
THE INFLUENCE OF HYPERPROLACTINEMIA ON THE LEVEL OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE 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

Hristijan Spasov

Faculty of Natural Sciences and Mathematics, University „St. Cyril and Methodius“- Skopje, Republic of North Macedonia, spasov.hristijan@gmail.com

Valjdrina Ajeti

Faculty of Natural Sciences and Mathematics, University „St. Cyril and Methodius“- Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract: Prolactin is a polypeptide hormone that is synthesized and secreted by specialized cells in the adenohypophysis called lactotrophs. Excretion of prolactin from lactotrophs is regulated by neurohormones or neurotransmitters who are secreted in the hypothalamus, and they have a stimulating or inhibiting role in its secretion. By maintaining a balance in the excretion of these factors, the level of prolactin concentration in the serum is within normal reference limits. Disruption of dopamine excretion as the strongest inhibitor of prolactin secretion increases the level of prolactin, a condition known as hyperprolactinaemia. A prolonged increase in prolactin levels in serum, in the absence of pregnancy or lactation is referred to as pathological hyperprolactinemia, which is most common in women. Physiological conditions in which an increased level of prolactin appears, and which are not a disease, are pregnancy, breast-feeding, nipple stimulation, physical activity, stress condition, longer-term sleep, and more.

The aim of the study was to determine the level of prolactin in the group of patients with confirmed hyperprolactinaemia, compared with the control group of patients, and at the same time to analyze the influence of hyperprolactinemia on the level of ovarian steroids, estradiol, and progesterone in the hyperprolactinemic group of patients, in relation to the control group. Patients aged 25-35 years with pre-established hyperprolactinaemia were examined. Prolactin, estradiol and progesterone were examined. Patients were divided into three groups, a control group of patients with values for prolactin within the limits of the reference, a group of patients with diagnosed hyperprolactinaemia, that is an elevated level of prolactin and a group under the therapy with Bromergon or Dostinex.

Our results suggest that in hyperprolactinemia the concentration of prolactin in patients is significantly increased in relation to the control group, but after treatment with Dostinex or Bromergon in the treated group of patients, the level of prolactin significantly decreases to concentrations close to the control group. In hyperprolactinemic patients, the serum estradiol level was significantly reduced with respect to the control group, but with the application of antiprolactin therapy the concentration significantly increased to levels close or higher compared to the control group. The value of progesterone in hyperprolactinemic patients is significantly reduced in relation to the control group, but in the treated group of patients with Bromergon or Dostinex there is a significant increase in progesterone in the serum to levels that are slightly higher compared to the values for progesterone from the control group.

Keywords: prolactin, estradiol, progesterone, hyperprolactinaemia, fertility.

**ВЛИЈАНИЕТО НА ХИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЈАТА ВРЗ НИВОТО НА
ЕСТРАДИОЛ И ПРОГЕСТЕРОН КАЈ ЖЕНИТЕ**

Мире Спасов

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“- Штип, Република Северна
Македонија, mire.spasov@ugd.edu.mk

Верика Спасова

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

Христијан Спасов

Природно-математички факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“- Скопје, Република
Северна Македонија, spasov.hristijan@gmail.com

Ваљдрина Ајети

Природно-математички факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Република Северна Македонија

Резиме: 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 неврохормони или невротрансмитери кои се лачат во хипоталамусот и истите имаат стимулирачка или инхибирачка улога во неговото лачење. Со одржување на рамнотежа во излучувањето на овие фактори нивото на концентрација на пролактинот во серумот се движи во нормални референтни граници. Нарушувањето во излучување на допаминот како најсилен инхибитор на пролактинската секреција го зголемува нивото на пролактинот, состојба позната како хиперпролактинемија. Подолготрајно зголемување на нивото на серумскиот пролактин, во отсуство на бременост или лактација се означува како патолошка хиперпролактинемија, која најчесто се јавува кај жени. Физиолошките состојби при кои се јавува зголемено ниво на пролактинот, а кои не претставуваат болест се бременоста, доењето, стимулацијата на брадавиците, физичката активност, состојбата на стрес, подолготрајниот сон и друго.

Целта на истражувањето беше определување на нивото на пролактинот кај групата на пациентки со констатирана хиперпролактинемија, споредени со контролната група на пациентки, а воедно да се анализира и влијанието на хиперпролактинемиската врз нивото на оваријалните стероиди, естрадиол и прогестерон кај хиперпролактинемиската група на пациентки, во однос на контролната група. Испитувани беа пациентки на возраст од 25 до 35 години, со претходно утврдена хиперпролактинемија. Се испитуваше пролактинот, естрадиолот и прогестеронот. Пациентките беа поделени во три групи, контролна група на пациентки со вредности за пролактинот во границите на референтните, група на пациентки со дијагностицирана хиперпролактинемија, односно зголемено ниво на пролактинот и група под терапија со Bromergon или Dostinex.

