



Пролактин как фактор, влияющий на течение новой коронавирусной инфекции: обзор литературы

С.М. Воевода^{1, 2} ✉, О.Д. Рымар¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН; Россия, г. Новосибирск

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить вероятные патофизиологические механизмы развития гиперпролактинемии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также результаты доступных на момент написания обзора клинических исследований по оценке вклада гиперпролактинемии в тяжесть течения коронавирусной инфекции.

Гиперпролактинемия рассматривается как негативный фактор, способствующий более тяжелому течению коронавирусной инфекции у разных групп пациентов. В основе более тяжелого течения коронавирусной инфекции лежит развитие воспалительных процессов, усиливающихся при повышенном уровне пролактина в крови.

Заключение. Авторы большинства исследовательских работ сообщают, что необходимы экспериментальные, клинические испытания и клинические исследования, чтобы подтвердить воспалительную и/или противовоспалительную роль пролактина в условиях коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, новая коронавирусная инфекция.

Для цитирования: Воевода С.М., Рымар О.Д. Пролактин как фактор, влияющий на течение новой коронавирусной инфекции: обзор литературы. Доктор.Ру. 2023;22(4):64–69. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-64-69



Prolactin as a Factor Influencing the Course of a New Coronavirus Infection: a Literary Review

S.M. Voevoda^{1, 2} ✉, O.D. Rymar¹

¹ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – the branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science; 175/1 B. Bogatkova Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timatkova Str., Novosibirsk, Russian Federation 630117

ABSTRACT

Aim: to present the likely pathophysiological mechanisms of hyperprolactinemia development in patients with a new coronavirus infection, as well as to present the results of clinical studies available at the time of writing the review to assess the contribution of hyperprolactinemia to the severity of the coronavirus infection.

Key points: hyperprolactinemia is considered as a negative factor contributing to a more severe course of coronavirus infection in different groups of patients. The more severe course of a covid infection is based on the development of inflammatory processes that increase with an increased level of prolactin in the blood.

Conclusion. The authors of most research papers report that experimental, clinical trials and clinical studies are needed to confirm the inflammatory and/or anti-inflammatory role of prolactin in the setting of coronavirus infection.

Keywords: prolactin, hyperprolactinemia, new coronavirus infection.

For citation: Voevoda S.M., Rymar O.D. Prolactin as a factor influencing the course of a new coronavirus infection: a literary review. Doctor.Ru. 2023;22(4):64–69. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-64-69

Последний из недавно открытых коронавирусов — SARS-CoV-2 вызывает заболевание COVID-19 — такое название для данного нового заболевания объявила 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения. До вспышки инфекции в китайской провинции Ухань в декабре 2019 г. о новом вирусе и заболевании ничего не было известно [1]. Коронавирусы человека в первую очередь поражают дыхательные пути, вызывая лихорадку, кашель, а в тяжелых случаях — одышку и системное воспаление, что может привести к сепсису, сердечной недостаточности и полиорганной дисфункции. Вирус, вызывающий COVID-19, более заразен, чем ранее идентифицированные бета-коронавирусы человека (тяжелый острый респиратор-

ный синдром CoV/SARS-CoV и ближневосточный респираторный синдром CoV/MERS-CoV) [2]. С начала пандемии ученые всего мира работают над изучением факторов, влияющих на течение COVID-19 у разных категорий пациентов. Как один из таких факторов, вероятно, можно рассмотреть гиперпролактинемия.

Пролактин (ПРЛ) образуется в лактотрофах аденогипофиза. Это единственный гормон, не активируемый гипоталамическим рилизинг-фактором, но находящийся под контролем дофаминергических нейронов гипоталамуса [3–6]. Метаболические действия ПРЛ затрагивают практически все ткани организма [7–9]. ПРЛ принимает участие в регуляции нейроэндокринного, кроветворного и иммунного

✉ Воевода Светлана Михайловна / Voevoda, S.M. — E-mail: sm.voevoda@mail.ru

гомеостаза и вырабатывается не только передней долей гипофиза, но и различными внегипофизарными участками. Внегипофизарный ПРЛ имеет в основном аутокринные и паракринные эффекты из-за другой биологической активности и молекулярной массы, в отличие от гипофизарного ПРЛ [10, 11]. Поскольку ПРЛ также синтезируется и секретируется лимфоцитами, он считается цитокином и передает сигналы по тем же путям, что и иммунные цитокины [12–14]. Учитывая имеющиеся данные об участии ПРЛ в иммунном ответе, актуально изучение ассоциаций гиперпролактинемии с течением COVID-19.

