

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

АНДРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТОВ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

Майбородин И.В.,
Шеплев Б.В.

ФГБУН «Институт химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН»
(630090, г. Новосибирск,
просп. Академика Лаврентьева, 8, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Майбородин Игорь Валентинович,
e-mail: imai@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Проведён литературный поиск для изучения работ, посвящённых результатам применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) у мужчин в клинических условиях и самцов животных в эксперименте. Практически все исследователи утверждают, что агонисты ГнРГ подавляют функции яичек. Но относительно механизмов этого эффекта нет однозначного мнения: часть учёных считают возможным прямое действие препаратов на клетки яичек, другие полагают такое воздействие опосредованным через другие гормоны, в том числе гипофизарные. Большинство опубликованных статей приводят факты об уменьшении массы с атрофией тканей предстательной железы и семенных пузырьков после применения аналогов ГнРГ. Эффект аналогичен хирургической кастрации, но проявляется несколько позже и иногда менее выражен, так как синтез тестостерона полностью не подавляется. Препараты данной группы при комплексном терапевтическом лечении рака предстательной железы обеспечивают сравнимую эффективность с орхиэктомией или высокими дозами эстрогенов, при этом зарегистрирована меньшая частота побочных эффектов. ГнРГ оказывает антипролиферативное действие на клеточные элементы карцином предстательной железы, но вместе с тем есть мнение о том, что агонисты ГнРГ не ингибируют пролиферацию клеток рака простаты, прямое подавление митотической активности вряд ли является основным механизмом противоопухолевого действия подобных препаратов. При изучении данных о защитном действии препаратов ГнРГ на клетки и ткани половых органов при химиотерапии и облучении обращает на себя внимание явная противоречивость публикаций: от хорошего эффекта с быстрым восстановлением функциональной активности до слабой или даже полностью отсутствующей положительной динамики. В любом случае противоречивость публикаций по каждому из аспектов эффектов ГнРГ свидетельствует об их малой изученности, целесообразности дальнейшего продолжения не только прикладных, но и фундаментальных исследований в связи с возможной высокой перспективностью.

Ключевые слова: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, самцы животных, пациенты мужского пола, яички, предстательная железа, тестостерон, рак простаты

Статья поступила: 21.11.2023

Статья принята: 26.11.2024

Статья опубликована: 28.12.2024

Для цитирования: Майбородин И.В., Шеплев Б.В. Андрологические аспекты эффектов агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в эксперименте и клинике. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 85-99. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.9

ANDROLOGICAL ASPECTS OF THE EFFECTS OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONISTS IN EXPERIMENT AND CLINIC

**Maiborodin I.V.,
Sheplev B.V.**

Institute of Chemical Biology
and Fundamental Medicine,
Siberian Branch of the Russian Academy
of Sciences (Akademika Lavrentieva Ave. 8,
Novosibirsk 630090, Russian Federation)

Corresponding author:
Igor V. Maiborodin,
e-mail: imai@mail.ru

ABSTRACT

A literature search was made to study works devoted to the results of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) using in men in clinical settings and male animals in experiments. Almost all researchers claim that GnRHa suppress testicular function. But there is no clear opinion regarding the mechanisms of this effect: some scientists believe that a direct effect of drugs on testicular cells is possible, others believe that such an effect is indirect through other hormones, including pituitary ones. Most published articles provide evidence of a decrease in mass with atrophy of prostate and seminal vesicle tissue after the use of GnRHa. The effect is similar to surgical castration, but appears somewhat later and sometimes less pronounced, since testosterone synthesis is not completely suppressed. In the complex therapeutic treatment of prostate cancer, drugs of this group provide comparable effectiveness to orchiectomy or high doses of estrogens, while a lower frequency of side effects has been recorded. GnRH has an antiproliferative effect on the cells of prostate carcinomas, but at the same time there is an opinion that GnRHa do not inhibit the proliferation of prostate cancer cells, and that direct suppression of mitotic activity is unlikely to be the main mechanism of the antitumor effect of such drugs. When studying the data on the protective effect of GnRH drugs on the cells and tissues of the genital organs during chemotherapy and radiation, attention is drawn to the obvious inconsistency of publications: from a good effect with a rapid restoration of functional activity, to weak or even completely absent positive dynamics. In any case, the inconsistency of publications on each aspect of the effects of GnRH indicates that they have been poorly studied, and the advisability of further continuing not only applied research, but also fundamental research, due to its possible high prospects.

Key words: gonadotropin-releasing hormone agonists, male animals, male patients, testicles, prostate gland, testosterone, prostate cancer

Received: 21.11.2023
Accepted: 26.11.2024
Published: 28.12.2024

For citation: Maiborodin I.V., Sheplev B.V. Andrological aspects of the effects of gonadotropin-releasing hormone agonists in experiment and clinic. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 85-99. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.9

ВВЕДЕНИЕ

Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) – гипоталамический декапептид, опосредующий синтез и высвобождение гипофизарного лютеинизирующего гормона (ЛГ). Подобные полипептиды действуют главным образом на переднюю часть гипофиза, вызывая кратковременное быстрое увеличение выброса гонадотропина. У мужчин и самцов животных ГнРГ участвует в различных поведенческих и физиологических процессах, таких как высвобождение репродуктивных гормонов, сперматогенез, агрессивное поведение и метаболизм. Недавнее обнаружение нейронной сети кисспептин – нейрокинин – динорфин в головном мозге привело к быстрому прогрессу в контроле секреции ГнРГ. Система кисспептина играет фундаментальную роль в оси гипоталамус – гипофиз – гонады, поскольку является основным положительным модулятором клеток гипоталамуса, секретирующих ГнРГ [1, 2].

Репродуктивная функция имеет решающее значение для выживания вида, однако это энергозатратно и физически сложно. Подавление репродукции является физиологической адаптацией к определённым временным экологическим условиям. Супрессия фертильности позволяет приспосабливаться к неблагоприятным репродуктивным обстоятельствам и гарантировать выживание вида. Механизмы, лежащие в основе этого подавления репродуктивной функции, сложны, но завершаются снижением секреции ГнРГ гипоталамусом, что в свою очередь подавляет высвобождение гонадотропинов из гипофиза, тем самым нарушая функцию половых желез. Существуют значительные видовые различия ответа животных на антигонадальное и противогипофизарное влияние агонистов и антагонистов ГнРГ. Интенсивность ответа на агонисты ГнРГ, по-видимому, зависит от чувствительности гипофиза и присутствия рецепторов ГнРГ в органах-мишенях. Результаты, полученные на животных моделях, требуют тщательной интерпретации, прежде чем можно будет делать прогнозы относительно их возможных последствий для человека [3].

Когда агонисты ГнРГ вводят длительно в высоких супрафизиологических дозах, становится очевидным парадоксальный эффект чрезмерной стимуляции гипофиза, который включает в себя десенсибилизацию гипофиза к ГнРГ, подавление рецепторов ГнРГ в клетках-мишенях, резкое падение объёма выделяемого ЛГ и нарушение механизмов физиологической обратной связи, при этом снижается высвобождение гонадотропина. У пациентов мужского пола и самцов животных снижается чувствительность клеток Лейдига и блокируется секреция тестостерона до уровня кастрации. Эти эффекты иногда используются для разработки методов контрацепции и лечения преждевременного полового созревания [4–7].

Кроме того, аналоги ГнРГ применяют для лечения широкого спектра онкологических процессов, связанных с половыми гормонами, включая распространённый рак предстательной железы. Терапевтический эффект снижения уровней тестостерона, как при кастра-

ции, в процессе лечения рака предстательной железы аналогами ГнРГ достигается без орхиэктомии, что позволяет избежать побочного действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему [8, 9].

Значительный объём ГнРГ выводится с мочой в неизменном виде или в виде фрагментов [10]. Самцам крыс длительно подкожно непрерывно вводили меченный ^3H Бусерелин, примерно 30 пмоль/24 ч осмотическими мининасосами в течение 4–7 дней. Признаки повышения концентрации ^3H были обнаружены только в гипофизе (примерно в 10 раз больше, чем в плазме крови). Суточное количество активности ^3H в моче было постоянным в течение всего периода инфузии. В пересчёте на мольную дозу 14,8 % Бусерелина выводится с мочой в виде интактного пептида, а 47,9 % – в виде отдельных фрагментов препарата. Делается вывод о том, что основным маршрутом элиминации Бусерелина является клубочковая фильтрация с последующей ферментативной деградацией части фильтрованного пептида ферментами тубулярных клеток почек. S.V. Moradi и соавт. [11] и J. Jyrkäs и соавт. [12] также сообщают возможности деградации ГнРГ *in vitro* клетками почек. Наибольшее количество метаболитов ГнРГ образовывалось при инкубации с микросомальной фракцией S9 почек.

Из-за широко распространённого долгосрочного клинического использования агонистов ГнРГ, имеющих полипептидную структуру, существует возможность появления антител к некоторым из них. Возможно создание вакцины против ГнРГ для уменьшения размеров семенников и снижения частоты осложнений, связанных с последующей хирургической кастрацией [13–16].

Следует отметить, что ГнРГ и его небольшие пептидные синтетические аналоги включены в раздел S2 Запрещённого списка Всемирного антидопингового агентства (WADA, World Anti-Doping Agency), поскольку стимулируют секрецию гипофизарного ЛГ и тестикулярного тестостерона [17].

Для обобщения результатов исследований влияния ГнРГ на органы репродуктивной системы у мужчин и самцов экспериментальных животных проведён поиск литературы в базах данных PubMed и PubMed Health.

ВЛИЯНИЕ АНАЛОГОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА НА ЯИЧКИ И СПЕРМАТОГЕНЕЗ

В настоящее время растёт потребность в альтернативах хирургической кастрации, таких как имплантаты ГнРГ медленного высвобождения [18]. Хорошо известно, что агонисты ГнРГ могут подавлять функции яичек. Имеются данные о том, что ингибирующий эффект агонистов ГнРГ преимущественно обусловлен эндогенным высвобождением ЛГ, а не прямым действием пептида на уровне органов [19].

