

УДК 612.61/.62:615.252

# Вікові особливості реакції репродуктивної системи самців щурів на летрозол

О.Г. Резніков<sup>1</sup>,  
Л.В. Чайковська<sup>1</sup>,  
Л.І. Полякова<sup>1</sup>,  
О.В. Сачинська<sup>1</sup>,  
О.В. Янішевський<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»;

<sup>2</sup> ПАТ «Фармак»

**Резюме.** У роботі досліджено вплив інгібітора ароматази стероїдів летрозолу (летромари), що застосовувався протягом 14 днів у дозі 1 мг/кг через день, на органи статеві системи молодих і старіючих самців щурів. Показано стимулювальний вплив препарату на органи-мішені старіючих тварин із віковою інволюцією репродуктивної системи та, ймовірно, молодих щурів. Біологічні ефекти андрогенної стимуляції мали місце, незважаючи на відсутність підвищення рівня тестостерону в крові.

**Ключові слова:** летрозол, передміхурова залоза, сім'яники, щури.

Зменшення тестикулярної продукції андрогенів у процесі старіння може набувати значного ступеня і призводити до стану, який у сучасній літературі отримав назву «синдром пізнього чоловічого гіпогонадізму», або «ЛОН-синдром» (late-onset hypogonadism) [1-4]. Він характеризується низьким рівнем загального (<8-12 нмоль/л) і вільного тестостерону (<220-240 пмоль/л) у сироватці крові та низкою психологічних і соматичних змін, таких як зменшення статевого потягу, депресія, дратівливість, еректильна слабкість, атрофія м'язів, остеопороз, метаболічний синдром, анемія тощо. Смертність серед хворих на тяжкий ЛОН-синдром у п'ять разів перевищує показники в евгонадних чоловіків [5].

Фізіологічне старіння репродуктивної системи чоловіків починається з порушення «роботи» гіпоталамічного пульсового генератора секреції ЛГ-релізінг-гормону, який зумовлює циркадний ритм секреції тестикулярного тестостерону. У подальшому, зазвичай після 65-70 років життя, у сім'яниках зменшується кількість клітин Лейдіга (ймовірно, за рахунок виснаження пулу стовбурових клітин). Прискорення саме цих процесів ініціює розвиток ЛОН-синдрому.

У патогенезі ЛОН-синдрому значну роль відіграють ще два чинники – надмірна маса жирової тканини і психоемоційний стрес. З ожирінням пов'язують інтенсифікацію конверсії тестостерону на естрадіол, що призводить до поглиблення андрогенного дефіциту через індуковане естрогенами підвищення рівня тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ) і, відповідно, зменшення вмісту вільної фракції тестостерону. Окрім того, показано,

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: 4310281@ukr.net

© О.Г. Резніков, Л.В. Чайковська, Л.І. Полякова, О.В. Сачинська, О.В. Янішевський

## Оригінальні дослідження

що в чоловіків з ожирінням надмірне утворення естрогенів пригнічує гонадотропну активність гіпофіза, наслідком чого є зменшення продукції тестостерону і безпліддя [6-8].

Натепер основним методом лікування ЛОН-синдрому є замісна терапія препаратами тестостерону [9,10]. Незважаючи на ефективність, вона може призводити до деяких небажаних наслідків – подальшого зростання естрогенного пулу завдяки конверсії екзогенного тестостерону, як було показано при обстеженні чоловіків із гіпогонадізмом без надмірної маси тіла [11,12].

Альтернативою теоретично може бути збільшення андрогенної насиченості організму шляхом гальмування перетворення андрогенів на естрогени інгібіторами ароматази стероїдів. У здорових чоловіків спостерігали підвищення рівня тестостерону в крові після введення інгібіторів ароматази фазрозолу і летрозолу [13], а його нормалізацію під впливом летрозолу – у чоловіків із гіпогонадізмом, спричиненим ожирінням [14,15]. Але питання про ефекти летрозолу в старіючому чоловічому організмі залишається відкритим.

**Метою** нашої роботи було дослідження впливу інгібітора ароматази стероїдів летрозолу на органи статеві системи молодих і старіючих щурів-самців.

