

DOI: 10.26693/jmbs03.03.209

УДК 618.19-006.04-06:616.43-008.6:575.117

Коломієць О. О.^{1,2}, Язиков О. В.², Лундін М. С.¹, Москаленко Р. А.¹

РОЛЬ ПРОЛАКТИНУ У РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Сумський державний університет, Україна

¹Кафедра патологічної анатомії²Кафедра хірургії та онкології

lena91.kolomiyets@gmail.com

У роботі представлений огляд участі пролактину у розвитку патології молочної залози. Актуальність проблеми визначається загальним збільшенням випадків захворювання на рак молочної залози. Порушення гормональної регуляції є важливим фактором розвитку раку молочної залози та пухлин інших локалізацій у репродуктивній системі людини. Значну роль в цьому дисбалансі відіграє саме гормон пролактин.

Метою роботи є проведення аналізу літератури для встановлення ролі пролактину у розвитку патології молочної залози.

Для патології молочної залози основне значення має підвищений рівень пролактину у біологічних рідинах та тканинах організму. Загалом, гіперпролактинемія може впливати не тільки на патологію молочної залози, а й викликати порушення у репродуктивній системі, викликаючи ановуляторні цикли, аменорею та розвиток безпліддя. Патологічні процеси в молочній залозі виникають не тільки за рахунок пролактину, який циркулює в крові, але й пролактин, який секретується власне залозистою тканиною. Це є одним із факторів канцерогенезу та має велике значення у розвитку раку молочної залози.

Отже, подальше дослідження патогенетичних механізмів впливу пролактину на тканину молочної залози може сприяти розробці нових методів профілактики та лікування раку молочної залози.

Ключові слова: рак молочної залози, пролактин, експресія рецепторів пролактину, гіперпролактинемія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Розробка методу діагностики пухлин органів репродуктивної системи з використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену», № державної реєстрації 0117U003937.

Вступ. Патологія молочної залози (МЗ) є важливою сучасною проблемою через значну пошире-

ність і тенденцію до зростання [1]. Особливо небезпечним є невинне зростання випадків раку молочної залози (РМЗ) у країнах Північної Америки, Європи, і в тому числі в Україні. За даними Національного канцер-реєстру, у 2014-2015 роках було зареєстровано 13641 випадків захворювання [2]. Ця проблема має значне соціально-економічне значення для суспільства, тому дослідження причин, механізмів розвитку злоякісних пухлин МЗ можна віднести до пріоритетних завдань наукових пошуків.

Останнім часом підвищилась увага дослідників до ролі гормону пролактину (ПРЛ) у розвитку патології МЗ [1, 2].

Пролактин – це поліпептидний гормон, який синтезується та виділяється зі спеціалізованих клітин лактотрофів передньої частини гіпофіза. Зв'язуючись з мембранним рецептором пролактину (ПРЛ-Р), регулює через сигнальні шляхи репродуктивну, імунну та метаболічну функції [3]. Поза гіпофізом ПРЛ секретується ендометрієм, децидуальною оболонкою, лімфоцитами, центральною нервовою системою, молочною залозою і простатою, де виступає в якості цитокіна [3, 4]. У молочній залозі ПРЛ існує, як циркулюючий гіпофізарний гормон та у вигляді гормону, який продукується протоковим епітелієм. В клітинах МЗ пролактин зв'язується з клітинною поверхнею рецептора ПРЛ-Р та активує сигнальні шляхи Jak2 / Stat5, Map Kinase, PI3K-Akt [5].

Рецептор пролактину являє собою один зв'язаний з мембраною білок, який відноситься до класу 1 цитокінових рецепторів [6]. Існує шість ізоформ ПРЛ-Р, які опосередковують ефекти пролактину у тканині людини.

Ген, який кодує ПРЛ-Р, знаходиться на хромосомі 5 (5p13–14) та має 10 екзонів [3]. Виділяють 2 підгрупи ПРЛ-Р: коротку та довгу форму (транскрипти довгої 2,5–3 і 7,3 kb), які мають спільний ліганд і позаклітинний домен, але відрізняються внутрішньоклітинним доменом.

