

ПОКАЗАТЕЛИ ПРОЛАКТИНА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Каплиева И.В.¹, Власов С.Г.¹, Енгибарян М.А.¹, Сакун П.Г.¹, Франциянц Е.М.¹, Шейко Е.А.¹, Вошедский В.И.¹, Попов И.А.¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: stasikvlasov1994rgmu@gmail.com

У пациентов с глиомами головного мозга (G3-G4), возрастом 62,5±0,8 года до и после проведения адаптивной стереотаксической лучевой терапии (АСЛТ) в крови методом иммуноферментного анализа изучали содержание пролактина (ПРЛ). АСЛТ проводили в режиме стандартного фракционирования на линейном ускорителе «Novalis Tx», Varian: РОД=2 Гр, СОД=60 Гр, 30 фракций, с использованием трехслойной стереотаксической маски. У 26 женщин и 30 мужчин АСЛТ сочетали с бевацизумабом: в/в, 5 мг/кг, 1 раз в 2 недели (АСЛТ+Б); у 22 женщин и 30 мужчин АСЛТ сочетали с дексаметазоном: в/м, 4 мг, 2 раза в день, 43–45 дней (АСЛТ+Д). При прогрессировании заболевания после АСЛТ+Д уровень ПРЛ увеличивался в 1,6 раза (p<0,01) у мужчин и снижался в 1,6 раза (p<0,01) у женщин относительно фона. При стабилизации процесса после АСЛТ+Д у мужчин ПРЛ выросал в 2,0 раза, превысив референсные значения, у женщин не изменялся; после АСЛТ+Б у мужчин ПРЛ увеличивался в 1,5 раза (p<0,01), у женщин – в 2,5 раза относительно фона. При частичном ответе ПРЛ увеличивался в 2,5 раза у всех пациентов с АСЛТ+Д и не изменялся при АСЛТ+Б. Полный ответ был получен только у мужчин с АСЛТ+Б, исходный уровень ПРЛ у них был в 1,5 раза (p<0,01) больше, чем у мужчин с частичным ответом, после лечения – не изменялся. Таким образом, динамика ПРЛ в крови у пациентов с глиомами головного мозга на фоне АСЛТ зависит от пола пациента и варианта терапии. У женщин с прогрессированием заболевания редукция ПРЛ после проведения АСЛТ+Д свидетельствует о выраженных метаболических нарушениях. Исходно низкий уровень ПРЛ у мужчин с АСЛТ+Б не дает достичь полного ответа на лечение.

Ключевые слова: глиома, лучевая терапия, дексаметазон, бевацизумаб, пролактин, сыворотка крови.

PROLACTIN INDICES IN BLOOD OF PATIENTS WITH MALIGNANT BRAIN GLIOMAS RECEIVING COMBINATION RADIATION TREATMENT

Kaplieva I.V.¹, Vlasov S.G.¹, Engibaryan M.A.¹, Sakun P.G.¹, Frantsiyants E.M.¹, Sheiko E.A.¹, Voshedskiy V.I.¹, Popov I.A.¹

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: stasikvlasov1994rgmu@gmail.com

Blood levels of prolactin (PRL) were measured by enzyme immunoassay in patients aged 62.5±0.8 years with brain gliomas (G3-G4) before and after adaptive stereotactic radiation therapy (ASLT). ASLT with standard fractionation was performed on the Novalis Tx linear accelerator (Varian): single fraction dose=2 Gy, total dose=60 Gy, 30 fractions, using a three-layer stereotaxic mask. 26 women and 30 men received ASLT in combination with bevacizumab (ASLT+B): i/v, 5 mg/kg, once every 2 weeks; 22 women and 30 men received ASLT in combination with dexamethasone (ASLT+D): i/m, 4 mg, twice a day during 43-45 days. In patients with disease progression after ASLT+D, PRL levels increased by 1.6 times (p<0.01) in men and decreased by 1.6 times (p<0.01) in women, compared to initial levels. In men with stabilization after ASLT+D, PRL levels increased by 2 times, being higher than reference values, and did not change in women; after ASLT+B, PRL increased by 1.5 times (p<0.01) in men and by 2.5 times in women, compared to initial levels. PRL was elevated by 2.5 times in all patients with partial response after ASLT+D, and did not change after ASLT+B. Complete response was obtained only in men receiving ASLT+B; initial PRL levels in them were 1.5 times (p<0.01) higher than in men with partial response and did not change after treatment. Thus, PRL dynamics in the blood of patients with brain gliomas receiving ASLT depended on the patient's sex and therapy. PRL reduction in women with disease progression after ASLT+D demonstrated severe metabolic disorders. Initially low PRL levels in men with ASLT+B interfered with complete response to the treatment.

