

УДК 615.065:612.432:612.459

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-78-89>

Обзор | Review



Гонадотропин-рилизинг-гормон и органы мочевыделительной системы: анализ противоречивых данных исследований эффективности и безопасности (обзор)

И.В. Майбородин^{1,2,✉} , Б.В. Шеплев² , Е.С. Черноморцева³ , И.Ю. Федина⁴ ,
В.И. Майбородина¹ 

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук, пр-т Академика Лаврентьева, д. 8, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация

² Частное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский медико-стоматологический институт Дентмастер», ул. Николаева, д. 12/3, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», ул. Александра Невского, д. 14, г. Калининград, 236016, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Ленина, д. 40, г. Барнаул, 656038, Российская Федерация

✉ Майбородин Игорь Валентинович imai@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Препараты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) применяют при заболеваниях органов репродукции, как женских (вызывают временную медикаментозную менопаузу), так и мужских (с целью супрессии функций при доброкачественных и злокачественных заболеваниях). Половая и мочевыделительная системы тесно связаны в онто- и филогенезе. Обобщение и критический анализ имеющихся данных о влиянии препаратов ГнРГ на органы мочевыделительной системы позволит оценить имеющуюся информацию и определить направления дальнейших исследований.

ЦЕЛЬ. Систематизация имеющихся данных о пользе и рисках терапии ГнРГ в отношении мочевыделительной системы для планирования дальнейших исследований и разработки стратегий терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ результатов доклинических и клинических исследований показал, что ГнРГ и его метаболиты выводятся из организма преимущественно через почки. Препараты ГнРГ негативно влияют на функции и структуру почек: возможно развитие нефролитиаза вследствие нарушений кальциевого обмена, описаны случаи острого поражения почек вплоть до острой недостаточности. Структуры мочевого пузыря содержат рецепторы ГнРГ, что определяет высокий уровень связывания ГнРГ с его клетками. Высокие уровни ГнРГ и рецепторов ГнРГ при раке мочевого пузыря ассоциированы с повышением общей выживаемости у мужчин и ее снижением у женщин. Высокая экспрессия рецепторов ГнРГ на клеточных элементах рака определяет успешность применения препаратов ГнРГ для терапии новообразований мочевого пузыря. Аналоги ГнРГ оказывают положительный клинический эффект у женщин с возрастной менопаузальной инконтиненцией, непосредственно влияя на ткани мочевого пузыря, в том числе его сфинктерную систему, и уретру. Однако данные в некоторых рассмотренных статьях недостаточно обоснованы и статистически

© Майбородин И.В., Шеплев Б.В., Черноморцева Е.С., Федина И.Ю., Майбородина В.И., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

не подтверждены. В ряде работ сообщалось об отсутствии влияния препаратов ГнРГ на функции почек, уретры, а также на исходы опухолей мочевого пузыря.

Выводы. Явная недостаточность данных и противоречивость публикаций по каждому из аспектов действия ГнРГ на органы мочевыделительной системы свидетельствует о малой изученности этого вопроса. Необходимо продолжение прикладных и фундаментальных исследований влияния ГнРГ на мочевыводящие пути для оценки соотношения пользы и риска, создания новых, менее токсичных, противораковых средств, эффективной профилактики и коррекции нежелательных реакций при гормонотерапии различных заболеваний.

Ключевые слова: гонадотропин-рилизинг-гормон; мочевыделительная система; почки; мочевого пузыря; уретра; острое поражение почек; новообразование мочевого пузыря; мочекаменная болезнь; нарушения кальциевого обмена; недержание мочи; менопауза; нарративный обзор

Для цитирования: Майбородин И.В., Шеплев Б.В., Черноморцева Е.С., Федина И.Ю., Майбородина В.И. Гонадотропин-рилизинг-гормон и органы мочевыделительной системы: анализ противоречивых данных исследований эффективности и безопасности (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1): 78–89. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-78-89>

Финансирование. Исследование поддержано в рамках государственного задания ФГБУН ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы сохранения здоровья нации» № FWGN-2025-0019. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей оборудования, реактивов и лекарственных препаратов авторы не получали.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gonadotropin-Releasing Hormone and the Urinary System: Analyzing Contradictory Findings of Efficacy and Safety Studies (Review)

Igor V. Maiborodin^{1,2,✉} , Boris V. Sheplev² , Elena S. Chernomortseva³ , Inna Yu. Fedina⁴ ,
Vitalina I. Maiborodina¹ 

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine,
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
8 Academician Lavrentyev Ave, Novosibirsk 630090, Russian Federation

² Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster,
12/3 Nikolaev St., Novosibirsk 630090, Russian Federation

³ Immanuel Kant Baltic Federal University,
14 Alexander Nevsky St., Kaliningrad 236016, Russian Federation

⁴ Altay State Medical University,
40 Lenin Ave, Barnaul 656038, Russian Federation

✉ Igor V. Maiborodin imai@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) products are used to treat reproductive system disorders both in females (for temporary medically induced menopause) and males (in order to suppress certain functions in benign and malignant diseases). The urinary and reproductive systems are closely linked in their ontogenesis and phylogenesis. A summary and critical analysis of the existing data will allow us to assess the effects of GnRH products on the urinary system and identify areas for further research.

AIM. This study aimed to identify benefits and risks of GnRH therapy for the urinary system in order to optimise hormone therapy in various conditions.

DISCUSSION. Analysed preclinical and clinical studies showed that GnRH and its metabolites are primarily excreted by the kidneys. GnRH therapy affects the renal system: nephrolithiasis may develop due to calcium metab-

olism disorders; cases of acute kidney injury, including acute renal failure, have been reported as well. Bladder structures include GnRH receptors, resulting in high GnRH binding to bladder cells and effective GnRH therapy. However, there are sex-specific differences; high GnRH and its receptors in bladder cancer are associated with better overall survival in men. High expression of GnRH receptors on cancer cells determines the success of GnRH therapy in the bladder tumours. GnRH analogues show a positive clinical effect in women with age-related menopausal incontinence, directly influencing bladder tissue, the sphincter system, and urethra. However, the data in some of the reviewed articles were insufficiently substantiated and lacked statistical validation. A number of studies reported no effect of GnRH therapy on renal and urethral function, or on bladder tumour outcomes.

CONCLUSIONS. The apparent lack of data and inconsistent publications on each aspect of GnRH influencing the urinary system indicate a paucity of research for this issue. Further applied and fundamental research of GnRH effects on the urinary tract is warranted to assess the benefit-risk ratio, develop less toxic anticancer agents, and effectively prevent and treat adverse reactions during hormone therapy for various diseases.