Основними ефектами ПРЛ у тканині МЗ є мамогенез, лактогенез і галактопоез. Лактогенний ефект пролактину пов'язаний з дією фетоплацентарного стероїду, який секретується під час вагітності, саме зниження рівня стероїдів підвищує рівень ПРЛ в крові та призводить до лактації, галактореї, підвищення гонадотропнів, ановуляції та аменореї [7]. Секреція молока починається тільки під час пологів, не дивлячись на високий рівень циркулюючого лактогенного гормону, ПРЛ та плацентарного людського лактогену. Це говорить про те, що лактогенна активність пролактину протиставляється високому рівню прогестерону та естрогену, які циркулюють в крові під час третього триместру вагітності [7].

Секреція ПРЛ регулюється допамінергічними, адренергічними, холінергічними, а також серотонінергічними відділами вегетативної нервової системи. Вважається, що допамін є основним пролактинінгібуючим фактором (ПІФ), який секретується гіпоталамусом. А пептидом, який стимулює виділення ПРЛ є пролактин-релізінг-гормон (ПРГ) [8]. До підвищення пролактину призводить дія таких речовин, як вазоактивний кишковий пептид, допамін, серотонін, епітеліальний фактор росту, окситоцин, естрогени, гістидин [9].

Роль ПРЛ пов'язана з підтримкою лютеїнізуючої фази яєчників, при підвищеній секреції ПРЛ відбувається зниження секреції гонадотропіну і навпаки, аналогічний зв'язок виникає при синдромі аменореї-галактореї. Розвиток аменореї, як наслідок відсутності циклічного викиду, як ФСГ так і ЛГ, що призводить до ановуляції.

Для лікування синдрому застосовували бромокриптин, який блокував секрецію пролактину та призводив до зникнення секреції молока та галактореї, тим самим стимулювалось циклічне виділення ФСГ, ЛГ і регуляція менструального циклу [10].

Молочна залоза вважається органом-мішенню для ряду гормонів. Contesso, Seriani та Nata довели, що ріст і диференціація МЗ залежить не тільки від дії ПРЛ, а також від комплексу гормонів, а саме інсуліну, прогестерону та естрогену [7, 11].

У мамогенезі приймає участь гіпофізарний пролактин, а в канцерогенезі – аутокринний пролактин. В основі механізму лежить високий рівень сигнальних компонентів міоген-активованої протеїнкінази, включаючи активатор білок-1 та проінвазивні матричні протеїнкінази, зсув від Stat-5 сигнальних шляхів до фокально-адгезивної кінази та міоген-активованих протеїнкіназових шляхів, що викликає проліферацію [12].

Отже, зміни внутрішньоклітинної сигналізації пролактину, можуть впливати на канцерогенез, так як сигнальні шляхи передачі ПРЛ приймають участь в регуляції клітинного циклу та апоптозу.

Гіперпролактинемія призводить до блокування виділення нейронами релізінг-фактору лютеїнізуючого гормону та зниження рівня ФСГ і ЛГ, що призводить до блокування виділення естрадіолу [13]. Внаслідок зниження секреції ФСГ погіршується дозрівання домінантного фолікула, це призводить до розвитку ановуляторного циклу. Порушення секреції ЛГ викликає лютеїнову недостатність шляхом селективної зміни ферментів, які беруть участь у стероїдогенезі яєчників, як наслідок блокування стероїдогенезу і високого рівня андрогенів в процесі розвитку ооцитів [13].

Виділяють ряд факторів, які впливають на секрецію ПРЛ. До фізіологічних причин відносять циркадні ритми – концентрація пролактину збільшується під час сну. Найбільш висока концентрація спостерігається в періоді між 2:00 та 5:00 [13]. Також висока секреція ПРЛ спостерігається при вагітності, пологах та післяпологовому періоді.

Крім фізіологічних факторів існують і патологічні, які призводять до гіперпролактинемії. До них відносять: пухлини (аденоми, менінгіоми, краніофарингіоми), запальні стани, операції, травми, акромегалія. Збільшення ПРЛ викликають: хронічна ниркова та печінкова недостатність, хвороби Кушинга, Аддісона, а також полікістоз яєчників [13].