Вместе с этим есть результаты исследований, показывающие, что ГнРГ и его аналоги оказывают непосредственное воздействие на клетки яичка через стереоспецифические сайты узнавания. У бесхвостой амфибии

Pelophylax esculentus обнаружена прямая интратестикулярная активность кисспептина [20]. Пятидневным самцам крыс вводили однократно подкожно хорионический гонадотропин человека (ХГЧ; 600 МЕ/кг массы тела), ГнРГ (4 мкг/кг массы тела) или их комбинация. Способность ГнРГ стимулировать выработку яичками прогестерона в присутствии высокой концентрации ХГЧ указывает на прямое гонадное действие пептида. Возможность такого действия была подтверждена присутствием в семенниках новорождённых крыс многочисленных рецепторов к ГнРГ [21]. Аналоги ГнРГ при лечении крипторхизма могут действовать как суррогат мини-полового созревания, запуская дифференцировку Ад-сперматогоний посредством эпигенетических эффектов, опосредованных длинными некодирующими РНК [22].

Подавление полового созревания аналогами ГнРГ у педиатрических пациентов может приостановить созревание половых клеток и таким образом повлиять на потенциал фертильности. Влияние гормональной терапии на фертильность потенциально обратимо, но степень обратимости неясна [23]. Лечение аналогами ГнРГ (трипторелин) вызвало уменьшение объёма яичек у 43 из 49 подростков мужского пола. Уровни гонадотропинов и половых стероидов были подавлены в течение 3 месяцев. Лечение не пришлось корректировать из-за недостаточного эффекта ни у одного субъекта [5].

Необходимо отметить сообщение о случае экстракции спермы с последующей криоконсервацией из яичка у 16-летней трансгендерной женщины-подростка без прекращения длительной терапии агонистами ГнРГ и терапии феминизирующими гормонами (ацетат лейпролида в течение 4 лет и эстрадиол в течение 3 лет). В образце спермы были идентифицированы множественные ранние и поздние сперматиды, а также сперматогонии. То есть сперматогенез может происходить в присутствии агониста ГнРГ, прекращение терапии не всегда имеет существенное значение для получения спермы [24].

Для исследования прямого гонадального эффекта ГнРГ 15 незрелым (подтверждено морфологическими характеристиками яичка) 25-дневным самцам крыс линии Вистар подкожно вводили 1,25 мг ацетата Бусерелина на 1 г массы в течение 5 дней. В отличие от контрольных животных, у крыс, получавших Бусерелин, было обнаружено значительное увеличение апоптотической гибели клеток, по-видимому, вследствие прямого действия препарата на гонады [25].

Сравнивали гистологические изменения в семенном эпителии после имплантации депо-препаратов агониста ГнРГ лейпрорелина самцам крыс. Масса яичек заметно снизилась через 28 дней после введения препарата, вскоре после начала эксперимента в семенных канальцах крыс наблюдали массивную эксфолиацию незрелых сперматид и аномальных многоядерных гигантских клеток, вероятно, за счёт гиперстимулирующего воздействия препарата на ось гипоталамо-гипофиз-тестикулярной системы. Длительное введение аналога ГнРГ вызывало заметное уменьшение высоты эпителия и деформацию апикальной цитоплазмы в клетках Сер-

толи, что приводило к преждевременному отслоению сперматид от эпителия. В клетках Сертоли постепенно накапливались липидные капли [9].

Определяли влияние агониста ГнРГ длительного действия деслорелина на подавление и восстановление функции яичек и их придатков. Самцы крыс были разделены на опытных ($n = 18$; имплантат 4,7 мг деслорелина подкожно в течение 6 мес.) и контрольных ($n = 10$). Размеры яичек стали значительно меньше в опытной группе через 9 мес. после имплантации. Также в этой группе наблюдали значительно более низкие концентрации тестостерона, плохое качество спермы и меньший размер потомства. Супрессирующее действие деслорелина продолжалось до 11-го месяца после удаления имплантата [26].

Контроль популяций диких животных с целью смягчения конфликтов между человеком и дикой природой и распространения зоонозных заболеваний является постоянно растущей необходимостью [14]. Кроме того, управление репродукцией в зоопарках, фермерских хозяйствах и ветеринарии требует контрацепции или физического разделения полов для обеспечения жизнеспособности популяции в неволе, но информация о влиянии паритета, возраста и использования противозачаточных средств на репродуктивное здоровье в течение всей жизни очень скудна [27].

В настоящее время в большинстве стран ветеринарам и владельцам домашних животных, желающим подавить фертильность у самцов собак, доступна только хирургическая стерилизация. Альтернативный подход к контрацепции – это имплантаты, постепенно высвобождающие ГнРГ, которые снижают чувствительность гипофиза к стимулирующему эффекту ГнРГ и тем самым блокируют функции яичек [28].

Имплантаты агонистов ГнРГ дают возможность обратимого временного подавления эндокринной и герминативной функции яичек у самцов собак. Точно так же гормональную кастрацию можно вызвать у котом и самцов крыс, но у самцов кроликов и морских свинок не было выявлено достаточной противозачаточной активности. Из рептилий на сегодняшний день продемонстрировано успешное применение деслорелина только у игуан [29].

ГнРГ активирует рецепторы, экспрессируемые на клетках Лейдига и клетках Сертоли соответственно, чтобы стимулировать сперматогенез в семенниках [2], но введение препарата ГнРГ длительного действия самцам собак вызвало дедифференцировку клеток Сертоли и Лейдига [30].

Однопомётным щенкам после рождения случайным образом были имплантированы подкожно деслорелина ацетат 18,8 мг или плацебо. Деслорелин отсрочил половое созревание ($72,7 \pm 4,8$ против $35,8 \pm 1,9$ нед.; $p < 0,01$). У двух самцов, не достигших половой зрелости, после применения агониста ГнРГ наблюдали двусторонний крипторхизм. Гистоморфометрическое исследование семенников выявило уменьшение диаметра канальцев ($p < 0,05$), высоты и состава зародышевого эпителия ($p < 0,01$) [31].

Объём яичек значительно уменьшился у собак-самцов после применения агониста ГнРГ медленного высвобождения (деслорелина в дозе 4,7 мг). После удаления имплантата объёмы яичек возросли, но гистологические находки были весьма переменными: помимо остановки дифференцировки сперматогоний и сперматоцитов, у отдельных собак были обнаружены удлинённые сперматиды с нормальным сперматогенезом [32].

Характеризовали динамику изменений после пятимесячного лечения препаратом деслорелина замедленного высвобождения. Семи собакам-самцам породы бигль внедрили имплант с деслорелином, а три животных, получавшие физиологический раствор, служили контролем. Имплантаты деслорелина были удалены через 5 мес., после чего проведены подробные исследования яичек и спермы. Объём яичек быстро увеличивался после удаления имплантата и не отличался от контроля на 91-е сутки. Образцы эякулятов стали нормоспермическими между 84-м и 133-м днями. Гистологическая оценка ткани яичка в конце периода наблюдения (149 суток после удаления имплантата) выявила нормальный сперматогенез. Восстановление функций яичек сильно варьирует после применения аналогов ГнРГ, но тем не менее, все эффекты препарата являются обратимыми [33].

Стерильность у самцов приматов уже давно достигается посредством хирургической кастрации или вазэктомии. Однако эти методы необратимы, требуют хирургической процедуры и имеют нежелательные последствия, такие как образование гранулем сперматозоидов и длительное время восстановления. Изучали влияние деслорелина на объём яичек у самцов макак-резусов (*Macaca mulatta*). Самцы макак ($n = 4$) получали по два имплантата деслорелина по 4,7 мг подкожно в межлопаточную область. После имплантации средний объём яичек значительно уменьшился к 121-му дню [34].

1,3-месячным котам либо вводили имплантаты деслорелина в дозе 4,7 мг, либо оставляли без них ($n = 6$). Сперму удалось собрать у всех 6 контрольных животных, тогда как после воздействия агонистом ГнРГ получение спермы было невозможным, у этих же котов отсутствовало сексуальное поведение на протяжении всего периода исследования в 48 нед. Объём яичек уменьшался через 30 нед. У животных с имплантатами ($p < 0,05$). Состояние ткани яичек, диаметр семенных канальцев и экспрессия рецепторов к ЛГ в ткани семенников были хуже после введения агониста ГнРГ ($p < 0,05$), но не наблюдали различий в экспрессии рецепторов к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) между группами [35].

16 здоровым половозрелым котам вводили имплантат с 9,4 мг деслорелина. Качество спермы первоначально улучшилось, затем через 1 мес. после имплантации начало ухудшаться, а спустя 70 дней все животные стали стерильными. В начале 3-го мес. после лечения наблюдали значительное уменьшение объёма яичек и шипов полового члена (спикул). Нормальная фертильность восстанавливалась в среднем через 805 дней (750–850 дней), на этот срок гистология яичек оказалась нормальной. Следует отметить, что один из 16 котов не ответил на лечение [36].

У котов через 5, 6 и 7 мес. после установки имплантата ГнРГ-агониста (деслорелин 4,7 мг) была обнаружена переменная гистологическая картина герминального эпителия, на каждый срок присутствовали канальцы с удлинёнными или круглыми сперматидами, сперматоцитами и сперматогониями как наиболее развитыми зародышевыми клетками. У всех животных размеры семенников значительно различались между первой и последней датами. У всех котов развилась полная азооспермия, за исключением одного, но у него все сперматозоиды были неподвижны. Полная азооспермия подтверждает контрацептивный эффект как минимум в течение 7 мес. применённого ГнРГ-агониста [37].

Случайно выбранным котам ($n = 3$) в межлопаточный регион подкожно вводили имплантат деслорелина (4,7 мг), другие 3 служили контролем. Через 1 мес. после установки имплантата отметили увеличение концентрации сперматозоидов и их общего количества. За этим первоначальным стимулирующим эффектом спустя 2 мес. последовало снижение параметров семенной жидкости, уменьшение объёма яичек и исчезновение шипов полового члена. Один имплант в указанной дозе подавлял выработку спермы на 22–25 мес. Все коты продемонстрировали возврат к исходному состоянию спермы через 23–28 мес. после имплантации. Таким образом, агонист ГнРГ является безопасным вариантом для обратимого контроля репродукции котов в течение длительного периода времени [38].

