
THE INFLUENCE OF HYPERPROLACTINEMIA ON THE LEVEL OF FSH AND LH IN WOMEN**Mire Spasov**Faculty of Medical Science, University „Goce Delcev“ - Stip, Republic of North Macedonia,
mire.spasov@ugd.edu.mk**Verica Spasova**

Clinical Hospital - Stip, Republic of North Macedonia, verica.spasova@yahoo.com

Abstract: Prolactin as a hormone secreted by lactotrophs of the adenocypophysis primarily affects lactation in mammals, that is, on the production of milk (lactogenesis), the development and branching of the milk channels (mamogenesis) and the removal of milk through the nipples (galactopoezis). Other significant biological effects of prolactin include maintaining the internal homeostasis of the organism acting as an osmoregulatory hormone, as an luteotrophic hormone and has an immunological role in the body. Excretion of prolactin is regulated by the action of prolactin stimulating and prolactin inhibiting factors of the hypothalamus. By maintaining a balance in the excretion of these factors, the level of concentration of prolactin in the serum is in normal reference values. Disturbance in the excretion of dopamine as the strongest prolactin secretion inhibitor increases the level of prolactin, a condition known as hyperprolactinaemia, in which all hormones important for the normal menstrual cycle are inhibited, leading to reduced production of ovarian follicles and ovarian steroids, anovulation and sterility in women.

The purpose of this study was to determine the level of prolactin in a group of patients with established hyperprolactinaemia in relation to the control group of patients and determining the level of gonadotrophic hormones FSH and LH in hyperprolactinemic patients in relation to the control group. The aim was also to see the effect of Bromergon or Dostinex in hyperprolactinemic patients on the level of FSH and LH after receiving the therapy. Patients aged 25 to 35 years with pre-diagnosed hyperprolactinaemia were examined. Prolactin, FSH and LH were examined from the parameters. Patients were divided into three groups, a control group of patients, a group of patients with diagnosed hyperprolactinaemia, and a group of patients treated with Bromergon or Dostinex.

From the results obtained, it became clear that in the control group of patients, the levels of prolactin, FSH and LH were in normal reference values. In the hyperprolactinemic patients, prolactin has been significantly increased, but after the dose of Dostinex or Bromergon in the treated group, the level of prolactin significantly decreases to values close to the control group. It was noted that the concentration of FSH in hyperprolactinemic patients was lower in relation to the concentration of FSH in the control group, and the serum FSH level in patients treated with antiprolactin therapy was increased to a level higher than the concentration of FSH in the control group. The level of LH in the serum from hyperprolactinemic patients is less than LH level in the control group, but to a lesser extent compared to the level of FSH under the same conditions. In the treatment of patients with antiprolactin therapy there is an increase in serum concentrations of LH with values significantly higher than the control group.

Keywords: prolactin, FSH, LH, hyperprolactinaemia, fertility.

ВЛИЈАНИЕТО НА ХИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЈАТА ВРЗ НИВОТО НА FSH И LH КАЈ ЖЕНИТЕ**Мире Спасов**Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, Република Северна
Македонија, mire.spasov@ugd.edu.mk**Верика Спасова**

J.З.У. Клиничка Болница - Штип, Република Северна Македонија, verica.spasova@yahoo.com

Резиме: Пролактинот како хормон кој се излучува од лактотрофите на аденохипофизата првенствено има влијание врз лактацијата кај цицачите, односно врз создавањето на млекото (lactogenesis), развивањето и разгранувањето на млечните канали (mamogenesis) и исфрлањето на млекото преку брадавиците (galactoroezis). Други значајни биолошки дејства на пролактинот се одржување на внатрешната хомеостаза на организмот дејствувајќи како осморегулаторен хормон, како лутеотропен хормон и има имунолошка улога во организмот. Излучувањето на пролактинот е регулирано со дејствување на пролактин

стимулирачки и пролактин инхибирачки фактори од хипоталамусот. Со одржување на рамнотежа во излучувањето на овие фактори нивото на концентрација на пролактинот во серумот се движи во нормални референтни вредности. Нарушувањето во излучување на допаминот како најсилен инхибитор на пролактинската секреција го зголемува нивото на пролактинот, состојба позната како хиперпролактинемија, при која доаѓа до инхибиција на сите хормони значајни за одвивање на нормалниот менструален циклус, што доведува до намалено создавање на оваријалните фоликули и оваријалните стероиди, ановулација и стерилитет кај жените.