Підвищена концентрація ПРЛ в сироватці крові викликає порушення функції гонад, що призводить до дисбалансу в секреції гонадотропного-релізінг фактору та ЛГ, і розвитку гіпоестрогенності. Такі зміни призводять до метаболічних порушень, а саме порушення ліпідного обміну, остеопорозу, підвищення секреції АКТГ і наднирників, порушення функції підшлункової залози [13].

В ряді проведених досліджень виявили, що жінки з нічною гіперпролактинемією частіше страждають від лютеїнової недостатності та зниження концентрації естрадіолу, який продукується клітинами гранульози [14].

Висока концентрація ПРЛ (вище 100 нг/мл) призводить до руйнування майже 100 % фолікулів яєчника та передчасного зникнення активності яєчників [13]. Зниження концентрації естрогенів впливає на сексуальне життя жінок, найбільш розповсюдженими симптомами є зниження лібідо, сухість статевих органів з розвитком диспареунії [13].

Отже порушення обміну ПРЛ призводить до менструальних порушень (нерегулярність циклу, аменорея, скорочення менструального циклу), передчасної регресії жовтого тіла, ановуляції та порушення репродуктивної функції жінок з розвитком безпліддя [13].

Частота гіперпролактинемії зменшується з віком внаслідок зменшення концентрації естрогенів та інгібуванням стимуляції лактотрофних клітин,

але вона не часто діагностується, так як відсутні специфічні симптоми даного стану [13].

У роботах Shimon I. та Bronstein M. вказується, що гіперпролактинемія, викликана гіпофізарною аденомою, частіше відмічається у жінок віком від 20 до 40 років, а не в жінок, які знаходяться в менопаузі [15].

Гіперпролактинемія під час менопаузи проявляється не тільки симптомами порушення репродуктивної системи. У пацієнок розвивається ожиріння, порушення ліпідного обміну, розвивається резистентність до інсуліну [13,16]. Підвищений рівень ПРЛ впливає на мінералізацію кісток і проліферацією остеобластів, це пов'язано зі зменшенням кістково-метаболізму та остеопорозом [13,17]. Одна з причин – пряма дія ПРЛ на остеоцити, а друга – зниження рівня естрогенів при гіперпролактинемії.

Gill S. та співавтори встановили, що імуногістохімічна експресія ПРЛ-Р у нормальній тканині МЗ була обмежена люмінальними клітинами. Для доброякісної тканини МЗ експресія ПРЛ-Р була характерна люмінальна та цитоплазматична локалізація. За умов злоякісного росту експресія ПРЛ-Р була цитоплазматичною [18]. Досліджуючи препарати на експресію ПРЛ-Р встановили, що найвищий рівень експресії ПРЛ-Р був у нормальній тканині МЗ, а в аденомі та аденокарциномі було значне зниження експресії [18]. У порівнянні з нормальною тканиною мРНК, експресія ПРЛ-Р зменшилась в 2,4 рази ($p = 0,0261$) в аденомі та в 4,8 разів ($p = 0,008$) в аденокарциномі. Експресія ПРЛ-Р мРНК значно нижче в злоякісних пухлинах, чим в доброякісних ($p = 0,0165$) [19].

У дослідженні Nachima I et al, було виявлено, що експресія ПРЛ-Р знижується при інвазивному раку МЗ (21,4%), у порівнянні з доброякісними пухлинами (80%) та карциномами *in situ* (60%) ($p = 0,003498$). Загалом, експресія ПРЛ-Р була вища при високодиференційованих пухлинах. Також тривала виживаність без віддалених метастазів з РМЗ була пов'язана з експресією, з достовірністю ($p < 0,01$) [20].

Враховуючи ці статистичні дані, можна думати про те, що експресія рецепторів ПРЛ може бути

маркером диференціації епітеліальних клітин МЗ. ПРЛ діє як проонкоген в ранній неопластичній трансформації, прогресії та формуванні резистентності до лікування раку МЗ [21]. Пролактин викликає резистентність до цитостатичних препаратів (паклітаксел), який діє на мікротрубочки клітини [22].

Було встановлено, що підвищення експресії ПРЛ-Р призводить до підсилення проліферації та інвазивного росту пухлини [23]. Навпаки, антагоніст рецепторів ПРЛ призводив до зниження клоногенної дії клітин РМЗ і потенціював дію цитотоксичних препаратів [24].