Keywords: glioma, radiation therapy, dexamethasone, bevacizumab, prolactin, blood serum.

Пролактин представляет собой гормон гипофиза с разнообразными метаболическими функциями. Химическая структура пролактина аналогична структуре гормона роста и

плацентарного гормона лактогена. Вместе они образуют семейство «пролактин / гормон роста / плацентарный лактоген», которое характеризуется консервативной белковой структурой спирального пучка. Все гормоны в этом семействе происходят от общего предкового гена. Хотя гипофизарные лактотрофы являются наиболее важными производителями пролактина, экстрагипофизарные ткани, такие как головной мозг, молочная железа, предстательная железа, маточный децидуализированный эндометрий, адипоциты, лимфоциты, кожа и некоторые другие ткани, также производят этот гормон [1, 2]. За транскрипцию гена пролактина отвечают два независимых друг от друга промоторных участка. Один из них расположен проксимально и отвечает за направление специфичной для гипофиза экспрессии, другой – дистально и отвечает за внегипофизарную экспрессию пролактина [1]. Пролактин обеспечивает аутокринную и паракринную обратную связь на лактотрофные клетки гипофиза [3, 4]. К факторам, стимулирующим выработку пролактина, относят тиреотропин-релизинг гормон, эстрогены (при беременности) и антагонисты дофамина (нейролептики).

Пролактин оказывает свое действие через трансмембранный рецептор пролактина, структура которого в настоящее время выяснена. Рецепторы пролактина экспрессируются почти во всех органах. Этот гормон участвует во многих физиологических и патофизиологических процессах, включая репродукцию, метаболизм, регуляцию и иммунорегуляцию. Передача сигналов пролактина необходима для онтогенеза стволовых клеток поджелудочной железы, повышения дофаминергического ингибирующего тонуса. Недавно было обнаружено участие пролактина и его рецептора в рецидивах аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушении обмена глюкозы и липидов, гипертонической болезни [1, 2].

Содержание пролактина было исследовано в тканях злокачественных опухолей головного мозга [5, 6], однако динамика пролактина в крови при комбинированном лучевом лечении не известна. Применение адаптивной стереотаксической лучевой терапии (АСЛТ) в лечении злокачественных глиом головного мозга на фоне модификации антиангиогенным препаратом бевацизумаб может способствовать повышению локального контроля опухоли, снижению потребности в применении глюкокортикостероидов, улучшению когнитивных функций, повышению эффективности и переносимости адъювантной лучевой терапии благодаря снижению нагрузки на здоровые ткани головного мозга [7, 8]. Поэтому актуальным представляется изучение содержания пролактина в сыворотке крови при лечении пациентов со злокачественными глиомами головного мозга методом комбинированной АСЛТ в сочетании с бевацизумабом или дексаметазоном.

Цель исследования – изучить динамику пролактина в крови у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга на фоне проведения комбинированной

адаптивной стереотаксической лучевой терапии (АСЛТ) в сочетании с бевацизумабом или дексаметазоном.