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЛАКТИНА

ПРЛ действует через специфические рецепторы ПРЛ, принадлежащие к суперсемейству цитокиновых рецепторов, которые также являются рецепторами лептина, эритропоэтина, колониестимулирующего фактора и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [15, 16]. Рецепторы ПРЛ также могут служить функциональными рецепторами гормона роста и плацентарного лактогена. Кроме того, ПРЛ может работать как цитокин посредством активации цитокиновых рецепторов в регуляции иммунной системы [17] (рис. 1). Рецепторы ПРЛ широко экспрессируются в различных эндокринных тканях и тканях-мишенях, а также в иммунных клетках, включая лимфоциты, моноциты, макрофаги, гранулоциты, микроглию, естественные киллеры и эпителиальные клетки тимуса для контроля иммунного ответа и реакций при аутоиммунных заболеваниях [18]. Присутствие рецепторов ПРЛ почти во всех органах свидетельствует о сложных системных эффектах ПРЛ, выходящих далеко за рамки его роли в репродукции, что делает его уникальным циркулирующим гормоном с аутокринными, паракринными и эндокринными эффектами. Существуют различные изоформы рецепторов ПРЛ, которые являются большими, промежуточными и малыми в зависимости от размера внутриклеточного домена, поскольку внеклеточные домены рецепторов ПРЛ идентичны. Кроме того, идентифицирована растворимая форма рецепторов ПРЛ, но ее точная функция не выяснена [18].

РОЛЬ ПРОЛАКТИНА В ИММУНИТЕТЕ

ПРЛ играет важную роль в адаптивном иммунитете [19] — как гуморальном (опосредованном преимущественно В-клетками и Т-хелперами), так и клеточном (опосредованном преимущественно Т-лимфоцитами) посредством эндокринных, паракринных и аутокринных механизмов [20]. В норме ПРЛ вызывает Th1 (Т-хелперный тип 1) провоспалительный ответ [21], а высокий уровень ПРЛ в крови, за исключением физиологической гиперпролактинемии во время беременности, в основном признается патологическим состоянием. Имеются данные о том, что высокий уровень ПРЛ коррелирует с тяжестью клинических проявлений таких аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка, рассеянный склероз, ревматоидный артрит. Терапия агонистами дофа-

мина, которые снижают уровень ПРЛ в крови, может уменьшать клинические проявления данных заболеваний [22–24]. ПРЛ может также оказывать иммунодепрессивное действие в относительно более высоких концентрациях и при определенных условиях [25, 26].

ПРЛ ингибируется ПРЛ-ингибирующим фактором и стимулируется ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 во время активной фазы хронического воспаления. ПРЛ стимулирует рецепторы ПРЛ, вызывая активацию воспалительных сигнальных путей с последующим провоспалительным или противовоспалительным эффектом. Активация рецепторов ПРЛ активирует различные сигнальные пути воспаления, включая митоген-активируемую протеинкиназу (МАП-киназу), регулируемую внеклеточным сигналом 1/2, янус-киназу-2 (JAK2), активатор транскрипции 5 (STAT5), фосфоинозитид-3-киназу и протеинкиназу B, что в свою очередь приводит к провоспалительному или противовоспалительному действию в зависимости от различных изоформ активированных рецепторов ПРЛ [27]. L.M. Williams и соавт. обнаружили, что активация ПРЛ макрофагов через STAT3 может подавлять продукцию фактора некроза опухоли- α , ИЛ-6, приводит к высвобождению противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [28]. Однако активация макрофагов через путь JAK2–STAT1 приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β , ИЛ-12, и интерферона (ИФН)- γ . ПРЛ способствует активации Т-клеток через сигнальный путь STAT5, что приводит к экспрессии активности транскрипции T-box [29]. Молекулярные исследования показали, что ПРЛ активирует экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота в периферических мононуклеарных клетках через сигнальный путь STAT5 и регуляторный фактор ИФН-1 [30]. Другие экспериментальные исследования показали, что экспрессия внегипофизарного ПРЛ в макрофагах и моноцитах активируется адренергическими путями с последующей поляризацией макрофагов в сторону воспаления. ПРЛ повышает экспрессию ИЛ-2 на лимфоцитах и тимocyтах с созреванием CD4⁺ и CD8⁺-Т-лимфоцитов, что оказывает влияние на адаптивный и врожденный иммунный ответ [31] (рис. 2). Прямая связь между уровнем ПРЛ в сыворотке и CD4⁺-Т-лимфоцитов была установлена индукцией экспрессии ядерного фактора каппа B и регуляторного