Аутокринний ПРЛ може бути інгібований пролактин-нейтралізуючими антитілами, вони інгібують ріст клітин MCF-7 і T47Dco та підсилюють апоптоз клітин [25].

Існує взаємозв'язок між системами естрогенів та пролактину. Естроген стимулює секрецію ПРЛ і може також регулювати експресію гена його рецептора та стимулювати канцерогенез. Було показано, що інгібітори естрогенів (тамоксифен) блокують рецептори пролактину [26].

Заключення. Для патології молочної залози основне значення має підвищений рівень пролактину у біологічних рідинах та тканинах організму. Загалом, гіперпролактинемія може впливати не тільки на патологію молочної залози, а й викликати порушення у репродуктивній системі, викликаючи ановуляторні цикли, аменорею та розвиток безпліддя. Порушення гормональної регуляції є важливим фактором розвитку раку молочної залози та пухлин інших локалізацій у репродуктивній системі людини. Значну роль в цьому дисбалансі відіграє саме пролактин. Патологічні прояви в молочній залозі викликає не тільки пролактин, який циркулює в крові, але й пролактин, який секретується власними тканинами молочної залози, що є одним із факторів виникнення канцерогенезу і має велике значення у розвитку раку молочної залози.

Отже, подальше дослідження патогенетичних механізмів впливу експресії ПРЛ на тканину молочної залози може сприяти розробці нових методів діагностики та лікування раку молочної залози.

References

1. Andreeva EN, Khamoshin MB, Rudneva OD. Prolaktin i molochnye zhelezy: norma i patologiya. *Ginekologiya*. 2012; 1: 12–6. [Russian]
2. Byuleten Natsionalnogo kantser-reyestru № 17 "Rak v Ukrayini [digital resource]. Natsionalniy institut raku. 2014. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm. [Ukrainian]
3. Lychkova AE, Puzikov AM. Aktualnye voprosy fiziologii. Prolaktin i serotonin. *Vestnik RAMN*. 2014; 1: 38–45. [Russian]
4. Redelman D, Welniak LA, Taub D, Murphy WJ. Neuroendocrine Hormones such as Growth Hormone and Prolactin are Integral Members of the Immunological Cytokine Network. *Cell Immunol*, 2008; 252 (1-2): 111–21. PMID: PMC4777337. doi:10.1016/j.cellimm.2007.12.003