Keywords: gonadotropin-releasing hormone; GnRH; urinary system; kidneys; bladder; urethra; acute kidney injury; urinary bladder neoplasms; nephrolithiasis; calcium metabolism disorders; urinary incontinence; menopause; narrative review

For citation: Maiborodin I.V., Sheplev B.V., Chernomortseva E.S., Fedina I.Yu., Maiborodina V.I. Gonadotropin-releasing hormone and the urinary system: Analyzing contradictory findings of efficacy and safety studies (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):78–89. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-78-89>

Funding. The study was supported by the publicly funded research project by Institute of chemical biology and fundamental medicine (No. FWGN-2025-0019). The authors did not receive any financial support from companies manufacturing equipment, reagents, and medicinal products.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), выделенный и охарактеризованный в начале 1960-х годов, представляет собой гипоталамический нейродекапептид, опосредующий синтез и высвобождение гонадотропинов. ГнРГ высококонсервативен среди позвоночных [1, 2]. ГнРГ высвобождается из гипоталамуса импульсами, частота которых дифференцированно регулирует синтез и секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [3].

Подобные ГнРГ полипептиды действуют главным образом на переднюю часть гипофиза, вызывая кратковременное быстрое увеличение выброса гонадотропина. Однако введение агонистов ГнРГ длительно в высоких супрафизиологических дозах сопровождается парадоксальным эффектом чрезмерной стимуляции гипофиза. Метаболические механизмы включают в себя десенсибилизацию гипофиза к ГнРГ, подавление рецепторов ГнРГ в клетках-мишенях, резкое уменьшение объема выделяемого ЛГ, нарушение механизмов физиологической обратной связи и снижение высвобождения самого гонадотропина [4–6].

Гормоны оси «мозг–гипофиз–периферия» у позвоночных регулируют созревание и рост

половых желез [7, 8], а мочевыделительная и половая системы очень тесно связаны в онто- и филогенезе из-за их общего эмбрионального происхождения, общей анатомической структуры и соседства органов, что обуславливает взаимовлияние их функций и возникновение общих патологий¹. Следовательно, ГнРГ должен так же выражено воздействовать на органы, связанные с образованием и выделением мочи. Но имеющиеся публикации содержат лишь разрозненные и в некоторых случаях противоречивые данные по каждому из аспектов и позитивного, и негативного действия ГнРГ на мочевыделительную систему. Это свидетельствует о необходимости обобщения имеющихся данных для уточнения механизмов развития нежелательных реакций при гормонотерапии, предотвращения негативного воздействия ГнРГ или его коррекции на ранних этапах, оптимизации выбора препарата для гормонотерапии и повышения эффективности лечения.

Цель работы – систематизация имеющихся данных о пользе и рисках терапии ГнРГ в отношении мочевыделительной системы для планирования дальнейших исследований и разработки стратегий терапии.

Проведен поиск литературы в базе данных MEDLINE с 1963 г. по настоящее время по ключе-

¹ Волков ИН, Ивченко ТН, Мустафин АГ и др. Онтогенез и филогенез хордовых: учебное пособие. Ч. 1. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2019.

вым словам “gonadotropin + releasing + hormone + kidney”, “gonadotropin + releasing + hormone + bladder”, “gonadotropin + releasing + hormone + urethra”. В анализ были включены полнотекстовые статьи на английском языке следующих типов: фундаментальные исследования, экспериментальные исследования, клинические исследования, клинические случаи. Из анализа исключали обзоры и статьи, посвященные лечению эндометриоза, за исключением исследований, в которых сообщалось о развитии острого повреждения почек.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на почки

В исследовании *in vivo* через 72 ч после внутривенного введения ^{131}I -ГнРГ мышам радиоактивный изотоп накапливался преимущественно в печени и почках, радиоактивность в этих и других органах снижалась постепенно [9]. Высокий уровень поглощения почками [DLys6]-ГнРГ и (tricine/EDDA)-HYNIC-Ahx-[DLys6]ГнРГ, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$, показывает, что их выведение осуществляется в основном через мочевыделительную систему [10, 11].

После инкубации синтетических аналогов ГнРГ с микросомами почек человека были идентифицированы метаболиты препаратов [12]. Наибольшее количество метаболитов было найдено в результате инкубации синтетического аналога ГнРГ лейпрорелина с фракцией S9 почек, несколько меньшее количество – при инкубации с фракцией S9 кишечника, тогда как в результате взаимодействия с клетками проксимальных канальцев почек объем продуктов гидролиза был наименьшим [13].

На модели у мышей с удаленными яичниками было показано, что рецепторы ФСГ способствуют синтезу ренина. Они экспрессированы в юкстагломерулярных клетках, реагирующих с антителами к ренину, а также в линии юкстагломерулярных клеток As4.1. В сыворотке крови у таких мышей концентрация ФСГ была повышенной с одновременным увеличением содержания ренина и ангиотензина II. При этом возрастала частота сердечных сокращений, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление. Величины показателей снижались после инъекции агониста ГнРГ [14].

Эндотелиальную дисфункцию внутрипочечных артерий наблюдали у крыс-самцов после инъекций агониста ГнРГ лейпролида или анта-

гониста рецепторов ГнРГ дегареликса (каждые 3 нед. в течение 24 нед.). Иммуногистохимическое исследование показало более высокую экспрессию рецептора ангиотензина II 1-го типа во внутрипочечных артериях животных обеих групп. Нарушение эндотелия внутрипочечных артерий было более выраженным после введения агониста ГнРГ, чем антагониста рецепторов ГнРГ [15].

В то же время E.R. Busby и N.M. Sherwood [16] не обнаружили существенных различий относительной массы почек у мышей линии с нокаутом гена рецепторов ГнРГ *Gnrhr* и с генотипом дикого типа или гетерозиготных в неонатально-препубертатном периоде (от 2 до 28 сут) независимо от пола или фенотипа. Это свидетельствует, что система «ГнРГ – рецептор ГнРГ» не влияет на развитие почек у мышей в течение первого месяца жизни.

Результаты клинических исследований показали, что андрогендепривационная терапия при раке предстательной железы может привести к развитию остеопороза и метаболического синдрома, которые способствуют возникновению нефролитиаза. В исследовании «случай–контроль» 85 пациентов были разделены на 2 группы: 41 человек получал андрогендепривационную терапию, 44 – не получали. Через 4,4 года в 1-й группе наблюдали 12 (29,3%) случаев впервые диагностированного литиаза, тогда как во 2-й группе – только 2 (4,5%) случая (уровень значимости $p=0,0001$) [17].