Нашите резултати сугерираат дека при хиперпролактинемиската концентрацијата на пролактинот кај пациентките сигнификантно е зголемена во однос на контролната група, но после третманот со Dostinex или Bromergon кај третираната група на пациентки нивото на пролактинот сигнификантно се намалува до концентрации кои се блиски на контролната група. Кај хиперпролактинемиските пациентки нивото на естрадиолот во серумот значително е намалена во однос на контролната група, но со примената на антипролактинската терапија концентрацијата сигнификантно се зголемуваше до нивоа блиски или повисоки споредени со контролната група. Вредноста на прогестеронот кај хиперпролактинемиските пациентки е значително намалена во однос на контролната група, но кај третираната група на пациентки со Bromergon или Dostinex доаѓа до сигнификантно зголемување на прогестеронот во серумот до нивоа кои се малку повисоки во споредба со вредностите за прогестеронот од контролната група.

Клучни зборови: пролактин, естрадиол, прогестерон, хиперпролактинемија, фертилност.

1. ВОВЕД

Пролактинот е хормон кој се синтетизира и излучува од специјализирани клетки во аденохипофизата-лактотрофи. Истиот се синтетизира и во терминалните аксони на хипоталамусот, во церебралниот кортекс, теленцефалонот, малиот мозок, рбетниот мозок, и хороидниот плексус. Пролактинските рецептори се мембранско-врзани протеини од класата на цитокинини, кои содржат екстрацелуларен, трансмембрански и интрацелуларен домен. Распространетоста на пролактинските рецептори во организмот е многу широка, ги има на клетките кај млечните жлезди, јајниците, CNS, хороидниот плексус, амигдалата, таламусот, хипоталамусот, церебралниот кортекс како и во областа postrema, која е главна хемосензитивна област недостапна за крвно-мозочната бариера. Пролактинот има и лутеална функција кој структурно и функционално го одржува интегритетот на corpus luteum, шест дена по оплодувањето. Излучувањето на пролактинот се одвива преку циркадијален, односно дневно-ноќен ритам, при што највисоки концентрации се излучуваат ноќе, а најниски во првите утрински часови. Suprahypothalamic-ната област се смета како место од каде се регулира ослободувањето на пролактинот, од каде во текот на спиењето се лачи моќниот релизинг хормон на пролактинската секреција, вазоинтестиналниот пептид и окситоцинот, а во текот на денот, моќниот инхибитор на пролактинската секреција, допаминот.

Подолготрајно зголемување на нивото на серумскиот пролактин, во отсуство на бременост и лактација се означува како патолошка хиперпролактинемија, која е најчеста кај жени. Најголема група на причинители за хиперпролактинемиската претставуваат патолошките состојби, кои преку многубројни механизми

предизвикуваат пореметување во функцијата на хипофизата и хипоталамусот. Таквите пореметувања се пролактиноми и тумори на хипоталамусот. Примена на терапија со допамин за делување врз егзогени NGF рецептори резултира со диференцирање во лакотрофите и реекспресија на D2 допаминските рецептори. Клиничката слика на хиперпролактинемијата е идентична независно од причинителот, а кај жените главно се манифестира со постоење на галактореа и аменореа.

2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

Целта на истражувањето е определување на нивото на пролактинот кај група на пациентки со дијагностицирана хиперпролактинемија, споредена со контролната група на пациентки. Целта, исто така, е да се анализира влијанието на хиперпролактинемијата врз нивото на оваријалните стероиди, естрадиол и прогестерон кај хиперпролактинемичната група пациентки во однос на контролната група.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Испитувани беа пациентки на возраст од 25 до 35 години, со утврдена хиперпролактинемија. Се испитуваше пролактинот, естрадиолот и прогестеронот. 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 концентрација се одредува. Крвта се земаше во моновети без антикоагуланс. Епруветите се центрифугираа на 3100 вртежи во време од 4 минути. Реагенсот за пролактин во основа 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 за анализа се инкубираат за време од 30 минути. Во примерокот се мери врзаниот пролактин со моноклоналните антители од цврстата микротитарска плоча, а на крајот се мери хемилуминисценцијата.