### Матеріали та методи

Досліди проведені на статевозрілих молодих самцях щурів лінії Вістар 4-х місячного віку з масою тіла 210-250 г та щурах похилого (19-місячного) віку з масою тіла 320-450 г. Тварини утримувались у стандартних умовах віварію з вільним доступом до питної води та корму. Дослідження проводились із дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.).

Тварини були розподілені на 4 групи шляхом рандомізації: 1 та 2 група – контрольні та дослідні молоді тварини; 3 та 4 група – контрольні та дослідні тварини похилого віку.

Піддослідним тваринам вводили перорально за допомогою шлункового зонду летрозол («Летромара», ПАТ «Фармак», Україна) в дозі 1 мг/кг через день протягом 14 днів у вигляді суспензії таблеткової маси в гелі Дорфмана (фізіологічний розчин, що містить 0,5% натрієвої солі карбоксиметилцелюлози, 0,4% твіну-80, 0,9% бензилового спирту). Тваринам контрольної групи вводили

гель Дорфмана. Через 24 г після останнього введення препарату здійснювали евтаназію тварин шляхом гільйотинування під легким ефірним наркозом. Вентральну частку передміхурової залози (ВП), коагулюючу залозу (КЗ), сім'яні пухирці (СП), сім'яники та епідидиміси виділяли і зважували на торсійних вагах. Частинки ВП фіксували в рідині Буена, заливали в парафін, виготовляли зрізи 4-5 мкм завтовшки і забарвлювали їх гематоксиліном та еозином за загальноприйнятими методами.

У змивах епідидимісів двома мілілітрами фізіологічного розчину визначали кількість сперматозоїдів. Зразки плазми крові, зібрані з під'язичної вени до початку введення препарату та після декапітації, зберігали при -20°C до аналізу. У плазмі крові контрольних та дослідних тварин визначали вміст тестостерону радіоімуннологічним методом за допомогою наборів (RIA Testosterone, direct; Immunotech).

Отримані дані статистично обробляли з використанням t-критерію Стьюдента або U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично достовірною при значенні  $p \leq 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Як відомо, чутливим показником андрогенної насиченості організму є маса андрогензалежних органів – ВП, КЗ, СП, придатків сім'яників. Результати досліджень показали, що в контрольних старіючих щурів відносна (у перерахунку на 100 г маси тіла) маса сім'яників, додаткових статевих залоз та придатків сім'яників була вірогідно меншою (на 30% або більше), ніж у молодих, що свідчить про вікову інволюцію статеві системи (табл. 1). Застосування летрозолу не впливало на досліджувані показники в молодих щурів. На-

**Таблиця 1.** Відносна маса органів репродуктивної системи (мг/100 г маси тіла) в контрольних самців щурів різного віку та дослідних тварин, що отримували летрозол у дозі 1 мг/кг ( $M \pm m$ )

Умови досліджу	1. контроль (4 міс.)	2. летрозол (4 міс.)	3. контроль (19 міс.)	4. летрозол (19 міс.)
n	5	6	10	8
Вентральна простата	98,5±5,2	95,93±9,7	58,1±5,4 <sup>a</sup>	85,0±6,6 <sup>b</sup>
Коагулююча залоза	48,4±3,9	50,8±2,7	27,5±1,8 <sup>a</sup>	35,5±2,4 <sup>b</sup>
Сім'яні пухирці	92,7±3,5	99,2±3,6	68,8±4,1 <sup>a</sup>	83,1±3,4 <sup>b</sup>
Епідидиміси	351,0±13,9	371,9±8,5	226,3±18,4 <sup>a</sup>	252,7±13,1
Сім'яники	1148,0±63,1	1227,0±40,7	802,2±55,5 <sup>a</sup>	896,6±30,6

Примітка: <sup>a, b</sup> – різниця вірогідна (t-тест) порівняно з контрольними групами молодих тварин та тварин похилого віку відповідно.

томість у тварин похилого віку воно призводило до вірогідного збільшення відносної маси як ВП (на 46,3%), так і КЗ (на 29,3%) і СП (21%) порівняно з показниками відповідної контрольної групи (табл. 1) на тлі відсутності змін маси тіла. Спостерігалась тенденція до збільшення відносної маси як сім'яників, так і їхніх придатків.