Целта на ова истражување беше определување на нивото на пролактинот кај група на пациентки со констатирана хиперпролактинемија, во однос на контролната група на пациентки и определување на нивото на гонадотропните хормони FSH и LH кај хиперпролактинемични пациентки, во однос на контролната група. Целта беше и да се види дејството на лековите Bromergon или Dostinex кај хиперпролактинемичните пациентки врз нивото на FSH и LH после примањето на терапијата. Беа испитувани пациентки на возраст од 25 до 35 години, со претходно дијагностицирана хиперпролактинемија. Од параметрите беа испитувани пролактинот, FSH и LH. Пациентките беа поделени во три групи, контролна група на пациентки, група на пациентки со дијагностицирана хиперпролактинемија и група на пациентки третирани со Bromergon или Dostinex.

Од добиените резултати се дојде до сознание дека кај контролната група на пациентки нивоата на пролактинот, FSH и LH се движат во нормални референтни вредности. Кај хиперпролактинемичните пациентки пролактинот сигнификантно е зголемен, но по терманот со Dostinex или Bromergon кај третираната група, нивото на пролактинот сигнификантно се намалува до вредности блиски на контролната група. Беше забележано дека концентрацијата на FSH кај хиперпролактинемичните пациентки е помала во однос на концентрацијата на FSH кај контролната група, а нивото на FSH во серумот кај пациентки третирани со антипролактинска терапија се зголемува до ниво повисоко од концентрацијата на FSH кај контролната група. Нивото на LH во серумот кај хиперпролактинемичните пациентки е помало во однос на LH кај контролната група, но во помал обем во однос на нивото на FSH во истите услови. При третманот на пациентките со антипролактинска терапија доаѓа до зголемување на концентрацијата на LH во серумот со вредности значително повисоки во однос на контролната група.

Клучни зборови: пролактин, FSH, LH, хиперпролактинемија, фертилност.

1. ВОВЕД

Пролактинот претставува полипептиден хормон кој се синтетизира и излучува од специјализирани клетки во аденохипофизата наречени лакотрофи. Излучувањето на пролактинот од лакотрофите е регулирано од страна на невротропни или невротрансмитери кои се лачат од хипоталамусот и истите имаат стимулирачка или инхибирачка улога во неговото лачење. Во човековиот геном на шестиот хромозом се наоѓа генот кој ја кодира синтезата на пролактинот. Со отстанување на сигналниот полипептид составен од 28 аминокиселини се добива зрелиот човекот пролактин, кој содржи 199 аминокиселини и три интрамолекуларни дисулфидни врски помеѓу шест цистеински остатоци. Пролактинските рецептори се мембранско врзани протеини од класата на цитокини, кои содржат екстрацелуларен, трансмембрански и интрацелуларен домен [15]. Човековиот ген кој го кодира пролактинскиот рецептор се наоѓа на петиот хромозом и содржи 10 егзони [2]. Пролактинот освен во лакотрофите на аденохипофизата, се синтетизира и во терминалните аксони од хипоталамусот [6], а пронајден е и во церебралниот кортекс, теленцефалонот, малиот мозок, рбетниот мозок и хороидниот плексус. Врз основа на генетските, структурните, функционалните и сврзувачките својства, пролактинот припаѓа на групата на хеликс-протеински пакет хормони [7]. Пролактинските рецептори содржат екстрацелуларен, трансмембрански и интрацелуларен домен [15] и истите во организмот ги има на мембраните од клетките на млечните жлезди, јајчниците, CNS, хороидниот плексус, амигдалата, таламусот, хипоталамусот, церебралниот кортекс, како и во областа postrema [7,9]. Во имунолошкиот одговор пролактинот ја стимулира митогенезата на нормалните Т-лимфоцити во тимусот и NB2 лимфом клеточните линии [13]. Suprahypothalamic-ната област се смета како место од каде се регулира ослободувањето на пролактинот [14], од каде во текот на спиењето се лачи моќниот релизинг хормон на пролактинската секреција, вазоинтестиналниот пептид (VIP) и окситоцинот, а во тек на денот, моќниот инхибитор на пролактинската секреција, допаминот. Нарушувањето на D2 рецепторниот ген доведува до хиперплазија на аденохипофизата и хиперпролактинемија, што може да резултира со создавање на аденоми на хипофизата [8,10]. Во групата на причинители кои делуваат како антагонисти на допаминските рецептори се лекови како што се фенотиазиди, бутирофенони, тиоксантени, сулпириди и други [3]. Пролактините се предизвикани од континуирана и долготрајна изложеност на естроген, кога рецепторите за

трансформиращкиот фактор за раст (TGF-B1 и TGF-B2) се намалени, а истите всушност ја вршат инхибицијата на пролактинската секреција [12]. Примена на терапија со допамин за делување врз егзогени NGF рецептори резултира со диференцирање во лакотрофите и реекспресија на D2 допаминските рецептори [10].