В исследовании, проведенном в амбулаторном судебно-медицинском отделении клиники Шарите в Берлине и описанном как «случай из практики», лечение аналогами ГнРГ за 5 лет прошли 32 пациента мужского пола с диагностированными сексуальными расстройствами. Из них у 3 (9,4%) мужчин развились остеопения/остеопороз и затем была диагностирована мочекаменная болезнь [18].

В проспективном обсервационном исследовании E. Diaz-Convalia [19] у 38 пациентов (средний возраст $72,26\pm 6,75$ года) с местно-распространенным раком предстательной железы или с метастазами в лимфатические узлы через 1 год после начала андрогенной блокады аналогами ГнРГ отмечено увеличение содержания остеокальцина в сыворотке крови с $16,28\pm 9,48$ до $25,56\pm 12,09$ нг/мл ($p=0,001$) и β -кросслапов (C-концевой телопептид, является биомаркером для измерения скорости метаболизма костной ткани) с $0,419\pm 0,177$ до $0,743\pm 0,268$ нг/мл ($p=0,0001$). Авторы статьи описывают статисти-

чески значимое увеличение в моче соотношения кальций/креатинин натошак с $0,08 \pm 0,06$ до $0,13 \pm 0,06$ ($p=0,002$) и суточной экскреции кальция почками с $117,69 \pm 66,92$ до $169,42 \pm 107,18$ мг ($p=0,0001$). Образование почечных конкрементов со средним размером $3,33 \pm 1,31$ мм было отмечено у 12 (31,6%) пациентов. Авторы пришли к выводу, что лечение аналогами ГнРГ способствует усилению проявлений метаболического синдрома и ускорению потери минеральной плотности костной ткани, что приводит к возрастанию содержания кальция в моче натошак и формированию конкрементов. Однако при тщательном изучении результатов данного исследования возникли сомнения в корректности представленных данных. Выявлены арифметические несоответствия, что требует осторожной интерпретации результатов. Например, исходные значения превышают конечные: $(16,28+9,48)$ больше, чем $(25,56-12,09)$, а $(117,69+66,92)$ больше, чем $(169,42-107,18)$. То есть речь не может идти даже о минимально допустимой статистической значимости сравниваемых результатов, явно $p > 0,05$, тогда как авторы указывают, что $p=0,001$ или даже $p=0,0001$.

В популяционном когортном исследовании на основе Шотландского онкологического регистра С.Р. Cardwell с соавт. [20] изучены данные с 2012 по 2017 гг. о 10751 пациенте с неметастатическим раком простаты, длительность наблюдения составила 41997 человеко-лет. Для сравнения была отобрана когорта мужчин без рака предстательной железы. За этот период у пациентов с раком предстательной железы зарегистрировано 618 госпитализаций по поводу острого повреждения почек, что больше, чем в контрольной группе (скорректированное отношение рисков (HR) 1,47, 95% ДИ: 1,29–1,69). Однако у пациентов с раком предстательной железы, получавших гормональную терапию (скорректированный HR 1,14, 95% ДИ: 0,92–1,41), включая агонисты ГнРГ (скорректированный HR 1,13, 95% ДИ: 0,90–1,40), не было отмечено статистически значимого увеличения частоты острого повреждения почек по сравнению с пациентами с раком предстательной железы, которым не проводили гормональную терапию.

В ряде клинических исследований различного дизайна, проведенных в конце 1980-х – начале 1990-х гг. (количество участников от 25 до 52), показано, что у женщин до, во время и после терапии эндометриоза бусерелином функция почек была в пределах нормы. В период лечения нежелательные реакции наблюдались редко

(значительное повышение уровня холестерина и липопротеинов высокой плотности, приливы, потливость, сухость влагалища, снижение либидо), связанные, как правило, с относительным дефицитом эстрогенов, индуцированным аналогом ГнРГ [22–25]. В то же время описаны случаи развития острой почечной недостаточности на фоне применения аналога ГнРГ при эндометриозе [25–27]. Острое повреждение почек с уменьшением диуреза, отеками и асцитом может быть признаком синдрома гиперстимуляции яичников, впервые описанного в 1960 г. Другими клиническими проявлениями этого синдрома являются тошнота, вздутие живота, боли в животе и груди, одышка, жидкий стул, рвота, повышение уровня креатинина крови. Нежелательные системные эффекты гиперстимуляции яичников, вызванные агонистами ГнРГ, могут усиливаться из-за нарушения почечного клиренса при заболеваниях почек или единственной почке [26, 27].

У детей с хронической патологией почек половое созревание обычно наступает с задержкой. P. Bakhtiani с соавт. [28] представили случай развития преждевременного полового созревания вследствие преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси предположительно вследствие уремии и нарушения почечного клиренса гонадотропинов, рефрактерного к стандартной терапии агонистами ГнРГ. Неэффективность терапии, по мнению авторов, может быть связана с чрезмерно быстрым выведением препаратов при перитонеальном диализе, проводившемся для коррекции состояния. Трансплантация почки привела к коррекции уремии, инъекции агонистов ГнРГ были прекращены, при этом дальнейшего прогрессирования полового созревания не наблюдали, состояние пациента вернулось к препубертатному.

Таким образом, ГнРГ метаболизируется в почках, его метаболиты выводятся из организма преимущественно с мочой. Нарушение элиминации ГнРГ при уремии приводит к развитию тяжелых нежелательных реакций. Терапия ГнРГ ассоциирована с нарушением кальциевого обмена, развитием остеопороза, формированием почечных конкрементов. В литературе описаны случаи острого повреждения почек, включая развитие острой почечной недостаточности, на фоне терапии аналогами ГнРГ. Но примерно в таком же количестве работ сообщалось об отсутствии поражения почек при применении препаратов ГнРГ (рис. 1). Влияние препаратов ГнРГ на почки в литературе описано неполно, исследования зачастую проведены на выборках малого объ-

