
ОБЗОРЫ

ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОН И ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

© 2024 г. И. В. Майбородин¹ *, И. О. Маринкин¹, Н. В. Оноприенко¹,
В. И. Майбородина¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия
*E-mail: imai@mail.ru

Поступила в редакцию 02.04.2024 г.
После доработки 30.05.2024 г.
Принята к публикации: 30.05.2024 г.

В результате литературного поиска рассмотрены физиологические аспекты влияния гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) на органы иммунитета, такие как красный костный мозг, тимус, селезенка и лимфатические узлы. Применение препаратов ГнРГ приводит к замещению красного костного мозга желтым с возрастанием содержания лимфоидных и миелоидных клеток-предшественников. Параллельно идут процессы остеопороза из-за повышенной резорбции кости с соответствующими изменениями кальциевого обмена и уменьшением плотности различных костных тканей. Вместе с этим есть работы, сообщающие об отсутствии влияния ГнРГ на плотность костей и изменения обмена кальция. ГнРГ действует на тимус и при внутриутробном развитии, и в постнатальном онтогенезе, и при воспалении, и при процессах возрастной инволюции. Не только ГнРГ вызывает изменения тимуса, возможно влияние тимуса на систему ГнРГ. Прямое действие ГнРГ на клетки селезенки не было выявлено, но масса органа изменялась в результате активной иммунизации против ГнРГ в эксперименте. К сожалению, очень немногие статьи демонстрируют физиологические механизмы иммуномодуляции в таких условиях. В любом случае явная недостаточность и 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 создания систем управления иммунитетом.

Ключевые слова: гонадотропин-рилизинг-гормон, органы иммунитета, красный костный мозг, тимус, селезенка, лимфатические узлы, лимфоциты

DOI: 10.31857/S0869813924070022, **EDN:** BEDARH

ВВЕДЕНИЕ

Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) – гипоталамический декапептид, опосредующий синтез и высвобождение гипофизарного лютеинизирующего гормона (ЛГ). Подобные полипептиды действуют главным образом на переднюю долю гипофиза, вызывая кратковременное быстрое увеличение выброса гонадотропина. Однако, когда агонисты ГнРГ вводят длительно в высоких супрафизиологических дозах, становится

очевидным парадоксальный эффект чрезмерной стимуляции гипофиза. Метаболические механизмы включают в себя десенсбилизацию гипофиза к ГнРГ, подавление рецепторов ГнРГ (ГнРГР) в клетках-мишенях, резкое падение объема выделяемого ЛГ, нарушение механизмов физиологической обратной связи, при этом снижается высвобождение самого ГнРГ.

Репродуктивное здоровье организма программируется путем становления и развития физиологических систем в критические периоды. Регуляторные механизмы характеризуются высокой чувствительностью к различным внутренним и внешним факторам, что обеспечивает возможность коррекции нарушений [1]. ГнРГ играет важную роль в контроле репродукции, но его действие в нерепродуктивных процессах менее известно. Уже давно признано, что недостаток мужских половых гормонов влияет на иммунную систему [2], а ГнРГР широко распространены в тканях позвоночных, включая клетки основных иммунных органов (тимус, лимфатические узлы (ЛУ), селезенка) млекопитающих [3–5], в том числе и человека [6]. Интересно, что стимуляция ГнРГР приводила к обострению системной красной волчанки у кастрированных самок мышей [7, 8], лечение антагонистом ГнРГР отсрочило возникновение аутоиммунного диабета [9] и увеличило выживаемость мышей, склонных к волчанке [7]. Кроме того, введение беременным крысам агониста ГнРГР вызывало увеличение продукции интерферона (ИФН)- γ и снижение – интерлейкина (ИЛ)-4 анти-CD3-стимулированными лимфоцитами [3], что указывает на стимуляцию провоспалительных ответов Th1-типа. Необходимо отметить, что Poulsen с соавт. [10] проверили такие эффекты на мышинных макрофагах и лимфоцитах, но не смогли обнаружить каких-либо изменений после блокады или стимуляции ГнРГР.

Действие нескольких агонистов и антагонистов ГнРГ, обладающих высокой биологической активностью, было исследовано на крысах, мышах, кроликах и обезьянах. Существуют значительные видовые различия ответа животных на влияние этих пептидов. Из всех исследованных позвоночных крысы являются наиболее чувствительными. Интенсивность ответа на агонисты ГнРГ, по-видимому, зависит от чувствительности гипофиза и присутствия ГнРГР в органах-мишенях. Результаты, полученные на животных моделях, требуют тщательной интерпретации, прежде чем можно будет делать прогнозы относительно их возможных последствий для человека [4, 11].

Основное внимание в современных исследованиях уделяется изучению влияния ГнРГ на половую систему женщин (или самок в эксперименте) и на лечение рака предстательной железы у мужчин. Данные по органам, не связанным с репродукцией, в том числе иммунной системы, есть, но они не обобщены, тогда как присутствие ГнРГР в иммунокомпетентных органах и клетках позволяет не только целенаправленно влиять на них, но, видимо, и управлять иммунитетом в целом. В связи с этим проведен поиск литературы в базах данных “PubMed” и “PubMed Health”.

ДЕЙСТВИЕ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА НА КРАСНЫЙ КОСТНЫЙ МОЗГ

Для изучения распределения ГнРГ, меченного галлием-67 (^{67}Ga), крыс выводили из эксперимента через точные промежутки времени (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 24 и 48 ч) после инъекции. Самая высокая эффективная поглощенная доза, из общей поглощенной дозы на весь организм в 5.26 mGy, приходилась на легкие (2.73 mSv). Органами, получившими следующие по величине дозы, были стенка мочевого пузыря (1.59 mSv), печень (0.80 mSv) и костный мозг (0.52 mSv). Отмечено низкое поглощение метки в мышцах и крови [12].

Липидная фракция костного мозга через 1 год после применения ГнРГ у подростков для подавления полового созревания увеличилась на 8.4% при снижении на 0.1%

в контрольной группе. Изменения объема жировой ткани костного мозга могут лежать в основе изменений костномозговых мезенхимальных стволовых клеток [13]. Самкам мышей препубертатного возраста в возрасте 4 недель вводили только аналог ГнРГ или с добавлением тестостерона, начиная с 6 (раннее половое созревание) или 8 недель (позднее половое созревание). Обнаруженное ожирение костного мозга у мышей, получавших аналог ГнРГ, обращалось вспять под действием тестостерона [14]. Необходимо отметить обнаруженную Rouach с соавт. [15] выраженную инфильтрацию костного мозга адипоцитами у 25-дневных овариэктомированных самок крыс, такая инфильтрация сохранялась при введении аналога ГнРГ.

Согласно результатам Goldberg с соавт. [16], уменьшение синтеза половых гормонов после применения агониста ГнРГ ацетата лейпролида способствовало возрастанию содержания лимфоидных и миелоидных клеток-предшественников в костном мозге, но Ataya с соавт. [17] не наблюдали заметного увеличения количества клеток костного мозга. В другой работе [10] авторы не нашли прямого влияния ГнРГ на секрецию цитокинов мышиными костномозговыми макрофагами.