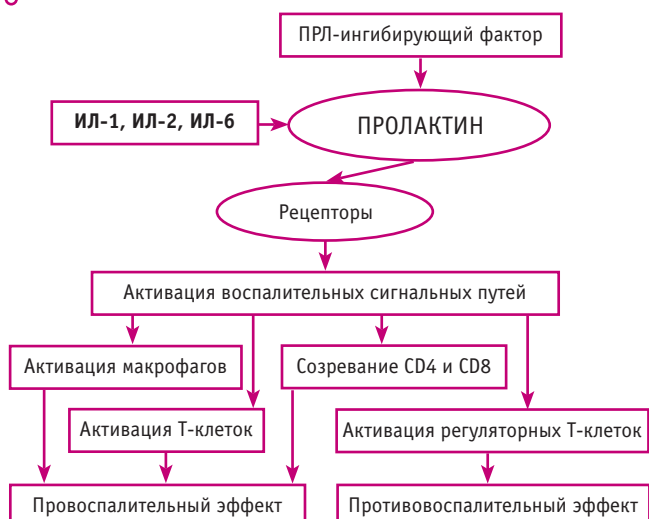
Рис. 1. Эффекты пролактина

Fig. 1. Effects of prolactin



Рис. 2. Иммунологическая роль пролактина (адаптировано из [32])

Fig. 2. Immunological role of prolactin (adapted from [32])



фактора ИФН-1. Аналогичным образом, гиперпролактинемия способствует аутореактивности путем ингибирования клональной делеции В-клеток и порога активации альтерации, а также толерантности к В-клеткам. ПРЛ активирует дендритные клетки для презентации антигена и продукции ИФН- α . ПРЛ способствует созреванию и развитию иммунных клеток, экспрессирующих главный комплекс гистосовместимости II, CD86 и CD40 [32]. Следовательно, гиперпролактинемия коррелирует с высоким уровнем аутоантител, таких как антигипофизарные и антикардиолипидные [33]. При беременности наблюдается иммунологически толерантное состояние за счет смещения иммунного ответа с провоспалительного Th1/Th17 в сторону противовоспалительного Th2 [34].

Очевидно, что контролируемое повышение уровня ПРЛ в крови (в пределах физиологических уровней, а в некоторых случаях немного выше нормы) может способствовать повышению как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

РОЛЬ ПРОЛАКТИНА В ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

ПРЛ через рецепторы ПРЛ активирует высвобождение макрофагального воспалительного белка-1 α , ИФН-10, хемокинов и моноцитарного хемотаксического (МХБ-1). ПРЛ стимулирует естественные клетки-киллеры к продукции ИФН- γ , ингибирует функцию регуляторных Т-клеток, изменяет функцию В-клеток и способствует аутореактивности и выработке антител с последующими воспалительными реакциями (рис. 3).

ПРЛ посредством активации Т- и В-клеток со стимуляцией моноцитарно-макрофагальной оси способствует клеточному и гуморальному иммунному ответу с индукцией воспали-

тельных изменений. Таким образом, ПРЛ играет важную роль в воспалении, оказывая как воспалительное, так и противовоспалительное действие в зависимости от основных патофизиологических состояний, вызывая и усугубляя воспалительные заболевания [32].

СВЯЗЬ ПРОЛАКТИНА С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, получает клеточный доступ через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который связан с трансмембранным белком сериновой протеазы 2 (TMPRSS2). У людей мРНК АПФ2 экспрессируется в нескольких эндокринных железах, включая гипофиз, поджелудочную железу, щитовидную железу, яичники и яички. Важно отметить, что мРНК TMPRSS2 также экспрессируется в гипофизе, поджелудочной железе, щитовидной железе, яичниках и яичках. Таким образом, эндокринная система имеет как рецепторы АПФ2, так и белок TMPRSS2, которые необходимы для доступа вируса SARS-CoV-2 к клеткам, что делает эндокринную систему уязвимой для данной инфекции [35].

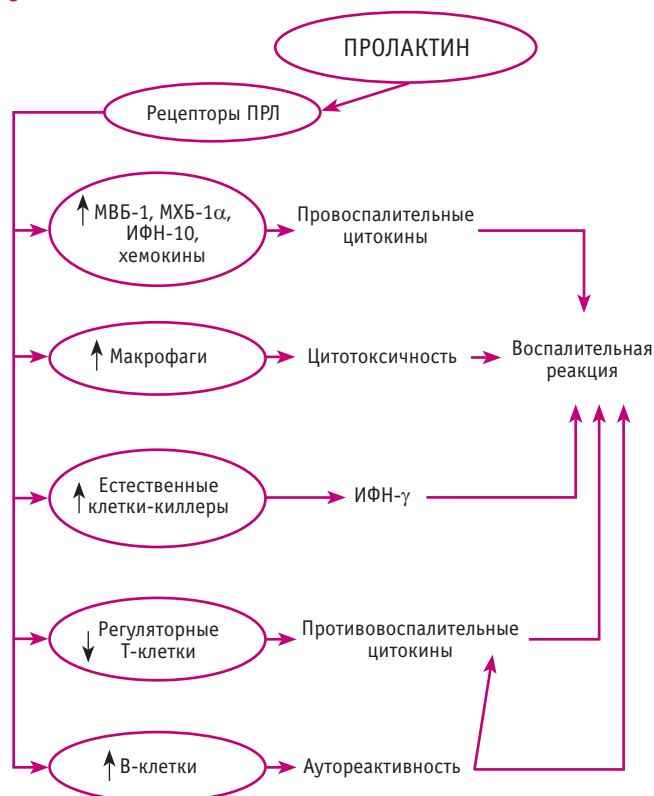
Учитывая имеющиеся данные о роли ПРЛ в иммунном гомеостазе, возникает вопрос, может ли изменение иммунного ответа путем изменения уровня ПРЛ в крови быть положительным видом вмешательства при лечении пациентов с SARS-CoV-2 [32].