Оценивали однократную дозу вакцины против гонадотропин-релизинг-гормона в качестве альтернативы для контроля популяции капибары, живущей на свободном выгуле. Самцы ($n = 3$) получили 1 мл вакцины против ГнРГ внутримышечно, а контрольная группа ($n = 2$) – 1 мл фиктивного раствора. По сравнению с контрольной группой яички самцов после вакцинации имели выраженную атрофию ($p < 0,05$), олигозооспермию и большее количество сперматозоидов в статической фазе развития. У самцов капибар наблюдали 100%-е бесплодие на протяжении всего периода исследования, продолжавшегося в течение 18 мес., и, что не менее важно, лечение не повлияло на альфа-характеристики самцов и социальную целостность группы, что крайне важно для успешных усилий по контролю популяции диких животных [14].

Гистологическое исследование яичек взрослых самцов саблерогой антилопы (*Oryx dammah*) после применения в качестве временного метода контрацепции подкожного имплантата деслорелина (14,1 и 9,4 мг) не выявило сперматогенетической активности. Несмотря на совместное проживание самцов с двумя плодовитыми самками, за период наблюдения наступления беременностей не зафиксировано. Однако через 10–11 мес. после применения имплантата деслорелина произошло плодотворное спаривание, приведшее к рождению здорового телёнка. После окончания лечения наблюдали повышение уровня общей активности и иерархические изменения в соответствии с гормональными абберациями. Следовательно, можно предположить прекращение контрацептивного эффекта спустя 10 мес. после имплантации [39].

У жеребцов, не предназначенных для разведения, может представлять интерес обратимое подавление функции семенников агонистами ГнРГ. Шотландские жеребцы получали 4,7 мг ($n = 7$) или 18,8 мг деслорелина ($n = 5$) или оставались интактными ($n = 5$). Общее количество сперматозоидов временно увеличивалось, а процент ESR1-положительных (рецептор к эстрогену) временно снизился только при использовании 18,8 мг деслорелина. Не было найдено различий между группами по проценту подвижных сперматозоидов с неповреждёнными мембранами и с фрагментированной ДНК. Таким образом, имплантаты деслорелина модулируют функцию гипофиза у жеребцов, но не до такой степени, чтобы влиять на функцию яичек [40].

Кроме того, шотландских жеребцов дважды иммунизировали против ГнРГ с интервалом в 4 нед. Через 3 нед. было начато ежедневное лечение агонистом ГнРГ бусерелином (4 мкг/день в течение 4 нед., а затем 8 мкг/день). Общее количество сперматозоидов снизилось после вакцинации, но увеличилось лишь незначительно в ответ на бусерелин. Подвижность сперматозоидов и процент с неповреждённой оболочкой были уменьшены после вакцинации и при коррекции бусерелином вернулись к исходным значениям. Объём яичек снизился после вакцинации против ГнРГ и начал возрастать под воздействием бусерелина [16].

Окружность мошонки самцов половозрелых габоновских оленей в контроле ($21,0 \pm 0,1$ см) была больше, чем спустя 17 мес. у животных, длительно получавших подкожные имплантаты с 7,4 мг деслорелина ($19,9 \pm 0,2$ см; $p < 0,05$), характерный для самцов запах также был сильнее в контроле ($p < 0,05$). Имплантат негативно влиял на все показатели спермы: общее количество сперматозоидов в эякуляте, подвижность сперматозоидов и процент сперматозоидов с нормальной морфологией. Метод эффективен для подавления репродукции, но не вызвал азооспермии. Отдельные самцы демонстрировали признаки сохранения фертильности [15].

7 молодым баранам (3–5 мес.) с целью подавления начала полового созревания вводили препарат аналога ГнРГ с медленным высвобождением (4,7 мг деслорелина), контролем служили 7 животных того же возраста без имплантата. Через 5 мес. у 75 % животных в группе с применением аналога ГнРГ развитие семенников было подавлено, но гистологическое исследование выявило в их ткани сперматогенез. Наступление половой зрелости у молоди баранов невозможно полностью подавить применением имплантата с медленным высвобождением ГнРГ [18].

Хирургическую кастрацию домашних кроликов-самцов проводят для контроля воспроизводства, контроля гиперсексуальности и маркировки территории, уменьшения агрессии между самцами и против людей. Альтернативы хирургической кастрации необходимы из-за относительно высокого анестезиологического риска у этого вида животных. Новозеландским белым гибридным и немецким гигантским кроликам-самцам перипубертатного возраста ($n = 10$) в качестве средства гормональной кастрации внедряли имплантат десло-

релина в дозе 4,7 мг. Животные соответствующего возраста без введения имплантата служили взрослым контролем ($n = 5$); животные, кастрированные в день 0, являлись ювенильным контролем ($n = 7$). После лечения сперматогенез не был нарушен по сравнению со взрослым контролем. Применение имплантата агониста ГнРГ с медленным высвобождением препарата не вызывает гормональной кастрации у кроликов-самцов в течение 90 дней [41].

Мелкие особи рыб (*Argyrosomus regius*) при выращивании в неволе часто производят мало молока, иногда низкого качества и в течение ограниченного периода времени. Самцам ($n = 5$) вводили $15,0 \pm 0,2$ мкг/кг агониста ГнРГ в виде инъекции или $51,0 \pm 5,1$ мкг/кг как имплантат. Также протестировано многократное применение имплантатов с препаратом ГнРГ ($n = 8$; $57,5 \pm 7,5$ мкг/кг каждые 3 нед. в течение 70 дней). Производство молока было улучшено имплантатами с незначительными изменениями качества спермы (увеличение процента подвижных сперматозоидов) [42].

Исследования на животных показали, что ген *POU1F1* оказывает большое влияние на регуляцию функции рецепторов к ГнРГ и гена *Gata2*. Также *POU1F1* контролирует эволюцию гонадотропов и предотвращает их накопление в избыточном уровне. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения всех функций *POU1F1* [43].

Полиморфизм промотора FSHB-211 G>T влияет на реакцию гипофиза на экзогенную стимуляцию ГнРГ за счёт снижения продукции ФСГ (нарушение транскрипционной активности) и увеличения секреции ЛГ. Различие генотипов (FSHB с.-211G>T) может приводить к нарушению ответа и на эндогенную, и на экзогенную стимуляцию ГнРГ, что будет способствовать уменьшению объёма яичек и количества сперматозоидов у пациентов, несущих один или два аллеля T. Учитывая ретроспективный характер исследования и небольшое количество носителей TT, результаты следует интерпретировать с осторожностью [44].

Таким образом, практически все исследователи утверждают, что агонисты ГнРГ длительного действия подавляют функции яичек. Но относительно механизмов этого эффекта нет однозначного мнения: часть учёных считает возможным прямое действие препаратов на клетки яичек (присутствие специфических рецепторов на клетках Лейдига, апоптоз клеточных элементов, уменьшение количества сперматозоидов и т. п.), другие полагают такое воздействие опосредованным через другие гормоны, в том числе гипофизарные. Скорее всего, имеет место и прямое, и опосредованное влияние ГнРГ на семенники, а превалирование того или иного эффекта зависит от дозы препарата и исходного гормонального статуса. Изменения функций яичек сопровождаются уменьшением их массы, но эти изменения чаще всего являются обратимыми, что очень важно для применения аналогов ГнРГ в качестве контрацептивных препаратов. Необходимо учитывать видовую специфичность действия препаратов ГнРГ, что у некоторых животных аналоги ГнРГ могут оказаться неэффективными.

ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА НА СОСТОЯНИЕ ПРИДАТКОВ ЯИЧКА И ПРЕДСТАТЕЛЬНУЮ ЖЕЛЕЗУ

Взрослым самцам крыс линии Вистар вводили 0, 3, 10 или 50 мкг/кг мощного аналога ГнРГ (Бусерелин) ежедневно подкожно. Хотя масса семенных пузырьков снизилась на 50 % на 42-й день лечения, вес простаты не изменился по сравнению с исходным и был значительно ниже, чем в возрастном контроле на этот срок. Лечение Бусерелином тормозит развитие гипертрофии простаты, но не вызывает регрессию нормального органа [45].

На нормальных самцах крыс сравнивали эффекты подкожного введения препарата-депо аналога ГнРГ Золадекс с изменениями, вызванными хирургической кастрацией. Аналог депо ГнРГ вызывал первоначальное увеличение веса вентральной простаты через 4 дня, но спустя 10 и 17 дней вес железы и яичек уменьшался. Хирургическая кастрация в значительной мере снижала массу простаты уже через 4 дня [46].

Максимальное снижение веса вентральной части простаты и семенных пузырьков у крыс при эстрогеном воздействии составляло 73–78 %, но после применения аналога ГнРГ было явно менее выражено (33–41 %), к 8 нед. величина значения этого показателя уже статистически значимо не отличалась от исходных данных [47]. Когда сильный агонист ГнРГ Бусерелин (0,04–25 мкг/кг/день) вводили самцам крыс ежедневно в течение 15 дней, масса простаты снижалась после кратковременного увеличения в первые дни лечения, но не так сильно, как после орхиэктомии, поскольку секреция тестостерона никогда полностью не подавлялась [48].

Ежедневное введение в течение 5 мес. сильного ГнРГ в сочетании с чистым антиандрогеном Нилутамидом пациентам мужского пола и взрослым самцам крыс в эксперименте вызывает выраженное снижение массы с развитием значительной атрофии вентральной простаты и семенных пузырьков до 9 % и 15 % от контроля соответственно. В применяемых дозах вследствие перенастройки оси гипофиз – яичко ни один из этих методов лечения самостоятельно не влиял на вес простаты и оказывал лишь минимальное ингибирующее действие на вес семенных пузырьков. Эффект агониста ГнРГ обусловлен блокадой стероидогенеза яичками; следует отметить, что среди исследованных видов человек наиболее чувствителен к такому влиянию агонистов ГнРГ [49, 50].

Двухнедельное лечение Бусерелином заметно уменьшало появление клеток в S-фазе в предстательной железе взрослых самцов крыс. В то же время Бусерелин ацетат оказывает потенцирующее влияние на пролиферацию клеток эпителия вентральных отделов предстательной железы кастрированных крыс при наличии физиологического уровня экзогенного тестостерона. Этот эффект может незначительно вли-

ять на результат гормональной терапии агонистом ГнРГ *in vivo* [51].

Половозрелые самцы крыс породы Вистар получали 300 мкг/кг (низкая доза) и 500 мкг/кг (высокая доза) Бусерелина подкожно в течение 5 дней, контрольным животным вводили физиологический раствор. Толщина эпителия семяобразующих канальцев была статистически значимо снижена в опытных группах по сравнению с контролем. Наблюдалось значительное увеличение апоптотической гибели клеток в группе с инъекциями высоких доз по сравнению с группами, получавшими меньшие дозы, и контрольной [52]. Гистологическая картина придатков яичка и семенных канальцев самцов крыс показала различную сохранность в группе с введением ГнРГ длительного действия деслорелина через 6 мес. по сравнению с контролем; эффект сохранялся до 11-го мес. после извлечения имплантата [26].

Введение аналога ГнРГ из расчёта 54 мкг/кг 1 раз в сутки в течение 3 нед. вызвало небольшое, но статистически значимое уменьшение веса вентральной простаты у мышей. Вес семенных пузырьков, однако, не отличался от такового в контроле. Аналог ГнРГ не оказывает «кастрационного» эффекта на указанные половые органы самцов мышей и поэтому не является подходящей моделью для исследования подобных соединений [53].

Восемь собак со спонтанной доброкачественной гиперплазией предстательной железы получали ежедневные подкожные инъекции 25 мкг Бусерелина в течение 3 мес. Вес предстательной железы до лечения оценивали по трёхмерным измерениям во время открытой операции. Через 3 мес. лечения вес простаты уменьшился на 50–60 %. У двух кастрированных контрольных животных в течение 3 мес. вес железы сократился примерно на 70 %. Гистологическая картина простаты кастрированных или леченых Бусерелином животных была сходной и свидетельствовала о значительной атрофии железистого эпителия и преобладании стромы. Уровни активности кислой фосфатазы и аргининэстеразы (маркеры андрогенного действия) в предстательной железе, экспрессии стероидных рецепторов к андрогенам, эстрогенам и прогестерону были сходными после Бусерелина или кастрации [54]. Вместе с этим есть данные о том, что после удаления имплантатов деслорелина объём предстательной железы у собак быстро восстанавливался и не отличался от контроля на 49-й день. Восстановление функций яичек сильно варьирует после применения аналогов ГнРГ, но, тем не менее, все эффекты препарата являются обратимыми [33].

Большинство опубликованных статей приводит факты об уменьшении массы с атрофией тканей предстательной железы и семенных пузырьков после применения аналогов ГнРГ. Эффект аналогичен хирургической кастрации, но проявляется несколько позже и иногда менее выражен, так как синтез тестостерона полностью не подавляется. Вместе с этим есть мнение, что ГнРГ тормозит развитие гипертрофии железы, но не вызывает дегенерации нормального органа.

ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА НА КРОВОТОК И СОСУДИСТОЕ РУСЛО ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ САМЦОВ ЖИВОТНЫХ

Влияние агониста ГнРГ на вазомоторную активность в яичках изучали у взрослых крыс после гипопизэктомии. В течение 1 часа после введения 1 мкг агониста ГнРГ никакого эффекта на вазомоцию не наблюдали, но через 2 часа характер пульсирующего кровотока изменился на непрерывный у 50 % животных. Через 4 ч после инъекции препарата вазомоция не была обнаружена в яичках всех животных. Однако на этот срок увеличилось количество полиморфноядерных лейкоцитов в микрососудах яичек, и некоторые из таких клеточных элементов мигрировали в интерстициальные пространства [55].

Подкожная инъекция 1 мкг агониста ГнРГ или 5 мкг ХГЧ взрослым мышам приводила к увеличению проницаемости эндотелия для введённого внутривенно голубого красителя Эванса (Evans blue) в интерстициальные пространства и в межклеточную жидкость яичка. Такие изменения, вероятно, связаны с увеличением проницаемости сосудов, но, в отличие от ситуации у крыс, это не сопровождалось ни накоплением полиморфноядерных лейкоцитов в кровеносных сосудах яичка, ни образованием крупных межэндотелиальных клеточных разрывов в посткапиллярных венулах [56].

Определяли, вызывают ли множественные небольшие дозы ГнРГ увеличение кровотока в яичках и температуры мошонки у баранов. Эксперимент проводили в конце сезона размножения (май-июнь). Семь однопольных животных получали почасовые дозы 7 нг аналога ГнРГ (ацетат Бусерелина) внутривенно, начиная с 8:00 утра, в течение 1 нед., а ещё семь особей оставались в качестве контроля. За 1 ч до первой дозы ГнРГ (7:00) и спустя 0, 1, 2, 4, 7 и 10 ч проводили ультразвуковые исследования яичек в В-режиме на частоте 7,5 МГц. Каждое яичко исследовали отдельно, поместив датчик вертикально. Изображения анализировали с помощью специального программного обеспечения с использованием метода точечного замера в четырёх точках диаметром 1 см на одном и том же месте изображения. Одновременно измеряли поверхностную ректальную, анальную и мошоночную температуру с помощью лазерного термометра. Сделан вывод, что множественные малые дозы ГнРГ вызывают быстрое увеличение содержания жидкости в яичках, не сопровождаемое изменениями температуры поверхности мошонки [57]. Кроме того, после применения аналога ГнРГ бусерелина ацетата у баранов Оссими через 1–3 ч произошло заметное снижение значений резистивного индекса и индекса пульсации по данным импульсно-волнового доплеровского сканирования яичек ($p < 0,05$) [58].

Температуру поверхности мошонки и концентрации тестостерона в сыворотке крови годовалых бычков ($n = 23$) с низкой продукцией спермы оценивали до и после введения 10,5 мкг Бусерелина ацетата. Термографические изображения мошонки регистрировали через 0, 15, 30, 45 и 60 мин после инъекции ГнРГ, тогда как за-

бор крови проводили только через 60 мин после этого. По результатам термометрии животные были разделены на две группы: снижение ($n = 10$) или повышение ($n = 13$) температуры мошонки. Через 60 мин у бычков с пониженной температурой мошонки были диагностированы более высокие концентрации тестостерона по сравнению с животными с высокой температурой: $14,32 \pm 0,53$ против $10,30 \pm 1,37$ нг/мл ($p < 0,05$) соответственно. Репродуктивные показатели в обеих группах улучшились после введения ГнРГ, что привело к увеличению количества осеменяющих доз из каждой коллекции спермы. Возможно, снижение температуры поверхности мошонки через 1 ч после обработки ГнРГ было связано с улучшением выработки спермы [59].

Большинство полученных результатов свидетельствуют об отсутствии влияния препаратов ГнРГ на кровоток и сосудистое русло половых органов самцов животных. Вместе с этим наблюдали изменения характера кровотока, который вместо пульсообразного становился непрерывным. Кроме того, агонисты ГнРГ вызывают увеличение проницаемости сосудов яичка с накоплением и миграцией через эндотелий нейтрофилов (у крыс) или без этого (мыши).

ИЗМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА И САМЦОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Проведено плацебо-контролируемое, слепое, проспективное рандомизированное перекрёстное исследование с участием 40 мужчин в возрасте от 19 до 73 лет с индексом массы тела от 20 до 34,3 кг/м². Наблюдали возрастное, но не связанное с индексом массы тела снижение секреции ГнРГ и чувствительности к тестостерону клеток Лейдига. Содержание тестостерона было отрицательно связано как с возрастом, так и с объёмом висцеральной жировой ткани. Продукция ЛГ в ответ на введение субмаксимальной дозы ГнРГ не зависела от возраста. Пожилой возраст и, собственно, старение связаны с ослаблением секреции тестостерона, что может быть обусловлено дисфункцией клеток Лейдига и снижением стимуляции гипофиза, вызванным уменьшением выброса ГнРГ, но не снижением чувствительности желез-продуцентов гонадотропных гормонов к ГнРГ [60].

Клетки Лейдига семенников млекопитающих вырабатывают тестостерон в ответ на ЛГ [61]. ГнРГ активирует рецепторы, экспрессируемые на клетках Лейдига и клетках Сертоли, и таким образом стимулирует секрецию тестостерона семенниками [2]. После однократной инъекции ГнРГ наблюдали значительное увеличение концентрации тестостерона в плазме крови [58]. Имплантаты, постепенно высвобождающие агонисты ГнРГ, дают возможность обратимого временного подавления эндокринной функции яичек [29, 34], так как снижают чувствительность гипофиза к стимулирующему эффекту ГнРГ, блокируют высвобождение ЛГ гипофизом посредством

каскадного эффекта, тем самым уменьшая выработку тестостерона яичками и снижая его концентрацию в плазме [2, 28]. У крыс после применения 4,7 мг деслорелина длительного действия подкожно через 6 мес. наблюдали очень низкие концентрации тестостерона, что продолжалось до 11-го мес. после удаления имплантата [26]. У пациентов, переведённых с антагониста на агонист ГнРГ, не происходит увеличения выработки тестостерона, несмотря на всплеск выброса ЛГ [62].

Имплантаты агонистов ГнРГ медленного высвобождения используют для обратимого медикаментозного снижения функции яичек у собак-самцов в качестве альтернативы хирургическому вмешательству [32, 63]. После имплантации препарата деслорелина в дозе 4,7 мг 5 взрослым самцам собак породы бигль концентрация тестостерона в их сыворотке крови значительно снизилась к началу аспермии на 14-й (4 особи) или 21-й день (1 животное), но вернулась к исходному уровню к 105-му дню (15-я нед.). Деслорелин привёл к невосприимчивости яичек к ЛГ, не влияя на чувствительность к андрогенам [30].

