

DOI: 10.15372/ATER20180407

**СВЯЗЬ АТЕРОСКЛЕРОЗ-АССОЦИИРОВАННЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ПРОЛАКТИНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА****С.М. Воевода<sup>1,2</sup>, Л.В. Щербакова<sup>1</sup>, Д.В. Денисова<sup>1</sup>, Е.В. Шахтшнейдер<sup>1</sup>, Ю.И. Рагино<sup>1</sup>,  
Е.М. Стахнёва<sup>1</sup>, О.Д. Рымар<sup>1</sup>**<sup>1</sup> НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1<sup>2</sup> ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН  
630091, г. Новосибирск, просп. Академика Коптюга, 2

**Цель исследования.** Изучить ассоциации пролактина с показателями углеводного и липидного обмена у женщин репродуктивного возраста 25–45 лет. **Материал и методы.** Выполнено клинико-лабораторное обследование случайной репрезентативной выборки женщин 25–45 лет. Методом случайных чисел сформирована выборка из 416 женщин, которым определен уровень пролактина (ПРЛ). Средний возраст обследованных женщин  $36,0 \pm 6,2$  года. Повышенный уровень ПРЛ ( $> 19,5$  нг/мл) выявлен у 95 женщин. Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик признаков (среднее значение, стандартное отклонение). Выполнен дисперсионный анализ методом множественного сравнения. **Результаты.** Отмечается снижение средних значений глюкозы плазмы натощак (ГПН), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у женщин от 1-го к 4-му квартилю ПРЛ. Средние значения холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) увеличиваются от 1-го к 3-му квартилю ПРЛ, не достигая статистической значимости. Индекс массы тела (ИМТ) имеет незначительные изменения между квартилями. Выявлены тенденции к снижению средних значений окружности талии (ОТ) от 2-го к 4-му квартилю ПРЛ. В группе женщин с нормальным уровнем ПРЛ получены более низкие показатели ОХС и ХС ЛПНП в 4-м квартиле пролактина. При анализе изучаемых параметров у женщин с уровнем ПРЛ более 19,5 нг/мл отмечается увеличение значений триглицеридов (ТГ), ИМТ и ОТ от 1-го к 4-му квартилю ПРЛ. Показатели ГПН, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП увеличиваются от 1-го к 4-му квартилю, однако разница не достигает статистической значимости. **Заключение.** Анализируя собственные и литературные данные, можно сделать вывод о том, что гиперпролактинемия может увеличить риск атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы путем как прямого воздействия на липиды и атеросклеротические бляшки, так и опосредованно, влияя на метаболические нарушения, приводящие к ожирению, развитию резистентности к инсулину и изменениям метаболизма глюкозы, которые, в свою очередь, могут способствовать развитию атеросклеротического поражения. Особенности и механизмы воздействия ПРЛ на метаболизм очень сложны и нуждаются в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** пролактин, гиперпролактинемия, атеросклероз.

**Воевода Светлана Михайловна** – сотрудник научно-клинического отделения НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, аспирант ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, e-mail: sm.voevoda@mail.ru

**Щербакова Лилия Валерьевна** – старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний

**Денисова Диана Вахтанговна** – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической медицины

**Шахтшнейдер Елена Владимировна** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

**Рагино Юлия Игоревна** – д-р мед. наук, проф., член-кор. РАН, рук. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

**Стахнёва Екатерина Михайловна** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

**Рымар Оксана Дмитриевна** – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний

© Воевода С.М., Щербакова Л.В., Денисова Д.В., Шахтшнейдер Е.В., Рагино Ю.И., Стахнёва Е.М., Рымар О.Д., 2018

Пролактин – многофункциональный гипофизарный гормон. Достаточно подробно описаны эффекты пролактина (ПРЛ), оказываемые на репродуктивную функцию, лактацию. Однако нельзя отнести ПРЛ к гормонам, контролирующим только репродуктивную сферу. Его эффекты очень разнообразны и до конца не изучены. Отмечено влияние ПРЛ на иммунный ответ, психологическую сферу, водно-электролитный баланс. Известно, что длительно существующая гиперпролактинемия способствует нарушению костной ткани – остеопении и остеопорозу. Представляет значительный интерес влияние ПРЛ на углеводный и жировой обмен. Рецепторы к ПРЛ обнаруживаются не только в молочных железах и яичниках, но и во многих других тканях и органах – тимусе, селезенке, коже, центральной нервной системе (ЦНС), матке, предстательной железе, а также печени, поджелудочной железе, жировой ткани и др. [1]. Пролактин влияет на метаболический гомеостаз, регулируя основные ферменты и транспортеры, которые связаны с метаболизмом глюкозы и липидов в органах-мишенях. В лактирующей молочной железе ПРЛ увеличивает производство молочных белков, лактозы и липидов. В жировой ткани ПРЛ обычно подавляет содержание липидов и высвобождение адипокина. Пролактин поддерживает развитие островков поджелудочной железы, стимулирует секрецию инсулина и увеличивает производство цитрата в предстательной железе. Хотя общие эффекты ПРЛ на состав тела скромны и специфичны по видам, ПРЛ может участвовать в проявлении резистентности к инсулину [2, 3]. У пациентов с пролактиномами патологически повышенная концентрация ПРЛ в сыворотке связана с неблагоприятным профилем риска сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующимся резистентностью к инсулину, неспецифическим воспалением и эндотелиальной дисфункцией. У женщин более высокий уровень ПРЛ в сыворотке положительно коррелирует с системным артериальным давлением, жесткостью стенки аорты и гипертонической болезнью. Также в литературе имеются данные о положительных ассоциациях между уровнем ПРЛ в сыворотке и воспалительными биомаркерами и антропометрическими показателями [4–8]. Данные о связях ПРЛ и гиперпролактинемии с углеводным и липидным обменом в современной научной литературе достаточно противоречивы.

Цель исследования: изучить ассоциации пролактина с показателями углеводного и липидного обмена у женщин репродуктивного возраста 25–45 лет.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2013–2017 гг. проводилось популяционное обследование случайной репрезентативной выборки населения 25–45 лет обоего пола – жителей типичного района г. Новосибирска. Всего обследовано 1512 человек. Методом случайных чисел сформирована выборка из 416 женщин, которым определен уровень ПРЛ (референсные значения 1,2–19,5 нг/мл). Средний возраст обследованных женщин  $36,0 \pm 6,2$  года. Повышенный уровень ПРЛ ( $> 19,5$  нг/мл) выявлен у 95 женщин. Программа обследования включала обязательные разделы: клинический осмотр, измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии (ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг), деленная на квадрат роста (м). Окружность талии измерялась с точностью до 0,1 см с использованием неупругой ленты на расстоянии между нижним ребром и гребнем подвздошной кости в горизонтальной плоскости, при этом объект стоял равномерно распределенным весом на обеих ногах. Артериальное давление (АД) измерялось три раза на правой руке с помощью цифрового прибора для автоматического измерения АД (Omron Corporation, Токио, Япония), интервал между измерениями составлял 5 мин. Проводились регистрация электрокардиограммы в покое, забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак с 12-часовым перерывом после приема пищи для определения показателей липидного (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)), углеводного (глюкоза плазмы натощак (ГПН)) обмена, определение уровня пролактина. За референсные значения принимались показатели, указанные в инструкциях использованных наборов. В качестве программного обеспечения статистического анализа материалов исследования использовалась программа SPSS версия 13. Проверку на нормальность распределения изучаемых количественных показателей проводили по тесту Колмогорова – Смирнова. Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик признаков (среднее значение, стандартное отклонение). Изучаемые показатели представлены в квартилях пролактина. Выполнен дисперсионный анализ методом множественного сравнения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ некоторых биохимических показателей крови, данных антропометрического обследования и уровня АД в репрезентатив-

Т а б л и ц а 1

## Средние значения липидов и липопротеидов плазмы крови, глюкозы плазмы натощак, антропометрических данных и уровня АД в разных квартилях пролактина у женщин 25–45 лет

Показатель	Квартиль пролактина (Ме, ДИ, нг/мл)			
	1 (n = 104) 4,51 [3,56; 5,48]	2 (n = 104) 9,44 [8,00; 10,80]	3 (n = 104) 14,87 [13,54; 16,41]	4 (n = 104) 24,38 [22,57; 24,13]
ГПН, ммоль/л	5,61 ± 0,56	5,67 ± 0,80	5,61 ± 0,52	5,49 ± 0,59
ОХС, ммоль/л	5,11 ± 0,83	5,03 ± 0,82	4,88 ± 0,95	4,84 ± 0,87*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38 ± 0,25	1,46 ± 0,26	1,44 ± 0,28	1,39 ± 0,32
ТГ, ммоль/л	1,04 ± 0,56	0,97 ± 0,45	0,99 ± 1,04	0,99 ± 0,61
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,23 ± 0,73	3,13 ± 0,75	2,95 ± 0,91	2,98 ± 0,78**
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,11 ± 5,61	25,71 ± 6,94	25,30 ± 4,94	25,27 ± 5,99
ОТ, см	82,89 ± 12,54	83,37 ± 15,00	81,15 ± 12,45	79,67 ± 13,00
САД, мм рт. ст.	115,77 ± 13,21	116,4 ± 18,33	115,6 ± 11,76	115,56 ± 14,15
ДАД, мм рт. ст.	75,34 ± 9,92	76,75 ± 11,29	75,56 ± 8,07	74,96 ± 10,74

Примечание. \*  $p_{1-4} = 0,026$  – разница в показателях общего холестерина; \*\*  $p_{1-4} = 0,032$  – разница в показателях ХС ЛПНП.

ной выборке женщин 25–45 лет с разным уровнем ПРЛ. Отмечается снижение средних значений ГПН, ОХС, ХС ЛПНП у женщин от 1-го к 4-му квартилю ПРЛ. Средние значения ХС ЛПВП увеличиваются от 1-го к 3-му квартилю ПРЛ, не достигая статистической значимости. Индекс массы тела (ИМТ) имеет незначительные изменения между квартилями. Выявлены тенденции к снижению средних значений ОТ от 2-го к 4-му квартилю ПРЛ (табл. 1).

Получены более низкие показатели ОХС и ХС ЛПНП в 4-м квартиле пролактина у женщин с нормальным уровнем ПРЛ (табл. 2).

При анализе изучаемых параметров у женщин с уровнем ПРЛ более 19,5 нг/мл отмечается уве-

личение значений ТГ, ИМТ и ОТ от 1-го к 4-му квартилю ПРЛ. Показатели ГПН, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП увеличиваются от 1-го к 4-му квартилю, однако разница не достигает статистической значимости.

Таким образом, у женщин с уровнями ПРЛ, более чем в 2 раза превышающими референсные значения, отмечается увеличение ТГ, ИМТ и ОТ от 1-го к 4-му квартилю ПРЛ. Выявлена схожая тенденция к повышению ГПН, ОХС, ХС ЛПНП. У женщин с уровнями ПРЛ, близкими к нижней границе референсных значений, также обнаружено повышение средних значений ГПН, ОХС, ХС ЛПНП, выявлена тенденция к повышению средних значений ОТ к 4-му квартилю ПРЛ.

Т а б л и ц а 2

## Средние значения липидов и липопротеидов плазмы крови, глюкозы плазмы натощак, антропометрических данных и уровня АД в квартилях пролактина у женщин 25–45 лет с показателями пролактина в пределах референсных значений

Показатель	Квартиль пролактина (Ме, ДИ, нг/мл)			
	1 (n = 80) 4,16 [3,31; 4,74]	2 (n = 63) 7,54 [6,58; 8,45]	3 (n = 64) 11,86 [10,68; 12,77]	4 (n = 63) 16,13 [14,91; 17,88]
ГПН, ммоль/л	5,58 ± 0,59	5,70 ± 0,83	5,64 ± 0,57	5,59 ± 0,55
ОХС, ммоль/л	5,15 ± 0,85	5,04 ± 0,83	5,01 ± 0,85	4,77 ± 0,91*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,39 ± 0,26	1,42 ± 0,27	1,44 ± 0,26	1,44 ± 0,29
ТГ, ммоль/л	1,04 ± 0,52	0,98 ± 0,51	1,08 ± 1,15	0,87 ± 0,43
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,25 ± 0,73	3,19 ± 0,75	3,03 ± 0,83	2,93 ± 0,87**
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,94 ± 5,50	26,48 ± 7,26	25,58 ± 5,51	24,90 ± 5,78
ОТ, см	82,55 ± 12,26	82,95 ± 14,87	82,87 ± 13,51	79,95 ± 13,28
САД, мм рт. ст.	116,05 ± 13,64	115,44 ± 16,82	117,56 ± 15,97	114,21 ± 11,24
ДАД, мм рт. ст.	75,76 ± 10,12	75,83 ± 10,87	77,10 ± 10,45	74,51 ± 7,13

Примечание. \*  $p_{1-4} = 0,005$  – разница в показателях общего холестерина; \*\*  $p_{1-4} = 0,014$  – разница в показателях ХС ЛПНП.