Гістологічне дослідження показало, що в молодих щурів будова вентральної частки передміхурової залози (ВП) відповідає віковій нормі (рис. 1а,б). Після застосування летрозолу у ВП молодих щурів спостерігали два типи змін. З одного боку, мали місце явні ознаки посилення секреторної активності епітеліальних клітин, зокрема посилення вакуолізації цитоплазми в апікальній частині клітин, розширення зони комплексу Гольджі, утворення опуклих верхівок клітин та навіть апокриновий тип секреції (рис. 1в). З іншого боку, досить часто знаходили епітеліальні клітини з гіперхромними зменшеними і з пікнотичними ядрами (рис. 1г). Також спостерігали клітини зі слабко забарвленою внаслідок посиленої вакуолізації та зменшення базофільної зернистості в клітинах цитоплазмою. У частині залоз епітелій був низьким циліндричним та кубічним. Клітини значно ширше розташовувались на базальній мембрані, що може свідчити про загибель їх частини, яка відбувається шляхом десквамації їх у порожнину ацинуса. Такі зміни, ймовірно, можуть бути результатом виснаження секреції внаслідок функціональної перенапруги.

У контрольних старіючих самців щурів гістологічна будова ВП відповідала віковій нормі, тобто відображала процес морфологічної та функціональної інволюції, що корелювало з помітним зниженням вмісту тестостерону в плазмі крові. Більшість залоз були вистелені пласким не функціонуючим епітелієм, клітини якого часто мали преформовані гіперхромні ядра з дрібними ядрцями або взагалі без ядрець. У порожнині залоз часто знаходили «амілоїдні» тільця. Залози мали підвищено звивисту форму, були оточені потовщеними міоцитами (рис. 2а), інколи в декілька шарів. В усіх клітинах містилось мало базофільних гранул, зона Гольджі зберігалась лише в окремих клітинах. Частина епітеліальних клітин зазнавала вакуольної дегенерації (рис. 2б). Прошарки сполучної тканини були значно ширшими (набряк), ніж у молодих тварин. У стромі нерідко знаходили тканинні базофіли в стадії дегрануляції, кількість базофілів була підвищеною порівняно з молодими тваринами.

Після двотижневого введення летрозолу в стромі ВП зменшувалась кількість активованих

тканинних базофілів та ознаки набряку. Міоїдні клітини були розтягнутими та менш помітними (рис. 2в). Зменшувалась звивистість залоз, зростала кількість секрету в них (рис. 2г). У багатьох залозах ядра епітеліальних клітин набували кулястої форми, у них зменшувалась частка гетерохроматину і з'являлось ядрце (рис. 2д). У частині кінцевих відділів залоз візуалізувалися високі циліндричні епітеліальні клітини з рясною базофільною зернистістю і чіткою зоною Гольджі. Збільшувався об'єм цитоплазми. Це свідчить про активацію секреторних процесів в епітелії ВП. Крім того, знайдено мітози епітеліальних клітин, що вказує на відновлення залозистої тканини ВП (рис. 2е).

Одним із чутливих показників зміни рівня андрогенів в організмі є кількість сперматозоїдів у придатках сім'яників. Цей показник варіює в широких межах і залежить від віку тварин. Концентрація сперматозоїдів у змивах придатків сім'яників старіючих контрольних щурів була в середньому вдвічі меншою порівняно з такою в молодих тварин, що відображає згасання генеративної функції сім'яників (табл. 2). Діапазон змін індивідуальних показників кількості сперматозоїдів в епідидимісах контрольних молодих тварин становив від 62 до 89 млн/мл, а в контрольних тварин старшої групи – від 14 до 58 млн/мл.