Ряд работ показывают половые различия в тяжести течения COVID-19. По данным J.M. Zin и соавт., мужчины из Китая (независимо от возраста) чаще имели тяжелое течение и смертельный исход заболевания, чем женщины: мужчин, умерших от COVID-19, в 2,4 раза больше, чем женщин (70,3 против 29,7%; $p = 0,016$) [36]. В данном анализе исключалась роль женских половых гормонов, поскольку женщины в постменопаузе демонстрировали высокую выживаемость. Авторы делают вывод о том, что более высокие уровни ПРЛ у женщин могут объяснить половую разницу выживания среди лиц с COVID-19.

В городе Ухане (Китайская Народная Республика) проанализировали клинические данные и результаты компьютерно-томографического (КТ) обследования органов грудной клетки 15 беременных женщин с пневмонией, вызванной COVID-19, с января по февраль 2020 г. У 11 пациенток беременность была завершена успешными родами (10 кесаревых сечений и 1 самопроизвольные роды) в течение периода исследования, оставшиеся 4 пациентки на конец исследования находились на II и III триместрах. Случаев неонатальной асфиксии, неонатальной смерти, мертворождений или аборт не зарегистрировано. Наиболее частым признаком на КТ органов грудной клетки было затемнение по типу матового стекла. Наиболее частыми клиническими симптомами пневмонии COVID-19 у беременных были лихорадка ($n = 13$) и кашель ($n = 9$), наиболее частым лабораторным признаком — лимфоцитопения ($n = 12$). На КТ-снимках, полученных до и после родов, признаков утяжеления течения пневмонии после родов не выявлено. Авторы делают вывод о том, что беременность и роды не усугубляли течение пневмонии, вызванной COVID-19. Все случаи пневмонии COVID-19 у беременных в этом исследовании относились к легкой форме [37]. В заключение высказывается мнение, что более высокий уровень ПРЛ во время беременности, возможно, дал беременным женщинам преимущество в борьбе с COVID-19. Однако в других исследованиях при анализе распространенности COVID-19 сообщалось, что как беременные,

Рис. 3. Роль пролактина в воспалительных реакциях (адаптировано из [32])

Fig. 3. Role of prolactin in inflammation reactions (adapted from [32])



так и небеременные женщины имели одинаковую восприимчивость к коронавирусной инфекции [38].

Секреция ПРЛ снижается у регулярно курящих табак людей [39]. Хроническое воздействие никотина ингибирует секрецию ПРЛ за счет активации никотиновых рецепторов дофаминовых нейронов, высвобождая дофамин как фактор-ингибитор ПРЛ. По данным Всемирной организации здравоохранения, курильщики более уязвимы к различным инфекциям. Курение может увеличить тяжесть инфекций, вызванных SARS-CoV-2, за счет изменения целостности гематоэнцефалического барьера, одновременно способствуя экспрессии АПФ2 в эндотелиальных клетках, глии и нейронах. Более того, курение повышает уровень фактора Виллебранда в кровотоке и снижает уровень тромбомодулина, что может привести к нарушению регуляции гомеостаза крови и увеличению риска тромбоза с развитием инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Однако, несмотря на текущие противоречия и значительные ограничения исследований, в недавнем систематическом обзоре и метаанализе результатов 18 клинических и эпидемиологических исследований COVID-19 показывают, что курильщики статистически реже госпитализируются. В анализ включены данные исследований пациентов с COVID-19, проведенных в Китае, США и Италии, основанные на статусе курения. Процент госпитализированных курильщиков составил 7,7% (95% ДИ 6,9–8,4) в Китае, 2,3% (95% ДИ 1,7–2,9) в США и 7,6% (95% ДИ 4,2–11,0) в Италии. При сравнении этих данных с распространенностью табакокурения в каждой из этих стран обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,0001$). У курильщиков статистически меньше вероятность госпитализации ($OR = 0,18$; 95% ДИ 0,14–0,23; $p < 0,01$). Авторы заявляют, что их наблюдения могут быть связаны с воздействием никотина [39]. J.J. Bevelacqua и соавт. предположили, что более низкое, чем ожидалось, число госпитализированных курильщиков, если оно будет подтверждено дальнейшими исследованиями, может быть связано с более высокой концентрацией депонированной энергией альфа-частиц, испускаемых радионуклидами, такими как Po-210, в сигаретном табаке. Противовоспалительные эффекты энергии излучения альфа-частиц, а также влияние низких доз радиации на снижение риска тромбоза, возможно, связаны с меньшим числом госпитализированных курильщиков, чем ожидалось. Никотин также может способствовать снижению интенсивности цитокинового шторма [40]. Таким образом, вопрос, что является благоприятным фактором меньшей вероятности госпитализации курильщиков с COVID-19 — никотин или более низкий уровень ПРЛ у курящих табак пациентов, требует дальнейшего изучения и проведения дополнительных исследований. В другом систематическом обзоре показано, что у курильщиков табака в 1,4 раза чаще проявляются тяжелые симптомы COVID-19, в 2,4 раза чаще требуется искусственная вентиляция легких по сравнению с некурящими людьми ($OR = 2,4$; 95% ДИ 1,43–4,04). Авторы делают заключение о том, что курение табака связано с прогрессированием и неблагоприятными исходами у пациентов с COVID-19 [41].