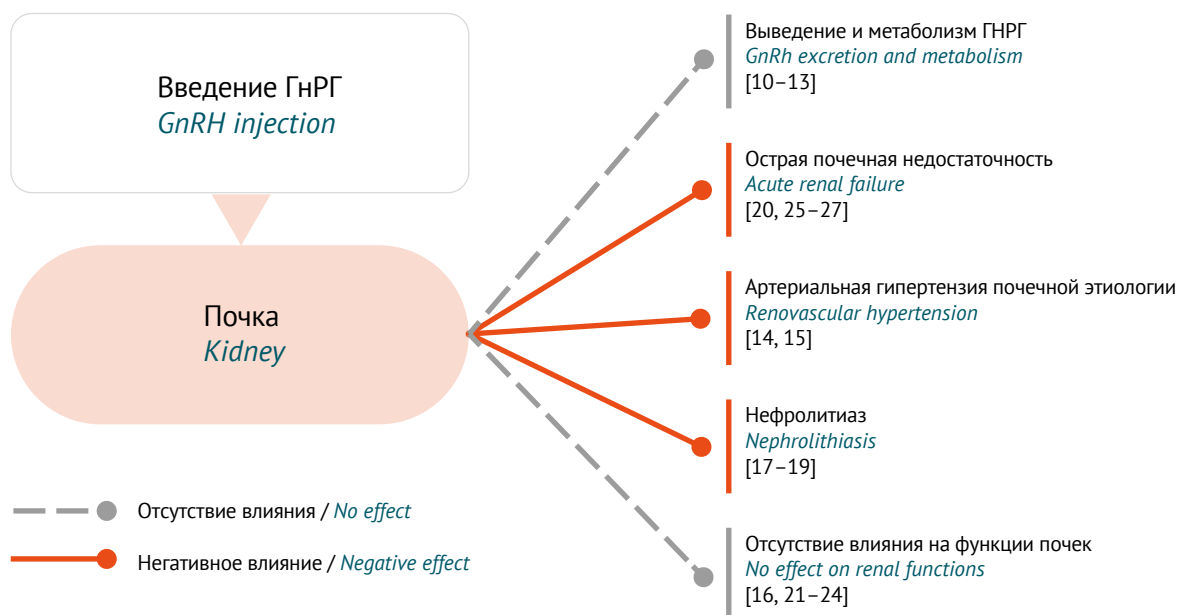


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рисунок 1. Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на почки

Figure 1. Effect of gonadotropin-releasing hormone on the kidneys

ема, данные противоречивы, в некоторых случаях недостаточно обоснованы и статистически не подтверждены.

Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на мочевой пузырь

Распределение в организме гонадорелина (агонист ГнРГ), меченного ^{67}Ga , изучали на модели с использованием крыс. Самая высокая эффективная поглощенная доза приходилась на легкие (2,73 мЗв), следующие по величине дозы поглощали стенка мочевого пузыря (1,59 мЗв) и печень (0,80 мЗв) [29]. Здесь необходимо отметить некоторое противоречие с данными других работ [9–11] о преимущественном накоплении меченых препаратов ГнРГ в почках и печени.

Матричная РНК рецепторов ГнРГ была обнаружена в нижних мочевыводящих путях собак, а белок рецепторов ГнРГ — в мочевом пузыре крыс [30, 31]. Рецепторы ГнРГ были найдены в уретелии средней части мочевого пузыря овариоэктомированных крыс, как получавших агонист ГнРГ лейпролид, так и у животных контрольной группы [32].

Дефицит эстрогенов считается основным этиологическим фактором недержания мочи у женщин в постменопаузе и у стерилизованных самок животных [33]. Аналоги ГнРГ оказывали

положительный эффект у кастрированных самок собак при недержании мочи [34, 35]. У самок крыс с экспериментально вызванной гиперактивностью мочевого пузыря антагонист ГнРГ ганреликс увеличивал емкость мочевого пузыря и интервалы мочеиспускания [36].

J. Vujok и соавт. [33] изучили влияние синтетического аналога ГнРГ дезлорелина ацетата длительного действия на спонтанную активность отделов мочевого пузыря на самках новозеландских белых кроликов. Овариогистерэктомия вызвала уменьшение амплитуды спонтанных сокращений ткани, полученной из дорсальной части тела мочевого пузыря, но частота сокращений тканей дорсального и вентрального отделов мочевого пузыря кроликов после введения препарата была выше, чем в тканях животных интактной группы. При овариогистерэктомии с введением дезлорелина амплитуда спонтанных сокращений тканей мочевого пузыря существенно не изменялась, но их частота снижалась как в дорсальном, так и вентральном отделах. Таким образом, долговременные сдвиги уровня гормонов и других регулирующих репродуктивную систему веществ при постменопаузе и после овариогистерэктомии обуславливают изменение спонтанной активности мочевого пузыря, приводя к учащению позывов к мочеиспусканию и недержанию мочи. Применение препарата

ГнРГ длительного действия позволяет частично скорректировать эти нарушения.

D. Medina-Aguilera и соавт. [32] определяли изменения уродинамических параметров у самок крыс в 3 группах: 1) ложнопериовариовантные; 2) крысы после овариоэктомии, которым вводили лейпролида ацетат в дозе 10 мкг/кг внутримышечно в течение 5 нед. начиная со следующего дня после операции; 3) крысы после овариоэктомии, не получавшие лечение. Удаление яичников вызвало состояние гиперактивности мочевого пузыря. Через 43 сут после овариоэктомии нелеченные крысы имели значительно более низкие значения межсократительного интервала и податливости, а также более высокие значения базального давления и частоты сокращений мочевого пузыря без мочеиспускания, чем крысы, которым вводили препарат.

В исследовании I.M. Reichler и соавт. [34] препараты-депо аналогов ГнРГ применяли однократно для подавления секреции гонадотропинов у 13 овариоэктомизированных собак с недержанием мочи, 11 из которых были невосприимчивы к альфа-адренергическим препаратам, 2 имели противопоказания к использованию симпатомиметиков. У 7 собак эффективность монотерапии аналогами ГнРГ сохранялась в течение 50–738 сут (в среднем 247). У всех самок (за исключением одного случая, где терапия ГнРГ не позволила полностью устранить недержание) оказалось успешным дополнение лечения фенилпропаноламином: функция сфинктера восстанавливалась в течение 21–367 сут (в среднем 159). Все виды лечения вызвали длительное снижение концентраций циркулирующих в крови ФСГ и ЛГ до очень низких или неопределяемых уровней. Побочных эффектов терапии не наблюдали.

I.M. Reichler и соавт. [35] изучали влияние ГнРГ, ФСГ и ЛГ на нижние мочевые пути, измеряя профили давления в уретре и цистометрии у 10 стерилизованных собак породы бигль за 5 нед. до и через 8 нед. после лечения аналогом ГнРГ лейпролидом (30 мг подкожно между лопатками). Одновременно определяли концентрации указанных гормонов в плазме крови. В течение 1 нед. приема аналога ГнРГ сывороточные уровни ФСГ и ЛГ снизились с 72,5 и 7,7 до 7,75 и 0,72 нг/мл соответственно, что совпадало с концентрациями гормонов у интактных самок во время анэструса. Данные цистометрии показали значительное увеличение среднего порогового объема мочевого пузыря со 109 до 172 мл. Улучшение функции мочевого пузыря после

применения ГнРГ предположительно является прямым действием ГнРГ, поскольку связь между уровнями гонадотропинов в плазме и уродинамическими параметрами продемонстрировать не удалось.

J.L. Palacios и соавт. [37] установили, что повреждение спинного мозга у крыс-самцов стока Wistar значительно снизило частоту мочеиспусканий и ухудшило данные цистометрии. Непрерывное введение синтетического агониста ГнРГ лейпролида ацетата в течение 2 нед. посредством имплантации подкожного осмотического насоса значительно увеличило частоту мочеиспусканий, улучшило цистометрические параметры и двигательные характеристики мочевого пузыря по сравнению с животными после такой же травмы, не получавшими лечения ($p < 0,001$). К сожалению, возможные механизмы обнаруженного эффекта авторы не обсуждали.

Высокая экспрессия ГнРГ и рецепторов ГнРГ была обнаружена при нескольких видах рака нерепродуктивных тканей, включая рак мочевого пузыря [38, 39]. ГнРГ и рецепторы ГнРГ могут иметь важное значение для опухолевого генеза и успешности терапии при раке мочевого пузыря [38, 40–42]. Z. Szabó и соавт. [38] обнаружили рецепторы ГнРГ в 19 из 24 (79%) образцов рака мочевого пузыря, исследованных методами полимеразной цепной реакции, а мРНК-рецепторов ГнРГ – в 20 из 24 (83%). Положительное иммуоокрашивание рецепторов ГнРГ различной интенсивности было обнаружено во всех изученных образцах, продемонстрирована отрицательная корреляция интенсивности окрашивания со степенью злокачественности рака. Высокая частота присутствия рецепторов ГнРГ при раке мочевого пузыря позволяет предположить, что эти рецепторы могут служить молекулярной мишенью для терапии цитотоксическими аналогами ГнРГ или антагонистами ГнРГ.

ГнРГ как часть аутокринной системы оказывает прямое антипролиферативное действие на опухолевые клетки при раке различных органов, включая мочевой пузырь, с зависимостью от дозы и времени [43–46]. В ретроспективном исследовании S.C. Wu и соавт. [47] проведен анализ данных 274 пациентов мужского пола с немешечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Андрогенсупрессивная терапия была назначена 36 пациентам. Показано, что андрогенсупрессивное лечение, в том числе агонистами ГнРГ, ассоциировано с более низким риском рецидивов. Однако авторы не обнаружили значимой связи между антиандрогенной терапией и прогрессированием опухоли.

Результаты систематического обзора 12 ретроспективных исследований различного дизайна, проведенного К. Kourbanhoussem и соавт. [48], также подтверждают положительное влияние антиандрогенной терапии при раке мочевого пузыря. Эффект наиболее выражен при немышечно-инвазивном раке низкой степени злокачественности, низкого риска и опосредован, вероятно, действием на рецепторы ГнРГ, экспрессирующиеся в этих опухолях. При этом общая выживаемость на фоне антиандрогенной терапии выше у мужчин с высоким уровнем ГнРГ и рецепторов ГнРГ, тогда как у женщин с высокой экспрессией таких рецепторов наблюдали тенденцию к ухудшению общей выживаемости. Таким образом, уровни ГнРГ и рецепторов ГнРГ у мужчин и у женщин оказывают противоположное влияние на общую выживаемость, что нужно учитывать при прогнозировании рака мочевого пузыря [49].

По мнению Т.Н. Yikilmaz и соавт. [50], у пациентов с распространенным раком предстательной железы (сравнительное исследование, 51 мужчина) жалобы на симптомы со стороны нижних мочевых путей обусловлены сопутствующей доброкачественной гиперплазией простаты или старением мочевого пузыря. Улучшение параметров мочеиспускания у пациентов было более выраженным при применении синтетического аналога ГнРГ гозерелина ацетата, чем агониста ГнРГ лейпролида ацетата. При этом онкологические исходы в группах пациентов не различались.

При подведении итогов нужно обратить внимание на очень высокий уровень накопления препаратов ГнРГ в тканях мочевого пузыря. В то же время эти данные отчасти противоречат результатам других исследований, свидетельствующих о преимущественном клиренсе и метаболизме ГнРГ почками. Аналоги ГнРГ эффективны при недержании мочи у женщин в менопаузе и у кастрированных самок животных, поскольку они напрямую воздействуют на структуру мочевого пузыря, включая сфинктер. Есть предварительные данные о положительном влиянии ГнРГ на функции мочевого пузыря при спинальной травме, но механизмы такого эффекта еще не изучены. Ткани мочевого пузыря содержат рецепторы ГнРГ, чем, вероятно, объясняется высокий уровень связывания ГнРГ с его клетками и эффективность терапии препаратами ГнРГ злокачественных опухолей мочевого пузыря. Препараты ГнРГ оказывают прямое антипролиферативное действие при раке мочевого пузыря. Однако влияние препаратов ГнРГ при онкологических заболеваниях различается у мужчин и у женщин. Необходимо отметить наличие работ, в которых не было выявлено связи терапии препаратами ГнРГ с замедлением прогрессирования опухолей мочевого пузыря (рис. 2).

Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на уретру

Для изучения роли ЛГ в механизме удержания мочи Т. Eriguchi с соавт. [51] исследовали функцию уретры у овариоэктомированных крыс

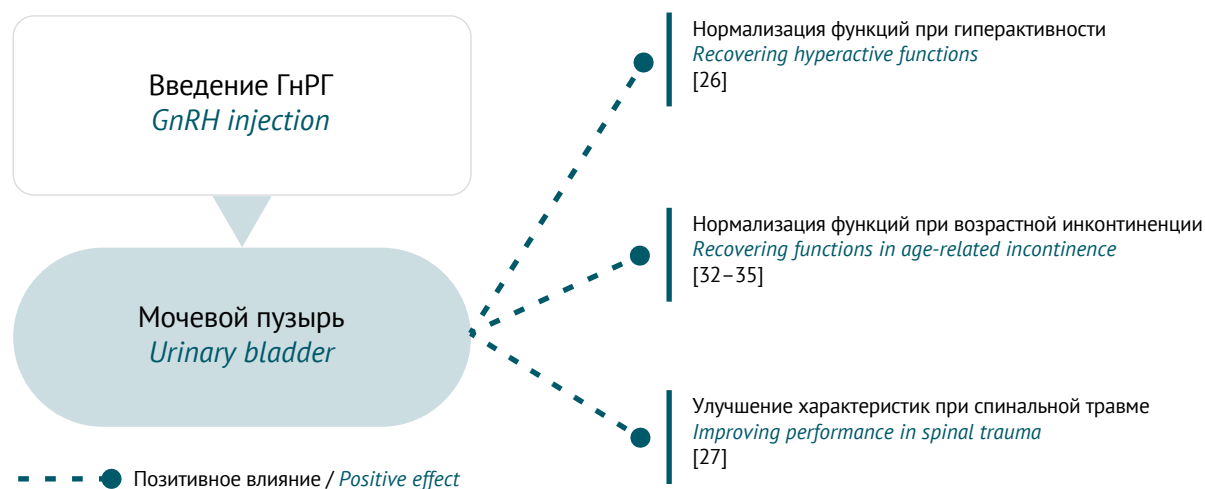


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рисунок 2. Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на мочевой пузырь