5. Aksamitiene E, Achanta S, Kolch W, Kholodenko BN, Hoek JB, Kiyatkin A. Prolactin-Stimulated Activation of ERK1/2 Mitogen-Activated Protein Kinases is Controlled by PI3-Kinase/Rac/PAK Signaling Pathway in Breast Cancer Cells. *Cell Signal*. 2011; 23 (11): 1794–805. PMID: 21726627. PMCID: PMC3156300. doi:10.1016/j.cellsig.2011.06.014
6. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*. 1998; 19, 225–68. PMID: 9626554. doi:10.1210/edrv.19.3.0334
7. Mcneilly A. Lactation and the physiology of prolactin secretion. *Postgraduate Medical J*. 1965; 51: 231–5. PMCID: PMC2495950. <https://doi.org/10.1136/pgmj.51.594.231>
8. Grattan DR. 60 Years Of Neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 2015; 226 (2): 101–22. PMID: 26101377. PMCID: PMC4515538. doi:10.1530/JOE-15-0213
9. Van Klompenberg MK, Manjarín R, Donovan CE, Trott JF, Hovey RC. Regulation and localization of vascular endothelial growth factor within the mammary glands during the transition from late gestation to lactation. *Domest Anim Endocrinol*. 2015; 54: 37-47. PMID: 26490114. doi: 10.1016/j.domaniend.2015.09.003
10. Besser G, Parke L, Edwards C, Mcneilly A. Galactorrhoea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine. *British Medical J*. 1972; 3 (5828): 669-72. PMID: 4675488. DOI: 10.1136/bmj.3.5828.669
11. Contesso G, Ceriani B, Nata F. In vitro hormone induced differentiation of human mammary gland. *Fourth International Congress of Endocrinology*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1972. P. 265.
12. Gorvin CM. The prolactin receptor: Diverse and emerging roles in pathophysiology. *J Clin Transl Endocrinol*. 2015; 2 (3), 85–91. PMID: 29204371. PMCID: PMC5685068. doi:10.1016/j.jcte.2015.05.001
13. Pałubska S, Adamiak-Godlewska A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, Gogacz M. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16 (1): 1–7. PMID: 28546800. PMCID: PMC5437053. doi:10.5114/pm.2017.67364
14. Cutie E, Nieves A, Andino M. Prolactin inhibits the steroidogenesis in midfollicular phase human granulosa cells cultured in a chemically defined medium. *Fertil Steril*. 1988; 49: 632–7. PMID: 3127246. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59831-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59831-8)
15. Shimon I, Bronstein M, Shapiro J, Tsvetov G, Benbassat C, Barkan A. Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period. *Endocrine*. 2014; 47: 889–94. PMID: 24711223. DOI: 10.1007/s12020-014-0259-1
16. Shibli-Rahhal A, Schelechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009; 12: 96–104. PMID: 18338266. doi:10.1007/s11102-008-0097-3
17. Seriwatanachai D, Krishnamra N, Van Leeuwen JP. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: Inhibition of cell growth and mineralization. *J Cell Biochem*. 2009; 107: 677–85. PMID: 19365811. doi:10.1016/j.bone.2007.11.008
18. Gill S, Peston D, Vonderhaar B, Shousha S. Expression of prolactin receptors in normal, benign, and malignant breast tissue: an immunohistological study. *J Clin Pathol*. 2001; 54: 956–60. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.12.956>
19. Michel E, Feldmann KS. Expression of prolactin receptors in normal canine mammary tissue, canine mammary adenomas and mammary adenocarcinomas. *BMC Vet Res*. 2012; 8: 72. PMID: 22647582. doi: 10.1186/1746-6148-8-72
20. Hachim IY, Hachim MY, Lopez VM, Lebrun JJ, Ali S. Prolactin Receptor Expression is an Independent Favorable Prognostic Marker in Human Breast Cancer. *Horm Cancer*. 2014; 5 (1): 42-50. PMID: 26317306. doi:10.1097/PAI.0000000000000178
21. Nouhi Z, Chughtai N, Hartley S, Cocolakis E, Lebrun JJ, Ali S. Defining the role of prolactin as an invasion suppressor hormone in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2006; 66: 1824–32. PMID: 16452244. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2292
22. Howell SJ, Anderson E, Hunter T, Farnie G, Clarke RB. Prolactin receptor antagonism reduces the clonogenic capacity of breast cancer cells and potentiates doxorubicin and paclitaxel cytotoxicity. *Breast Cancer Res*. 2008; 10: 68. PMID: 18681966. PMCID: PMC2575541. doi: 10.1186/bcr2129
23. Plotnikov A, Varghese B, Tran TH, Liu C, Rui H, Fuchs SY. Impaired turnover of prolactin receptor contributes to transformation of human breast cells. *Cancer Res*. 2009; 69: 3165–72. PMID: 19276348. PMCID: PMC2664855. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-4033
24. Chen WY, Ramamoorthy P, Chen N, Sticca R, Wagner TE. A human prolactin antagonist, hPRL-G129R, inhibits breast cancer cell proliferation through induction of apoptosis. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 3583–93. PMID: 10589775
25. Perks CM, Keith AJ, Goodhew KL, Savage PB, Winters ZE, Holly JM. Prolactin acts as a potent survival factor for human breast cancer cell lines. *Br J Cancer*. 2004; 91: 305–11. PMID: 15213724. PMCID: PMC2409804. doi:10.1038/sj.bjc.6601947
26. Dong J, Tsai-Morris C, Dufau M. A novel estradiol/estrogen receptor α -dependent transcriptional mechanism controls expression of the human prolactin receptor. *J Biol Chem*. 2006; 281: 18825–36. PMID: 16651265. DOI: 10.1074/jbc.M512826200

УДК 618.19-006.04-06: 616.43-008.6: 575.117

РОЛЬ ПРОЛАКТИНА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коломиец Е. О., Языков А. В., Лындин Н. С., Москаленко Р. А.