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Гиперпролактинемия как фактор, негативно влияющий на течение новой коронавирусной инфекции у различных групп пациентов, активно изучается. На фоне COVID-19 отмечаются заметные иммунологические и воспалительные изме-

нения, влияющие на нейроэндокринный гомеостаз, главным образом у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями. Кроме того, стрессовое состояние, вызванное COVID-19, может влиять на высвобождение ПРЛ и других гормонов, опосредованных стрессом [42, 43]. ПРЛ может оказывать провоспалительный эффект, увеличивающий высвобождение провоспалительных цитокинов и развитие иммуновоспалительных нарушений. В свою очередь, высокий уровень провоспалительных цитокинов и повышенный уровень тиреотропин-релизинг гормона, ангиотензина II и антидиуретического гормона при COVID-19 могут быть предложен как один из возможных механизмов гиперпролактинемии, вызванной COVID-19. При COVID-19 лимфопения и дисрегуляция моноцитов/макрофагов могут влиять на экспрессию и активность Дофа-декарбоксилазы (ДДК) [44]. ДДК является основным ферментом путей синтеза как дофамина, так и серотонина, поскольку она превращает L-3,4-дигидроксифенилаланин в дофамин, а L-5-гидрокситриптофан — в серотонин. Кроме того, ДДК поддерживает превращение гистидина в гистамин. Совместная работа АПФ2 с ДДК указывает на возможную функциональную связь между АПФ2-опосредованным синтезом ангиотензина 1-7 и ДДК-опосредованным синтезом дофамина и серотонина. Аргументируя существование такой связи, R. Pawlak и соавт. показали, что содержание дофамина в головном мозге увеличивается после инфузии ангиотензина 1-7 в гипоталамус крыс [45]. Ангиотензин 1-7 стимулирует почечный синтез дофамина [46]. И наоборот, взаимодействие АПФ2 с ДДК означает, что любое вызванное SARS-CoV-2 снижение экспрессии АПФ2 — процесс, ранее продемонстрированный для SARS-CoV, может сопровождаться изменениями путей синтеза как дофамина, так и серотонина. Подавление центральной и периферической ДДК может увеличить секрецию гипоталамического и внегипофизарного ПРЛ, что является еще одним путем развития гиперпролактинемии на фоне COVID-19 (рис. 4).

Механизмы, лежащие в основе гиперпролактинемии в сыворотке крови при COVID-19, плохо изучены, хотя потенциальными механизмами могут быть стресс, окислительная и иммунная дисрегуляция. Высокий уровень ПРЛ в сыворотке крови при COVID-19 может служить компенсаторным механизмом противодействия гиперовоспалению и связанным с ним эндокринопатиям. SARS-CoV-2 индуцирует активацию провоспалительных цитокинов, Toll-подобного рецептора 4 и МАП-киназы с ингибированием тиреотропного

Рис. 4. Механизм гиперпролактинемии при COVID-19 (адаптировано из [32])

Fig. 4. Mechanism of hyperprolactinemia in COVID-19 (adapted from [32])