Figure 2. Effect of gonadotropin-releasing hormone on the urinary bladder

с высокими концентрациями этого гормона в сыворотке крови, а также у ложнопериорированных крыс. Установлено, что повышенная концентрация ЛГ у кастрированных животных была ассоциирована с ухудшением удержания мочи. Эффект, вероятно, связан с повышенной концентрацией простагландина E2 в сыворотке крови овариоэктомированных крыс, который вызывает расслабление гладких мышц уретры. Введение антагониста ГнРГ повышало давление в уретре и корректировало континенцию до уровня ложнопериорированных животных за счет снижения концентрации ЛГ и простагландина E2 в сыворотке крови.

В то же время в исследовании I.M. Reichler и соавт. [35] лечение аналогами ГнРГ длительного действия кастрированных самок собак с недержанием мочи не оказало существенного влияния на максимальное давление закрытия уретры, функциональную и общую ее длину или площадь кривой давления закрытия уретры.

Некоторые параметры патологии мочеиспускания зависят от расположения уретры, которое может меняться вследствие уменьшения объема малигнизированной предстательной железы после неoadъювантной андрогендепривационной терапии. A. Hinerman-Mulroy и соавт. [52] провели ультразвуковую диагностику 116 пациентов с раком простаты до и после антиандрогенной терапии (средний срок наблюдения 30 мес.). Значительное уменьшение объема предстательной железы, в частности периуретральной области переходной зоны, вызванное андрогенной депривацией, наряду с перемещением уретры ближе к заднему краю простаты привело к уменьшению застоя и снижению частоты возникновения мочекаменной болезни. Необходимо отметить некоторое противоречие с работами, описывающими развитие мочекаменной болезни в результате применения аналогов ГнРГ [17–19].

Механизм действия ГнРГ на уретру, по-видимому, совпадает с механизмом влияния на мочевой пузырь. Улучшение удержания мочи при применении препаратов ГнРГ в постменопаузе и после овариоэктомии, вероятно, обусловлено снижением уровня ЛГ в крови. Возможность успешного применения препаратов ГнРГ при недержании мочи следует учитывать при терапии состояний, связанных с изменением продуцирования эстрогенов вследствие различных причин. Вместе с этим в ряде работ высказаны предположения, что положительное действие ГнРГ на уретру связано с влиянием на располо-

женные рядом предстательную железу и мочевой пузырь (рис. 3).

К ограничениям настоящего обзора следует отнести поиск литературы только в одной базе Medline, что могло привести к неполному охвату данных, особенно по редким осложнениям. Отсутствие оценки качества включенных исследований ограничивает возможность количественной интерпретации рисков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной путь выведения ГнРГ и его метаболитов из организма связан с мочевыделительной системой. Нарушение элиминации ГнРГ при уремии и других подобных состояниях сопровождается развитием тяжелых нежелательных реакций.

Терапия ГнРГ способствует нарушению кальциевого обмена, остеопорозу и формированию конкрементов в почках. Описаны случаи острого поражения почек вплоть до острой почечной недостаточности, вызванные аналогами ГнРГ.

Структуры мочевого пузыря содержат рецепторы ГнРГ, чем, вероятно, объясняется высокая степень связывания ГнРГ с его клетками. С учетом высокой экспрессии рецепторов ГнРГ на клеточных элементах рака и антипролиферативного действия аналоги ГнРГ успешно применяют для терапии новообразований мочевого пузыря. Однако это влияние имеет половые различия: на фоне высокого уровня ГнРГ и его рецепторов при раке мочевого пузыря общая выживаемость у мужчин повышается, тогда как у женщин — снижается. Аналоги ГнРГ оказывают положительный клинический эффект у женщин с возрастной менопаузальной инконтиненцией, а также у кастрированных самок животных с недержанием мочи, что связано с непосредственным влиянием на различные отделы мочевого пузыря и уретру, в том числе их сфинктерную систему.

Таким образом, все эффекты препаратов ГнРГ на органы мочевыделительной системы можно разделить на 2 группы: а) влияние собственно ГнРГ на органы, ткани и клетки, имеющие рецепторы к этому гормону; нивелировать такие влияния можно или блокадой (устранением) специфических рецепторов, или применением антагонистов ГнРГ; б) влияние гормональных изменений, вызванных препаратами ГнРГ, на органы, ткани и клетки, чувствительные к гормонам, контролируемым ГнРГ.

Необходимо отметить наличие статей с недостаточно обоснованными и статистически неподтвержденными данными. Есть работы,



Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рисунок 3. Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на уретру

Figure 3. Effect of gonadotropin-releasing hormone on urethra

сообщающие об отсутствии функциональных и структурных изменений почек в результате применения ГнРГ, отрицающие действие ГнРГ на уретру и связь антиандрогенной терапии с исходом опухолей мочевого пузыря. Явная недостаточность и противоречивость данных по каждому из аспектов действия ГнРГ на мочевыделительную систему свидетельствует об их

малой изученности. Необходимо продолжение прикладных и фундаментальных исследований влияния ГнРГ на мочевыводящие пути для оценки соотношения пользы и риска, создания новых противораковых средств с благоприятным профилем безопасности, эффективной профилактики и коррекции нежелательных реакций при гормонотерапии различных заболеваний.