Резюме. В работе представлен обзор участия пролактина в развитии патологии молочной железы. Актуальность проблемы определяется общим увеличением случаев заболевания раком молочной

железы. Нарушение гормональной регуляции является важным фактором развития рака молочной железы и опухолей других локализаций в репродуктивной системе человека. Значительную роль в этом дисбалансе играет именно гормон пролактин.

Целью работы явилось проведение анализа литературы для установления роли пролактина в развитии патологии молочной железы.

В патологии молочной железы основное значение имеет повышенный уровень пролактина в биологических жидкостях и тканях организма. В общем, гиперпролактинемия может влиять не только на патологию молочной железы, но и вызвать нарушения в репродуктивной системе, вызывая ановуляторные циклы, аменорея и развитие бесплодия. Патологические процессы в молочной железе возникают не только за счет пролактина, который циркулирует в крови, но и пролактина, который секретируется собственной железистой тканью. Это является одним из факторов канцерогенеза и имеет большое значение в развитии рака молочной железы.

Дальнейшее исследование патогенетических механизмов влияния пролактина на ткань молочной железы может способствовать разработке новых методов профилактики и лечения рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, пролактин, экспрессия рецепторов пролактина, гиперпролактинемия.

UDC 618.19-006.04-06: 616.43-008.6: 575.117

The Role of Prolactin in the Development of Mammary Gland Pathology

Kolomiyets O. O., Yazykov O. V., Lyndin M. S., Moskalenko R. A.

Abstract. This article presents an overview of prolactin (PRL) participation in the development of mammary gland pathology. Significance of the problem is determined by the general increase in the number of breast cancer. Violation of hormonal regulation is an important factor in the development of breast cancer and tumors of other localizations in the human reproductive system. A significant role in this imbalance is played by PRL.

The purpose of the study was to conduct a literature review to determine the role of prolactin in the development of breast cancer.

Prolactin is a polypeptide hormone that is synthesized and excreted from the lactotrophic cells of the anterior part of the pituitary gland. Outside the pituitary gland, PRL is encoded by the endometrium, decidual envelope, the lymphocytes, by the central nervous system, mammary gland and the prostate, where it acts as a cytokine.

Secretion of PRL is regulated by dopaminergic, adrenergic, cholinergic, and also serotonergic units of the autonomic nervous system. In the mammary gland, PRL exists as a circulating pituitary hormone and in the form of a hormone produced by the epithelium duct. In breast prolactin binds to the cell's surface of the prolactin receptor (PRL-R). There are six isoforms of PRL-R that determine the effects of prolactin in human tissue. The main effects of PRL in the tissue of mammary gland are mammogenesis, lactogenesis and galactopoietics. Increased level of PRL in biological fluids and body tissues plays an important role in breast pathology. High levels of prolactin hormone are more inherent to young women than menopausal women, because of reducing estrogen exposure and inhibiting lactothorophytic cells.

In general, hyperprolactinemia can affect not only the pathology of mammary gland, but also cause abnormalities in the reproductive system, causing anovulatory cycles, amenorrhea, and infertility. Pathological manifestations in breast tissues can be caused not only by the blood prolactin circulating, but also the PRL, which is secreted by own mammary gland tissues, which is one of the factors of carcinogenesis and has great importance in the breast cancer development. PRL increases proliferative activity of the mammary gland cells and affects the regulation of apoptosis. It acts as a pro-oncogen in early neoplastic transformation, progression and forms a resistance to cancer treatment.

Besides increased expression of prolactin receptor, it also leads to increased proliferation and invasive tumor growth, and conversely the PRL-R antagonist leads to a decrease clonogenic activity of the cells of breast cancer and potentiated the effect of cytotoxic drugs. Consequently, expression of prolactin receptor may be a marker for the differentiation of epithelial cells of the affected mammary gland.

Conclusions. Further investigation of the pathogenetic mechanisms and their effect of PRL expression on the tissue of mammary gland can greatly contribute for the development of new methods of diagnosing and treating breast cancer.

Keywords: breast cancer, prolactin, prolactin receptor expression, hyperprolactinemia.

Стаття надійшла 01.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування