva<sup>2</sup>, E. A. Samarina<sup>1</sup>, P. A. Semenov<sup>1</sup>, 2020<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia<sup>2</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Numerous studies on animal models endow prolactin with multiple functions, both physiological (reproduction, lactation, growth, metabolism, transport and electrolyte behaviour) and pathological (immunity and carcinogenesis). Prolactin is an acidophilic cells hormone of the anterior pituitary gland. For the past decade, there have been many discoveries regarding the functions of prolactin and its receptor (PRL-R). Prolactin has its effect by binding to membrane-bound receptor isoforms, known as long-form and short-form receptors. The PRL-R receptor is expressed in various tissues, such as the mammary gland, prostate gland, ovaries, immune system cells, adipocytes, liver, etc. One of the most well-known functions of prolactin is to stimulate the proliferation and differentiation of breast cells necessary for lactation. Animal models have provided information on the biology of prolactin proteins and give convincing evidence that each prolactin isoform has independent biological functions. It is important to remember that excessive secretion of this hormone is associated with such symptoms as hypogonadism and infertility. Today, up to 40% of all female infertility cases are caused by hyperproduction of prolactin. One of the infertility causes is a combination of hyperprolactinemia and external genital endometriosis, which is currently not well studied. It remains relevant to determine the role of prolactin and dopamine in the pathogenesis of infertility in women with external genital endometriosis and the possibility of using dopamine agonists in the treatment of this disease. This review focuses on the role of prolactin and its receptors in the pathogenesis of infertility associated with endometriosis.

**Key words:** prolactin receptors, endometriosis, infertility, prolactin, hyperprolactinemia, anovulation.

**\*Автор для переписки:**

Оразов Мекан Рахимбердыевич  
Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

**\*Corresponding author:**

Mekan Orazov  
Peoples' Friendship University of Russia, ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198, Russian Federation  
E-mail: omekan@mail.ru

Пролактин (ПРЛ) является гормоном ацидофильных клеток передней доли гипофиза, которая синтезирует и секретирует его лактотропными клетками, а затем выделяет в кровеносное русло, обеспечивая транзит в различные ткани-мишени [41]. Белок связывается с его мембранным рецептором (PRL-R) и действует в качестве модулятора эндокринных гормонов [42]. ПРЛ синтезируется в виде прогормона, содержащего сигнальный пептид. Зрелый белок содержит 197–199 аминокислотных остатков, образующих одну полипептидную цепь с тремя дисульфидными связями, молекулярная масса приблизительно составляет 23 кДа [33]. Общеизвестным фактом является то, что основная функция пролактина связана со стимуляцией лактогенеза и галактопоза, однако многочисленные исследования установили широкий спектр его функций в различных областях мозга [33]. В работе V. Bernard et al. (2015) сообщается, что действие ПРЛ опосредовано его трансмембранным рецептором PRL-R [5]. Пролактин связывается со своим рецептором на поверхности клетки и инициирует внутриклеточный сигнальный каскад [6].

*Функции пролактина и его рецептора*

Наибольшее влияние данный гормон оказывает на репродуктивные процессы. Непосредственное его участие выявлено в развитии фолликулов и поддержании функции желтого тела. Продукция прогестерона активируется желтым телом и необходима для децидуализации ткани эндометрия [22]. Экспрессия PRL-R увеличивается при децидуализации [3, 22], а непосредственно сам ПРЛ стимулирует секрецию прогестерона и экспрессию рецептора прогестерона в эпителии матки, обеспечивая благоприятные условия для имплантации [28]. Путем прямого воздействия на нейроны, продуцирующие гонадолиберин, ПРЛ снижает частоту и амплитуду импульсов секреции лютеинизирующего гормона [31, 45, 50]. Также, выполнять функцию поддержания желтого тела может и аутокринный ПРЛ, продуцируемый клетками матки [22].