3.2. Одредување на нивото на естрадиол: се изведуваше со ензимски означена, хемилуминисцентна конкурентна метода. Цврстата фаза од реагенсот содржи микротитарска плоча обложена со поликлонални анти-естрадиол антители од зајак. Течната фаза од реагенсот содржи алкална фосфатаза од телешко црево конјугирана со обележан естрадиол. Примерокот за анализа од пациентот и реагенсот од обложената микротитарска плоча се инкубираат за време од 60 минути и за ова време естрадиолот од примерокот од пациентот се натпреварува со ензим-конјугираниот естрадиол од течната фаза за ограничен број на сврзувачки места на антителата од микротитарската плоча. Неврзаниот естрадиол од серумот на пациентот и ензим конјугираниот естрадиол се отстрануваат со центрифугално миеење. Нивото на естрадиол во серумот на пациентот претставува естрадиолот сврзан за антителата од микротитарската плоча. Алкалната фосфатаза го хидролизира хемилуминисцентниот супстрат и се добива продукт кој емитира хемилуминисценција. Референтните вредности за естрадиол во серумот се движат од 0.1 до 400 pg/ml.

3.3. Одредување на нивото на прогестерон: се вршеше со флуоросцентна ензимски означена конкурентна метода.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Концентрација на пролактин во серумот

Добиените резултати од испитувањата за нивото на пролактинот во серумот се прикажани во табелата и графикот бр.1. Резултатите покажуваат дека пациентките со дијагностицирана хиперпролактинемија имаат сигнификантно повисоки вредности за концентрацијата на пролактинот, во однос на контролната група. Пациентките со хиперпролактинемија по третманот со терапија за намалување на нивото на пролактинот имаат намалени резултати за пролактинот до ниво кое е блиску на контролната група. Видлив е ефектот од терапијата со Bromergon или Dostinex во намалувањето на нивото на пролактинот.

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

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

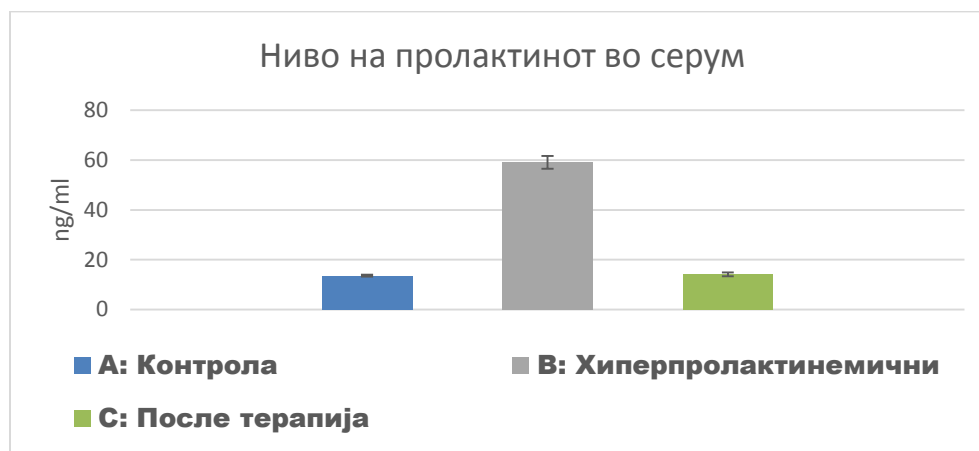


График бр.1 Ниво на пролактиноот во серумот

4.2. Концентрација на естрадиол во серумот

Резултатите од испитувањето на естрадиолот во серумот се прикажани во табелата и графикот бр.2. Од истите се гледа дека концентрацијата на естрадиолот кај хиперпролактинемичните пациентки значително се намалува во однос на контролната група. Со употребата на антипролактинска терапија кај овие пациентки се забележува дека доаѓа до сигнификантно зголемување на концентрацијата на естрадиолот во серумот поради отстранување на супресивниот ефект на пролактиноот.

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

Групи	Процентуална разлика (%)	Сигнификантна разлика (p)
A:B	-59.24	0.01
A:C	11.64	0.05
B:C	173.93	0.01