Клиничката слика на хиперпролактинемијата е идентична независно од причинителот и кај жените се манифестира со постоење на галактореа и аменореа.

2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

Имајќи во предвид дека зголеменото ниво на пролактинот предизвикува инфертилност, поради супресивното влијание на истиот врз излучувањето на гонадотропните хормони FSH и LH, кои се неопходни за раст и развој на Графовиот фоликул и созревање на јајце клетката, целта на ова истражување беше определување на нивото на пролактинот кај група на пациентки со констатирана хиперпролактинемија, во однос на контролната група на пациентки и определување на нивото на гонадотропните хормони FSH и LH кај хиперпролактинемични пациентки, во однос на контролната група. Целта беше и да се види дејството на лековите Bromergon или Dostinex кај хиперпролактинемичните пациентки врз нивото на FSH и LH.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Испитувани беа пациентки на возраст од 25 до 35 години, со претходно утврдена хиперпролактинемија. Се испитуваше пролактинот, FSH и LH. Пациентките беа поделени во три групи:

- контролна група на пациентки (n=32)
- група на пациентки со дијагностицирана хиперпролактинемија (n=30)
- група на пациентки третирани со Bromergon или Dostinex (n=30)

3.1. Одредување на нивото на пролактин: се вршеше со хемилуминисцентна, имунометриска „сендвич“ метода која користи две различни антители специфични за различни епитопски антигени, чија што концентрација се одредува. Крвта се земаше во моновети без антикоагуланс. Епруветите се центрифугираа на 3100 вртежи за време од 4 минути. Реагенсот за пролактин содржи цврста фаза која претставува микротитарска плоча обложена со моноклонални антипролактински антители од стаорец. Течната фаза од реагенсот содржи алкална фосфатаза издвоена од говедско црево и конјугирана со поликлонални антипролактински антители од коза и 0.1 g/dl NaN₃ додаден како стабилизатор. Примерокот на пациентот кој содржи пролактин како антиген и реагенсот се инкубираа за време од 30 минути. Во примерокот се мери нивото на врзаниот пролактин со моноклоналните антители од цврстата микротитарска плоча. На крајот се мери хемилуминисценцијата.

3.2. Одредување на нивото на FSH: принципот на методата за одредување на нивото на FSH во крвта претставува хемилуминисцентна, имунометриска „сендвич“ метода.

3.3. Одредување на нивото на LH: во принцип методата за одредување на нивото на LH во циркулацијата претставува имунометриска, хемилуминисцентна „сендвич“ метода.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Концентрација на пролактин во серумот

Резултатите од испитувањата на нивото на пролактинот кај контролната група, со нормално ниво на PRL во серумот, групата на пациентки со хиперпролактинемија и групата на третирани пациентки за намалување на нивото на пролактинот со Bromergon или Dostinex, се прикажани во табелата и графикот бр. 1.

Табела бр.1 Процентуална разлика помеѓу групите и сигнификантност кај пролактинот

Групи	Процентуална разлика (%)	Сигнификантна разлика (p)
A:B	332.99	0.001
A:C	3.67	0.05
B:C	-76.05	0.001

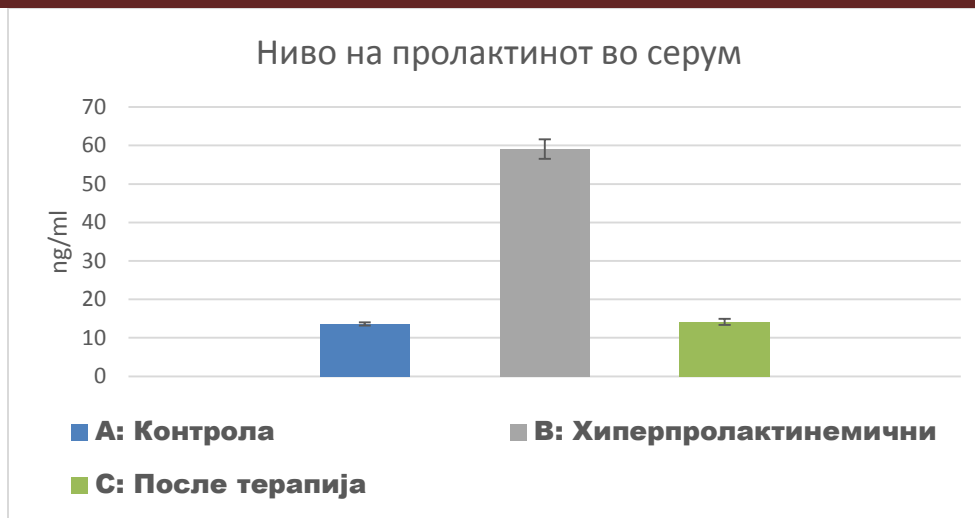


График бр.1 Ниво на пролактинот во серумот

4.2. Концентрација на FSH во серумот

Добиените резултати за концентрацијата на FSH во серумот се прикажани во табелата и графикот бр.2. Пациентките третирани со антипролактинска терапија имаат повисоки вредности за концентрацијата на FSH во серумот, во однос на контролната група, што укажува на ефикасноста на применетата терапија врз намалување на нивото на пролактинот, со што се намалува и супресивниот ефект на хиперпролактинемичноста врз нивото на FSH во серумот.

Табела бр.2 Процентуална разлика помеѓу групите и сигнификантност кај FSH

Групи	Процентуална разлика (%)	Сигнификантна разлика (p)
A:B	-23.79	0.01
A:C	9.85	0.05
B:C	44.16	0.001

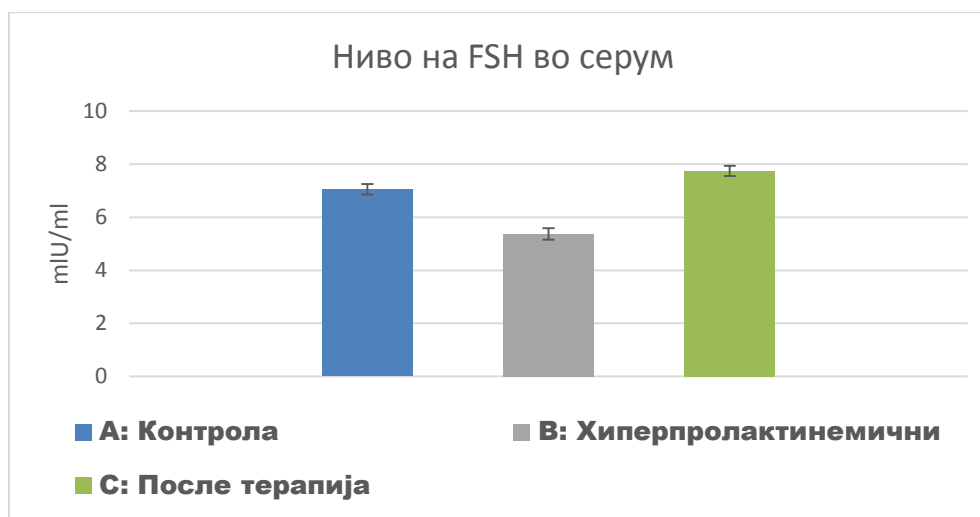


График бр.2 Ниво на FSH во серумот

4.3. Концентрација на LH во серумот

Резултатите од истражувањето се прикажани во табелата и графикот бр.3. Констатиран е помал супресивен ефект на пролактинот врз нивото на LH, во споредба со FSH. Групата на третирани пациентки имаат многу

повисоки вредности за концентрацијата на LH во однос на контролната група на пациентки, што укажува на ефикасноста на терапијата која се користи за нормализирање на концентрацијата на LH во серумот.

Табела бр.3 Процентуална разлика помеѓу групите и сигнификантност кај LH

Групи	Процентуална разлика (%)	Сигнификантна разлика (p)
A:B	-16.33	0.05
A:C	43.45	0.01
B:C	71.46	0.001