50 здоровых собак-самцов (12–48 мес.; 9–40 кг) получали 4,7 мг деслорелина в виде имплантатов ($n = 45$) или служили в качестве контрольной группы ($n = 5$). Уровень тестостерона не различался между группами животных до лечения, но был значительно снижен во все моменты времени после применения препарата. После удаления имплантата содержание плазменного тестостерона увеличилось, но «перезапуск» был вариabельным в зависимости от индивидуального уровня исходного тестостерона. Имплантаты деслорелина представляют собой подходящую альтернативу хирургической кастрации с индивидуальными вариациями, которые следует учитывать при использовании в клинической практике [32]. Есть данные, что содержание тестостерона в крови собак быстро увеличивается после удаления имплантата с деслорелина (5 мес. в тканях) и не отличались от контроля уже на 14-е сут. [33].

У интактных кобелей ($n = 42$) разных пород введение ГнРГ вызывало повышение концентрации ЛГ, ФСГ, эстрадиола и тестостерона в плазме крови. После хирургической кастрации базальные и ГнРГ-индуцированные уровни ФСГ и ЛГ в плазме резко возрастали, но снизились базальные и ГнРГ-индуцированные концентрации эстрадиола и тестостерона. После химической кастрации при использовании деслорелина содержание ЛГ и ФСГ в плазме крови стало ниже, чем до применения ГнРГ-агониста, и ниже по сравнению с аналогичным интервалом после хирургической кастрации. Введение ГнРГ уже химически кастрированным самцам собак вызывало значительное увеличение концентрации в плазме ЛГ, но не ФСГ, что указывает на дифференциальную регуляцию высвобождения этих гонадотропинов. Через 4,4 мес. (в среднем 133 ± 4 дня) гонадотрофы гипофиза снова стали чувствительны к ГнРГ у кобелей с имплантатами [63].

После имплантации по 4,7 мг деслорелина длительного высвобождения 4 самцам макак-резусов подавление

секреции тестостерона наблюдали у всех субъектов, но время от имплантации до снижения уровня тестостерона и длительность такого эффекта различались. У двух макак произошла гормональная супрессия к 26-му дню после имплантации и продолжалась не менее 6 мес. У двух других обезьян гормональная супрессия отмечена через 2 мес.; из этих двух у одной содержание тестостерона оставалось ниже нормы в течение 70 дней, а у другой – не менее 245 дней. Деслорелин может безопасно подавлять секрецию тестостерона у самцов макак-резусов, но при определении временных точек для реимплантации и потенциального возвращения к репродуктивной активности следует учитывать индивидуальные различия в начале и продолжительности действия [34].

Имплантат деслорелина (4,7 мг) подавляет половое диморфное поведение у половозрелых котов без каких-либо побочных эффектов и с полной обратимостью, однако продолжительность подавления очень индивидуальна [64]. По данным R. Novotny и соавт. [37], длительное применение имплантата деслорелина в дозе 4,7 мг у котов привело к значительному снижению содержания тестостерона в период между 5 и 7 мес. Но R. Nuñez Favre и соавт. [38] отметили резкое снижение концентрации тестостерона в сыворотке крови уже через 2–4 нед. после применения этого же препарата в указанной дозе.

У взрослых самцов *Oryx dammah* концентрация тестостерона в плазме крови в день установки имплантата деслорелина (14,1 мг или 9,4 мг) была выше, чем через 3 мес., но с различными вариациями результата [39]. Интактные жеребцы отвечают на введение агониста ГнРГ бусерелина высвобождением тестостерона, чего не было ($p < 0,001$) в группах с инъекциями бусерелина после имплантации деслорелина в дозе 4,7 или 18,8 мг. Падение уровня тестостерона на фоне иммунизации против ГнРГ можно отменить инъекциями бусерелина [16, 40]. У самцов половозрелых габонских оленей агонист ГнРГ медленного высвобождения привёл к снижению концентрации тестостерона ($p < 0,05$), но не до неопределяемого уровня [15].

У баранов и самцов кроликов имплантаты деслорелина в дозе 4,7 мг не приводят к заметному изменению концентрации тестостерона в крови даже через 5 мес. [41]. *Argyrosomus regius* отвечают на имплантацию препарата агониста ГнРГ повышением уровней тестостерона и 11-кетотестостерона в плазме крови [42].

Несомненно, аналоги ГнРГ за счёт действия на гипофиз и, возможно, периферические мишени меняют соотношение гормонов в организме. У самцов животных происходит практически полная блокада продукции ФСГ, ЛГ и тестостерона, несмотря на дифференциальную регуляцию их высвобождения. Необходимо обратить внимание на то, что в некоторых случаях не было найдено изменений сывороточного тестостерона после применения ГнРГ, а иногда сообщают даже о восстановлении и увеличении секреции гонадотропинов и тестостерона, что, возможно, связано с видоспецифичностью эффекта ГнРГ-агонистов.

ЭФФЕКТ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Высокоэффективные агонисты ГнРГ широко применяются для лечения рака предстательной железы человека, андроген-зависимой патологии. ГнРГ оказывает антипролиферативное действие на клеточные элементы карцином предстательной железы. Вместе с этим увеличивается митотическая активность клеток лимфоидной ткани; это указывает на то, что этот релизинг также является важным иммуномодулятором [65]. Длительное лечение аналогами ГнРГ андроген-чувствительного рака простаты обычно подавляет как синтез, так и высвобождение гонадотропинов, что приводит к истощению уровня тестостерона в яичках [9].

Химическую кастрацию при раке предстательной железы можно провести посредством применения агонистов ГнРГ. Их эффект отличается начальной вспышкой секреции гонадотропинов и тестостерона. Хотя этот препарат первоначально подавляет синтез ЛГ и ФСГ, после окончания лечения происходит восстановление уровня ФСГ. Этот отскок потенциально вреден, учитывая возможную экспрессию рецепторов ФСГ в тканях рака простаты [66]. Следует учитывать, что в то время как медикаментозная (агонист ГнРГ) или хирургическая кастрация снижает уровень тестостерона в сыворотке примерно на 97 %, значительная концентрация тестостерона и дигидротестостерона остаётся в предстательной железе и продолжает активировать андрогенные рецепторы [8].

В то время как однократная доза Бусерелина стимулирует выделение гонадотропинов гипофизом, многократные дозы вызывают его обратимую десенсибилизацию, и эта специфическая блокада поддержки гонадотропином обеспечивает основу для эффективности препарата в условиях, зависящих от секреции половых гормонов. Таким образом, Бусерелин обеспечивает сравнимую эффективность с орхиэктомией или высокими дозами эстрогенов при лечении гормоночувствительного рака простаты и при этом имеет меньшую частоту побочных эффектов: меньше вероятность развития серьёзных неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и не были отмечены даже болезненные приливы. На ранней стадии лечения аналоги ГнРГ могут быть особенно полезны в сочетании с антиандрогенами [67]. Однако другие исследователи отмечают, что уменьшение выработки половых стероидов при продолжении лечения ГнРГ всё-таки приводит к приливам и потере либидо у большинства пациентов [68].

Воздействие агонистом ГнРГ в сочетании с антиандрогеном Нилутамидом уменьшало секрецию андрогенов и, следовательно, облегчало действие антиандрогена в андроген-зависимых тканях. Такое комбинированное лечение целесообразно при терапии андроген-зависимых патологий у человека, особенно при аденокарциноме предстательной железы и, возможно, при доброкачественной гиперплазии этого органа [49]. Клинический и эндокринный ответ на препарат-депо Золадекс был оценен у 55 нелеченых пациентов с запущен-

ным раком предстательной железы. Подавление гонадных андрогенов было достигнуто у всех пациентов [67].

Крысам с гормонзависимой аденокарциномой простаты (R3327-H) имплантировали агонист ГнРГ Золадекс-депо каждые 2, 4 или 6 нед. Скорость роста опухоли была одинаковой в группе после хирургической кастрации и у животных, получавших каждые 2 нед. Золадекс, но значительно ниже, чем у крыс, леченых Золадексом каждые 6 нед., и в группе без лечения. Скорость роста рака у животных, получавших препарат каждые 4 нед., оказалась незначительно выше, чем после кастрации. Концентрация тестостерона, измеренная во время лечения Золадексом, коррелировала с кинетикой роста опухоли. Гистология опухоли показала, что стромальные, а также железистые эпителиальные клетки реагировали как на кастрацию, так и на лечение Золадексом. Однако в опухолях крыс, получавших Золадекс каждые 4 или 6 нед., наблюдали прогрессирующее нарастание признаков восстановления клеточных элементов рака, сравнимое с нелечеными опухолями. Имплантация Золадекса даёт эффективную и полную андрогенную депривацию только у крыс с двумя режимами возобновления депо. Необходимо внимательно следить за сроками введения Золадекса-депо при лечении рака предстательной железы [69].

Считается, что Бусерелин действует, главным образом подавляя ось гипофиз – яички и, следовательно, уменьшая уровень тестостерона. Так как сайты связывания аналогов ГнРГ присутствуют на ткани опухоли предстательной железы, можно предположить, что эти препараты могут также воздействовать непосредственно на опухоль. Два мощных агониста ГнРГ (Золадекс и Бусерелин) оказывают значительное и дозозависимое антипролиферативное прямое действие на андроген-независимые клетки рака предстательной железы человека DU 145 после 4 дней воздействия. Ингибирующему эффекту Золадекса и Бусерелина полностью противодействует одновременная обработка клеток сильным антагонистом ГнРГ, что позволяет предположить, что действие агонистов ГнРГ может быть опосредовано специфическими рецепторами [70].

Длительная терапия препаратом-депо вызывает частичную ремиссию или стабилизацию заболевания примерно у 75 % мужчин с ранее не леченным раком предстательной железы, что эквивалентно частоте, достигнутой при орхиэктомии или применении диэтилстильбестрола (стильбэстрол). Реакция на ГнРГ более быстрая, чем на диэтилстильбестрол, а ГнРГ переносится лучше, но повышение уровня тестостерона в начале терапии ГнРГ может привести к «вспышке» заболевания у мужчин с раком простаты. Таким образом, ГнРГ являются эффективной альтернативой хирургии или терапии эстрогенами рака предстательной железы. Выбор между ГнРГ и орхиэктомией может быть сделан на основе предпочтений пациента в отношении лечения, а также конкретных характеристик личности больного [68].