Средние значения липидов и липопротеидов плазмы крови, глюкозы плазмы натощак, антропометрических данных и уровня АД у женщин 25–45 лет, имеющих повышенный уровень пролактина

Показатель	Квартиль пролактина (Ме, ДИ, нг/мл)			
	1 (n = 24) 20,57 [19,85; 21,35]	2 (n = 24) 23,41 [22,57; 24,13]	3 (n = 24) 27,10 [26,11; 29,01]	4 (n = 23) 41,35 [34,85; 47,57]
Глюкоза, ммоль/л	5,42 ± 0,51	5,54 ± 0,68	5,51 ± 0,51	5,51 ± 0,61
ОХС, ммоль/л	4,59 ± 0,89	4,93 ± 0,81	4,91 ± 1,11	4,99 ± 0,70
ЛПВП, ммоль/л	1,44 ± 0,34	1,39 ± 0,34	1,44 ± 0,30	1,30 ± 0,28
ТГ, ммоль/л	0,79 ± 0,31	0,91 ± 0,39	1,06 ± 0,88	1,25 ± 0,65*
ЛПНП, ммоль/л	2,78 ± 0,80	3,06 ± 0,75	3,01 ± 0,92	3,12 ± 0,70
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,83 ± 3,53	25,70 ± 5,40	25,38 ± 4,98	26,66 ± 6,65**
ОТ, см	74,18 ± 8,54	80,23 ± 13,39	80,27 ± 11,77	83,51 ± 14,17***
САД, мм рт. ст.	111,47 ± 11,86	117,95 ± 17,28	115,75 ± 13,40	118,08 ± 14,55
ДАД, мм рт. ст.	71,73 ± 10,47	77,22 ± 12,62	76,58 ± 10,63	74,89 ± 10,36

Примечание. \* $p_{1-4} = 0,011$  – разница в показателях триглицеридов; \*\* $p_{1-4} = 0,014$  – разница в показателях ИМТ, \*\*\* $p_{1-4} = 0,010$  – разница в показателях окружности талии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение уровня ПРЛ часто ассоциировано с увеличением массы тела, что подтверждено в ряде исследований. В нашей работе увеличение ИМТ и ОТ от 1-го к 4-му квартилю ПРЛ обнаружено у женщин с высоким уровнем пролактина. Наряду с влиянием ПРЛ на массу тела, представляет интерес его влияние на липидный состав крови. Еще в начале 80-х годов XX века R. Pelkonen показал повышение уровня ОХС у пациентов с гиперпролактинемией (гипер-ПРЛ) [1]. В современной литературе данные о связи повышенного уровня ПРЛ с показателями липидного обмена немногочисленны, а объяснения имеющихся нарушений липидного обмена при гипер-ПРЛ противоречивы [9–11]. Существуют некоторые эффекты ПРЛ, которые могут лежать в основе связи между пролактином и метаболическими параметрами, такими как прямой эффект ПРЛ на жировую ткань и липопротеиновую липазу (ЛПЛ). Изменения уровня половых гормонов при разных показателях пролактина могут повлиять на профиль липидов. Доказательства в поддержку первого механизма включают обнаружение экспрессии четырех изоформ рецептора пролактина в жировой ткани брюшной полости человека, что подразумевает непосредственное влияние ПРЛ на регуляцию жировой ткани. Было также показано, что ПРЛ ингибирует активность ЛПЛ в жировой ткани человека, что представляет физиологический механизм для регулирования метаболизма жировой ткани во время лактации. Липопротеиновая липаза является основным ферментом для гидролиза богатых триглицеридом липопротеинов, хиломикронов и ли-

попротеинов очень низкой плотности с образованием свободных жирных кислот. Эти свободные жирные кислоты необходимы для улучшенного метаболизма липидов, т.е. выработки ТГ из жирных кислот, в молочной железе во время лактации. Другим потенциальным механизмом, который может способствовать появлению дисметаболических изменений, увеличению веса и перераспределению жира у пациентов с гипер-ПРЛ, может быть гипогонадизм. Повышенные уровни ПРЛ связаны со снижением уровня эстрогенов у женщин, что, в свою очередь, приводит к повышению ЛПНП и снижению ЛПВП [11]. В работе группы авторов лаборатории экспериментальной эндокринологии ЭНЦ анализировались уровни ТГ и холестерина в липопротеидах различной плотности, а также активность плазматических и печеночных ферментов в условиях экспериментальной гипер-ПРЛ. Анализ индуцированной ПРЛ дислипидемии позволил выявить, что изменения в плазменных липопротеидах имели атерогенный характер [11]. Большинство исследований показывает, что пациенты с пролактиномой имеют умеренно повышенный уровень ОХС и ХС ЛПНП [12–14]. В некоторых исследованиях показано повышение уровня ТГ и снижение ЛПВП [15, 16]. Большинство исследований в основном включало женщин с пролактиномами, но дислипидемия наблюдалась также у мужчин с гипер-ПРЛ. Повышение уровня ПРЛ коррелирует с ожирением, что может отрицательно сказаться на уровнях липидов в плазме. Показано, что снижение уровня пролактина с помощью агонистов дофамина снижает уровень ОХС и ХС ЛПНП в плазме крови, а в некоторых случаях снижаются и ТГ [2, 7, 8, 12–17].



Однако остается неясным, происходит это из-за снижения уровня ПРЛ или является проявлением неизученного эффекта от терапии агонистами дофамина. Но в некоторых исследованиях было показано, что введение агонистов дофамина пациентам без пролактина также вызывало изменения уровня липидов в плазме. При изучении толщины сонной артерии у пациентов с пролактиномами отмечается изменение в сторону ее увеличения [14, 15, 18]. Имеются единичные исследования о положительной связи гипер-ПРЛ со смертностью от сердечно-сосудистых катастроф, таких как инсульт, инфаркт миокарда [8, 19]. В большом исследовании «Изучение здоровья в Померании» (SHIP) впервые на протяжении 10,1 года наблюдения (исходно включены 3929 человек: 1946 мужчин и 1983 женщины в возрасте 20–81 лет) оценивали связи ПРЛ со смертностью от всех причин. Авторы обнаружили положительную связь ПРЛ с общей смертностью среди мужчин и женщин (частота сердечных сокращений (ЧСС) 1,17; 95 % ДИ 1,07–1,29 и ЧСС 1,22; 95 % ДИ 1,03–1,46 соответственно). Аналогичным образом, люди с концентрацией ПРЛ в верхнем терциле имели самый высокий риск смертности (по сравнению с самым низким ПРЛ-терцилем) (мужчины: ЧСС 1,75; 95 % ДИ 1,32–2,32; женщины: ЧСС 1,66; 95 % ДИ 1,08–2,56). Анализ смертности от конкретной причины приводил к аналогичным ассоциациям для сердечно-сосудистого риска смертности у обоих полов (мужчины: ЧСС 1,28; 95 % ДИ 1,07–1,53; женщины: ЧСС 1,52; 95 % ДИ 1,12–2,06). Связь между более высокими концентрациями ПРЛ и смертностью от рака наблюдалась только у мужчин. Авторы исследования высказывают мнение, что полученные ими результаты должны быть подтверждены в других независимых выборках. Потенциальная роль ПРЛ как биомаркера сердечно-сосудистого риска должна быть дополнительно выяснена [8].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя собственные и литературные данные, можно сделать вывод о том, что как гиперпролактинемия, так и низконормальные значения ПРЛ могут увеличивать риск атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы путем как прямого воздействия на липиды и атеросклеротические бляшки, так и опосредованно, влияя на метаболические нарушения, приводящие к ожирению, развитию резистентности к инсулину и изменениям метаболизма глюкозы, которые в свою очередь могут влиять на развитие атеросклеротического поражения. Особенности и механизмы воздействия ПРЛ на метабо-

лизм очень сложны и нуждаются в дальнейшем изучении. Однако знания о связи пролактина с показателями липидного и углеводного обмена позволят вовремя диагностировать и компенсировать не только репродуктивные, но и метаболические нарушения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дзеранова Л.К., Мокрышева Н.Г., Бармина И.И., Гиниятуллина Е.Н. Метаболические эффекты пролактина // Вестн. репродукт. здоровья. 2008. № 3–4. С. 29–33.
2. Ben-Jonathan N., Hugo E.R., Brandebourg T.D., LaPensee C.R. Focus on prolactin as a metabolic hormone // Trends Endocrinol. Metab. 2006. 17. P. 110–116.
3. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion // Physiol. Rev. 2000. Vol. 80. P. 1523–1631.
4. Serri O., Li L., Mamputu J.C., Beauchamp M.C., Maingrete F., Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2006. Vol. 64. P. 366–370.
5. Zhang L., Curhan G.C., Forman J.P. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women // J. Hypertens. 2010. Vol. 28. P. 1400–1405.
6. Friedrich N., Schneider H.J., Spielhagen C., Markus M.R. et al. The association of serum prolactin concentration with inflammatory biomarkers – cross-sectional findings from the population-based Study of Health in Pomerania // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2011. Vol. 75. P. 561–566.
7. Friedrich N., Roszkopf D., Brabant G., Volzke H. et al. Associations of anthropometric parameters with serum TSH, prolactin, IGF-I, and testosterone levels: results of the Study of Health in Pomerania (SHIP) // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2010. Vol. 118. P. 266–273.
8. Haring R., Friedrich N., Volzke H., Vasan R.S. et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. P. 1215–1221.
9. Марова Е.И., Мокрышева Н.Г., Дзеранова Л.К. Влияние гиперпролактинемии опухолевого генеза на состояние жирового обмена // Ожирение и метаболизм. 2005. № 3. С. 33–38.
10. Shanshan Shao, Zhenyu Yao. Ablation of prolactin receptor increases hepatic triglyceride accumulation // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2018. Vol. 498. P. 693–699.
11. Pala N.A. et al. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline // Diabetol. Metab. Syndr. 2015. Vol. 7. P. 99.
12. Erem C. et al. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2010. Vol. 73, N 4. P. 502–507.
13. Berinder K. et al. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy // Pituitary. 2011. Vol. 14, N 3. P. 199–207.