Материал и методы исследования

В исследование включены 48 женщин и 60 мужчин, средний возраст которых составил $62,5 \pm 0,8$ года, с гистологически подтвержденным диагнозом глиомы головного мозга (G3-G4). После циторедуктивного удаления опухолей адаптивную стереотаксическую лучевую терапию (АСЛТ) проводили в режиме стандартного фракционирования на линейном ускорителе «Novalis Tx» фирмы Varian: РОД = 2 Гр, СОД = 60 Гр – 30 фракций, 1 раз в день, 5 дней в неделю, курс лечения – 6 недель. В отличие от стандартной лучевой терапии, на всех этапах АСЛТ всем пациентам были проведены дополнительные исследования на 10, 20, 30 фракциях на МРТ, по результатам которых происходила коррекция лучевого лечения [9, 10]. В основной группе (n=56 (пациентов): 26 женщин и 30 мужчин) АСЛТ комбинировали с внутривенной инфузией бевацизумаба в разовой дозе 5 мг/кг один раз в 2 недели. Схема введения бевацизумаба на фоне АСЛТ: первое введение в день перед началом лечения – 1-я фракция лучевой терапии, второе введение перед 11-й фракцией лучевой терапии (3-я неделя АСЛТ), третье введение на 21-ю фракцию лучевой терапии (5-я неделя АСЛТ). В группе сравнения (n=52: 22 женщины и 30 мужчин) АСЛТ проводили на фоне введения дексаметазона в дозе 4 мг два раза в день внутримышечно на протяжении 43–45 дней.

Все больные подписали информированное согласие на проведение этого исследования, дизайн которого был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Перед началом АСЛТ и введения препаратов и на следующий день после 30-й фракции АСЛТ и прекращения введения препаратов у всех пациентов брали кровь для определения содержания ПРЛ методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Monobind Inc., США).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 12,0 (StatSoft Inc., США). Предварительно ряды были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок). Поскольку часть рядов соответствовала нормальному распределению, а часть нет, для сравнения применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы и квартилей (Me[Q1; Q2]). Значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень пролактина в крови у большинства пациентов со злокачественными глиомами головного мозга после оперативного лечения и до проведения комбинированной АСЛТ не отличался от референсных значений гормона, представленных в инструкции, прилагаемой к набору ИФА: для мужчин 1,8–17 нг/мл, для женщин 1,5–18,5 нг/мл. После проведения АСЛТ

в комбинации с бевацизумабом или дексаметазоном все больные согласно критериям эффективности лечения RANO (международной группы Response Assessment in Neuro-Oncology) были разделены на подгруппы: «прогрессирование», «стабилизация», «частичный ответ» и «полный ответ». Полный ответ был получен только у 4% мужчин основной группы с бевацизумабом, а прогрессирование процесса – у 13% мужчин и у 13% женщин в группах сравнения при комбинации АСЛТ с дексаметазоном. Остальные пациенты вошли в подгруппы со стабилизацией процесса или частичным ответом. Сравнительный анализ показателей пролактина в зависимости от варианта клинического ответа на комбинированное лечение АСЛТ с бевацизумабом или дексаметазоном представлен в таблице.

Содержание пролактина в крови (нг/мл) у пациентов с глиомами головного мозга на фоне применения комбинированной АСЛТ, Ме [Q1; Q2]

| Показатели Эффект терапии | | Мужчины | | Женщины | |
|------------------------------|---------------|---|--|---|--|
| | | Дексаметазон | Бевацизумаб | Дексаметазон | Бевацизумаб |
| Прогрессирование | До лечения | 10,40 [8,76; 12,70] | – | 8,31 [8,14; 9,52] | – |
| | После лечения | 16,26¹ [15,66; 16,77] n=4 | – | 5,06¹ [4,80; 5,61] n=5 | – |
| Стабилизация | До лечения | 9,47 [8,90; 10,03] | 8,05 [5,90; 9,70] | 5,30² [4,80; 6,02] | 7,45 [5,70; 12,50] |
| | После лечения | 18,42¹ [15,17; 22,30] n=17 | 12,08^{1,5} [7,77; 16,34] n=10 | 15,88² [14,40; 16,50] n=3 | 18,76¹ [12,08; 25,00] n=6 |
| Частичный ответ | До лечения | 7,60 [6,00; 9,40] | 5,00 [3,63; 6,87] | 8,25³ [6,34; 9,65] | 12,70 [8,22; 16,88] |
| | После лечения | 18,91¹ [16,40; 21,48] n=9 | 7,61⁵ [3,42; 16,90] n=16 | 20,17^{1,2} [15,92; 25,75] n=14 | 15,86 [14,27; 21,89] n=20 |
| Полный ответ | До лечения | – | 9,76⁴ [9,05; 11,10] | – | – |
| | После лечения | – | 10,00 [9,48; 11,75] n=4 | – | – |

Примечание. Статистически значимые отличия от: ¹ – уровня до лечения в пределах одной группы, ² – от уровня соответствующего показателя в группе с прогрессированием процесса, ³ – от уровня соответствующего

показателя в группе со стабилизацией процесса, ⁴ – от уровня соответствующего показателя в группе с частичным ответом, ⁵ – от соответствующего показателя группы с дексаметазоном.