Агонист ГнРГ, вводимый взрослым мужчинам при раке предстательной железы, вызывает заметное ингибирование продукции сывороточного тестостеро-

на и дигидротестостерона до уровней кастрации в течение 1–2 нед. Снижение уровня андрогенов в сыворотке крови сопровождается объективной ремиссией рака примерно в 75 % случаев. Введение чистого антиандрогена мужчинам при раке предстательной железы, уже получающим агонист ГнРГ, не влияет на индуцированную агонистом ГнРГ блокировку биосинтеза андрогенов: более того, объективные признаки ремиссии заболевания были быстро отмечены у 8 из 10 пациентов [50].

79 пациентов с местно-распространённым и/или метастатическим раком предстательной железы были пролечены биоразлагаемой формой агониста ГнРГ Гозерелина-депо (имплантат Золадекс подкожно 3,6 мг с 4-недельными интервалами). Среднее время наблюдения составило 24,2 мес. Наилучшая объективная доля ответов была найдена у 62 % пациентов. Уровень сывороточного тестостерона повышался после первой инъекции депо, а затем в конечном итоге снижался до диапазона кастрации (менее 0,6 нг/мл) между 15-м и 27-м днями (медиана – 21 день) терапии у большинства больных. Такой уровень тестостерона всё ещё был обнаружен через 48 мес. после начала лечения Гозерелин-депо. Через 6 мес. после начала лечения в 66,7 % случаев в первичной опухолевой ткани были обнаружены явные признаки гистологической регрессии. Аденокарцинома характеризуется значительно более высокой реакцией на применение агонистов ГнРГ, чем анапластическая карцинома [47].

Чтобы блокировать влияние андрогенов, поступающих из всех источников, на рост рака предстательной железы, использовали гормональную терапию, основанную на медицинской кастрации, достигнутой с помощью мощного агониста ГнРГ, в сочетании с введением чистого антиандрогена, который нейтрализует действие андрогенов надпочечников, а также тех, которые всё ещё секретируются в небольших количествах яичками даже во время лечения агонистом ГнРГ. Исследование было выполнено на 10 пациентах с запущенной карциномой предстательной железы. Боль в костях, простатизм и общее самочувствие улучшились на 60–90 % в течение 1 мес. после начала лечения у всех пациентов. Через 2 мес. лечения минимальный уровень боли в костях сохранялся только у одного пациента, который изначально уже был прикован к постели. Сканирование костей показало снижение объёма метастазов на 70–90 % после 3–5 мес. лечения. Уровни кислой фосфатазы были снижены на 60–90 % через 2 мес. лечения у 3 из 4 пациентов, которые имели повышенное содержание до терапии. Отмеченное объективное и субъективное улучшение, таким образом, произошло очень быстро у 9 из 10 пациентов, получавших комбинированную терапию, в то время как у оставшегося пациента задокументировано только субъективное улучшение [71].

Большинство случаев рака мочеполовой системы само по себе оказывают негативное влияние на мужскую фертильность, особенно у пациентов, переживших рак в подростковом или молодом возрасте. Кроме того, более выраженным супрессивным эффектом обладают все методы лечения онкологических заболеваний. Среди прочих, сохранение фертильности, возможно, включает

гормональные манипуляции аналогами ГнРГ, но этот вопрос до сих пор остаётся спорным [72, 73]. При изучении литературных данных о защитном действии препаратов ГнРГ на клетки и ткани половых органов при химиотерапии и облучении обращает на себя внимание явная противоречивость публикаций: от хорошего эффекта с быстрым восстановлением функциональной активности до слабой или даже полностью отсутствующей положительной динамики. Эти аспекты влияния ГнРГ на половую систему мужчин и самцов животных наименее изучены и нуждаются в дальнейших исследованиях в связи с возможной высокой перспективностью.

Основная масса работ по изучению токсичности и онкогенности агонистов ГнРГ свидетельствуют об отсутствии указанных побочных эффектов. Единичные работы, указывающие на развитие опухолей в результате применения препаратов ГнРГ, носят предположительный характер, но их всё равно надо принимать во внимание. Вместе с работами, демонстрирующими отсутствие онкогенного потенциала агонистов ГнРГ, имеется сообщение о развитии альфа-фетопротейн-негативной гепатоцеллюлярной карциномы с метастазированием в брюшную стенку в пределах ранее (с детства) существовавшей подкожной липомы. Опухоль появилась после лечения Лейпрорелином и ацетатом Бусерелина рака предстательной железы без метастазов. Не исключено, что предыдущее антиандрогенное лечение рака простаты способствовало развитию альфа-фетопротейн-отрицательного и андроген-рецептор-отрицательного подкожного абдоминального метастаза в стенку уже существующей липомы [74].

Андрогенная депривационная терапия является основным методом лечения метастатического рака предстательной железы; кроме агонистов ГнРГ, эффект может быть достигнут антагонистами гормона, что связано со значительно более низким уровнем общей смертности и сердечно-сосудистых событий по сравнению с агонистами [75]. В последнее время появились препараты антагонистов ГнРГ для перорального применения (Релуголикс), которые не менее эффективны, чем применяемые парентеральные препараты (дегареликс), при лечении рака простаты, но имеют меньшую частоту и выраженность нежелательных побочных явлений [76].

За счёт прямого и опосредованного влияния на половые органы пациентов мужского пола агонисты ГнРГ широко и успешно применяют в комплексном терапевтическом лечении рака предстательной железы. Ингибирующему эффекту ГнРГ полностью противодействует одновременное применение *in vitro* сильного антагониста, что позволяет предположить, что непосредственное действие на опухоль опосредовано специфическими рецепторами. Аналоги ГнРГ обеспечивают сравнимую эффективность с орхиэктомией или высокими дозами эстрогенов, и при этом зарегистрирована меньшая частота побочных эффектов. ГнРГ оказывает антипролиферативное действие на клеточные элементы карцином предстательной железы с увеличением митотической активности клеток лимфоидной ткани. Вместе с этим есть мнение о том, что агонисты ГнРГ

не ингибируют полностью пролиферацию клеток рака простаты, прямое подавление митотической активности вряд ли является основным механизмом противоопухолевого действия подобных препаратов. В любом случае необходимо внимательно следить за сроками введения имплантатов с длительным высвобождением активных субстанций при лечении рака предстательной железы, учитывать тип опухоли и её гормончувствительность, а также возможность гормонального отскока после окончания лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сделать заключение, что основные исследования эффекта агонистов ГнРГ на репродуктивные органы мужчин и самцов экспериментальных животных были начаты ещё в конце прошлого столетия, но продолжаются и в настоящее время. Практически все исследователи утверждают, что агонисты ГнРГ подавляют функции яичек. Но относительно механизмов этого эффекта нет однозначного мнения: часть учёных считают возможным прямое действие препаратов на клетки яичек, другие полагают такое воздействие опосредованным через другие гормоны, в том числе гипофизарные. Кроме того, агонисты ГнРГ вызывают увеличение проницаемости сосудов яичка с накоплением и миграцией через эндотелий нейтрофилов (у крыс) или без этого (мыши). Изменения функций яичек сопровождаются уменьшением их веса, но эти изменения чаще всего являются обратимыми. Большинство опубликованных статей приводят факты об уменьшении массы с атрофией тканей предстательной железы и семенных пузырьков после применения аналогов ГнРГ. Эффект аналогичен хирургической кастрации, но проявляется несколько позже и иногда менее выражен, так как синтез тестостерона полностью не подавляется. Аналоги ГнРГ за счёт действия на гипофиз и, возможно, периферические мишени, меняют соотношение гормонов в организме: происходит практически полная блокада продукции ФСГ, ЛГ и тестостерона. Агонисты ГнРГ широко и успешно применяют в комплексном терапевтическом лечении рака предстательной железы. Препараты данной группы обеспечивают сравнимую эффективность с орхизектомией или высокими дозами эстрогенов, при этом зарегистрирована меньшая частота побочных эффектов. ГнРГ оказывает антипролиферативное действие на клеточные элементы карцином предстательной железы, но вместе с этим есть мнение о том, что агонисты ГнРГ не ингибируют пролиферацию клеток рака простаты, прямое подавление митотической активности вряд ли является основным механизмом противоопухолевого действия подобных препаратов. При изучении данных о защитном действии препаратов ГнРГ на клетки и ткани половых органов при химиотерапии и облучении обращает на себя внимание явная противоречивость публикаций: от хорошего эффекта с быстрым восстановлением функциональной активности до слабой или даже полностью отсутствующей положительной динамики. Основная мас-

са работ по изучению токсичности и онкогенности агонистов ГнРГ свидетельствует об отсутствии указанных побочных эффектов. В любом случае противоречивость публикаций по каждому из аспектов эффектов ГнРГ свидетельствует об их малой изученности, целесообразности дальнейшего продолжения не только прикладных, но и фундаментальных исследований в связи с возможной высокой перспективностью.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2022–2024 гг. «Изучение морфологических и молекулярных особенностей органопадий при изолированном и сочетанном воздействии ведущих метаболических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний» (код темы FG MU-2022-0030, № государственной регистрации 122032300164-6). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей оборудования, реактивов и лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Meccariello R, Fasano S, Pierantoni R. Kisspeptins, new local modulators of male reproduction: A comparative overview. *Gen Comp Endocrinol.* 2020; 299: 113618. doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113618
2. Zhao W, Adjei M, Zhang Z, Yuan Z, Cisang Z, Song T. The role of GnRH in Tibetan male sheep and goat reproduction. *Reprod Domest Anim.* 2023; 58: 1179-1187. doi: 10.1111/rda.14432
3. Evans MC, Anderson GM. The role of RFRP neurons in the allostatic control of reproductive function. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 15851. doi: 10.3390/ijms242115851
4. Verrotti A, Penta L, Zenzeri L, Lucchetti L, Giovenali P, De Feo P. True precocious puberty following treatment of a Leydig cell tumor: Two case reports and literature review. *Front Pediatr.* 2015; 3: 93. doi: 10.3389/fped.2015.00093
5. Schagen SE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Hannema SE. Efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment to suppress puberty in gender dysphoric adolescents. *J Sex Med.* 2016; 13: 1125-1132. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.05.004
6. Giannakopoulos A, Fryssira H, Tzetis M, Xaidara A, Kanakantentsein C. Central precocious puberty in a boy with 22q13 deletion syndrome and *NOTCH-1* gene duplication. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 29: 1307-1311. doi: 10.1515/jpem-2015-0484
7. Pereira SA, Oliveira FCB, Naulé L, Royer C, Neves FAR, Abreu AP, et al. Mouse testicular Mkrn3 expression is primarily interstitial, increases peripubertally, and is responsive to LH/hCG. *Endocrinology.* 2023; 164: bqad123. doi: 10.1210/endo/bqad123
8. Labrie F. Combined blockade of testicular and locally made androgens in prostate cancer: A highly significant medical progress