14. Arslan M.S. et al. Preclinical atherosclerosis in patients with prolactinoma // *Endocr. Pract.* 2014. Vol. 20, N 5. P. 447–451.
15. Jiang X.B. et al. Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study // *Pituitary.* 2014. Vol. 17, N 3. P. 232–239.
16. Ling C. et al. Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88, N 4. P. 1804–1808.
17. Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К. и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. 2015. Москва. 19 с. <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/giperprol.pdf>
18. Georgiopoulos G.A., Stamatelopoulos K.S., Lambrinoudaki I. et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors // *Hypertension.* 2009. Vol. 54. P. 98–105.
19. Carrero J.J. et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 7, N 2. P. 207–215.

#### ASSOCIATION OF ATHEROSCLEROSIS-ASSOCIATED CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AT DIFFERENT LEVELS OF PROLACTIN IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

S.M. Voevoda<sup>1,2</sup>, L.V. Shcherbakova<sup>1</sup>, D.V. Denisova<sup>1</sup>, E.V. Shakhtshneyder<sup>1</sup>, Yu.I. Ragino<sup>1</sup>, E.M. Stakhneva<sup>1</sup>, O.D. Rymar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

<sup>2</sup> Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630090, Novosibirsk, Academician Koptyug av., 2

**Objective:** to study the association of prolactin with indicators of carbohydrate and lipid metabolism in women of reproductive age 25–45 years. **Materials and methods:** Clinical and laboratory examination of a random representative sample of women 25–45 years old. The random number method formed a sample of 416 women, who determined the level of PRL. The average age of the examined women was  $36.0 \pm 6.2$  years. Formed a group of women who have an elevated level of PRL (prolactin > 19.5 ng/ml ( $n = 95$ )). Statistical evaluations included a descriptive analysis of the numerical characteristics of the features (mean value, standard deviation). The studied parameters are divided into quartiles by the level of prolactin. The analysis of variance was performed using the multiple comparison method. **Results:** There is a decrease in the average values of fasting plasma glucose, TC, LDL in women from 1 to 4 quartile of PRL. The mean values of cholesterol-HDL increase from 1 to 3 quartile of PRL, not reaching statistical significance. BMI has minor changes between quartiles. In the group of women with a normal level of PRL with a flat analysis of the data of biochemical blood analysis, indicators of blood pressure, BMI, and waist circumference, lower levels of total cholesterol and LDL were obtained in 4 prolactin. When analyzing the studied parameters in women with a PRL level of more than 19.5 ng/ml, there is an increase in TG, BMI and waist circumference values from 1 to 4 quartile of PRL. Fasting plasma glucose TC, LDL, HDL increase from 1 to 4, however, the difference does not reach statistical significance. **Conclusion:** Analyzing our own and literature data, we can conclude that hyperprolactinemia can increase the risk of atherosclerotic lesions of the cardiovascular system, both through direct effects on lipids and atherosclerotic plaques, and indirectly, affecting metabolic disorders leading to obesity, development insulin resistance and changes in glucose metabolism, which in turn can affect the development of atherosclerotic lesions. The features and mechanisms of PRL effects on metabolism are very complex and need further study.

**Keywords:** prolactin, hyperprolactinemia, atherosclerosis.

Статья поступила 15 сентября 2018 г.,  
принята в печать 28 октября 2018 г.