Прогрессирование опухолевого процесса было зафиксировано только в группах пациентов в ответ на АСЛТ с дексаметазоном. Показатели пролактина в крови в этой группе у мужчин выросли в 1,6 раза ($p < 0,01$), у женщин снизились в 1,6 раза ($p < 0,01$), но в рамках референсных значений. *Стабилизация* опухолевого роста была отмечена в обеих группах. После комбинированной АСЛТ с дексаметазоном у мужчин внутри подгруппы содержание пролактина выросло в 2,0 раза ($p < 0,01$), при этом ряд показателей вышел за верхнюю границу референсных значений, у женщин показатели пролактина статистически значимо не изменялись. После комбинированной АСЛТ с бевацизумабом была отмечена инверсия показателей пролактина у женщин внутри подгруппы: они выросли в 2,5 раза ($p < 0,01$), превысив референсные значения, тогда как у мужчин остались в референсных пределах, хотя и выросли в 1,5 раза (табл. 1).

При частичном ответе на комбинированную АСЛТ с дексаметазоном у мужчин и женщин уровень пролактина в крови вырос в 2,5 раза ($p < 0,01$), при этом ряд показателей превысил верхнюю границу референсного диапазона. После комбинированной АСЛТ с бевазумабом и у мужчин, и у женщин содержание пролактина в крови статистически значимо не изменилось, несмотря на то, что у некоторых пациенток уровень пролактина вышел за рамки референсных значений. В результате после лечения у мужчин в группах с бевацизумабом уровень пролактина в крови был меньше, чем в группах с дексаметазоном: при стабилизации процесса – в 1,5 раза, при частичном ответе – в 2,5 раза; у женщин при обоих вариантах лечения уровень пролактина в крови значимо не различался (табл. 1).

Полный ответ был получен исключительно у мужчин после комбинированной АСЛТ с бевазумабом, показатели пролактина были такими же, как до лечения. Заслуживает внимание факт исходно большего (в 2,0 раза) уровня пролактина в крови у пациентов с полным ответом на лечение по сравнению с пациентами с частичным ответом на комбинированную АСЛТ с бевацизумабом (табл. 1).

Основной чертой злокачественных глиальных опухолей головного мозга является их агрессивность, которая проявляется в быстром росте неоплазм и нарастании нейрокогнитивных расстройств [11]. Несмотря на то что злокачественные глиомы – это быстрорастущие опухоли, имеющиеся международные руководства по лучевой терапии, включая RTOG и EORTC, не подразумевают адаптацию объемов облучения в процессе лучевой терапии. На сегодняшний день общепринятой методикой лучевого воздействия при данной патологии является конформное облучение постоперационной области и зон субклинического распространения опухолей на линейном ускорителе электронов (ЛУЭ).

Главной целью лучевой терапии является подведение к опухоли оптимальной суммарной дозы, при которой будет максимально реализован терапевтический эффект. Расчеты дозы и объема облучения основывается на рекомендациях International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Данные об использовании адаптационной методики лучевой терапии – АСЛТ – при глиомах единичны. Однако результаты магнитно-резонансных исследований в процессе стандартной лучевой терапии свидетельствуют о том, что изначально заданный план лечения может стать неактуальным вследствие изменения конфигурации опухоли. Следовательно, разработка и внедрение адаптационных методик, которые могут повысить эффективность и переносимость лечения у больных с первичными злокачественными новообразованиями головного мозга, являются актуальной задачей. Несомненно, актуальным на сегодняшний день остается и поиск новых маркеров эффективности лечения и прогнозирования исходов терапии глиом в целом.