Воздействие ПРЛ на каждый тип клеток яичника и то, какая изоформа рецептора важна для этих функций – вопрос, который до сих пор остается открытым [48]. Пролактин-индуцированные эффекты были отмечены в разнообразных процессах, таких как баланс электролитов, поведение, иммунный и стрес-

совый ответ, рост и дифференцировка клеток, антиапоптотическое действие, онкогенез молочной железы [9, 39], а также стимуляция лактации и рост молочных желез [14, 26]. Действие гормона происходит посредством активации экспрессии генов молочного белка [34] и генов, которые являются необходимыми для пролиферации клеток молочной железы [18, 51]. Важная роль ПРЛ в развитии и функционировании репродуктивной системы была доказана не только для женского организма, но и для мужского. В статье E.A. Cabrera-Reyes et al. (2017) авторы предоставляют данные о том, что в предстательной железе ПРЛ выполняет регулируемую функцию в ее развитии, росте и дифференцировке [13].

При таком разнообразии функций, которыми обладает ПРЛ, неудивительно, что его рецептор (PRL-R) экспрессируется в различных тканях и органах [29, 36, 47], таких, как молочная, предстательная железы, яичники, клетки иммунной системы [54], адипоциты, печень и др. ПРЛ, факторы роста и стероиды дополняют действие друг друга в отношении стимуляции роста и развития этих тканей и органов [7, 25]

*Рецептор пролактина*

Основной изоформой PRL-R, обнаруженной у людей, является длинный белок, состоящий из 598 аминокислот [24]. Человеческий PRL-R может связывать по меньшей мере три лиганда (ПРЛ, плацентарный лактоген и гормон роста), что может затруднить определение специфических эффектов ПРЛ in vivo [11]. Димеры человеческого PRL-R экспрессируются на поверхности клетки, связанной через трансмембранные домены (2006, 2010) [12, 46].

PRL-R передает сигналы преимущественно через сигнальный путь JAK2-STAT5 [11, 35]. Ген, кодирующий человеческий PRL-R, уникален и расположен на хромосоме 5; он содержит не менее 10 экзонов [2], принадлежит к рецепторам суперсемейства рецепторов цитокингемопоетина для гормона роста, колониестимулирующего фактора гранулоцитов, колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов, эритропоэтина, фактора ингибирования лейкемии, онкостатина М, фактора интерлейкина 2, цилиарного нейротрофина 7 [4], на основе консервативных последовательностей в их внеклеточных доменах [52]. Рецепторы для ПРЛ локализируются в разных тканях [40,43], например, экстрагипофизарная продукция ПРЛ была обнаружена в лимфоцитах, плаценте и молочной железе [32].

Благодаря экспериментам на животных моделях была изучена биология пролактиновых белков, и получены убедительные данные о том, что каждая изоформа пролактина

имеет независимые биологические функции [49]. У крыс были идентифицированы три изоформы рецептора ПРЛ – короткая, длинная и промежуточная/средняя [1]. Во многих типах клеток длинная и короткая изоформы рецептора экспрессируются в различных концентрациях [48]. Как сообщают E.A. Cabrerá-Reyes et al. (2017) [13], самые высокие уровни и экспрессия короткой и длинной форм PRL-R, обнаруженной в мозге млекопитающих крыс были зарегистрированы в сосудистом сплетении. Нейроны, экспрессирующие короткую форму мРНК PRL-R, выявлены в супрахиазматическом ядре [30], которое координирует циркадные события. Данная структура также задействована в регуляции секреции ПРЛ [8]. Именно поэтому было высказано предположение о том, что супрахиазматическое ядро необходимо для индукции циркадного сигнала, приводящего к преовуляторному пику ПРЛ. Чем же различаются короткие и длинные формы? Согласно исследованиям M. D. Shirota et. al (1990) [49], оказалось, что различие состоит в длине их цитоплазматического домена, являющегося результатом альтернативного сплайсинга одного первичного транскрипта [15]. Длинная форма рассматривается в качестве основного рецептора с активной и положительной сигнализацией, в то время как подобные сведения о короткой форме остаются недостаточно изученными. Y. Sangeeta Devi et. al (2014) в своей статье представили убедительные данные, указывающие на то, что короткая форма может взаимодействовать с сигнальными молекулами, активировать специфические сигнальные пути, ингибировать или действовать на передачу сигналов длинной формы [48]. Также в своем исследовании они сообщают, что именно короткая форма является единственным доминантным негативным рецептором; эти же исследования демонстрируют, что как длинная, так и короткая формы могут действовать в качестве доминантно-отрицательного сигнала по отношению друг к другу и предотвращать избыточную передачу информации одной изоформы [48]. С другой стороны, их согласованные совместные действия необходимы для выживания желтого тела [48]. Остается выяснить, каким образом эти изоформы взаимодействуют друг с другом и опосредуют дифференциальную или кооперативную сигнализацию.

Третий рецептор ПРЛ, являющийся промежуточным по размеру, вероятно [17], является результатом частичной делеции в гене рецептора PRL в цитоплазме в области формы длинного рецептора [19]. У людей была клонирована только одна кДНК рецептора ПРЛ, обладающая значительной гомологией с длинной рецепторной формой крысы [10]. C.V. Clevenger et. al. (1995) [16] сообщили об экспрессии промежуточной формы рецептора

ПРЛ в ткани молочной железы человека, возникающей в результате процессинга РНК. Интересен факт, что только длинные и промежуточные рецепторы способны преобразовывать гормональное сообщение в экспрессию генов молочного белка (казеиноген, лактоальбумин и лактоглобулин), тогда как сообщается, что митогенный сигнал одинаково передается как длинным, так и коротким ПРЛ-рецепторным формам [20].

#### *Связь пролактина и его рецепторов с наружным генитальным эндометриозом и ассоциированным с ним бесплодием*

Однозначно, генитальный эндометриоз влияет на репродуктивную функцию женщин. Еще 20 лет назад, G. Gregoriou et al. (1999) [27] выявили, что гиперпролактинемия при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) может быть рассмотрена как одна из главных причин бесплодия. Как связан ПРЛ, бесплодие и НГЭ? Уровень ПРЛ в крови больных НГЭ повышен и коррелирует со степенью распространенности заболевания. Из-за повышенного уровня ПРЛ происходит ановуляция; предотвращается пульсирующая способность лютеинизирующего гормона (ЛГ) и, посредством блокировки рецепторов эстрогена, нарушается функция гипоталамуса. Гиперпролактинемия снижает чувствительность гипоталамуса к эстрогенам, способствует усилению опиоидного торможения секреции гонадолиберина гипоталамусом и нарушению положительной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе [53].

Процессы, происходящие в яичниках, могут быть обусловлены снижением сродства рецепторов ЛГ в желтом теле и связанным с этим снижением выработки и секреции прогестерона, что приводит не только к ановуляции, но также к подавлению созревания фолликула и к состоянию, часто называемому «короткой лютеиновой фазой». Обнаружено, что все они существуют у бесплодных женщин с эндометриозом различной степени [21].

В литературе представлен ряд научных работ, в которых исследуются уровни ПРЛ у бесплодных пациенток с эндометриозом или при его отсутствии в анамнезе. Несколько групп авторов выявили значительное повышение уровня ПРЛ у описанной когорты пациенток, также в некоторых исследованиях гиперпролактинемия указывалась как возможная причина бесплодия [23, 38]. Напротив, по мнению других исследователей статистически значимого повышения концентрации ПРЛ сыворотки крови между различными группами обнаружено не было [55]. Существует ряд исследовательских работ, в которых не подтверждена связь повышенного уровня ПРЛ и эндометриоза, а, следовательно, это отрицает тот факт, что

гиперпролактинемия может являться причиной бесплодия [37, 44]. Из всех вышеприведенных данных можно сделать вывод, что связь гиперпролактинемии с бесплодием у больных НГЭ крайне противоречива, и роль ПРЛ в развитии НГЭ и обусловленного им бесплодия изучена недостаточно.