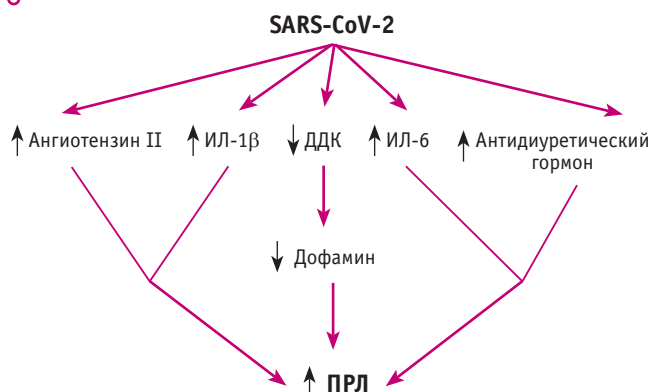
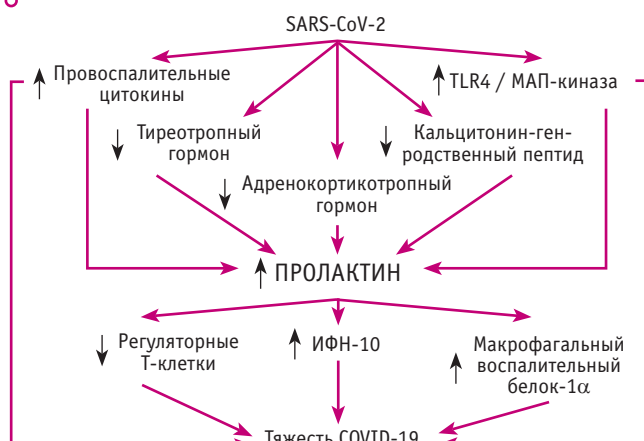


Рис. 5. Пролактин и тяжесть COVID-19

(адаптировано из [32])

Fig. 5. Prolactin and COVID-19 severity (adapted from [32])



и адренокортикотропного гормонов, кальцитонин-ген-родственного пептида, что способствует активации высвобождения

ПРЛ, который, в свою очередь, стимулирует макрофагальный воспалительный белок-1α, ИФН-10 с ингибированием регуляторных Т-клеток. Эти процессы приводят к гипертрофии при COVID-19 и утяжелению клинических проявлений данного заболевания (рис. 5).

Авторы большинства исследовательских работ сообщают, что необходимы экспериментальные, клинические испытания и клинические исследования, чтобы подтвердить воспалительную и/или противовоспалительную роль ПРЛ при COVID-19 [32, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая известные особенности вируса SARS-CoV-2 и отсутствие возможности выполнить его полную изоляцию, является актуальным как можно более детальное изучение патологических механизмов приводящих к развитию тяжелых клинических проявлений COVID-19 у всех групп пациентов. В данной обзорной статье рассмотрены вероятные механизмы развития гиперпролактинемии у пациентов с COVID-19 и представлены результаты немногочисленных исследований, изучающих возможный вклад гиперпролактинемии в развитие тяжелых форм COVID-19.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Воевода С.М. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Рымар О.Д. — проверка критически важного содержания, написание текста рукописи, финальное утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Voevoda, S.M. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Ryamar, O.D. — verification of critical content, writing the text of the manuscript, final approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 122031700094-5 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

The work was carried out within the framework of task No. 122031700094-5 "Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetics and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment".

Об авторах / About the authors

Воевода Светлана Михайловна / Voevoda, S.M. — к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; врач — лабораторный генетик исследовательско-диагностической лаборатории ФГБНУ ИЦиГ ФТМ. 630117, Россия, г. Новосибирск, 630117, ул. Тимакова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4403-6722. <https://orcid.org/0000-0002-2908-002X>. E-mail: sm.voevoda@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна / Ryamar, O.D. — д. м. н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН. 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>. E-mail: orymar23@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воевода М.И., Фомичева М.Л. Все о коронавирусе COVID-19. М.; 2020. 92 с. Voevoda M.I., Fomicheva M.L. All about the coronavirus COVID-19. Moscow; 2020. 92 p.
2. Ivanisenko V.A., Gaisler E.V., Basov N.V. et al. Plasma metabolomics and gene regulatory networks analysis reveal the role of nonstructural SARS-CoV-2 viral proteins in metabolic dysregulation in COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2022;12:19977. DOI: 10.1038/s41598-022-24170-0
3. Rasheed H.A., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. et al. Effects of diabetic pharmacotherapy on prolactin hormone in patients with type 2 diabetes mellitus: Bane or Boon. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2019;10(4):163–168. DOI: 10.4103/japtr.JAPTR_65_19
4. Grattan D.R. Coordination or coincidence? The relationship between prolactin and gonadotropin secretion. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018;29(1):3–5. DOI: 10.1016/j.tem.2017.11.004
5. Costello L.C., Franklin R.B. Testosterone, prolactin, and oncogenic regulation of the prostate gland. A new concept: testosterone-

independent malignancy is the development of prolactin-dependent malignancy. *Oncol. Rev.* 2018;12(2):356. DOI: 10.4081/oncol.2018.356

6. Bern H.A., Nicoll C.S. The comparative endocrinology of prolactin. *Rec. Prog. Horm. Res.* 1968;24:681–720. DOI: 10.1016/b978-1-4831-9827-9.50019-8
7. Воевода С.М., Щербак Л.В., Денисова Д.В. и др. Связь атеросклероз-ассоциированных кардиоваскулярных факторов риска с разным уровнем пролактина у женщин репродуктивного возраста. *Атеросклероз.* 2018;14(4):67–72. Voevoda S.M., Shcherbakova L.V., Denisova D.V. et al. Association of atherosclerosis-associated cardiovascular risk factors with different levels of prolactin in women of reproductive age. *Atherosclerosis.* 2018;14(4):67–72. (in Russian). DOI: 10.15372/ATER20180407
8. Рымар О.Д., Воевода С.М., Шахматова Е.В. и др. Частота метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет в зависимости от уровня пролактина. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):180–189. Ryamar O.D., Voevoda S.M.,

- Schachshneider E.V. The frequency of the metabolic syndrome and its individual components in women aged 25–45 depending on the level of prolactin. Obesity and metabolism. 2021;18(2):180–189. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12475
9. Blanco F.F., Legorreta H.M.V., Huerta V.Y.R. et al. Role of prolactin in the immune response. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2012;69(5):329–336.
 10. Aguilar-Rojas A., Huerta-Reyes M. Human gonadotropin-releasing hormone receptor-activated cellular functions and signaling pathways in extra-pituitary tissues and cancer cells. Oncol. Rep. 2009;22(5):981–990. DOI: 10.3892/or_00000525
 11. Yu-Lee L.-Y. Molecular actions of prolactin in the immune system. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1997;215(1):35–52. DOI: 10.3181/00379727-215-44111
 12. De Bellis A., Bizzarro A., Pivonello R. et al. Prolactin and autoimmunity. Pituitary. 2005;8(1):25–30. DOI: 10.1007/s11102-005-5082-5
 13. Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin — a pleiotropic factor in health and disease. Nat. Rev. Endocrinol. 2019;15(6):356–365. DOI: 10.1038/s41574-019-0194-6
 14. Yip S., Romano N., Gustafson P. et al. Elevated prolactin during pregnancy drives a phenotypic switch in mouse hypothalamic dopaminergic neurons. Cell Rep. 2019;26(7):1787–1799. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.067
 15. Gong N., Ferreira-Martins D., McCormick S. et al. Divergent genes encoding the putative receptors for growth hormone and prolactin in sea lamprey display distinct patterns of expression. Sci. Rep. 2020;10(1):1674. DOI: 10.1038/s41598-020-58344-5
 16. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Awad M.S. et al. Assessment of serum prolactin levels in acute myocardial infarction: the role of pharmacotherapy. Ind. J. Endocrinol. Metab. 2016. 20(1):72–79. DOI: 10.4103/2230-8210.172240
 17. Liu Y., Jiang J., Lepik B. et al. Subdomain 2, not the transmembrane domain, determines the dimerization partner of growth hormone receptor and prolactin receptor. Endocrinology. 2017;158(10):3235–3248. DOI: 10.1210/en.2017-00469
 18. Aoki M., Wartenberg P., Grünwald R. et al. Widespread cell-specific prolactin receptor expression in multiple murine organs. Endocrinology. 2019;160(11):2587–2599. DOI: 10.1210/en.2019-00234
 19. Sykes L., MacIntyre D.A., Yap X.J. et al. Changes in the Th1: Th2 cytokine bias in pregnancy and the effects of the anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J2. Mediators Inflamm. 2012;2012:416739. DOI: 10.1155/2012/416739
 20. Parra J., Ramírez-Peredo E., et al. Moderate hyperprolactinemia is associated with survival in patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. Hematology. 2012;17(2):85–92. DOI: 10.1179/102453312X13221316477930
 21. Yu-Lee L.-Y. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses. Recent Prog. Horm. Res. 2002;57:435–455. DOI: 0.1210/rp.57.1.435
 22. Chuang E., Molitch M. Prolactin and autoimmune diseases in humans. Acta Biomed. 2007;78(Suppl 1):255–261.
 23. Adán N., Guzmán-Morales J., Ledesma-Colunga M.G. et al. Prolactin promotes cartilage survival and attenuates inflammation in inflammatory arthritis. J. Clin. Invest. 2013;123(9):3902–3913. DOI: 10.1172/JCI69485
 24. Imrich R. The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of rheumatic disease (minireview). Endocr. Regul. 2002.36(2):95–106.
 25. Shelly S., Boaz M., Orbach H. Prolactin and autoimmunity. Autoimmun. Rev. 2011;11 (6–7):A465–A470. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.009
 26. Wu X., Liu Y., Guo X. et al. Prolactin inhibits the progression of intervertebral disc degeneration through inactivation of the NF- κ B pathway in rats. Cell Death Dis. 2018;9(2):98. DOI: 10.1038/s41419-017-0151-z
 27. Borba V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: the hormone as an inflammatory cytokine. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2019;33(6):101324. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101324
 28. Williams L., Sarma U., Willets K. et al. Expression of constitutively active STAT3 can replicate the cytokine-suppressive activity of interleukin-10 in human primary macrophages. J. Biol. Chem. 2007;282(10):6965–6975. DOI: 10.1074/jbc.M609101200
 29. Tripathi A., Sodhi A. Prolactin-induced production of cytokines in macrophages in vitro involves JAK/STAT and JNK MAPK pathways. Int. Immunol. 2008;20(3):327–336. DOI: 10.1093/intimm/dxm145
 30. Retnoningrum D., Hendrianiyngtyas M., Istiadi H. et al. Correlation between prolactin serum with neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in systemic inflammatory response syndrome. Diponegoro Int. Med. 2021;J2(1):10–13.
 31. Wu W., Sun M., Zhang H. et al. Prolactin mediates psychological stress-induced dysfunction of regulatory T cells to facilitate intestinal inflammation. Gut. 2014;63(12):1883–1892. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306083
 32. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Butnariu M. et al. The crucial role of prolactin-lactogenic hormone in COVID-19. Mol. Cell. Biochem. 2022. 477:1381–1392. DOI: 10.1007/s11010-022-04381-9
 33. Barrett R., Narasimulu C., Parthasarathy S. Adrenergic hormones induce extrapituitary prolactin gene expression in leukocytes-potential implications in obesity. Sci. Rep. 2018; 8(1):1936. DOI: 10.1038/s41598-018-20378-1
 34. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Al-Maiahy T.J. Concept and connotation of oxidative stress in preeclampsia. J. Lab. Phys. 2018;10(3):276–282. DOI: 10.4103/JLP.JLP_26_18
 35. Буйваленко У.В., Перепелова М.А., Золотарева Р.А. и др. Болезни гипофиза и COVID-19: систематический обзор литературы. Проблемы эндокринологии. 2022;68(5):14–23. Buyvalenko U.V., Perepelova M.A., Zolotareva R.A. et al. Pituitary disease and COVID-19: a systematic review of the literature. Problems of Endocrinology. 2022;68(5):14–23. (in Russian). DOI: 10.14341/probl13108
 36. Jin J.M., Bai P., He W. et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. Front Public Health. 2020;8:152. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00152
 37. Liu D., Li L., Wu X. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. Am. J. Roentgenol. 2020; 215(1):127–132. DOI: 10.2214/AJR.20.23072
 38. Liu H., Wang L.-L., Zhao S.-J. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. J. Reprod. Immunol. 2020;139:103122. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103122
 39. Fuxe K., Andersson K., Enroth P. et al. Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke: medical implications. Psychoneuroendocrinology. 1989;14(1–2):19–41. DOI: 10.1016/0306-4530(89)90054-1
 40. Bevelacqua J.J., Masoompour S.M., Mortazavi S.A.R., Mortazavi S.M.J. Why do some reports claim that the number of COVID-19 hospitalized smokers is smaller than expected? J. Biomed. Phys. Eng. 2020;10(5):659–662. DOI: 10.31661/jbpe.v0i0.2007-1144
 41. González-Rubio J., Navarro-López C., López-Nájera E. et al. A systematic review and meta-analysis of hospitalised current smokers and COVID-19. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17(20):7394. DOI: 10.3390/ijerph17207394
 42. Petrulli J.R., Kalish B., Nabulsi N.B. et al. Systemic inflammation enhances stimulant-induced striatal dopamine elevation. Transl. Psychiatry. 2017;7(3):e1076. DOI: 10.1038/tp.2017.18
 43. Jara L.J., López-Zamora B., Ordoñez-González I. et al. The immune-neuroendocrine system in COVID-19, advanced age and rheumatic diseases. Autoimmun. Rev. 2021;20(11):102946. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102946
 44. Li Y.-C., Bai W.-Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J. Med. Virol. 2020;92(6):552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
 45. Pawlak R., Napiorkowska-Pawlak D., Takada Y. et al. The differential effect of angiotensin II and angiotensin 1-7 on norepinephrine, epinephrine, and dopamine concentrations in rat hypothalamus: the involvement of angiotensin receptors. Brain Res. Bull. 2001;54(6):689–694. DOI: 10.1016/S0361-9230(01)00489-0
 46. Bandy A.A., Diaz A.D., Lokhandwala M. Kidney dopamine D1-like receptors and angiotensin 1-7 interaction inhibits renal Na⁺ transporters. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2019;317(4):F949–F956. DOI: 10.1152/ajprenal.00135.2019