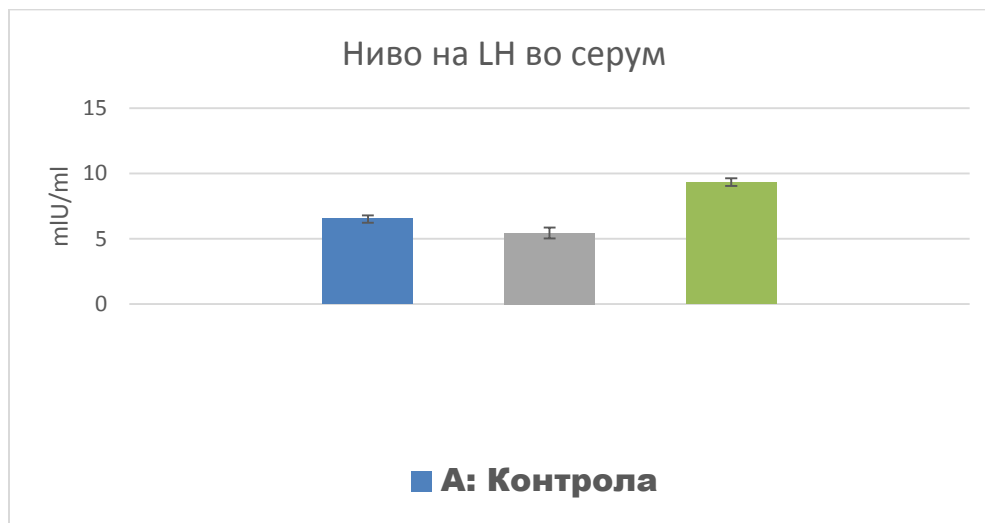


График бр.3 Ниво на LH во серумот

5. ДИСКУСИЈА

Добиените резултати покажуваат дека пациентките со дијагностицирана хиперпролактинемија имаат сигнификантно повисоки вредности за концентрацијата на пролактинот во однос на контролната група. После третманот со Bromergon или Dostinex доаѓа до намалување на вредностите за пролактинот до ниво блиску на контролната група. Допаминот е силен инхибитор на пролактинот и за време на доењето е со намалено лачење, со што се зголемува излучувањето на пролактинот [1]. Инхибиторното дејство на допаминот се остварува кога се поврзува за допаминските D_2 рецептори на мембраната на лакотрофите. Допаминот ја инхибира аденил циклазата и оневозможува фосфорилација на клеточните ензими и протеини во синтезата на пролактинот или го инхибира метаболизмот на инозитол-3-фосфатот и оневозможува активирање на Ca-осетливи волтажни канали кои вршат егзоцитоза на пролактинот од секреторните гранули. Во инхибиторното дејство на допаминот содејствуваат и γ -аминобутерната киселина, соматостатинот, калцитонин и други инхибитори, кои претежно учествуваат во зголемување на активноста на TIDA допаминенергичните неврони [5]. Фактори кои го стимулираат излучувањето на пролактинот се вазоинтестиналниот пептид (VIP), TRH, серотонинот, вазопресинот, ангеотензин-II, калцитонинот, кои дејствуваат преку активирање на аденил циклазата во синтезата на пролактинот или активирање на метаболизмот на инозитол-3 фосфатот во отварањето на калциум-зависните волтажни канали и егзоцитоза на пролактинот од лакотрофите. Во услови на стрес кај жените се намалува активноста на TIDA допаминенергичните неврони, поради зголемено излучување на β ендорфин, под влијание на CRH при стрес кој го инхибира излучувањето на допаминот и доведува до акутно зголемување на концентрацијата на пролактинот. Хиперпролактинемијата во услови на стрес предизвикува подолготрајно намалување на секрецијата на GnRH [4]. Намаленото излучување на GnRH директно влијае во намаленото ослободување на гонадотропините FSH и LH, а со тоа има влијание и врз фертилноста кај жените. Гонадотропините FSH и LH излачени во намалени концентрации не се во состојба да влијаат врз синтезата на доволни количини на оваријални стероиди, естрадиол и прогестерон, изостанува создавањето на оваријалните фоликули, потоа изостанува создавањето на corpus luteum, а отсутствува и самата овулација [11]. Резултатите покажуваат дека

кај хиперпролактинемичните пациентки се намалува нивото на концентрацијата на FSH во серумот во однос на контролната група. Значаен фактор во растот и развојот на оваријалните фоликули претставува и нивото на концентрацијата на LH во серумот. Од добиените резултати се гледа дека во услови на хиперпролактинемија доаѓа до намалување на нивото на LH во серумот, во однос на контролната група на пациентки, но во помал обем споредено со намалувањето на нивото на FSH [6].

Резултатите покажуваат дека кај хиперпролактинемичките пациентки по третманот со антипролактинска терапија се намалува нивото на пролактинот, а се зголемуваат нивоата на FSH и LH. Лековите Bromergon или Dostinex се на база на допамин, и претставуваат силен инхибитор на секрецијата на пролактинот и зголемување на нивоата на FSH и LH во серумот.