С применением ГнРГ тесно связаны не только изменения кроветворных структур, но и давно известная *остеопения*. Лечение аналогами ГнРГ местно-распространенного рака предстательной железы или с метастазами в ЛУ и с показаниями к андрогенной блокаде сопровождается ускорением потери минеральной плотности костной ткани с соответствующим увеличением содержания кальция в моче натошак и более частым образованием конкрементов в почках [18]. В результате подавления полового созревания у подростков агонистами ГнРГ в течение 12 месяцев плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника снизилась на 0.29 по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и периферической количественной компьютерной томографии, но увеличилась на 0.48 в контрольной группе. Аналогичные результаты наблюдали при изменении плотности трабекулярной костной ткани большеберцовой кости (–4.1% после ГнРГ, +3.2% в контроле) [13]. После инъекций аналога ГнРГ самкам мышей препубертатного возраста через 16 недель наблюдали меньший объем трабекулярной кости и снижение массы и прочности кортикальной костной ткани [14].

У крыс с дефицитом эстрогенов при воздействии бусерелином (25 мкг/кг массы тела в день, подкожно) диагностировали остеопению, что подтверждено изменениями обмена ^{45}Ca . Бусерелин-опосредованная эстрогенная недостаточность приводит к потере костной ткани из-за ее повышенной резорбции, в отличие от андрогенной недостаточности, когда подобные изменения косей обусловлены главным образом супрессией остеοформирования [19]. Но Rouach с соавт. [15] считают, что дефицит эстрадиола являлся доминирующим фактором, препятствующим потере костной массы у овариэктомированных крыс (модель менопаузального остеопороза), сопутствующие изменения соотношения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ, вызванные ГнРГ, играют в этой ситуации некоторую модулирующую, хотя и сложную роль: было меньше делящихся клеток и хондробластов в костной ткани голеней, структура зоны роста и трабекул была нарушена, хотя при этом отмечено возрастание объема трабекулярной ткани. Авторы предполагают, что в процессах потери костной массы в постменопаузальном периоде значительную роль играют высокие уровни ФСГ. Необходимо отметить, что по данным Bélisle с соавт. [20] при старении происходит снижение скорости высвобождения ЛГ на фоне применения бусерелина. Об остеопорозе после применения бусерелина сообщают и другие исследователи. Бусерелин даже применяют для моделирования остеопороза в эксперименте. Трехмесячные самцы крыс Sprague-Dawley ($n = 46$) были разделены на три экспериментальные группы: интактные, введение бусерелина и орхиэктомия. В группе с инъекциями бусерелина ежедневно вводили подкожно либо физиологический раствор, либо препарат в дозе 25 мкг/кг или 75 мкг/кг. В группе орхиэктомии животных подвергали либо ложной операции, либо кастрации. Крыс выводили из эксперимента после трехмесячного наблюдения. Структурный ги-

стоморфометрический анализ показал, что как бусерелин (25 мкг/кг и 75 мкг/кг), так и орхиэктомия значительно снижали объем трабекулярной костной ткани и значительно увеличивали расстояние между трабекулами по сравнению с соответствующими контролями ($p < 0.05$). Также в обеих группах с использованием бусерелина и после орхиэктомии были значительно увеличены количество остеокластов и площадь эродированной костной поверхности. Бусерелин вызывал у крыс ухудшение микроархитектуры кости и увеличивал ее резорбцию, аналогичную орхиэктомии, через три месяца терапии [21–24]. По данным Tobias с соавт. [25] введение бусерелина в течение 30, 60 или 90 дней уменьшало объем губчатой кости из-за уменьшения как количества, так и толщины трабекул. Однако Cirkel с соавт. [26] не обнаружили влияния бусерелина на метаболизм костной ткани при измерении содержания в крови кальцитонина и гормонов паращитовидной железы. Chen с соавт. [27] сообщали о нормальном уровне сывороточного кальция и фосфатов в конце лечения эндометриоза бусерелином.

Можно отметить, что после введения препараты ГнРГ накапливаются в красном костном мозге и способствуют замещению его кроветворных структур жировой тканью с возрастанием (или отсутствием изменений, по данным различных исследователей) содержания лимфоидных и миелоидных клеток-предшественников, что, скорее всего, связано с компенсацией функций выключенных из гемо- и лейкопоза отделов. Параллельно жировому перерождению красного костного мозга идут процессы остеопороза из-за повышенной резорбции с соответствующими изменениями кальциевого обмена и уменьшением плотности различных костных тканей, что, несомненно, обусловлено дисбалансом половых гормонов после применения ГнРГ. Вызванную применением ГнРГ остеопению даже используют в качестве модели постменопаузального остеопороза. Вместе с этим есть работы, сообщающие как об отсутствии влияния ГнРГ на плотность костной ткани и изменения обмена кальция, так и о том, что дефицит эстрадиола являлся доминирующим фактором, препятствующим потере костной массы у овариэктомированных крыс (рис. 1).

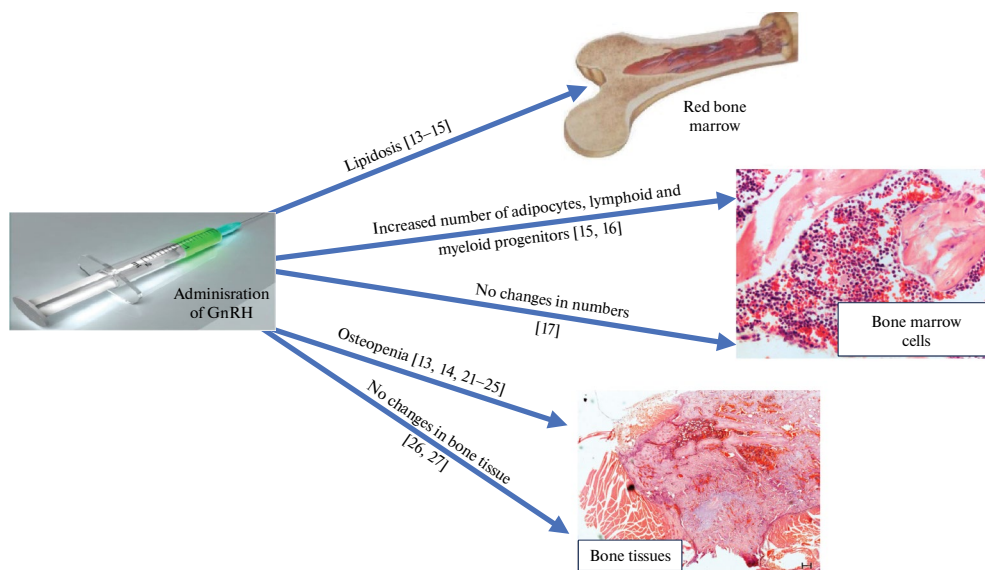


Рис. 1. Влияние ГнРГ на красный костный мозг и костную ткань.

ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА ПОД ВЛИЯНИЕМ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА

Физиология тимуса, основного лимфоидного органа, в котором генерируются Т-клетки, контролируется гормонами. Поскольку ГнРГ экспрессируется в тимусе, весьма вероятно прямое действие этого гормона на его клетки, включая инволюцию органа. Иммуногистохимией показаны положительные реакции на аннексин А5 (биомаркер ГнРГ) в крупных эпителиальных клетках мозгового вещества тимуса у самцов крыс в возрасте 30 дней, экспрессия продолжалась до возраста 180 дней. Синтез ГнРГ в тимусе может влиять на эпителиальные клетки тимуса и после полового созревания. Тимус подвергается прогрессирующей возрастной атрофии с потерей генерируемых и экспортируемых клеток, поэтому разрабатывается гормональная терапия на основе ГнРГ в качестве альтернативной стратегии омоложения органа, а также увеличения пролиферации тимоцитов и миграции зрелых Т-клеток в периферические лимфоидные органы [5, 28].

L-аргинин (250, 500, 1000 мг/кг внутривенно в течение 7 дней) у мышей уменьшает клеточность и относительную массу тимуса, подавляет гуморальный и клеточно-опосредованный иммунный ответ на эритроциты овцы, способствует фрагментации ДНК. Липополисахарид (ЛПС) вызывает острую атрофию тимуса и апоптоз его клеток – явление, которое связано с иммунной дисфункцией и плохой выживаемостью во время сепсиса. Внутривенное введение мышам 100 мкг ЛПС приводило к фрагментации ДНК клеток тимуса, его инволюции, уменьшению субпопуляции CD4+8+ тимоцитов. Аналоги ГнРГ оказывали тимопоэтическое действие и обладали иммуностимулирующими свойствами. Предварительное лечение лейпролидом (100 мкг/мышь, подкожно) значительно ослабляло индуцированные ЛПС и L-аргинином изменения тимуса и иммунологических показателей. Эффект лейпролида не изменился у кастрированных или овариэктомированных мышей, это позволило предположить, что наблюдаемый эффект лейпролида не зависел от половых стероидов [29, 30].

ГнРГ и его аналоги модулируют тяжесть системной красной волчанки у мышей. Вместе с этим имеются данные, что ГнРГ изменяет тяжесть заболевания сексуально-диморфным образом даже у мышей с гонадэктомией. Введение ГнРГ приводило к обострению волчанки у овариэктомированных самок, тогда как на кастрированных самцов это не оказывало влияния. Возможно, что такие отличия обусловлены гендерными различиями иммунитета и/или аутоиммунного заболевания [8].

Тимус может регенерировать у интактных старых крыс в результате введения бусерелина. Старым самцам крыс подкожно имплантировали осмотические насосы, содержащие раствор бусерелина на цитратном буфере, который поступал по 1 мкг/ч в течение 28 дней. В контроле вводили только буферный раствор или использовали хирургическую кастрацию. Через 28 дней после введения буферного раствора крысы имели маленькие вилочковые железы с жировым перерождением, которые были плохо структурированы и с очень узкой полоской коркового вещества. Животные, получавшие бусерелин и после хирургической кастрации, имели относительно большие многоклеточные вилочковые железы, а также атрофированные семенники и придатки половых органов. Гистологически тимус выглядел нормальным, с широкой, заполненной тимоцитами корой и четко выраженной кортикомедуллярной границей. Концентрация тестостерона в сыворотке крови была одинаковой при орхиэктомии и лечении бусерелином. Таким образом, возможно восстановление тимуса у старых крыс, увеличение его массы и повторное появление четко выраженных коркового и мозгового вещества. Общий маркер Т-клеток показал снижение содержания положительных клеток у стареющих крыс и увеличение числа таких клеточных элементов после химической кастрации [32].

Аналогичный результат был достигнут, когда Hirakata с соавт. [33] 3 половозрелым самцам минисвиней инъецировали аналог ГнРГ Люпрон Депо в дозе 45 мг на 70–80 кг массы тела. Препарат вызывал гормональные изменения, приводившие к макроскопической и гистологической регенерации тимуса старых животных в течение 2 месяцев, о чем свидетельствовали восстановление ювенильной архитектуры тимуса и увеличение численности клеток.

Длительное введение крысам агонистов ГнРГ способствует увеличению влажной и сухой (абсолютной и относительной) массы тимуса. Возрастание массы органа было связано с продолжительностью лечения, максимальное увеличение произошло примерно через 18 дней после начала эксперимента. Изменения тимуса, по-видимому, не связаны с усилением митотической активности, что доказано исследованием включения меченного тритием тимидина в ткань тимуса и тимусную ДНК. Гистологическое исследование и компьютерный морфометрический анализ показали увеличение соотношения коркового и мозгового вещества тимуса, наиболее выраженное на 10- и 18-й дни лечения. У крыс, получавших агонист ГнРГ, увеличивалась концентрация тимозина альфа-1, но не тимозина бета-4. Масса тимуса отрицательно коррелировала с массой яичников и матки, относительной массой надпочечников, сывороточным эстрадиолом, ЛГ и положительно – с содержанием тимозина альфа-1. Введение экзогенного эстрогена нормализовало увеличение массы тимуса, вызванное агонистами ГнРГ [17].

Наоборот, в экспериментах Poulsen с соавт. [10] агонист ГнРГ лейпролид приводил к снижению массы тимуса мышей по сравнению с результатами двусторонней орхэктомии или применения антагониста дегареликса.

Абляция половых стероидов с использованием ацетата лейпролида увеличивала количество развивающихся тимоцитов в тимусе за счет усиления пролиферации незрелых тимоцитов, но точные механизмы и потенциальная роль местных ГнРГР не выяснены. Хотя в периферических миелоидных компартментах наблюдали незначительные различия, усиленное восстановление тимуса после лечения ГнРГ и аллогенной трансплантации костного мозга способствовало ускоренному восстановлению численности периферических Т-клеток, преимущественно в компартменте наивных Т-клеток. Это приводило к усилению функций Т-лимфоцитов *in vivo* и *in vitro*. Но реакция «трансплантат против хозяина» не усугублялась ГнРГ, сохранялась и активность реакции «трансплантат против опухоли». Поскольку ГнРГ позволяет проводить обратимую (и временную) абляцию половых стероидов, этот способ терапии представляет собой новый подход к обращению вспять атрофии тимуса и повышению иммунитета после иммуносупрессии [2, 16, 34].

Подобные изменения были выявлены, когда 4 взрослым самцам павианов-гамадрилов подкожно вводили Люпрон Депо (11.25 мг) и наблюдали в течение 3 месяцев. По данным МРТ объем тимуса увеличился, также согласно результатам гистологического исследования в корковом и мозговом веществе органа возросло число клеток. Кроме того, на протяжении 50 дней после применения ГнРГ наблюдали значительный подъем количества CD4⁺/CD45RA(hi⁺) клеток в периферической крови, а проточная цитометрия ткани тимуса выявила выраженный рост процентного содержания CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов [35].

Активная иммунизация против ГнРГ подавляет размножение животных и является альтернативой хирургической кастрации, которая влияет на соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов. Иммунизация увеличивала размер и массу тимуса, привела к росту количества тимоцитов и усилила миграцию CD4⁺ и CD8⁺ клеток из тимуса в кровь и селезенку. Но при этом иммунизация не оказала существенного влияния на наивные CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты, а также на CD4⁺ и CD8⁺ активированные клетки памяти [36].

Двадцатидневных крыс иммунизировали против ГнРГ трижды каждые 2 недели. По сравнению с контрольной группой, количество CD4⁺CD8⁻, CD4⁻CD8⁺ и CD4⁺CD8⁺ клеток увеличилось ($p < 0.05$), тогда как содержание CD4⁻CD8⁻ и CD4⁺CD25⁺ лим-

фоцитов снизилось ($p < 0.05$). Иммунизация также увеличивала относительную массу тимуса ($p < 0.05$) и концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 и ИФН- γ в сыворотке крови [37].

Трехнедельные крысы-самцы Sprague-Dawley были иммунизированы против ГнРГ. В тимусе иммунизированных крыс концентрация ГнРГ повышалась, иммуногистохимия показала более сильное взаимодействие ткани органа с антителами к ГнРГР, ФСГР и ЛГР по сравнению с контролем. Активация Т-лимфоцитов к ГнРГ произошла в течение первого месяца, о чем свидетельствовало увеличение количества CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов ($p < 0.05$) после подавления синтеза тестостерона ($p < 0.01$), которое затем восстанавливалось и поддерживалось на соответствующем уровне на втором месяце. Дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе, наоборот, была снижена в течение первого месяца после иммунизации, на что указывало значительное снижение количества CD3+ клеток с последующим восстановлением и увеличением численности в более поздние моменты времени вместе с CD4+ Т-лимфоцитами. Иммунизация против ГнРГ влияла на количество тимоцитов только в первые моменты времени, в периферической крови число Т-лимфоцитов сначала снизилось, но затем было пополнено за счет вновь экспортированных клеток из тимуса, что в конечном итоге восстановило содержание таких клеточных элементов до нормального уровня [38, 39].

Комбинированное введение фактора роста кератиноцитов (KGF, keratinocyte growth factor) с ацетатом лейпролида нормализовало количество субпопуляций эпителиальных клеток тимуса и его архитектуру при дефиците Т-лимфоцитов, наблюдаемом при аллогенной трансплантации костного мозга. Тимопоэз и активность тимуса были сверхнормальными, что приводило к ускоренному периферическому восстановлению наивных CD4+ и CD8+ Т-клеток. Комбинированная терапия, кроме того, способствовала кооперативному взаимодействию между Т- и В-лимфоцитами и обеспечивала гуморальный ответ В-клеток на CD4-зависимый неоантиген вскоре после трансплантации. *In vivo* антигенспецифические реакции CD8+ Т-клеток и клиренс живого патогена были выше при комбинированной терапии по сравнению с отдельным введением каждого препарата [40].

Специфические высокоаффинные ГнРГР были обнаружены на культивируемых лимфоцитах свиней, но не в свежих клетках. Появление таких ГнРГР в количестве, доступном для измерения, происходит через 48 ч культивирования [41]. Для идентификации и характеристики ГнРГР в тимусе крыс в качестве йодированного лиганда использовали очень сильный и стабильный агонист ГнРГ бусерелин. Специфическое связывание ГнРГ с препаратами тимусной мембраны являлось насыщаемым процессом, зависящим как от времени, так и от температуры инкубации, но заметно отличалось своей низкой аффинностью от связывания с ГнРГР гипофиза или яичника. Взаимодействие было оптимальным в отсутствие хелатообразующих агентов (EDTA) или ионов двухвалентных металлов и линейно возрастало с увеличением концентрации белка, причем, оказалось специфичным и для агонистов, и для антагонистов ГнРГ. Преинкубация тимоцитов крысы с ГнРГ в течение 20 ч вызывала значительное дозозависимое увеличение пролиферативного ответа на митоген, отслеживаемое по включению ^3H -тимидина. Используя нативный ГнРГ можно было также вызвать стимулирующее воздействие на тот же параметр, хотя требовались гораздо более высокие концентрации, чем с его агонистами. Одновременное добавление антагониста устраняло эффект ГнРГ на тимоциты. Специфическая активность орнитиндекарбоксилазы при стимуляции лектином также была значительно повышена в присутствии ГнРГ в культурах тимоцитов крысы [42].

Вестерн-блоттинг и полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией позволили идентифицировать ГнРГР в тимусе крысиных эмбрионов с пиком экспрессии на 17–18-й эмбриональный день. Блокирование внутриутробных ГнРГР на 17-е сутки антагонистом гормона подавляло индуцированный конканавалином А пролиферативный ответ Т-клеток у взрослых животных. ГнРГ (10^{-7} М) повышал экспрессию мРНК ИЛ-4,

ИЛ-10, ИЛ-1 β , ИФН γ и фактора некроза опухоли (TNF, tumor necrosis factor)- α в тимусе 18-дневных эмбрионов после культивирования *ex vivo* в течение 24 ч. Увеличение уровня мРНК цитокинов в тимусе сопровождалось возрастанием количества CD4 $^{+}$ Т-хелперов. Возможно регуляторное или морфогенетическое влияние ГнРГ на внутриутробное развитие тимуса плода, опосредованное синтезом тимических цитокинов [43].

Не только ГнРГ вызывает изменения тимуса. Есть данные о роли пептидов и цитокинов тимуса в регуляции ГнРГ-системы в норме и при развитии воспаления, вызванного эндотоксинами, у взрослых животных. Также возможно влияние провоспалительных цитокинов на миграцию и дифференцировку ГнРГ-нейронов в пренатальном онтогенезе [44].

В связи с присутствием ГнРГ в тимусе не вызывает сомнений влияние гормона на структуру и функции этого центрального органа иммунитета. ГнРГ действует на тимус и при внутриутробном развитии, и в постнатальном онтогенезе, и при воспалении, и при процессах возрастной инволюции. В связи с этим ГнРГ успешно применяют для коррекции иммунодефицита, связанного со спонтанным или индуцированным изменением тимуса. Однако здесь имеется определенное противоречие: если в отношении красного костного мозга ГнРГ вызывает изменения, соответствующие возрастным (жировое перерождение), то при воздействии на тимус, согласно данным литературы, происходит обратное развитие возрастной атрофии, регенерация с омоложением органа. Под влиянием ГнРГ увеличивается пролиферация тимоцитов (или, по другим данным, не изменяется) и экспорт Т-клеток в кровь и периферические лимфоидные органы, усиливаются функции Т-лимфоцитов *in vivo* и *in vitro*, возрастают концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 и ИФН- γ в сыворотке крови. Эффекты, оказываемые ГнРГ на тимус, не зависят от секреции половых гормонов, а сексуально-диморфные отличия, по-видимому, связаны с гендерными различиями иммунитета. Необходимо отметить наличие публикаций, описывающих снижение массы тимуса после применения агониста ГнРГ. Не только ГнРГ вызывает изменения тимуса, возможно влияние тимуса на систему ГнРГ как у взрослых животных, так и в эмбриональном периоде.

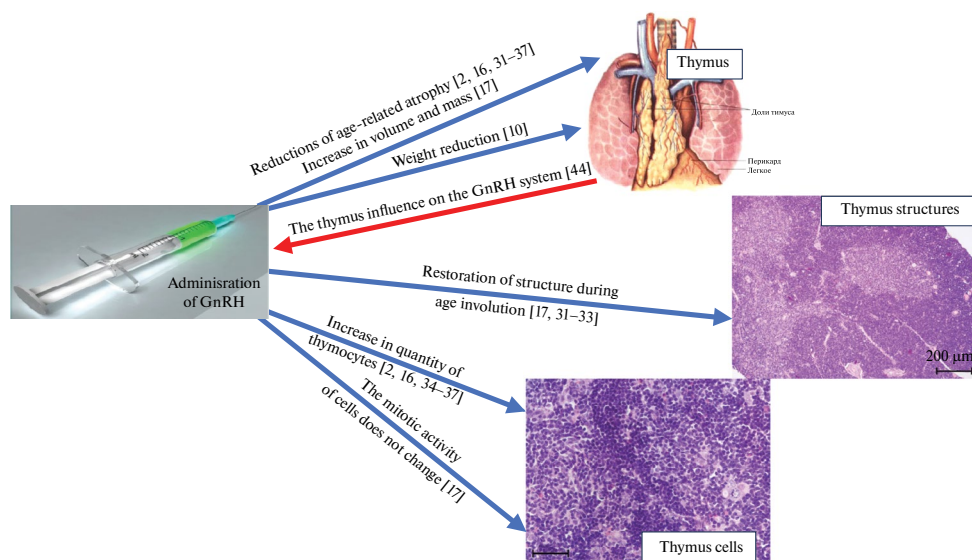


Рис. 2. Изменения тимуса после применения ГнРГ.

ЭФФЕКТЫ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИИ СЕЛЕЗЕНКИ

У кастрированных самцов мышей агонист ГнРГ лейпролид, но не антагонист дегареликс, уменьшал массу селезенки. Не было обнаружено прямого воздействия препаратов на пролиферацию спленоцитов [10], тогда как активная иммунизация против ГнРГ увеличивала относительную массу органа ($p < 0.05$) и процент CD3+ Т-клеток в ней [36, 37].

После введения самкам мышей препубертатного возраста агониста ГнРГ люпрона (ацетат лейпролида длительного действия) количество лейкоцитов в периферической крови значительно снизилось с уменьшением количества как гранулоцитов, так и лимфоцитов, кроме того, стало меньше содержание Т- и В-клеток, хотя количество В-лимфоцитов уменьшилось более заметно. В селезенке численность В-клеток также сократилось значительнее, чем Т-лимфоцитов [45].

Самцы свиней, хирургически кастрированные в возрасте от 5 до 6 дней, через 4 и 5 месяцев имели меньше лимфоцитов в крови, чем интактный контроль ($p < 0.05$), но лейкограммы животных, иммунизированных против ГнРГ в возрасте 3 и 4 месяцев, от контроля существенно не отличались. Кастрированные свиньи имели в крови более высокий процент CD3+CD4+CD8+ клеток через 4 месяца, тогда как иммунизированные – только спустя 5 месяцев ($p < 0.05$). Относительная масса селезенки была снижена только после иммунизации [46].

Иммунизация баранов против ГнРГ увеличивала его выработку в селезенке за счет устранения ингибирующих эффектов обратной связи со стороны тестостерона. Параллельно с увеличением продукции ГнРГ в селезенке наблюдали экспрессию мРНК ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и TNF- α , а также увеличение численности CD4+, CD8+ и CD19+ лимфоцитов ($p < 0.05$) [47]. Однако согласно результатам исследований Ishikawa [48] и Токуока с соавт. [49], даназол и бусерелин не влияли на активность натуральных киллерных клеток селезенки крыс, ингибированную при экспериментальном эндометриозе, а Ataya с соавт. [17] не наблюдали значительного увеличения массы селезенки).

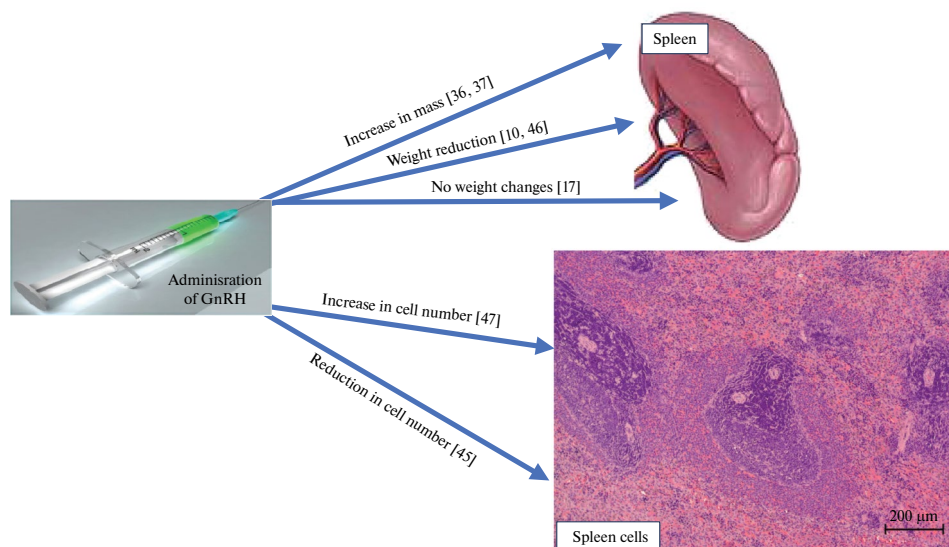


Рис. 3. Селезенка на фоне использования ГнРГ.

Масса селезенки уменьшалась у кастрированных самцов под влиянием агониста гормона и возрастала или снижалась (по разным данным) в результате активной иммунизации против ГнРГ, хотя прямое действие ГнРГ на клетки органа выявлено не было. Также после воздействия ГнРГ зарегистрировано сокращение численности В-клеток в органе и лимфоцитов в периферической крови.

ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОН И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЛИМФОИДНЫЕ ОРГАНЫ И СТРУКТУРЫ

К сожалению, было найдено только очень ограниченное число публикаций о взаимодействии ГнРГ и ЛУ. Rao с соавт. [45] не выявили никаких различий в процентном соотношении клеточных элементов ЛУ самок мышей препубертатного возраста после применения агониста ГнРГ длительного действия, за исключением того, что число В-клеток уменьшилось на 2-й неделе. Но по данным Li с соавт. [36], активная иммунизация против ГнРГ увеличивала долю CD3+ Т-клеток в ЛУ. Кроме того, Сао с соавт. [6] методом количественной ПЦР в реальном времени нашли повышение уровня мРНК и самих протеинов ГнРГ и ГнРГР в материнских ЛУ овец на ранних сроках беременности.

Также необходимо отметить полное отсутствие опубликованных данных о влиянии ГнРГ и иммунных структур кишечника: Пейеровых бляшек и солитарных лимфоидных фолликулов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, агонисты и аналоги ГнРГ играют все большую роль в медикаментозном лечении различных заболеваний, в том числе и не связанных с репродукцией. Также имеется множество данных, указывающих на взаимодействие ГнРГ с иммунной системой. Применение препаратов ГнРГ приводит к замещению красного костного мозга желтым с возрастанием содержания лимфоидных и миелоидных клеток-предшественников. Параллельно жировому перерождению идут процессы остеопороза из-за повышенной резорбции кости с соответствующими изменениями кальциевого обмена и уменьшения плотности различных костных тканей. Вместе с этим есть работы, сообщающие об отсутствии влияния ГнРГ на плотность костной ткани и изменения обмена кальция. В связи с присутствием ГнРГР в тимусе, гормон действует на орган и при внутриутробном развитии, и в постнатальном онтогенезе, и при воспалении, и при процессах возрастной инволюции. ГнРГ успешно применяют для коррекции иммунодефицита, связанного со спонтанными или индуцированными изменениями тимуса, происходит редукция возрастной атрофии, регенерация с омоложением органа. Под влиянием ГнРГ увеличивается пролиферация тимоцитов и экспорт Т-клеток в кровь и периферические лимфоидные органы, усиливаются функции Т-лимфоцитов *in vivo* и *in vitro*, возрастают концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 и ИФН- γ в сыворотке крови. Необходимо отметить публикации, описывающие снижение массы тимуса после применения агониста ГнРГ. Не только ГнРГ вызывает изменения тимуса, возможно влияние тимуса на систему ГнРГ как у взрослых животных, так и в эмбриональном периоде. Прямое действие ГнРГ на клетки селезенки не было выявлено, но масса органа уменьшалась у кастрированных самцов под влиянием агониста гормона и возрастала или снижалась (по разным данным) в результате активной иммунизации против ГнРГ. Также после воздействия ГнРГ сокращается численность В-клеток в органе и лимфоцитов в периферической крови. Явно недостаточны данные о взаимовлиянии ГнРГ с ЛУ и лимфоидными структурами кишечника, тогда как периферические лимфоидные органы играют очень важную роль в инициации и поддержании гуморального иммунитета.

ГнРГ тесно связан с иммунной системой, их прямое и косвенное взаимодействие создает двунаправленную основу для создания необходимых механизмов поддержания гомеостаза. Когда любой из этих элементов дестабилизируется, система изменяется, и трудно определить, какой фактор отвечает за такую реакцию. Возможно, из-за сложности взаимодействия между ГнРГ и иммунитетом обобщение данных затруднено. Использование моделей *in vitro* позволяет определенным образом уточнить некоторые элементы, участвующие в гомеостазе, однако экстраполяция их на модели *in vivo* может привести к ненадежным интерпретациям. При попытке суммирования публикаций о влиянии ГнРГ на иммунную систему выявлено, что многие исследования связаны с фармакологическим применением аналогов или агонистов ГнРГ, но очень немногие статьи демонстрируют физиологические механизмы иммуномодуляции в таких условиях. В любом случае противоречивость публикаций по каждому из аспектов эффектов ГнРГ свидетельствует об их малой изученности, целесообразности дальнейшего продолжения не только прикладных исследований, но и фундаментальных, в связи с возможной высокой перспективностью.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея и дизайн работы – И. В. М., В. И. М. Сбор данных – И. В. М., И. О. М., Н. В. О., В. И. М. Написание текста – И. В. М., В. И. М. Редактирование – И. В. М., И. О. М., Н. В. О., В. И. М.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств государственного задания в рамках бюджетной темы Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН «Фундаментальные основы здоровьесбережения» № 121031300045–2. Финансовой поддержки со стороны кампаний-производителей лекарственных препаратов, а также других спонсоров авторы не получали. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи. Фрагменты рисунков частично взяты из открытого доступа сети «Интернет», все гистологические препараты – из неопубликованного архива д.м.н., профессора И. В. Майбородина, являющегося соавтором статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zakharova L, Sharova V, Izvolskaia M (2020) Mechanisms of Reciprocal Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)-Producing and Immune Systems: The Role of GnRH, Cytokines and Their Receptors in Early Ontogenesis in Normal and Pathological Conditions. *Int J Mol Sci* 22: 114. <https://doi.org/10.3390/ijms22010114>
2. Olsen NJ, Kovacs WJ (1996) Gonadal steroids and immunity. *Endocr Rev* 17: 369–384. <https://doi.org/10.1210/edrv-17-4-369>
3. Dixit VD, Yang H, Udhayakumar V, Sridaran R (2003) Gonadotropin-releasing hormone alters the T helper cytokine balance in the pregnant rat. *Biol Reprod* 68: 2215–2221. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.012211>
4. Quintanar JL, Guzmán-Soto I (2013) Hypothalamic neurohormones and immune responses. *Front Integr Neurosci* 7: 56. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00056>