- based upon intracrinology. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 145: 144-156. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.05.012
9. Hori JI, Koga D, Kakizaki H, Watanabe T. Differential effects of depot formulations of GnRH agonist leuprorelin and antagonist degarelix on the seminiferous epithelium of the rat testis. *Biomed Res.* 2018; 39: 197-214. doi: 10.2220/biomedres.39.197
 10. Demir A, Büyükgebiz A, Aydın A, Hero M. Quantification of overnight urinary gonadotropin excretion predicts imminent puberty in girls: A semi-longitudinal study. *Hormones (Athens).* 2023; 23(1): 141-145. doi: 10.1007/s42000-023-00499-7
 11. Moradi SV, Varamini P, Toth I. Evaluation of the biological properties and the enzymatic stability of glycosylated luteinizing hormone-releasing hormone analogs. *AAPS J.* 2015; 17: 1135-1143. doi: 10.1208/s12248-015-9769-x
 12. Jyrkäs J, Lassila T, Tolonen A. Extrahepatic *in vitro* metabolism of peptides; comparison of human kidney and intestinal S9 fraction, human plasma and proximal tubule cells, using cyclosporine A, leuprorelin, and cetorelix as model compounds. *J Pharm Biomed Anal.* 2023; 225: 115219. doi: 10.1016/j.jpba.2022.115219
 13. Birrell JR, Schulman ML, Botha AE, Ganswindt A, Fosgate GT, Bertschinger HJ. Vaccination against GnRH as a prelude to surgical castration of horses. *Equine Vet J.* 2021; 53: 1141-1149. doi: 10.1111/evj.13411
 14. Rosenfield DA, Nichi M, Losano JDA, Kawai G, Leite RF, Acosta AJ, et al. Field-testing a single-dose immun contraceptive in free-ranging male capybara (*Hydrochoerus hydrochaeris*): Evaluation of effects on reproductive physiology, secondary sexual characteristics, and agonistic behavior. *Anim Reprod Sci.* 2019; 209: 106148. doi: 10.1016/j.anireprosci.2019.106148
 15. Giriboni J, Lacuesta L, Santiago-Moreno J, Ungerfeld R. Chronic use of a GnRH agonist (deslorelin) or immunization against GnRH: Effects on testicular function and sperm quality of bucks. *Domest Anim Endocrinol.* 2020; 71: 106395. doi: 10.1016/j.domaniend.2019.106395
 16. Gautier C, Aurich J, Kaps M, Okada CTC, Wagner LH, Melchert M, et al. Re-stimulation of testicular function in GnRH-vaccinated stallions by daily GnRH agonist treatment. *Theriogenology.* 2022; 194: 27-34. doi: 10.1016/j.theriogenology.2022.09.011
 17. Zvereva I, Dudko G, Dikunets M. Determination of GnRH and its synthetic analogues' abuse in doping control: Small bioactive peptide UPLC-MS/MS method extension by addition of *in vitro* and *in vivo* metabolism data; evaluation of LH and steroid profile parameter fluctuations as suitable biomarkers. *Drug Test Anal.* 2018; 10: 711-722. doi: 10.1002/dta.2256
 18. Prestel L, Joerling J, Failing K, Wagner H, Wehrend A. Suppression of reproductive function in juvenile rams by a slow-release gonadotropin-releasing hormone implant. *Open Vet J.* 2022; 12: 171-181. doi: 10.5455/OVJ.2022.v12.i2.3
 19. Yutong M, Liang Y, Chunjie S, Xiaolin G, Xiaoyan G, Lin D, et al. Pharmacological and toxicological studies of a novel goserelin acetate extended-release microspheres in rats. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1125255. doi: 10.3389/fphar.2023.1125255
 20. Meccariello R, Fasano S, Pierantoni R. Kisspeptins, new local modulators of male reproduction: A comparative overview. *Gen Comp Endocrinol.* 2020; 299: 113618. doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113618
 21. Huhtaniemi IT, Clayton RN, Catt KJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog-induced steroidogenic lesion in the neonatal rat testis: Evidence for direct gonadal action. *Endocrinology.* 1984; 115: 233-238. doi: 10.1210/endo-115-1-233
 22. Hadziselimovic F, Verkauskas G, Vincel B, Stadler MB. Testicular expression of long non-coding RNAs is affected by curative GnRH treatment of cryptorchidism. *Basic Clin Androl.* 2019; 29: 18. doi: 10.1186/s12610-019-0097-3
 23. Cheng PJ, Pastuszak AW, Myers JB, Goodwin IA, Hotaling JM. Fertility concerns of the transgender patient. *Transl Androl Urol.* 2019; 8: 209-218. doi: 10.21037/tau.2019.05.09
 24. Adeleye AJ, Stark BA, Jalalian L, Mok-Lin E, Smith JF. Evidence of spermatogenesis in the presence of hypothalamic suppression and low testosterone in an adolescent transgender female: A case report. *Transgend Health.* 2023; 8: 104-107. doi: 10.1089/trgh.2021.0034
 25. Peirouvi T, Salami S. GnRH agonist induces apoptosis in seminiferous tubules of immature rats: Direct gonadal action. *Andrologia.* 2010; 42: 231-235. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.00982.x
 26. Eşki F, Çetin N, Uslu S, Uslu BA, Şendağ S, Yörük M, et al. Effects of long-term release GnRH agonist "deslorelin" on testicular HSP expression, accessory sex glands and testicular functions in adult male rats. *Theriogenology.* 2013; 134: 104-111. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.05.016
 27. Goblet CC, Moresco A, Garner MM, Agnew DW, Newell-Fugate AE. Retrospective characterization of reproductive tract lesions in relation to age, parity, and contraception in captive suidae and tayassuidae. *Theriogenology.* 2019; 127: 137-144. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.01.012
 28. Driancourt MA, Briggs JR. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist implants for male dog fertility suppression: A review of mode of action, efficacy, safety, and uses. *Front Vet Sci.* 2020; 7: 483. doi: 10.3389/fvets.2020.00483
 29. Stempel S, Goericke-Pesch S. GnRH-Agonisten in der Kleintierpraxis – Was wissen wir 13 Jahre nach der EU-Zulassung? [GnRH agonist implants in small animal practice – What do we know 13 years following EU registration?]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 2020; 48: 420-432. (In German). doi: 10.1055/a-1274-9268
 30. Balogh O, Somoskői B, Kollár E, Kowalewski MP, Gram A, Reichler IM, et al. Anti-Müllerian hormone, testosterone, and insulin-like peptide 3 as biomarkers of Sertoli and Leydig cell function during deslorelin-induced testicular downregulation in the dog. *Theriogenology.* 2021; 175: 100-110. doi: 10.1016/j.theriogenology.2021.08.017
 31. Faya M, Marchetti C, Priotto M, Grisolia M, D'Francisco F, Gobello C. Postponement of canine puberty by neonatal administration of a long term release GnRH superagonist. *Theriogenology.* 2018; 118: 190-195. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.05.043
 32. Vasetska A, Körber H, Pilgram C, Schuler G, Aslan S, Saral G, et al. The use of a 4.7 mg deslorelin slow release implant in male dogs in the field. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 2023; 51: 231-241. doi: 10.1055/a-2142-4194
 33. Stempel S, Körber H, Reifarth L, Schuler G, Goericke-Pesch S. What happens in male dogs after treatment with a 4.7 mg deslorelin implant? II. Recovery of testicular function after implant removal. *Animals (Basel).* 2022; 12: 2545. doi: 10.3390/ani12192545
 34. Tran HD, Carroll KE, Mackiewicz AL, Ardeshir A, Stockinger D, de Lucena T, et al. Effects of deslorelin on testosterone secretion and testicular volume in male rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J Am Assoc Lab Anim Sci Epub.* 2023; 62(6): 525-530. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-22-000116