Під впливом летрозолу в молодих щурів спостерігається незначне (на 22%), але статистично значиме зменшення кількості гамет. Натомість при застосуванні препарату в старих щурів мала місце тенденція до збільшення кількості сперматозоїдів (на 31,4%) порівняно з відповідною контрольною групою (табл. 2). Дані про зменшення кількості сперматозоїдів в епідидимісах

**Таблиця 2.** Концентрація Т у плазмі крові та кількість сперматозоїдів у змивах з епідидимісів самців щурів різного віку, що отримували летрозол у дозі 1 мг/кг ( $M \pm m$ )

Група тварин	1. контроль (4 міс.)	2. летрозол (4 міс.)	3. контроль (19 міс.)	4. летрозол (19 міс.)
Кількість сперматозоїдів, млн/мл	72,4±4,7 (n=5)	56,2±3,5 <sup>a</sup> (n=5)	36,6±11,2 <sup>a</sup> (n=7)	48,1±9,7 (n=7)
T, нмоль/л (вихідний)	4,4±0,6 (n=5)	4,2±2,9 (n=6)	2,6±0,6* (n=10)	2,7±0,7 (n=8)
T, нмоль/л (кінцевий)	2,3± 1,06* (n=5)	2,0± 1,80* (n=6)	2,5± 0,77 (n=10)	1,9± 0,67 (n=8)

Примітки: n – кількість тварин у кожній групі;  
<sup>a</sup> – різниця вірогідна (t-тест) порівняно з контрольною групою молодих тварин;  
\* – різниця вірогідна (U-тест) порівняно з контрольною групою молодих тварин;  
<sup>#</sup> – різниця вірогідна (U-тест) порівняно з вихідними показниками відповідної групи.

## Оригінальні дослідження

молодих тварин узгоджуються з результатами вивчення підгострої токсичності (14 днів – 3 міс.) летрозолу в щурів, мишей та собак-біглів [16]. Можна припустити, що вони є результатом послаблення секреції тестостерону внаслідок початкової гіперстимуляції гонад лютеїнізуючим гормоном, через послаблення гальмівного впливу естрогенів.

Вихідний рівень тестостерону в плазмі крові контрольних старих щурів був в 1,7 рази нижчий, ніж у контрольних молодих тварин (табл. 2). Кінцевий вміст тестостерону в крові молодих щурів як контрольної групи, так і тих, що отримували летрозол, був вірогідно нижчим за вихідний рівень гормону. Ймовірно, це пов'язано з сезонним зменшенням рівня андрогенів в осінньо-зимовий період, оскільки досліді проводились саме в цей час. Різницю у вмісті гормону в крові молодих щурів обох груп наприкінці експерименту не виявлено. На тлі вікового згасання секреції тестикулярного тестостерону сезонні коливання нівелюються, про що свідчить відсутність різниці рівня гормону на початку та наприкінці експерименту в старіючих тварин. У щурів 19-ти місячного віку вміст гормону в контрольній та дослідній групах статистично не відрізнявся.

Відсутність змін рівня тестостерону під впливом летрозолу можна пояснити видовою особливістю щурів, у яких на тлі фармакологічної блокади конверсії андрогенів в естрогени відмічається дуже повільне підвищення рівня лютеїнізуючого гормону і тестостерону в плазмі крові [13]. Так, після 1-2-тижневого введення летрозолу статевозрілим самцям щурів у дозі 1 мг/кг м.т. на добу іншим авторам також не вдалося зафіксувати збільшення рівня ЛГ і тестостерону [13,17]. Під впливом іншого інгібітора ароматази – ворозолу, котрий вводили старіючим самцям щурів, починаючи з 12-місячного віку, значне підвищення рівня тестостерону відмічено через 15 тижнів [18]. А при застосуванні анастрозолу в 3-місячних самців щурів вірогідне підвищення рівня тестостерону спостерігали лише через 19 тижнів [19]. При цьому вміст ФСГ у плазмі підвищувався вже з перших днів введення і зберігався таким протягом терміну спостереження, а зростання вмісту ЛГ зафіксоване одночасно з підвищенням рівня тестостерону, тобто через 19 тижнів.

## Висновок

Таким чином, зміни маси андрогензалежних органів і гістологічної будови ВП дозволяють зро-

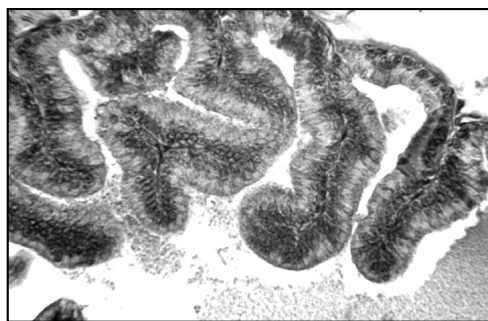


рис. 1а

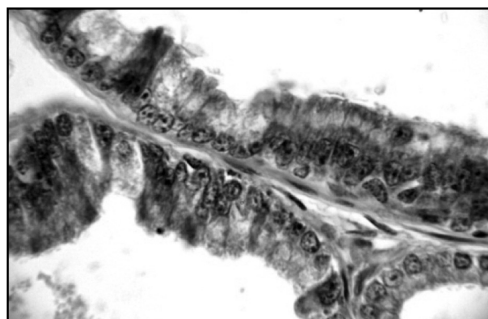


рис. 1б

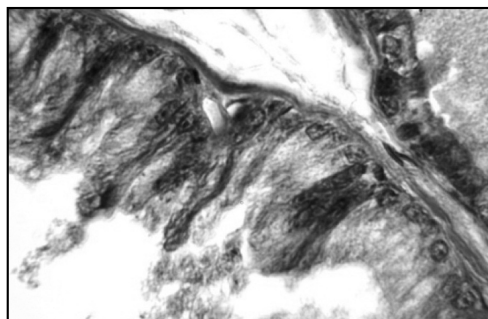


рис. 1в

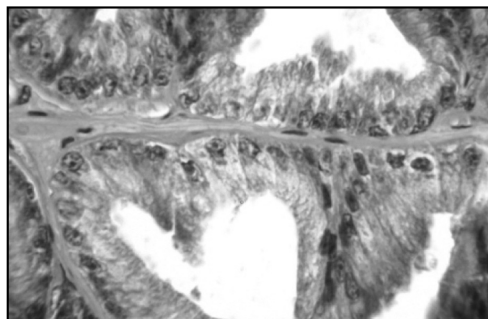


рис. 1г

**Рисунок 1.** Мікрофотографії вентральної частки передміхурової залози молодих щурів контрольної групи (а,б) та тварин, що отримували летрозол (в,г):

- а – великі папілярні вирости високого циліндричного епітелію з базально розташованими ядрами, рясною базофільною зернистістю в перинуклеарній та апікальній частинах і чіткою зоною Гольджі, секрет у порожнині залоз. Гематоксилін-еозин, об.20.
- б – високий циліндричний епітелій у кінцевих відділах залоз ВП. Гематоксилін-еозин, об.40.
- в – посилення вакуолізації апікальної частини цитоплазми. Гематоксилін-еозин, об.20.
- г – гіперхромні ядра та зменшення базофільної зернистості в епітеліальних клітинах ВП. Гематоксилін-еозин, об.40.

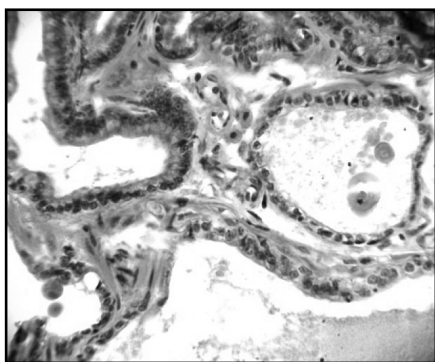


рис. 2а



рис. 2б

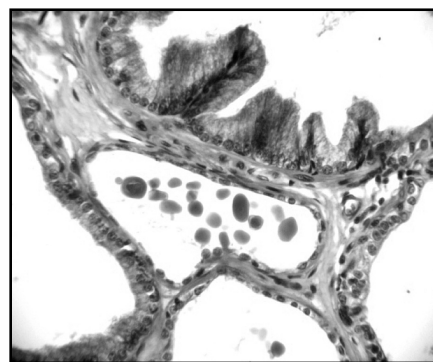


рис. 2в

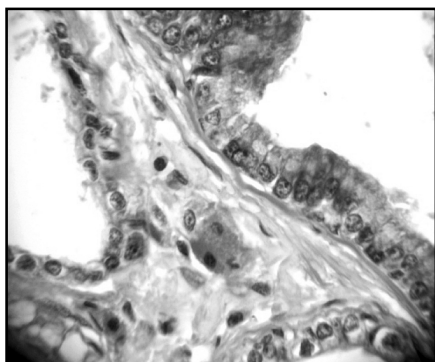


рис. 2г



рис. 2д

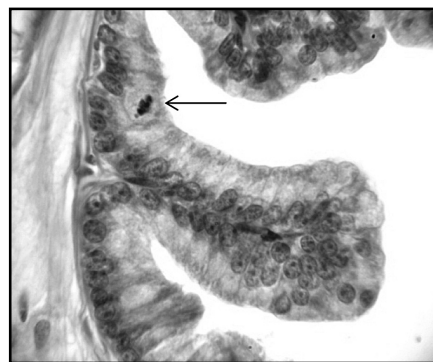


рис. 2е

**Рисунок 2.** Мікрофотографія ВП старих щурів контрольної групи (а,б) та тварин, що отримували летрозол (в,г,д,е). Гематоксилін-еозин, об.40:

а – дегенеративний епітелій у частині залоз, активовані міоцити навколо ацинусів;

б – вакуольна дегенерація епітеліальних клітин (стрілка);

в – зменшення звивистості секреторних залоз, поява високих циліндричних клітин нормальної будови в частині ацинусів, нормохромне забарвлення ядер сплюснених епітеліальних клітин;

г – розтягнені, менш помітні міоцити;

д – у залозах, вистелених секреторно неактивним епітелієм, з'являються кулясті нормохромні ядра з великими 1-2 ядерцями;

е – мітоз епітеліальної клітини (стрілка) в шарі високих циліндричних клітин із кулястими ядрами, рясною базофільною зернистістю та широкою зоною Гольджі.

бити висновок про посилення стимулювального впливу ендогенних андрогенів на їхні органи-мішені в старіючих самців щурів, котрі отримували перорально летрозол у дозі 1 мг/кг маси тіла через день протягом двох тижнів. У них відмічено чітку тенденцію до збільшення кількості сперматозоїдів у придатках сім'яників. Біологічні ефекти андрогенної стимуляції мали місце, незважаючи на відсутність підвищення рівня тестостерону в крові. У ВП молодих щурів після введення летрозолу виявлено ділянки з ознаками посилення секреторної активності епітелію. Механізми впливу летрозолу на статеву систему молодих щурів потребують подальшого вивчення.

### Список використаної літератури

1. Резников А.Г. Взгляд патофизиолога-эндокринолога на проблему возрастного дефицита андрогенов у мужчин (LOH-синдром)

// Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014, 62(6), 11-18. (Reznikov A.G. The point of view of pathophysiological-endocrinologist on the problem of age-related androgen deficiency in men (LOH-syndrome) // Mizhnarodnyi endocrinologichnyi zhurnal. 2014, 62 (6), 11-18).

2. Лучицький Є.В., Лучицький В.Є. Сучасні погляди на віковий андрогенодефіцит у чоловіків // Ендокринологія. 2012, №4, 56-60 (Luchytskyi Ye.V., Luchytskyi V.Ye. Modern concept of age androgendeficiency in males // Endokrynologia. 2012, N 4, 56-60).
3. Basaria S. Reproductive aging in men // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2013, 42, 255-270.
4. Tajar A., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W., Finn J.D., Pye S.R., Lee D.M., Bartfai G., Boonen S., Casanueva F.F., Forti G., Giwercman A., Han T.S., Kula K., Labrie F., Lean M., Pendleton N., Punab M., Vanderschueren D., Wu F.C.W. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012, 97, N5, 1508-1516.
5. Pye S.R., Huhtaniemi I.T., Finn J.D., Lee D.M., O'Neill T.W., Tajar A., Bartfai G., Boonen S., Casanueva F.F., Forti G., Giwercman A., Han T.S., Kula K., Lean M., Pendleton N., Punab M., Rutter M.K., Vanderschueren D., Wu F.C.W. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014, 99, N4, 1357-1366.
6. Giagulli V.A., Kaufman J.M., Vermeulen A. Pathogenesis of the

## Оригінальні дослідження

- decreased androgen levels in obese men // J. Clin. Endocr. Metabol. 1994, 79, 997-1000.
7. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring // New England J. Med. 2004, 350, 482-492.
  8. Bagatell C.J., Dahl K.D., Bremner W.J. The direct pituitary effect of testosterone to inhibit gonadotropin secretion in men is partially mediated by aromatization to estradiol // J. Androl. 1994, 15, 16-21.
  9. Горпинченко І.І., Имшенецкая Л.П. Андрологические проблемы пожилого возраста // Здоровье мужчины. 2005, №2, 26-36 (Gorpinchenko S.S., Imshenetskaya L.P. Andrological problems in aging men // Zdorovje muzhchiny. 2005, N2, 26-36).
  10. Yassin D.J., Doros G., Hammerer P.G., Yassin A.A. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life // J. Sex. Med. 2014, 11, 1567-1576.
  11. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring // New England J. Med. 2004, 350, 482-492.
  12. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S., Montori V.M. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocr. Metabol. 2006, 91, N 6, 1995-2010.
  13. Bhatnagar A.S., Muller P., Schenkel L., Trunet P.F., Beh I., Schieweck K. Inhibition of estrogen biosynthesis and its consequences on gonadotrophin secretion in the male // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 1992, 41, №3-8, 437-443.
  14. De Boer H., Verschoor L., Ruinemans-Koerts J., Jansen M. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2005, 7, 211-215.
  15. Loves S., Ruinemans-Koerts J., de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism // European J. Endocrinol. 2008, 158, 741-747.
  16. Cohen M.H., Johnson J.R., Li N., Chen G., Pazdur R. Approval summary: letrozole in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer // Clin. Cancer Res. 2002, 8(3), 665-669.
  17. Tobin V.A., Canny B.J. The regulation of gonadotropin-releasing hormone-induced calcium signals in male rat gonadotrophs by testosterone is mediated by dihydrotestosterone // Endocrinology. 1998, 139, N3, 1038-1045.
  18. Vanderschueren D., Boonen S., Ederveen A.G., de Coster R., Van Herck E., Moermans K., Vandenput L., Verstuyf A. Skeletal effects of estrogen deficiency as induced by an aromatase inhibitor in an aged male rat model // Bone. 2000, 27, N5, 611-617.
  19. Turner K.J., Morley M., Atanassova N., Swanson I.D., Sharpe R.M. Effect of chronic administration of an aromatase inhibitor to adult male rats on pituitary and testicular function and fertility // J. Endocrinol. 2000, 164, N2, 225-238.

(Надійшла до редакції 12.12.2014)

## Возрастные особенности реакции репродуктивной системы самцов крыс на летрозол

А.Г. Резников<sup>1</sup>, Л.В. Чайковская<sup>1</sup>, Л.И. Полякова<sup>1</sup>,  
О.В. Сачинская<sup>1</sup>, А.В. Янишевский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

<sup>2</sup>ПАО «Фармак»

**Резюме.** В работе исследовано влияние ингибитора ароматазы стероидов летрозола (летромары), который применялся в течение 14 дней в дозе 1 мг/кг через день, на органы половой системы молодых и стареющих самцов крыс. Показано стимулирующее влияние препарата на органы-мишени стареющих самцов с возрастной инволюцией репродуктивной системы и, вероятно, молодых крыс. Биологические эффекты андрогенной стимуляции имели место, невзирая на отсутствие повышения уровня тестостерона в крови.

**Ключевые слова:** летрозол, простата, семенники, крысы.

## Age-related peculiarities of the response of male rat reproductive system to letrozole

O.G. Reznikov<sup>1</sup>, L.V. Chaikovska<sup>1</sup>, L.I. Polyakova<sup>1</sup>,  
O.V. Sachynska<sup>1</sup>, O.V. Yanishevsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

<sup>2</sup> Farmak Joint-Stock Company

**Summary.** The authors have studied the effects of letrozole (Letromara), a steroid aromatase inhibitor, at a dose of 1 mg/kg b.w. every other day during 14 days, on reproductive organs of young and aging male rats. Letrozole stimulated androgen target organs in aging animals showing age-related involution of reproductive system and perhaps in young rats. Biological effects of androgen stimulation were noted despite the absence of an increase in plasma testosterone levels.

**Keywords:** letrozole, prostate, testes, rats.