

# КИССПЕПТИНЫ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ — НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

© **И. Л. Никитина, А. А. Байрамов, Ю. Н. Ходулева, П. Д. Шабанов**

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

УДК 615.256+616-055

## **Ключевые слова:**

*репродуктивная система; кисспептины; нарушение формирования пола; гонадная ось; препараты кисспептина.*

## **Резюме**

*Публикация посвящена обсуждению механизмов, лежащих в основе функционирования репродуктивной системы человека. Проанализирована эволюция взглядов на данные процессы. Представлен обзор современных представлений о молекулярно-генетических основах половой дифференцировки, механизмах регуляции гонадной оси, роли кисспептинов в старте пубертата и сексуальной дифференцировки мозга. Обозначены актуальные направления научных исследований и возможности применения препаратов кисспептина в новых терапевтических подходах лечения гормонзависимых заболеваний и патологий полового развития.*

Половое развитие можно определить как совокупность физиологических процессов в организме ребенка, приводящих к полной соматической, психологической и половой зрелости. Пубертатный период — одна из стадий процесса, начинающегося с половой дифференцировки и формирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы плода и завершающегося половой зрелостью [3].

По результатам анализа многолетнего исследовательского опыта были установлены нормы сроков старта полового развития. Референтные значения оказались довольно широки как у мальчиков, так и у девочек и составили 5 лет, имея при этом гендерные различия, а именно: с 9 до 14 лет у мальчиков и с 8 до 13 лет у девочек [3, 47, 75]. Однако нельзя не учитывать имеющуюся тенденцию к акселерации, затронувшую, в том числе и репродуктивную систему. Так, например, скорость омоложения возраста телархе выше, чем менархе. Если в 1940–50-е годы в нашей стране средний возраст менархе составлял 14–15 лет, то в 1970–80-е годы он переместился на 12,5–13,5 лет. У европейских девочек отмечается значительное снижение возраста старта менархе с ~17 лет в начале XIX века до ~13 лет в середине XX столетия. При этом не было доказано участия в этом процессе гонадотропин-зависимых механизмов [24, 36, 58, 71]. При этом смещение сроков старта полового развития отмечено повсеместно, но степень его различна.

Деятельность половых желез (секреция половых стероидов) и надпочечников (адреналовых андрогенов) приводит к развитию вторичных половых признаков. Критериями вступления в стадию полового созревания у девочек являются рост молочных желез (телархе), вторичное оволосение (адренархе) и появление менархе, у мальчиков — рост гонад более 4 мл (гонадархе), полового члена и также вторичное оволосение [39, 71, 72]. При этом телархе и менархе у девочек и рост яичек у мальчиков является результатом деятельности яичников/яичек, в то время как вторичное оволосение обусловлено андрогенной активностью надпочечников [35, 50, 67]. Динамику изменений вторичных половых признаков общепринято оценивать по градациям Дж. М. Таннер [71]. При этом допубертатным значениям соответствует стадия I, которая характеризуется отсутствием вторичных половых признаков, II–III стадии — непосредственно период полового созревания и IV–V стадии расцениваются как зрелое состояние.

Репродуктивная система человека работает по иерархическому принципу, демонстрируя четыре уровня организации: гипоталамус, гипофиз, гонады, органы и периферические ткани (как мишени половых гормонов). Ключевым моментом инициации старта пубертата является так называемый «секреторный скачок» гонадостата, суть которого заключается в реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Пик активации данной системы впервые происходит внутриутробно в первом триместре беременности, затем в раннем постнатальном возрасте. Пубертатная секреция гормонов является процессом реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Запуск этих изменений происходит в результате увеличения импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) нейронами гипоталамуса с последующей активацией нижележащих отделов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Увеличенные в результате стимуляции гонадотропные гормоны (лютеинизирующий гормон — ЛГ, и фолликулостимулирующий гормон — ФСГ), в свою очередь, активируют гаметогенез и стероидогенез в гонадах с последующей реализацией биологических эффектов путем воздействия на специфические рецепторы в тканях-мишенях. Регуляция секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси происходит

по принципу «прямой–обратной» связи, при этом уровень половых стероидов регулирует секрецию ГнРГ, ингибируя или иницируя ее [23, 62]. Кроме того, вторым компонентом регулирующей системы полового созревания является гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковая ось, которая путем синтеза и секреции андрогенов способствует появлению аксилархе и пубархе.