35. Mehl NS, Khalid M, Srisuwatanasagul S, Swangchan-Uthai T, Sirivaidyapong S. GnRH-agonist implantation of prepubertal male cats affects their reproductive performance and testicular LH receptor and FSH receptor expression. *Theriogenology*. 2016; 85: 841-848. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.10.031
36. Romagnoli S, Baldan A, Ferro S, Righetti C, Scenna L, Gabai G, et al. Length of efficacy and effect of implant location in adult tom cats treated with a 9.4 mg deslorelin subcutaneous implant. *J Feline Med Surg*. 2019; 21: 507-519. doi: 10.1177/1098612X18788157
37. Novotny R, Vitasek R, Bartoskova A, Cizek P, Prinosilova P, Novakova K. Azoospermia with variable testicular histology after 7 months of treatment with a deslorelin implant in toms. *Theriogenology*. 2015; 83: 1188-1193. doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.12.026
38. Nuñez Favre R, García MF, García Mitacek MC, Rearte R, Fontaine C, de la Sota RL, et al. Reestablishment of sperm quality after long-term deslorelin suppression in tomcats. *Anim Reprod Sci*. 2018; 195: 302-308. doi: 10.1016/j.anireprosci.2018.06.008
39. Bonacina E, Negri G, Mattiello S, Gabai G, Groppetti D. Deslorelin subcutaneous implants in Oryx dammah males for reproductive control. *Theriogenology*. 2020; 149: 72-78. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.03.018
40. Gautier C, Schmidt K, Aurich J, Aurich C. Effects of implants containing the GnRH agonist deslorelin on testosterone release and semen characteristics in Shetland stallions. *Anim Reprod Sci*. 2018; 195: 230-241. doi: 10.1016/j.anireprosci.2018.05.027
41. Goericke-Pesch S, Groeger G, Wehrend A. The effects of a slow release GnRH agonist implant on male rabbits. *Anim Reprod Sci*. 2015; 152: 83-89. doi: 10.1016/j.anireprosci.2014.11.002
42. Fakriadis I, Zanatta EM, Fleck RPDS, Sena Mateo DL, Papadaki M, Mylonas CC. Endocrine regulation of long-term enhancement of spermiation in meagre (*Argyrosomus regius*) with GnRH controlled-delivery systems. *Gen Comp Endocrinol*. 2020; 297: 113549. doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113549
43. Baş F, Abalı ZY, Toksoy G, Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Güleç Ç, et al. Precocious or early puberty in patients with combined pituitary hormone deficiency due to POU1F1 gene mutation: Case report and review of possible mechanisms. *Hormones (Athens)*. 2018; 17: 581-588. doi: 10.1007/s42000-018-0079-4
44. Sansone A, Schubert M, Tüttelmann F, Krallmann C, Zitzmann M, Kliesch S, et al. Pituitary response to GnRH stimulation tests in different FSHB-211 G/T genotypes. *Hum Reprod*. 2021; 36: 1376-1382. doi: 10.1093/humrep/deab033
45. Trachtenberg J. The effect of the chronic administration of a potent luteinizing hormone releasing hormone analog on the rat prostate. *J Urol*. 1982; 128: 1097-1100.
46. Lamberts SW, Uitterlinden P, de Jong FH. Rat prostatic weight regression in reaction to ketoconazole, cyproterone acetate, and RU 23908 as adjuncts to a depot formulation of gonadotropin-releasing hormone analogue. *Cancer Res*. 1988; 48(21): 6063-6068.
47. Kuber W, Treu T, Kratzik C, Girsch E, Zeillinger R, Spona J. Chemical castration using a depot LHRH-agonist as a palliative therapy concept in prostatic carcinoma – Clinical, endocrinological and experimental studies. *Wien Klin Wochenschr*. 1990; 102: 640-647.
48. Moguilewsky M, Tournemine C. The antiandrogen anandron potentiates the castrating effect of the LH-RH agonist buserelin in the rat. *Am J Clin Oncol*. 1988; 11(Suppl 2): S148-S151.
49. Séguin C, Cusan L, Bélanger A, Kelly PA, Labrie F, Raynaud JP. Additive inhibitory effects of treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen on androgen-dependent tissues in the rat. *Mol Cell Endocrinol*. 1981; 21: 37-41.
50. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lefebvre FA, Cusan L, Monfette G, et al. New hormonal treatment in cancer of the prostate: Combined administration of an LHRH agonist and an antiandrogen. *J Steroid Biochem*. 1983; 19: 999-1007.
51. Maezawa H, Komatsu H, Kawaoi A, Ueno A. Potentiating effect of buserelin acetate, an LHRH agonist, on the proliferation of ventral prostatic epithelial cells in testosterone-treated castrated rats. *Int J Urol*. 1997; 4: 411-416.
52. Khadivi B, Peirouvi T, Javanmardi MZ, Rasmi Y. Short-term buserelin administration induces apoptosis and morphological changes in adult rat testes. *Acta Cir Bras*. 2017; 32: 140-147. doi: 10.1590/s0102-865020170206
53. van Steenbrugge GJ, Romijn JC, de Jong FH, Schröder FH. Unresponsiveness of the reproductive organs of the male mouse to treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist (ICI-118,630). *Urol Res*. 1984; 12: 175-178.
54. Dubé JY, Frenette G, Tremblay RR, Tremblay Y, Bélanger A. Involution of spontaneous benign prostatic hyperplasia in the dog under the influence of chronic treatment with a LHRH agonist. *Prostate*. 1984; 5: 417-423.
55. Damber JE, Bergh A, Widmark A. Effect of an LHRH-agonist on testicular microcirculation in hypophysectomized rats. *Int J Androl*. 1987; 10: 785-791.
56. Bergh A, Damber JE. Treatment with an LHRH agonist or hCG increases interstitial fluid volume and permeability to Evans blue in the mouse testis. *Int J Androl*. 1988; 11: 449-456.
57. Ungerfeld R, Fila D. Testicular fluid content evaluated by ultrasound image computer-assisted analysis increases with small-dose multiple GnRH injections in rams. *Reprod Domest Anim*. 2011; 46: 720-723. doi: 10.1111/j.1439-0531.2010.01735.x
58. El-Shalofy AS, Hedia MG. Effects of buserelin administration on testicular blood flow and plasma concentrations of testosterone and estradiol-17 β in rams. *Domest Anim Endocrinol*. 2021; 77: 106646. doi: 10.1016/j.domaniend.2021.106646
59. Vencato J, Cestaro L, Vazzana I, Carrer G, Carlo E, Dara S, Stelletta C. Integrated evaluation of scrotal temperature and testosteroneemia after GnRH administration in young bulls with low semen production. *Reprod Domest Anim*. 2014; 49: 481-486. doi: 10.1111/rda.12315
60. Roelfsema F, Liu PY, Takahashi PY, Yang RJ, Veldhuis JD. Dynamic interactions between LH and testosterone in healthy community-dwelling men: Impact of age and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105: e628-e641. doi: 10.1210/clinem/dgz246
61. Chung JY, Brown S, Chen H, Liu J, Papadopoulos V, Zirkin B. Effects of pharmacologically induced Leydig cell testosterone production on intratesticular testosterone and spermatogenesis. *Biol Reprod*. 2020; 102: 489-498. doi: 10.1093/biolre/iz174
62. Taniguchi H, Katano T, Nishida K, Kinoshita H, Matsuda T, Ito S. Elucidation of the mechanism of suppressed steroidogenesis during androgen deprivation therapy of prostate cancer patients using a mouse model. *Andrology*. 2016; 4: 964-971. doi: 10.1111/andr.12213
63. Spruijt A, Kooistra H, Oei C, Vinke C, Schaeffers-Okkens A, De Gier J. The function of the pituitary-testicular axis in dogs prior

to and following surgical or chemical castration with the GnRH-agonist deslorelin. *Reprod Domest Anim.* 2023; 58: 97-108. doi: 10.1111/rda.14266

64. Gültiken N, Aslan S, Ay SS, Gülbahar MY, Thuróczy J, Koldaş E, et al. Effect of deslorelin on testicular function, serum dihydrotestosterone and oestradiol concentrations during and after suppression of sexual activity in tom cats. *J Feline Med Surg.* 2017; 19: 123-131. doi: 10.1177/1098612X15615381

65. Enomoto M, Mori T, Park MK. GnRH agonist Buserelin affects colony-forming efficiency of HHUA and Jurkat cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 289: 1180-1187. doi: 10.1006/bbrc.2001.6131

66. Oduwale OO, Poliandri A, Okolo A, Rawson P, Doroszko M, Chrusciel M, et al. Follicle-stimulating hormone promotes growth of human prostate cancer cell line-derived tumor xenografts. *FASEB J.* 2021; 35: e21464. doi: 10.1096/fj.202002168RR

67. Beacock CJ, Buck AC, Zwinck R, Peeling WB, Rees RW, Turkes A, et al. The treatment of metastatic prostatic cancer with the slow release LH-RH analogue Zoladex ICI 118630. *Br J Urol.* 1987; 59: 436-442. doi: 10.1111/j.1464-410x.1987.tb04842.x

68. Sandow J. Clinical applications of LHRH and its analogues. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983; 18: 571-592. doi: 10.1111/j.1365-2265.1983.tb00595.x

69. Geldof AA, de Voogt HJ, Rao BR. Renewal timing of long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist (Zoladex) is critical in the treatment of hormone-dependent rat prostatic carcinoma (R3327-H). *Prostate.* 1987; 11: 281-290. doi: 10.1002/pros.2990110308

70. Dondi D, Limonta P, Moretti RM, Marelli MM, Garattini E, Motta M. Antiproliferative effects of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists on human androgen-independent pros-

tate cancer cell line DU 145: Evidence for an autocrine-inhibitory LHRH loop. *Cancer Res.* 1994; 54: 4091-4095.

71. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Lacourciere Y, Monfette G, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: Combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med.* 1982; 5: 267-275.

72. Rousset-Jablonski C, Chevillon F, Dhedin N, Poirot C. Préservation de la fertilité chez les adolescents et jeunes adultes traités pour cancer [Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer]. *Bull Cancer.* 2016; 103: 1019-1034. (In French). doi: 10.1016/j.bulcan.2016.10.008

73. Gulino G, Distante A, Akhundov A, Bassi PF. Male infertility and urological tumors: Pathogenesis and therapeutic implications. *Urologia.* 2023; 90: 622-630. doi: 10.1177/03915603221146147

74. Zachau L, Zeckey C, Schlue J, Sander J, Meyer-Heithuis C, Winkler M, et al. Haematogenous abdominal wall metastasis of differentiated, alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma after previous antiandrogen therapy within a site of lipoma manifestation since childhood. *World J Surg Oncol.* 2012; 10: 98. doi: 10.1186/1477-7819-10-98

75. Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, Haddad A, Al-Ani H, Abu-subaih L, et al. Differential impact of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist on clinical safety and oncologic outcomes on patients with metastatic prostate cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol.* 2021; 79: 44-53. doi: 10.1016/j.eururo.2020.06.002

76. Sari Motlagh R, Abufaraj M, Mori K, Aydh A, Rajwa P, Katayama S, et al. The efficacy and safety of Relugolix compared with Degarelix in advanced prostate cancer patients: A network meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol Oncol.* 2022; 5: 138-145. doi: 10.1016/j.euo.2021.07.002

Сведения об авторах

Майборodin Игорь Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории инвазивных медицинских технологий, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», e-mail: imai@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

Шеплев Борис Валентинович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инвазивных медицинских технологий, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», e-mail: shepa@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0008-4140-3531>

Information about the authors

Igor V. Maiborodin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Laboratory of Invasive Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: imai@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

Boris V. Sheplev – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Invasive Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: shepa@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0008-4140-3531>