Литература / References

1. Tsutsui K, Ubuka T. How to contribute to the progress of neuroendocrinology: Discovery of GnIH and progress of GnIH research. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:662. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00662>
2. Schally AV, Guillemin R. Isolation and chemical characterization of a beta-CRF from pig posterior pituitary glands. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1963;112:1014-7. <https://doi.org/10.3181/00379727-112-28238>
3. Stamatiades GA, Toufaily C, Kim HK, et al. Deletion of Gαq/11 or Gas proteins in gonadotropes differentially affects gonadotropin production and secretion in mice. *Endocrinology*. 2022;163(2):bqab247. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab247>
4. Schally AV, Coy DH, Arimura A. LH-RH agonists and antagonists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1980;18(5):318-24. <https://doi.org/10.1002/ij.1879-3479.1980.tb00507.x>
5. Sandow J. Clinical applications of LHRH and its analogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18(6):571-92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1983.tb00595.x>
6. Furr BJ. Pharmacology of the luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue. *Zoladex Horm Res*. 1989;32 Suppl 1:86-92. <https://doi.org/10.1159/000181318>
7. Maiborodin IV, Pichigina AK, Maiborodina VI, Lushnikova EL. Physiological aspects of the application of gonadotropin-releasing hormone agonists in obstetric-gynecological clinic and experiment. *J Evol Biochem Phys*. 2022;58(6):1865-78. <https://doi.org/10.1134/S0022093022060163>
8. Майбородин ИВ, Шеплев БВ. Андрологические аспекты эффектов агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в эксперименте и клинике. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(6):85-99. Maiborodin IV, Sheplev BV. Andrological aspects of the effects of gonadotropin-releasing hormone agonists in experiment and clinic. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(6):85-99 (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.6.9>
9. Hao D, Sun L, Hu X, Hao X. 99mTc-LHRH in tumor receptor imaging. *Oncol Lett*. 2017;14(1):569-78. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6246>
10. Cardwell AM, Maleki F, Sadeghzadeh N, et al. Evaluation of a New 99mTc-labeled GnRH analogue as a possible imaging agent for prostate cancer detection. *Anticancer Agents Med Chem*. 2020;20(14):1695-703. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200619175352>
11. Farahani AM, Maleki F, Sadeghzadeh N, et al. 99mTc-(EDDA/tricine)-HYNIC-GnRH analogue as a potential imaging probe for diagnosis of prostate cancer. *Chem Biol Drug Des*. 2020;96(2):850-60. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13693>
12. 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(4):711-22. <https://doi.org/10.1002/dta.2256>

13. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115219>
14. Yu Z, Yang J, Huang WJ, et al. Follicle stimulating hormone promotes production of renin through its receptor in juxtaglomerular cells of kidney. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14:65. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00816-x>
15. Teoh JY, Tian XY, Wong CY, et al. Endothelial dysfunction after androgen deprivation therapy and the possible underlying mechanisms. *Prostate.* 2022;82(1):13–25. <https://doi.org/10.1002/pros.24244>
16. Busby ER, Sherwood NM. Gonadotropin-releasing hormone receptor (Gnrhr) gene knock out: Normal growth and development of sensory, motor and spatial orientation behavior but altered metabolism in neonatal and prepubertal mice. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174452>
17. Diaz Convalia EI, Cano-García MDC, Miján-Ortiz JL, et al. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and risk of developing renal calculi: Results of a case-control study. *Med Clin (Barc).* 2017;148(11):495–7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.01.021>
18. Mayrhofer G, Wegner D, Voß T. Urolithiasis bei der langzeittherapie mit GnRH-agonisten bei parapneumonien – 3 Fallberichte. *Aktuelle Urol.* 2016;47(6):487–90 (In German). <https://doi.org/10.1055/s-0042-112999>
19. Diaz-Convalia E, Arrabal-Polo MA, Cano-García MDC, et al. Risk of renal stone formation in patients treated with luteinizing hormone-releasing hormone analogues for prostate cancer: Importance of bone metabolism and urine calcium. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(3):419–25. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1793-1>
20. Cardwell CR, O'Sullivan JM, Jain S, et al. Hormone therapy use and the risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer: A population-based cohort study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(4):1055–62. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00348-x>
21. Cirkel U, Schweppe KW, Ochs H, Schneider HP. Metabolische effekte und allgemeine nebenwirkungen bei endometriosebehandlung mit einem LHRH-Agonisten. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1987;47(3):154–7 (In German). <https://doi.org/10.1055/s-2008-1035798>
22. Cirkel U, Schweppe KW, Ochs H, et al. LH-RH agonist (buserelin): Treatment of endometriosis. Clinical, laparoscopic, endocrine and metabolic evaluation. *Arch Gynecol Obstet.* 1989;246(3):139–51. <https://doi.org/10.1007/BF00934075>
23. Raitz von Frentz M, Schweppe KW. Ovarielle suppression durch das GnRH-analogon Buserelin zur behandlung der endometriose. Klinische, biochemische und pelviskopische untersuchungen. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1990;50(8):634–9 (In German). <https://doi.org/10.1055/s-2008-1026515>
24. Chen SC, Ng HT, Tzeng CR, et al. Buserelin treatment of endometriosis in Chinese women. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1991;47(1):1–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1848456>
25. Barrington JW, Roberts A. Acute renal failure precipitated by luteinizing-hormone releasing hormone analogue for the treatment of endometriosis. *Br J Urol.* 1994;74(5):672. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1994.tb09206.x>
26. Khalil MA, Ghazni MS, Tan J, et al. Spontaneous bacterial peritonitis and anasarca in a female patient with ovarian hyperstimulation syndrome complicated by respiratory and kidney failure. *Case Rep Gastroenterol.* 2016;10(2):423–30. <https://doi.org/10.1159/000446766>
27. Pereira N, Lekovich JP, Klighan I, Rosenwaks Z. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after combined GnRH-agonist and low-dose human chorionic gonadotropin trigger in a patient with a single kidney. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(8):593–7. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1318372>
28. Bakhtiani P, Srivastava R, Geffner M. Puberty today, gone tomorrow: Transient refractory central precocious puberty in a toddler with end-stage kidney disease. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(1):109–15. <https://doi.org/10.1159/000536323>
29. Shanehazzadeh S, Lahooti A, Sadeghi HR, Jalilian AR. Estimation of human effective absorbed dose of 67Ga-cDTPA-gonadorelin based on biodistribution rat data. *Nucl Med Commun.* 2011;32(1):37–43. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328340b916>
30. Coit VA, Dowell FJ, Evans NP. Neutering affects mRNA expression levels for the LH- and GnRH-receptors in the canine urinary bladder. *Theriogenology.* 2009;71(2):239–47. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.06.093>
31. Russo A, Castiglione F, Salonia A, et al. Effects of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix on normal micturition and prostaglandin E(2)-induced detrusor overactivity in conscious female rats. *Eur Urol.* 2011;59(5):868–74. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.007>
32. Medina-Aguinaga D, Munoz A, Luna M, et al. Administration of leuprolide acetate, a GnRH agonist, improves urodynamic parameters in ovariectomized rats. *NeuroUrol Urodyn.* 2018;37(5):1574–82. <https://doi.org/10.1002/nau.23505>
33. Bujok J, Winciewicz E, Czernski A, Zawadzki W. Influence of ovariectomy and deslorelin acetate on the spontaneous activity of the rabbit urinary bladder in vitro. *Theriogenology.* 2016;85(3):441–6. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.09.018>
34. Reichler IM, Hubler M, Jöchle W, et al. The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs. *Theriogenology.* 2003;60(7):1207–16. [https://doi.org/10.1016/s0095-691x\(02\)01368-7](https://doi.org/10.1016/s0095-691x(02)01368-7)
35. Reichler IM, Barth A, Piché CA, et al. Urodynamic parameters and plasma LH/FSH in spayed Beagle bitches before and 8 weeks after GnRH depot analogue treatment. *Theriogenology.* 2006;66(9):2127–36. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.06.009>
36. Liang W, Afshar K, Stothers L, Laher I. The influence of ovariectomy and estrogen replacement on voiding patterns and detrusor muscarinic receptor affinity in the rat. *Life Sci.* 2002;71(3):351–62. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01645-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01645-4)
37. Palacios JL, Luquin S, Quintanar JL, Munoz A. Continuous administration of leuprolide acetate improves urinary function in male rats with severe thoracic spinal cord injury. *Life Sci.* 2022;310:121113. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121113>
38. Szabó Z, Dezső B, Fodor K, et al. Expression of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and type-I LHRH receptor in transitional cell carcinoma type of human bladder cancer. *Molecules.* 2021;26(5):1253. <https://doi.org/10.3390/molecules26051253>
39. Szepeshazi K, Schally AV, Keller G, et al. Receptor-targeted therapy of human experimental urinary bladder cancers with cytotoxic LH-RH analog AN-152 [AEZS-108]. *Oncotarget.* 2012;3(7):686–99. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.546>
40. Engel JB, Tinneberg HR, Rick FG, et al. Targeting of peptide cytotoxins to LHRH receptors for treatment of cancer. *Curr Drug Targets.* 2016;17(5):488–94. <https://doi.org/10.2174/138945011705160303154717>
41. Gründker C, Emons G. The role of gonadotropin-releasing hormone in cancer cell proliferation and metastasis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:187. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00187>
42. Suo L, Chang X, Xu N, Ji H. The anti-proliferative activity of GnRH through downregulation of the Akt/ERK pathways in pancreatic cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:370. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00370>
43. Emons G, Gründker C, Günther AR, et al. GnRH antagonists in the treatment of gynecological and breast cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10(2):291–9. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100291>
44. Montagnani Marelli M, Moretti RM, Januszkiewicz-Caulier J, et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptors in tumors: A new rationale for the therapeutic application of GnRH analogs in cancer patients? *Curr Cancer Drug Targets.* 2006;6(3):257–69. <https://doi.org/10.2174/156800906776842966>
45. Cheung LW, Wong AS. Gonadotropin-releasing hormone: GnRH receptor signaling in extrapituitary tissues. *FEBS J.* 2008;275(22):5479–95. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06677.x>
46. So WK, Cheng JC, Poon SL, Leung PC. Gonadotropin-releasing hormone and ovarian cancer: a functional and mechanistic overview. *FEBS J.* 2008;275(22):5496–511. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06679.x>
47. Wu SC, Kwon D, Jue JS, et al. Androgen suppression therapy is associated with lower recurrence of non-muscle-invasive bladder can-