### Заключение

Таким образом, пролактин обладает широким спектром физиологических функций и имеет решающее значение для репродуктивной системы женщины. Он оказывает свое действие, связываясь с мембраносвязанными рецепторными изоформами, известными как рецепторы длинной и короткой форм. Обе изоформы рецепторов высоко экспрессируются как в яичнике, так и в матке. Хотя сигнализация через длинную форму считается преобладающей, остается неясным, является ли активация только этой изоформы достаточной для поддержания репродуктивных функций или требуются оба типа рецепторов. Анализируя множество научных публикаций, можно сделать вывод, что как длинные, так и короткие изоформы рецепторов играют важную роль в функционировании яичников и обеспечении нормальной фертильности у женщин в целом, однако окончательный механизм взаимодействия изоформ пролактинных рецепторов все еще остается малоизученным. На сегодняшний день проводятся исследования, изучающие роль пролактина и дофамина в патогенезе бесплодия у женщин с наружным генитальным эндометриозом и возможность применения агонистов дофамина в лечении данного заболевания. Несомненно, пролактин-снижающие препараты являются актуальными в лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы / References

1. Ali S, Pellegrini I, Kelly PA. A prolactin-dependent immune cell line (Nb2) expresses a mutant form of prolactin receptor. *J Biol Chem.* 1991 Oct 25;266(30):20110-7.
2. Arden KC, Boutin JM, Djiane J, Kelly PA, Cavenee WK. The receptors for prolactin and growth hormone are localized in the same region of human chromosome 5. *Cytogenet Cell Genet.* 1990;53(2-3):161-5.
3. Bachelot A, Beauvafaron J, Serval N, Kedzia C, Monget P, Kelly PA, Gibori G, Binart N. Prolactin independent rescue of mouse corpus luteum life span: identification of prolactin and luteinizing hormone target genes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Sep;297(3):E676-84. doi: 10.1152/ajpendo.91020.2008.
4. Bazan JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990 Sep;87(18):6934-8. doi: 10.1073/pnas.87.18.6934
5. Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015 Mar 17;11(5):265-75. doi: 10.1038/nrendo.2015.36
6. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin — a pleiotropic factor in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology.* 2019 Mar 21;15(6):356-65. doi: 10.1038/s41574-019-0194-6
7. Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol.* 2010 Jul;206(1):1-11. doi: 10.1677/JOE-10-0069
8. Bethea CL, Neill JD. Lesions of the Suprachiasmatic Nuclei Abolish the Cervically Stimulated Prolactin Surges in the Rat\*. *Endocrinology.* 1980 Jul;107(1):1-5. doi: 10.1210/endo-107-1-1
9. Bouilly J, Sonigo C, Auffret J, Gibori G, Binart N. Prolactin signaling mechanisms in ovary. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2012 Jun;356(1-2):80-7. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.004
10. Boutin JM, Ederly M, Shirota M, Jolicoeur C, Lesueur L, Ali S, Gould D, Djiane J, Kelly PA. Identification of a cDNA encoding a long form of prolactin receptor in human hepatoma and breast cancer cells. *Mol Endocrinol.* 1989 Sep;3(9):1455-61. doi: 10.1210/mend-3-9-1455
11. Brooks CL. Molecular Mechanisms of Prolactin and Its Receptor. *Endocrine Reviews.* 2012 Aug;33(4):504-25. doi: 10.1210/er.2011-1040
12. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology [Internet].* 2010 Sep 1 [cited 2020 Apr 24];6(9):515-525. doi: 10.1038/nrendo.2010.123
13. Cabrera-Reyes EA, Limon-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, Cerbon M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine.* 2017 Aug;57(2):199-213. doi: 10.1007/s12020-017-1346-x
14. Chen W, Guo X, Jin Z, Li R, Shen L, Li W1, Cai W. Transcriptional alterations of genes related to fertility decline in male rats induced by chronic sleep restriction. *Syst Biol Reprod Med.* 2020 Apr;66(2):99-111. doi: 10.1080/19396368.2019.1678694
15. Chen Y, Moutal A, Navratilova E, Kopruszinski C, Yue X, Ikegami M, et al. The prolactin receptor long isoform regulates nociceptor sensitization and opioid-induced hyperalgesia selectively in females. *Science Translational Medicine.* 2020 Feb 5;12(529):eaay7550. doi: 10.1126/scitranslmed.aay7550
16. Clevenger CV, Chang WP, Ngo W, Pasha TL, Montone KT, Tomaszewski JE. Expression of prolactin and prolactin receptor in human breast carcinoma. Evidence for an autocrine/paracrine loop. *Am J Pathol.* 1995;146(3):695-705.
17. Clevenger CV, Medaglia MV. The protein tyrosine kinase P59fyn is associated with prolactin (PRL) receptor and is activated by PRL stimulation of T-lymphocytes. *Mol Endocrinol.* 1994 Jun;8(6):674-81. doi: 10.1210/mend.8.6.7935483
18. Clevenger CV, Sillman AL, Hanley-Hyde J, Prystowsky MB. Requirement for prolactin during cell cycle regulated gene expression in cloned T-lymphocytes. *Endocrinology.* 1992