6. ЗАКЛУЧОЦИ

Од нашето истражување дојдовме до следните заклучоци:

- при хиперпролактинемија пролактинот сигнификантно се зголемува, но по терманот со Dostinex или Bromergon се отстранува негативниот ефект на пролактинот и кај третираната група на пациентки нивото на пролактинот сигнификантно се намалува до концентрации блиски на контролната група.
- концентрацијата на FSH кај хиперпролактинемичните пациентки се намалува во однос на концентрацијата на FSH кај контролната група, а нивото на FSH во серумот кај пациентки третирани со антипролактинска терапија се зголемува на ниво малку повисоко од концентрацијата на FSH кај контролната група.
- нивото на LH во серумот кај хиперпролактинемични пациентки се намалува во однос на концентрацијата на LH кај контролната група, но во помал обем во однос на нивото на FSH во исти услови. При третманот на пациентките со антипролактинска терапија доаѓа до зголемување на концентрацијата на LH во серумот на нивоа многу повисоки во однос на контролната група.

ЛИТЕРАТУРА

- Arey, B. J., Burriss, T.P., Basco, P. & Freeman, M. E. (1993). *Infusion of dopamine at low concentrations stimulates the release of prolactin from a-methyl-para-tyrosine treated rats*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 203. 60-63.
- Bazan, J. F. (1990). *Haemopoietic receptors and helical cytokines*. Immunol. Today 11. 350-354.
- Bridges, R. S., Numan, M., Ronsheim, P. M., Mann, P. E. & Lupini, C. E. (1990). *Central prolactin infusions stimulate maternal behavior in steroidtreated, nulliparous female rats*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87. 8003-8007.
- Calogero, A. E., Weber, R. F., Raiti, F., Burrello, N., Moncada, M. L., Mongioi, A. & D'agata, R. (1994). *Involvement of corticotropin-releasing hormone and endogenous opioid peptides in prolactin-suppressed gonadotropin-releasing hormone release in vitro*. Neuroendocrinology 60. 291-296.
- Everitt, A. & Hokfelt, T. (1989). *The coexistence of neuropeptide Y with other peptides and amines in the central nervous system*. In: Neuropeptide Y, edited by Mutt V, Hokfelt T, Fuxe K, and Lundberg JM. New York. 61-67.
- Fuxe, K., Hokfelt, T., Eneroth, P., Gustafsson, J. A. & Skett, P. (1977). *Prolactin-like immunoreactivity: localization in nerve terminals of rat hypothalamus*. Science 196. 899-900.
- Horseman, N. D. & Yu-Lee, L. Y. (1994). *Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin, and hematopoietic cytokines*. Endocr. Rev. 15. 627-649.
- Kelly, P. A., Djiane, J., Postel-Vinay, M-C. & Edery, M. (1991). *The prolactin/growth hormone receptor family*. Endocr. Rev. 12. 235-251.
- Mangurian, L. P., Jurjus, A. R. & Walsh, R. J. (1999). *Prolactin receptor localization to the area postrema*. Brain Res. 836. 218-220.
- Missale, C. & Spano, P. (1998). *Nerve growth factor in pituitary development and pituitary tumors*. Front Neuroendocrinol. 19. 128-150.
- Pan, J-T. (1996). *Neuroendocrine functions of dopamine*. In: Neurotransmitters and Neuromodulators, edited by Stone T. Boca Raton, FL: CRC, p. 213-232.
- Pastorcic, M., De, A., Boyadjieva, N., Vale, W. & Sarkar, D. K. (1995). *Reduction in the expression and action of transforming growth factor beta 1 on lactotropes during estrogen-induced tumorigenesis in the anterior pituitary*. Cancer Res. 55: 4892-4898.
- Shiu, R. P. C., Elsholtz, H. P., Tanaka, T., Friesen, H. G., Gout, P. W., Geer, C. T. & Noble, R. L. (1983). *Receptor-mediated mitogenic action of prolactin in a rat lymphoma cell line*. Endocrinology 113: 159-165.
- Waldstreicher, J., Duffy, J. F., Brown, E. N., Rogacz, S., Allan, J. S. & Czeisler, C. A. (1996). *Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL levels: a clinical research center study*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 81. 1483-1487.
- Yamashita, S., Takayanagi, A. & Shimizu, N. (1996). *Temporal and cell-type specific expression of c-fos and c-jun protooncogenes in the mouse uterus after estrogen stimulation*. Endocrinology 137: 5468-5475.