Роль пролактина в поддержании метаболического гомеостаза подтверждается многочисленными доклиническими и клиническими исследованиями [12]. Уровни пролактина являются ключом к объяснению направления его действий. Было показано, что негативные исходы в терапии связаны с очень высокими (более 100 нг/мл) и очень низкими (менее 7 нг/мл) уровнями пролактина, а умеренно высокие уровни пролактина как внутри, так и выше классически рассматриваемого физиологического диапазона полезны для метаболизма и были определены как HomeoFIT-PRL. HomeoFIT-PRL варьирует от 25 нг/мл до 100 нг/мл и расценивается как гиперпролактинемия, не связанная с репродуктивной или патологической причиной [13].

В нашем исследовании у пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга значения пролактина колебались от 3,63 нг/мл до лечения до 25,75 нг/мл после лечения, а самые большие значения пролактина – более 25 нг/мл – были отмечены в группах женщин со стабилизацией процесса в ответ на комбинированную АСТЛ с бевацизумабом или частичным ответом на комбинированную АСТЛ с дексаметазоном. Вероятно, под влиянием комбинированной АСЛТ у женщин происходит более выраженная, чем у мужчин, перестройка гомеостаза, в результате которой высокий уровень пролактина способствует устранению метаболических нарушений. Известно, что пролактин действует на поджелудочную железу, печень, жировую ткань и гипоталамус, поддерживая и стимулируя метаболический гомеостаз. В работе T. Wang и иных [14] у женщин с самым высоким уровнем пролактина в крови (в диапазоне до 100 нг/мл) был зафиксирован самый низкий риск развития сахарного диабета второго типа по сравнению с женщинами с меньшим содержанием пролактина (отношение рисков = 0,48, 95%-ный доверительный интервал: 0,26, 0,90). У мужчин таких значимых ассоциаций не наблюдалось.

Однако у женщин с прогрессированием злокачественного процесса после комбинированной АСЛТ с дексаметазоном и исходно у мужчин из группы с частичным ответом на АСЛТ с бевацизумабом были определены значения пролактина менее 7 нг/мл. Недавние исследования показали, что низкие уровни циркулирующего пролактина связаны с нарушением обмена веществ, в частности являются фактором риска развития сахарного диабета второго типа, в то время как высокие уровни пролактина полезны для организма [14, 15]. Известно, что сахарный диабет второго типа – как составной компонент метаболического синдрома, так и сам по себе – является неблагоприятным сопутствующим заболеванием, которое способствует прогрессированию многих злокачественных опухолей. В целом, доказательства того, что уровни циркулирующего пролактина имеют отношение к метаболическому здоровью человека и заболеваниям, нам показались убедительными. Пролактин можно рассматривать как гормон, определяющий метаболический статус человека, уровень которого в сыворотке крови изменяется при патологических метаболических проблемах, как часть гомеостатической реакции – способности организма стабилизировать все процессы и возвращаться к заданной генетической программе в тех случаях, когда происходит нарушение процессов под влиянием внешних или внутренних факторов, что позволяет организму адекватно приспосабливаться к новым требованиям. Очень низкие и очень высокие уровни пролактина вредны для метаболизма, тогда как средние и умеренно высокие уровни обычно полезны. В целом, гипотеза о том, что повышенные уровни пролактина являются гомеостатическим ответом на метаболическую нагрузку у больных со злокачественными глиомами головного мозга при комбинированной АСЛТ, нуждается в экспериментальной проверке.

Заключение

Таким образом, динамика пролактина в крови у пациентов с глиомами головного мозга на фоне комбинированной терапии зависит от пола пациента и варианта терапии. У женщин с прогрессированием процесса редукция пролактина на фоне комбинированной АСЛТ с дексаметазоном свидетельствует о выраженных метаболических нарушениях. Исходно низкий уровень пролактина у мужчин не дает достичь полного ответа на комбинированную АСЛТ с бевацизумабом.