5. *Kawaminami M, Terashima R, Murata T, Chiba S, Kurusu S* (2022) Gonadotropin-releasing hormone stimulation of annexin A5 expression in the thymus of male rats. *J Vet Med Sci* 84: 638–643.
<https://doi.org/10.1292/jvms.22-0052>
6. *Cao N, Cao L, Gao M, Wang H, Zhang L, Yang L* (2021) Changes in mRNA and protein levels of gonadotropin releasing hormone and receptor in ovine thymus, lymph node, spleen, and liver during early pregnancy. *Domest Anim Endocrinol* 76: 106607.
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2021.106607>
7. *Jacobson JD, Nisula BC, Steinberg AD* (1994) Modulation of the expression of murine lupus by gonadotropin-releasing hormone analogs. *Endocrinology* 134: 2516–2523.
<https://doi.org/10.1210/endo.134.6.8194477>
8. *Jacobson JD, Ansari MA, Kinealy M, Muthukrishnan V* (1999) Gender-specific exacerbation of murine lupus by gonadotropin-releasing hormone: potential role of G alpha(q/11). *Endocrinology* 140: 3429–3437.
<https://doi.org/10.1210/endo.140.8.6892>
9. *Ansari MA, Dhar M, Spieker S, Bakht N, Rahman AM, Moore WV, Jacobson JD* (2004) Modulation of diabetes with gonadotropin-releasing hormone antagonists in the nonobese mouse model of autoimmune diabetes. *Endocrinology* 145: 337–342.
<https://doi.org/10.1210/en.2003-0512>
10. *Poulsen CB, Mortensen MB, Koehling W, Sørensen CB, Bentzon JF* (2016) Differences in Hypercholesterolemia and Atherogenesis Induced by Common Androgen Deprivation Therapies in Male Mice. *J Am Heart Assoc* 5: e002800.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002800>
11. *Thau RB, Limonta P, Schmidt F, Sundaram K* (1985) Species differences in the sensitivity to GnRH analogs. *J Steroid Biochem* 23: 811–817.
[https://doi.org/10.1016/s0022-4731\(85\)80020-0](https://doi.org/10.1016/s0022-4731(85)80020-0)
12. *Shanehsazzadeh S, Lahooti A, Sadeghi HR, Jalilian AR* (2011) Estimation of human effective absorbed dose of 67Ga-cDTPA-gonadorelin based on biodistribution rat data. *Nucl Med Commun* 32: 37–43.
<https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328340b916>
13. *Nasomyont N, Meisman AR, Ecklund K, Vajapeyam S, Cecil KM, Tkach JA, Altaye M, Corathers SD, Conard LA, Kalkwarf HJ, Dolan LM, Gordon CM* (2022) Changes in Bone Marrow Adipose Tissue in Transgender and Gender Non-Conforming Youth Undergoing Pubertal Suppression: A Pilot Study. *J Clin Densitom* 25: 485–489.
<https://doi.org/10.1016/j.jocd.2022.06.006>
14. *Dubois V, Cíancia S, Doms S, El Kharraz S, Sommers V, Kim NR, David K, Van Dijk J, Valle-Tenney R, Maes C, Antonio L, Decallonne B, Carmeliet G, Claessens F, Cools M, Vanderschueren D* (2023) Testosterone Restores Body Composition, Bone Mass, and Bone Strength Following Early Puberty Suppression in a Mouse Model Mimicking the Clinical Strategy in Trans Boys. *J Bone Miner Res* 38: 1497–1508.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.4832>
15. *Rouach V, Katzburg S, Koch Y, Stern N, Somjen D* (2011) Bone loss in ovariectomized rats: dominant role for estrogen but apparently not for FSH. *J Cell Biochem* 112: 128–137.
<https://doi.org/10.1002/jcb.22908>
16. *Goldberg GL, King CG, Nejat RA, Suh DY, Smith OM, Bretz JC, Samstein RM, Dudakov JA, Chidgey AP, Chen-Kiang S, Boyd RL, van den Brink MR* (2009) Luteinizing hormone-releasing hormone enhances T cell recovery following allogeneic bone marrow transplantation. *J Immunol* 182: 5846–5854.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801458>
17. *Ataya KM, Sakr W, Blacker CM, Mutchnick MG, Latif ZA* (1989) Effect of GnRH agonists on the thymus in female rats. *Acta Endocrinol (Copenh)* 121: 833–840.
<https://doi.org/10.1530/acta.0.1210833>
18. *Díaz-Convalia E, Arrabal-Polo MA, Cano-García MDC, Domínguez-Amillo A, Canales-Casco N, Arrabal-Martín M* (2018) Risk of renal stone formation in patients treated with luteinising hormone-releasing hormone analogues for prostate cancer: importance of bone metabolism and urine calcium. *Int Urol Nephrol* 50: 419–425.
<https://doi.org/10.1007/s11255-018-1793-1>
19. *Goulding A, Gold E* (1993) Flutamide-mediated androgen blockade evokes osteopenia in the female rat. *J Bone Miner Res* 8: 763–769.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.5650080615>
20. *Bélisle S, Bellabarba D, Lehoux JG, Gallo-Payet N* (1991) The effects of age on the postreceptor regulation of luteinizing hormone secretion by gonadotropin-releasing hormone. *Mol Cell Endocrinol* 76: 63–70.
[https://doi.org/10.1016/0303-7207\(91\)90260-y](https://doi.org/10.1016/0303-7207(91)90260-y)

21. *Mohamad NV, Che Zulkepli MAA, May Theseira K, Zulkifli N, Shahrom NQ, Ridzuan NAM, Jamil NA, Soelaiman IN, Chin KY* (2018) Establishing an Animal Model of Secondary Osteoporosis by Using a Gonadotropin-releasing Hormone Agonist. *Int J Med Sci* 15: 300–308. <https://doi.org/10.7150/ijms.22732>
22. *Mohamad NV, Ima-Nirwana S, Chin KY* (2018) Effect of tocotrienol from Bixa orellana (annatto) on bone microstructure, calcium content, and biomechanical strength in a model of male osteoporosis induced by buserelin. *Drug Des Devel Ther* 12: 555–564. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S158410>
23. *Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY* (2018) Effects of tocotrienol from Bixa orellana (annatto) on bone histomorphometry in a male osteoporosis model induced by buserelin. *Biomed Pharmacother* 103: 453–462. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.083>
24. *Mohamad NV, Ima-Nirwana S, Chin KY* (2020) The effects of gonadotropin-releasing hormone agonist (buserelin) and orchidectomy on bone turnover markers and histomorphometry in rats. *Aging Male* 23: 327–334. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1446075>
25. *Tobias JH, Chambers TJ, Gallagher A* (1994) Effect of administration and subsequent cessation of buserelin on cancellous bone of female rats. *J Bone Miner Res* 9: 1919–1925. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650091211>
26. *Cirkel U, Schweppe KW, Ochs H, Hanker JP, Schneider HP* (1989) LH-RH agonist (buserelin): treatment of endometriosis. Clinical, laparoscopic, endocrine and metabolic evaluation. *Arch Gynecol Obstet* 246: 139–151. <https://doi.org/10.1007/BF00934075>
27. *Chen SC, Ng HT, Tzeng CR, Chao HT, Chang SP, Wei TC, Yang TS* (1991) Buserelin treatment of endometriosis in Chinese women. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 47: 1–6.
28. *Savino W, Mendes-da-Cruz DA, Lepletier A, Dardenne M* (2016) Hormonal control of T-cell development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 12: 77–89. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.168>
29. *Ullewar MP, Umathe SN* (2014) Gonadotropin-releasing hormone agonist selectively augments thymopoiesis and prevents cell apoptosis in LPS induced thymic atrophy model independent of gonadal steroids. *Int Immunopharmacol* 23: 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.07.032>
30. *Ullewar MP, Umathe SN* (2016) Gonadotropin-releasing hormone agonist prevents l-arginine induced immune dysfunction independent of gonadal steroids: Relates with a decline in elevated thymus and brain nitric oxide levels. *Nitric Oxide* 57: 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.04.009>
31. *Greenstein BD, Fitzpatrick FT, Kendall MD, Wheeler MJ* (1987) Regeneration of the thymus in old male rats treated with a stable analogue of LHRH. *J Endocrinol* 112: 345–350. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1120345>
32. *Kendall MD, Fitzpatrick FT, Greenstein BD, Khoylou F, Safieh B, Hamblin A* (1990) Reversal of ageing changes in the thymus of rats by chemical or surgical castration. *Cell Tissue Res* 261: 555–564. <https://doi.org/10.1007/BF00313535>
33. *Hirakata A, Okumi M, Griesemer AD, Shimizu A, Nobori S, Tena A, Moran S, Arn S, Boyd RL, Sachs DH, Yamada K* (2010) Reversal of age-related thymic involution by an LHRH agonist in miniature swine. *Transpl Immunol* 24: 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2010.08.001>
34. *Zhao G, Moore DJ, Kim JI, Lee KM, O'Connor MR, Duff PE, Yang M, Lei J, Markmann JF, Deng S* (2011) Inhibition of transplantation tolerance by immune senescence is reversed by endocrine modulation. *Sci Transl Med* 3: 87ra52. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002270>
35. *Scalea JR, Torabi R, Tena A, Tasaki M, Gillon BC, Moran S, Cormack T, Villani V, Shimizu A, Sachs DH, Yamada K* (2014) The rejuvenating effects of leuprolide acetate on the aged baboon's thymus. *Transpl Immunol* 31: 134–139. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2014.09.001>
36. *Li D, Yao H, Han X, Cao X, Du X, Meng F, Bu G, Kong F, Song T, Zeng X* (2023) Active immunization against gonadotropin-releasing hormone affects thymic T cell production, migration, and colonization in male rat lymphoid tissue. *J Reprod Immunol* 159: 104132. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.104132>
37. *Pan F, Du H, Tian W, Xie H, Zhang B, Fu W, Li Y, Ling Y, Zhang Y, Fang F, Liu Y* (2023) Effect of GnRH immunocastration on immune function in male rats. *Front Immunol* 13: 1023104. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1023104>

38. Su S, Zhou X, Zhang X, Fang F (2017) Effect of gonadotropin-releasing hormone vaccination on T lymphocyte changes in male rats. *J Reprod Immunol* 120: 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.02.001>
39. Su S, Fang F, Liu Y, Li Y, Ren C, Zhang Y, Zhang X (2013) The compensatory expression of reproductive hormone receptors in the thymus of the male rat following active immunization against GnRH. *Gen Comp Endocrinol* 185: 57–66.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.01.013>
40. Kelly RM, Highfill SL, Panoskaltis-Mortari A, Taylor PA, Boyd RL, Holländer GA, Blazar BR (2008) Keratinocyte growth factor and androgen blockade work in concert to protect against conditioning regimen-induced thymic epithelial damage and enhance T-cell reconstitution after murine bone marrow transplantation. *Blood* 111: 5734–5744.
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-136531>
41. Standaert FE, Chew BP, De Avila D, Reeves JJ (1992) Presence of luteinizing hormone-releasing hormone binding sites in cultured porcine lymphocytes. *Biol Reprod* 46: 997–1000.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod46.6.997>
42. Marchetti BI, Guarcello V, Morale MC, Bartoloni G, Farinella Z, Cordaro S, Scapagnini U (1989) Luteinizing hormone-releasing hormone-binding sites in the rat thymus: characteristics and biological function. *Endocrinology* 125: 1025–1036.
<https://doi.org/10.1210/endo-125-2-1025>
43. Melnikova VI, Lifantseva NV, Voronova SN, Zakharova LA (2019) Gonadotropin-Releasing Hormone in Regulation of Thymic Development in Rats: Profile of Thymic Cytokines. *Int J Mol Sci* 20: 4033.
<https://doi.org/10.3390/ijms20164033>
44. Извольская МС, Шарова ВС, Захарова ЛА (2010) Механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарной и иммунной систем: роль гонадотропин-рилизинг гормона и иммуномедиаторов. *Извест Рос акад наук Сер биол* (4): 451–461. [*Izvol'skaia MS, Sharova VS, Zakharova LA* (2010) Mechanisms of the hypothalamic-pituitary and immune system regulation: the role of gonadotropin-releasing hormone and immune mediators. *Izv Ros Akad Nauk Ser Biol* (4): 451–461. (In Russ)].
45. Rao LV, Cleveland RP, Ataya KM (1993) GnRH agonist induces suppression of lymphocyte subpopulations in secondary lymphoid tissues of prepubertal female mice. *Am J Reprod Immunol* 30: 15–25.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1993.tb00596.x>
46. Leclercq C, Prunier A, Merlot E (2014) Effects of neonatal surgical castration and immunocastration in male pigs on blood T lymphocytes and health markers. *Animal* 8: 836–843.
<https://doi.org/10.1017/S1751731114000445>
47. Han X, Ren X, Zeng Y, Zhou Y, Song T, Cao X, Du X, Meng F, Tan Y, Liu Y, Feng J, Chu M, Zeng X (2016) Physiological interactions between the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and spleen in rams actively immunized against GnRH. *Int Immunopharmacol* 38: 275–283.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.06.011>
48. Ishikawa N (1995) Changes in natural killer (NK) activity and fertility during the establishment of experimental endometriosis in the rat. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 47: 457–464.
49. Tokuoka S, Mizumoto Y, Ishikawa N, Mitsui C, Makimura N, Hirata J, Furuya K, Kikuchi Y, Nagata I (1995) The effect of danazol and buserelin on natural killer activity in experimental endometriosis of the rat. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 47: 1069–1070.

Gonadotropin-Releasing Hormone and Organs of the Immune System**I. V. Maiborodin^{a, *}, I. O. Marinkin^a, N. V. Onoprienko^a, and V. I. Maiborodina^a***^aInstitute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russia***e-mail: imai@mail.ru*

As a result of a literature search, the physiological aspects of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) influence on immune organs, such as red bone marrow, thymus, spleen and lymph nodes, were considered. The use of GnRH drugs leads to the replacement of red bone marrow with yellow one with an increase in the content of lymphoid and myeloid progenitor cells. In parallel, processes of osteoporosis occur due to increased bone resorption with corresponding changes in calcium metabolism and a decrease in the density of various bone tissues. At the same time, there are papers reporting no effect of GnRH on bone density and changes in calcium metabolism. GnRH acts on the thymus during embryonic development, and in postnatal ontogenesis, and during inflammation and age-related involution processes. Not only GnRH causes changes in the thymus; the thymus may also influence on the GnRH system. A direct effect of GnRH on spleen cells had not been detected, but the weight of the organ changed as a result of active immunization against GnRH in experiment. Unfortunately, very few articles demonstrate the physiological mechanisms of immunomodulation in such conditions. In any case, the obvious insufficiency and contradictory of publications on each aspect of GnRH effects indicates that they have been poorly studied, and it's advisable of further continuing not only applied research, but also fundamental investigations, due to its possible high prospects for creating immune control systems.

Keywords: gonadotropin-releasing hormone, immune organs, red bone marrow, thymus, spleen, lymph nodes, lymphocytes