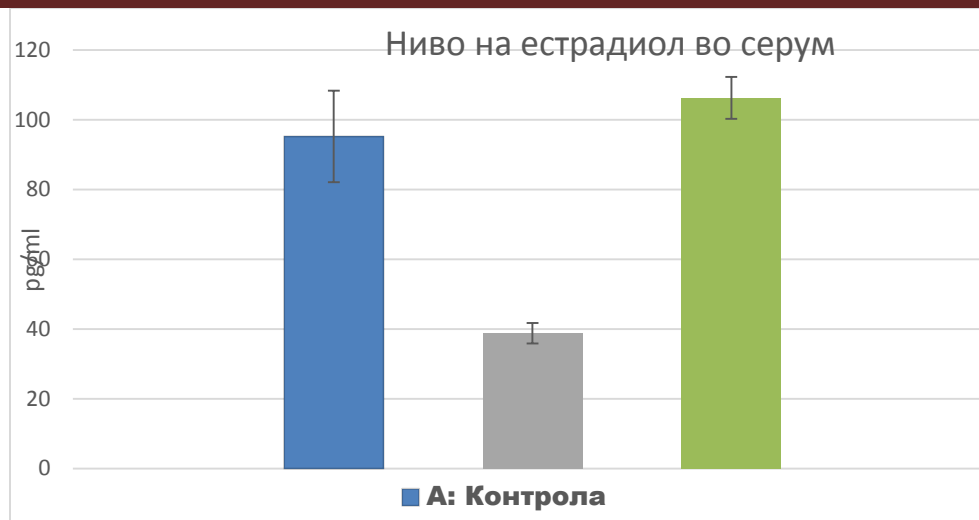


График бр.2 Ниво на естрадиолот во серумот

4.3. Концентрација на прогестерон во серумот

Добиените резултати за концентрацијата на прогестеронот во серумот се прикажани во табелата и графикот бр.3. Од истите се гледа дека нивото на прогестеронот во серумот кај хиперпролактинемичните пациентки сигнификантно се намалува во однос на контролната група. Кај пациентките третирани со антипролактинска терапија доаѓа до сигнификантно зголемување на нивото на прогестеронот, со што се констатира и ефикасноста на применетата антипролактинска терапија.

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

Групи	Процентуална разлика (%)	Сигнификантна разлика (p)
A:B	-90.36	0.001
A:C	6.76	0.05
B:C	1007.76	0.001

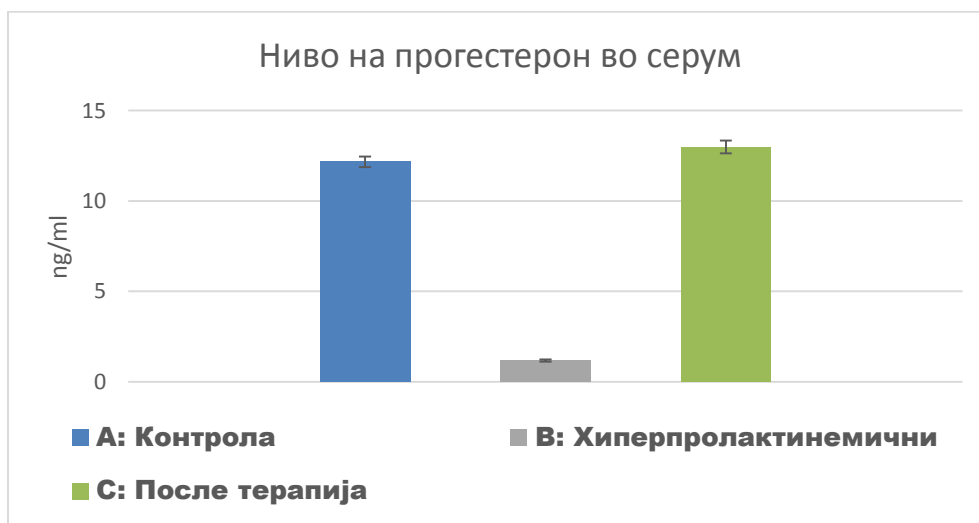


График бр.3 Ниво на прогестеронот во серумот

5. ДИСКУСИЈА

Пролактиноот кој главно се излучува од лактотрофните клетки на аденохипофизата има улога за подготовка на лактацијата кај бремените жени. Допаминот е силен инхибитор за излучувањето на пролактиноот, и со намалување на лачењето на допаминот, се зголемува излучувањето на пролактиноот во текот на доењето, односно лактацијата. Од друга страна, при хиперпролактинемиската се намалува излучувањето на GnRH хормонот од хипоталамусот. Хиперпролактинемиската во услови на стрес предизвикува подолготрајно намалување на секрецијата на GnRH, а намаленото излучување на GnRH од хипоталамусот директно влијае врз намаленото ослободување на FSH и LH од аденохипофизата, со што е намалена фоликулизацијата и лачењето на стероидите естрадиол и прогестерон од овариумите, со што директно се влијае врз фертилноста кај жените. Естрадиолот кој се лачи од оваријалните фоликули е значаен показател дали дошло до создавање и излучување на хормоните од хипоталамо-хипофизарната оска. Затоа, следењето на нивото на концентрацијата на естрадиолот во серумот е од суштинско значење во следењето на фертилноста кај жените. Намаленото ниво на FSH и LH во серумот влијаат врз создавањето на оптимален број на оваријални фоликули што резултира со намалено ниво на естрадиол во серумот во услови на хиперпролактинемиска. Важен показател за фертилноста кај пациентките претставува и следењето на нивото на концентрацијата на прогестеронот во серумот. Прогестеронот се излучува од corpus luteum и претставува најверојатен показател за настаната овулација. Пациентките кои се третирани со Bromergon или Dostinex имаат сигнификантно зголемување на нивото на прогестеронот во серумот, поради отстранувањето на инхибиторниот ефект на пролактиноот. Активната состојка cabergolin, кој е агонист на допаминските рецептори врши директна стимулација на D2-рецепторите во мембраната на лактотрофите од аденохипофизата за лачење на FSH и LH.