- cer. *Eur Urol Focus*. 2021;7(1):142–7.
<https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.04.021>
48. Kourbanhousen K, McMartin C, Lodde M, et al. Switching cancers: A systematic review assessing the role of androgen suppressive therapy in bladder cancer. *Eur Urol Focus*. 2021;7(5):1044–51.
<https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.10.002>
49. Song Y, Qin C, Zhang C, et al. GNRH family genes contributed to gender-specific disparity of bladder cancer prognosis through exerting opposite regulatory roles between males and females. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(10):6827–40.
<https://doi.org/10.1007/s00432-023-04640-2>
50. Yikilmaz TN, Ozturk E, Hizli F, et al. Effect of hormonal therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and voiding symptoms in prostate cancer: Leuprolide vs goserelin. *Urol J*. 2019;16(2):157–61.
<https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4245>
51. Eriguchi T, Kawamorita N, Hayashi N, et al. High luteinizing hormone weakens urinary continence mechanisms in association with prostaglandin E2 elevation in a postmenopausal rat model. *Neuro-urology Urodyn*. 2018;37(4):1294–301.
<https://doi.org/10.1002/nau.23470>
52. Hinerman-Mulroy A, Merrick GS, Butler WM, et al. Androgen deprivation-induced changes in prostate anatomy predict urinary morbidity after permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(5):1367–82.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.01.017>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Майбородин И.В.* – концепция работы, доработка текста рукописи, общее руководство, формулировка выводов; *Шеплев Б.В.* – концепция работы, написание отдельных разделов рукописи, общее руководство, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Черноморцева Е.С., Федина И.Ю.* – работа с источниками литературы, написание отдельных разделов рукописи; *Майбородина В.И.* – работа с источниками литературы, написание отдельных разделов, доработка текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Igor V. Maiborodin* developed the article concept, revised the manuscript, supervised, and formulated conclusions. *Boris V. Sheplev* – developed the article concept, drafted individual manuscript sections, supervised, and approved the final version of the manuscript for publication. *Elena S. Chernomortseva* and *Inna Yu. Fedina* analysed literature and drafted individual manuscript sections. *Vitalina I. Maiborodina* analysed literature, drafted individual manuscript sections, and edited the entire manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Майбородин Игорь Валентинович, д-р мед. наук, профессор / **Igor V. Maiborodin**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

Шеплев Борис Валентинович, д-р мед. наук / **Boris V. Sheplev**, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4140-3531>

Черноморцева Елена Станиславовна, д-р мед. наук, профессор / **Elena S. Chernomortseva**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2161-6061>

Федина Инна Юрьевна, канд. мед. наук, доцент / **Inna Yu. Fedina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8366-2346>

Майбородина Виталина Игоревна, д-р мед. наук / **Vitalina I. Maiborodina**, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-6373>

Поступила 08.08.2025

После доработки 27.10.2025

Принята к публикации 04.12.2025

Received August 8, 2025

Revised October 27, 2025

Accepted December 4, 2025