Список литературы

1. Ghoreshi Z.A., Akbari H., Sharif-Zak M., Arefinia N., Abbasi-Jorjandi M., Asadikaram G. Recent findings on hyperprolactinemia and its pathological implications: a literature review. *J. Investig Med.* 2022. Vol. 70. № 7. P. 1443-1451. DOI: 10.1136/jim-2022-002351.
2. Al-Chalabi M., Bass A.N., Alsalman I. *Physiology, Prolactin.* 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. PMID: 29939606.
3. Kirsch P., Kunadia J., Shah S., Agrawal N. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022. № 13. P. 1002320. DOI: 10.3389/fendo.2022.1002320.
4. Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin – a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019. Vol. 15. № 6. P. 356-365. DOI: 10.1038/s41574-019-0194-6.
5. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста // *Фундаментальные исследования.* 2013. № 7-3. С. 560-564.
6. Кит О.И., Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Росторгуев Э.Е., Балязин-Парфенов И.В., Черярина Н.Д. Роль гормонального фактора в развитии первичного и вторичного опухолевого процесса в головном мозге // *Опухоли головы и шеи.* 2016. Т. 6. № 2. С. 50-55. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-50-55.
7. Ahir B.K., Engelhard H.H., Lakka S.S. Tumor Development and Angiogenesis in Adult Brain Tumor: Glioblastoma. *Mol Neurobiol.* 2020. Vol. 57. № 5. P. 2461-2478. DOI: 10.1007/s12035-020-01892-8.
8. Verburg N., de Witt Hamer P.C. State-of-the-art imaging for glioma surgery. *Neurosurg Rev.* 2021. Vol. 44. № 3. P. 1331-1343. DOI: 10.1007/s10143-020-01337-9.
9. Власов С.Г., Енгибарян М.А., Сакур П.Г., Розенко Л.Я., Вошедский В.И., Карнаухова Е.А., Хатюшин В.Е., Теплякова М.А., Кузнецова Н.С., Пандова О.В., Родионова О.Г., Рогова Т.С., Горубнова Е.А. Клинический случай: возможности адаптивной стереотаксической лучевой терапии в лечении злокачественных глиом головного мозга на фоне модификации ангиогенным препаратом бевацизумаб // *Современные проблемы науки и образования.* 2022. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31883> (дата обращения: 22.12.2022).
10. Кит О.И., Вошедский В.И., Сакур П.Г., Гусарева М.А., Власов С.Г., Мусейко К.Н., Командиров М.А., Култышева Ю.А. Опыт применения радиохирургического комплекса Novalis Tx в практике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. *Южно-Российский онкологический журнал* // *South Russian Journal of Cancer.* 2020. Т. 1. № 4. С. 32-37. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-4-4.

11. Zhao B., Wang X., Zheng J., Wang H., Liu J. Effects of metformin treatment on glioma-induced brain edema. *Am J. Transl Res.* 2016. Vol. 8. № 8. P. 3351-3363.
12. Lopez-Vicchi F., De Winne C., Brie B., Sorianello E., Ladyman S.R., Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. *J. Neuroendocrinol.* 2020. Vol. 32. № 11. P. e12888. DOI: 10.1111/jne.12888.
13. Macotela Y., Ruiz-Herrera X., Vázquez-Carrillo D.I., Ramírez-Hernandez G., Martínez de la Escalera G., Clapp C. The beneficial metabolic actions of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022. № 13. P. 1001703. DOI: 10.3389/fendo.2022.1001703.
14. Wang T., Xu Y., Xu M., Ning G., Lu J., Dai M., Xu B., Sun J., Sun W., Lai S., Bi Y., Wang W. Circulating Prolactin and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Am J. Epidemiol.* 2016. Vol.184. № 4. P. 295-301. DOI: 10.1093/aje/kwv326.
15. Ruiz-Herrera X., de Los Ríos E.A., Díaz J.M., Lerma-Alvarado R.M., Martínez de la Escalera L., López-Barrera F., Lemini M., Arnold E., Martínez de la Escalera G., Clapp C., Macotela Y. Prolactin Promotes Adipose Tissue Fitness and Insulin Sensitivity in Obese Males. *Endocrinology.* 2017. Vol. 158. № 1. P. 56-68. DOI: 10.1210/en.2016-1444.