6. ЗАКЛУЧОЦИ

Од извршените испитувања и анализи дојдовме до следните заклучоци:

- при хиперпролактинемиска концентрацијата на пролактиноот кај пациентките сигнификантно е зголемена во однос на контролната група, но со употребата на Dostinex или Bromergon кај третираната група на пациентки нивото на пролактиноот сигнификантно се намалува до концентрации кои се блиски на контролната група.
- кај хиперпролактинемичните пациентки концентрацијата на естрадиолот во серумот значително е намалена во однос на контролната група, но со примената на антипролактинска терапија концентрацијата значително се зголемува и достигнува ниво кое е повисоко во однос на контролната група.
- концентрацијата на прогестеронот кај хиперпролактинемичните пациентки е сигнификантно намалена во однос на контролната група. Кај третираната група на пациентки со Bromergon или Dostinex доаѓа до сигнификантно зголемување на прогестеронот во серумот до нивоа кои се малку повисоки во споредба со вредностите за прогестеронот кај контролната група.

ЛИТЕРАТУРА

- Arey, B. J., Burris, 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.
- Bajou, K. et al. (2014). *PAI-1 mediates the antiangiogenic and profibrinolytic effects of 16K prolactin*. Nat. Med. 20, 741–747.
- 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 steroid-treated, nulliparous female rats*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87. 8003–8007.
- Brown, R., Herbison, A., & Grattan, D. (2014). *Prolactin regulation of kisspeptin neurons in the mouse brain and its role in the lactation-induced suppression of kisspeptin expression*. J. Neuroendocrinol. 26, 898–908.
- Devi, Y. S., & Halperin, J. (2014). *Reproductive actions of prolactin mediated through short and long receptor isoforms*. Mol. Cell. Endocrinol. 382, 400–410.
- Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A., & Nagy, G. (2000). *Prolactin: structure, function, and regulation of secretion*. Physiol. Rev. 80, 1523–1631.
- Harris, C. (2014). *Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia*. N. Engl. J. Med. 370, 976.
- Hilfiker-Kleiner, D., & Sliwa, K. (2014). *Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy*. Nat. Rev. Cardiol. 11, 364–370.
- Horseman, N. D., & Gregerson, K. A. (2014). *Prolactin actions*. J. Mol. Endocrinol. 52, R95–R106.

-
- Kelly, P. A., Djiane, J., Postel-Vinay, M-C., & Edery, M. (1991). *The prolactin/growth hormone receptor family*. *Endocr. Rev.* 12. 235–251.
- Liu, X., Brown, R. S. E., Herbison, A. E., & Grattan, D. R. (2014). *Lactational anovulation in mice results from a selective loss of kisspeptin input to GnRH neurons*. *Endocrinology* 155, 193–203.
- Mangurian, L. P., Jurjus, A. R., & Walsh, R. J. (2012). *Prolactin receptor localization to the area postrema*. *Brain Res.* 836. 218–222.
- Marano, R. J., & Ben-Jonathan, N. (2014). *Minireview: extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions*. *Mol. Endocrinol.* 28, 622–633.
- Missale, C., & Spano, P. (1998). *Nerve growth factor in pituitary development and pituitary tumors*. *Front Neuroendocrinol.* 19. 128–150.
- Molitch, M. E. (2014). *Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia*. *N. Engl. J. Med.* 370, 977.
- Grossmann, M. (2014). *Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia*. *N. Engl. J. Med.* 370, 976–977.
- Pan, J-T. (1996). *Neuroendocrine functions of dopamine*. In: *Neurotransmitters and Neuromodulators*, edited by Stone T. Boca Raton, FL: CRC, p. 213–232.
- 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.
- Waters, M. J., Brooks, A. J., & Chhabra, Y. (2014). *A new mechanism for growth hormone receptor activation of JAK2, and implications for related cytokine receptors*. *JAK-STAT* 3, e29569.
- 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.