- Jun;130(6):3216–22.  
doi: 10.1210/endo.130.6.1534539
19. *Clevenger CV, Torigoe T, Reed JC.* Prolactin induces rapid phosphorylation and activation of prolactin receptor-associated RAF-1 kinase in a T-cell line. *J Biol Chem.* 1994 Feb 25;269(8):5559–65.
  20. *Das R, Vonderhaar BK.* Transduction of prolactin's (PRL) growth signal through both long and short forms of the PRL receptor. *Mol Endocrinol.* 1995 Dec;9(12):1750–9. doi: 10.1210/mend.9.12.8614411
  21. *Esmaeilzadeh S, Mirabi P, Basirat Z, Zeinalzadeh M, Khafri S.* Association between endometriosis and hyperprolactinemia in infertile women. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(3):155–60.
  22. *Eyal O, Jomain JB, Kessler C, Goffin V, Handwerker S.* Autocrine prolactin inhibits human uterine decidualization: a novel role for prolactin. *Biol Reprod.* 2007; 76:777e83. doi: 10.1095/biolreprod.106.053058
  23. *Gao Y, Shen M, Ma X, Li J, Wang B, Wang J, et al.* Seven Hormonal Biomarkers for Diagnosing Endometriosis: Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Diagnostic Test Accuracy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2019 Sep;26(6):1026–1035.e4. doi: 10.1016/j.jmig.2019.04.004
  24. *Goffin V, Shiverick KT, Kelly PA, Martial JA.* Sequence-Function Relationships Within the Expanding Family of Prolactin, Growth Hormone, Placental Lactogen, and Related Proteins in Mammals\*. *Endocrine Reviews.* 1996 Aug;17(4):385–410. doi: 10.1210/edrv-17-4-385
  25. *Grattan DR, Kokay IC.* Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008 Jun;20(6):752–63. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01736.x.
  26. *Grattan DR, Szawka RE.* Kisspeptin and Prolactin. *Semin Reprod Med.* 2019 Mar;37(2):93–104. doi: 10.1055/s-0039-3400956.
  27. *Gregoriou G, Bakas P, Vitoratos N, Papadias K, Goumas K, Chryssicopoulos A, et al.* Evaluation of Serum Prolactin Levels in Patients with Endometriosis and Infertility. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 1999;48(1):48–51. doi: 10.1159/000010133
  28. *Grosdemouge I, Bachelot A, Lucas A, Baran N, Kelly PA, Binart N.* Reproductive Biology and Endocrinology. 2003;1(1):12. doi: 10.1186/1477-7827-1-12
  29. *Huang C, Snider F, Cross JC.* Prolactin Receptor Is Required for Normal Glucose Homeostasis and Modulation of  $\beta$ -Cell Mass during Pregnancy. *Endocrinology.* 2009 Apr;150(4):1618–26. doi: 10.1210/en.2008-1003
  30. *Bakowska JC, Morrell JI.* The distribution of mRNA for the short form of the prolactin receptor in the forebrain of the female rat. *Molecular Brain Research.* 2003 Aug;116(1–2):50–8. doi: 10.1016/s0169-328x(03)00213-4
  31. *Kokay IC, Petersen SL, Grattan DR.* Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility. *Endocrinology.* 2011;152:526e35. doi: 10.1210/en.2010-0668
  32. *Kokay IC, Wyatt A, Phillipps HR, Aoki M, Ectors F, Boehm U, et al.* Analysis of prolactin receptor expression in the murine brain using a novel prolactin receptor reporter mouse. *Journal of Neuroendocrinology.* 2018 Aug 23;30(9):e12634. doi: 10.1111/jne.12634
  33. *Ladyman SR, Hackwell ECR, Brown RSE.* The role of prolactin in co-ordinating fertility and metabolic adaptations during reproduction. *Neuropharmacology.* 2020 May 1;167:107911. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107911.
  34. *Lesueur L, Ederly M, Ali S, Paly J, Kelly PA, Djiane J.* Comparison of long and short forms of the prolactin receptor on prolactin-induced milk protein gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(3):824–828. doi: 10.1073/pnas.88.3.824
  35. *Li R, Kondegowda NG, Filipowska J, Hampton RF, Leblanc S, Garcia-Ocana A, et al.* Lactogens Reduce Endoplasmic Reticulum Stress-induced Rodent and Human  $\beta$ -cell Death and Diabetes Incidence in Akita Mice. *Diabetes.* 2020 Apr 24;db190909. doi: 10.2337/db19-0909
  36. *Ling C, Svensson L, Oden B, Weijdegard B, Eden B, Eden S.* Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1804–8. doi: 10.1210/jc.2002-021137
  37. *Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Vavilis D, Neonaki M, Koumantakis E.* PRL, TSH and their response to the TRH test in patients with endometriosis before, during, and after treatment with danazol. *Gynecol Obstet Invest.* 1996;42:183–86. doi: 10.1159/000291947
  38. *Mirabi P, Alamolhoda SH, Golsorkhtabaramiri M, Namdari M, Esmaeilzadeh S.* Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women. *JBRA Assist Reprod.* 2019 Aug 22;23(3):225–9. doi: 10.5935/1518-0557.20190020
  39. *Motamedi B, Rafiee-Pour H-A, Khosravi M-R, Kefayat A, Baradaran A, Amjadi E, et al.* Prolactin receptor expression as a novel prognostic biomarker for triple negative breast cancer patients. *Annals of Diagnostic Pathology.* 2020 Jun;46:151507. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151507
  40. *Nagano M, Kelly PA.* Tissue distribution and regulation of rat prolactin receptor gene expression. Quantitative analysis by polymerase chain reaction. *J Biol Chem.* 1994 May 6;269(18):13337–45.
  41. *Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW.* What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocrine Reviews.* 2007 Dec 5;29(1):1–41. doi: 10.1210/er.2007-0017
  42. *Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW.* Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions, and Clinical Aspects. *Endocrine Reviews.* 1996 Dec;17(6):639–69. doi: 10.1210/edrv-17-6-639
  43. *Ouhtit A, Morel G, Kelly PA.* Visualization of Gene Expression of Short and Long Forms of Prolactin Receptor in Rat Reproductive Tissues. *Biology of Reproduction.* 1993 Sep 1;49(3):528–36. doi: 10.1095/biolreprod49.3.528
  44. *Panidis D, Vavilis D, Rousso D, Panidou E, Kalogeropoulos A.* Provocative tests of prolactin before, during and after long-term danazol treatment in patients with endometriosis. *Gynecological Endocrinology.* 1992 Jan;6(1):19–24. doi: 10.3109/09513599209081002
  45. *Phillipps HR, Yip SH, Grattan DR.* Patterns of prolactin secretion. *Molecular and Cellular*

- Endocrinology. 2020 Feb;502:110679. doi: 10.1016/j.mce.2019.110679
46. Qazi AM, Tsai-Morris C-H, Dufau ML. Ligand-Independent Homo- and Heterodimerization of Human Prolactin Receptor Variants: Inhibitory Action of the Short Forms by Heterodimerization. *Molecular Endocrinology*. 2006 Aug;20(8):1912–23. doi: 10.1210/me.2005-0291
  47. Rivera JC, Aranda J, Riesgo J, Nava G, Thebault S, López-Barrera F, et al. Expression and cellular localization of prolactin and the prolactin receptor in mammalian retina. *Experimental Eye Research*. 2008 Feb;86(2):314–21. doi: 10.1016/j.exer.2007.11.003
  48. Sangeeta Devi Y, Halperin J. Reproductive actions of prolactin mediated through short and long receptor isoforms. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2014 Jan;382(1):400–10. doi: 10.1016/j.mce.2013.09.016
  49. Shirota M, Banville D, Ali S, Jolicoeur C, Boutin J-M, Ederly M, et al. Expression of Two Forms of Prolactin Receptor in Rat Ovary and Liver. *Molecular Endocrinology*. 1990 Aug;4(8):1136–43. doi: 10.1210/mend-4-8-1136
  50. Silva JF, Henriques PC, Campideli-Santana AC, Araujo-Lopes R, Aquino NSS, Hipolito LTM, et al. Estradiol Potentiates But Is Not Essential for Prolactin-Induced Suppression of Luteinizing Hormone Pulses in Female Rats. *Endocrinology*. 2020 Feb 13;161(4). doi: 10.1210/endo/bqaa022
  51. Stevens AM, Yu-Lee LY. Multiple prolactin-responsive elements mediate G1 and S phase expression of the interferon regulatory factor-1 gene. *Molecular Endocrinology*. 1994 Mar;8(3):345–55. doi: 10.1210/mend.8.3.8015552
  52. Thoreau E, Petridou B, Kelly PA, Djiane J, Mornon JP. Structural symmetry of the extracellular domain of the Cytokine/Growth hormone/Prolactin receptor family and Interferon receptors revealed by Hydrophobic Cluster Analysis. *FEBS Letters*. 1991 Apr 22;282(1):26–31. doi: 10.1016/0014-5793(91)80437-8
  53. Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2009 Aug;92(2):667–77. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.045
  54. Tufa DM, Shank T, Yingst AM, Trahan GD, Shim S, Lake J, et al. Prolactin Acts on Myeloid Progenitors to Modulate SMAD7 Expression and Enhance Hematopoietic Stem Cell Differentiation into the NK Cell Lineage. *Scientific Reports*. 2020 Apr 14;10(1). doi: 10.1038/s41598-020-63346-4
  55. Wang H, Gorpudolo N, Behr B. The Role of Prolactin- and Endometriosis-Associated Infertility. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2009 Aug;64(8):542–7. doi: 10.1097/OGX.ob013e3181ab5479

Поступила в редакцию 11.03.2020

Received 11.03.2020

Принята в печать 27.05.2020

Accepted 27.05.2020

*Для цитирования:* Оразов М.Р., Михалева Л.М., Самарина Е.А., Семенов П.А. Обзор представлений о роли пролактина и пролактиновых рецепторов в репродуктивной системе женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020; 9(2): 84–89. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-84-89

*For citation:* Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Samarina E.A., Semenov P.A. An overview on the role of prolactin and its receptors in the reproductive system of women with external genital endometriosis. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9(2): 84–89. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-84-89