Таким образом, известно, что функциональная активность репродуктивной системы носит волнообразный характер в течение всей жизни человека. По многолетним трендам реактивации гипоталамо–гипофизарно–гонадной оси, завершение которой свидетельствует о старте полового развития, прослеживается четкая тенденция явного омоложения пубертатной реактивации. Учитывая это, неоднократно предпринимались попытки изменить возрастные критерии старта пубертата у девочек, не получившие в конечном итоге доказательной базы. Так, в ряде исследований было доказано, что у части таких девочек имело место патологическое преждевременное половое созревание органического генеза, диагностика которого будет несвоевременна при изменении нормативных сроков старта пубертата [28, 69]. Однако существует достаточно большой диапазон референсных возрастных значений, в пределах которых пубертатная реактивация ГнРГ считается нормой. Порой выход за пределы данных сроков не является патологией.

Таким образом, в процессах активации, реактивации и поддержания функциональной активности репродуктивной системы известным и не вызывающим сомнений фактом является значимое возрастание секреции ГнРГ нейронами гипоталамуса. В дальнейшем осуществляется саморегуляция путем прямой–обратной связи. Однако считается, что изменение характера секреции ГнРГ активируется или ингибируется совокупностью влияний ЦНС, которые определяют индивидуальные возрастные особенности снижения и увеличения чувствительности рецепторов релизинг–секретирующих нейронов. При этом совокупность процессов, предшествующих данному событию и обеспечивающих активацию ГнРГ–секретирующих центров гипоталамуса, продолжает оставаться предметом активного исследовательского интереса. Имеется большое количество исследований, направленных на детализацию факторов и механизмов регуляции старта и поддержания функциональной активности репродуктивной системы [48].

В поисках ответа на данный вопрос было проведено много исследований, на основании которых получены данные о том, что запуск полового развития является мультифакторным процессом. Так, наиболее известными участниками являются характер питания, факторы внешней среды, генетические факторы, действие периферических гормонов жировой ткани, таких как лептин и грелин, эффекты инсулиноподобного фактора роста (ИПФР1), различных

нейропептидов, среди которых особое место в последнее время отводится ксисспептину и некоторым другим факторам [51].

Так, известно, что пубертатные изменения являются частью генетически детерминированной программы [29]. Ранее лидирующая роль отводилась одному гену–кандидату. Однако в ходе соответствующих различных исследований были получены разнонаправленные результаты, подтверждающие регулируемую роль одного гена и отсутствие влияния другого и наоборот. Так, по данным [67], была доказана высокая активность *CYP3A4*, ассоциированная с наступлением половой зрелости. I. Gorai и соавторы, в свою очередь, установили влияние A2 полиморфизма гена *CYP17*, в то время как J. Lai и соавторы не получили данных о влиянии полиморфных вариантов *CYP3A4*, *CYP17*, *CYP1B1* и гена *CYP1A2* на возраст наступления менархе [47, 48].

Лептин также рассматривается как один из составляющих компонентов каскада регуляторной системы пубертата. Этот гормон вырабатывается клетками жировой ткани, регулирует расход энергии и потребление пищи. Его уровень является своеобразным маркером энергетических запасов организма и метаболических изменений. Если ранее участие этого фактора в регуляции полового созревания в некоторых исследованиях подтверждено не было [22, 49, 50], то в настоящее время в этом нет сомнений. Так, в исследованиях [6, 25, 27] доказано, что лептин является фактором, необходимым для нормального функционирования репродуктивной системы. Ряд авторов [22, 77] описывал развитие гипогонадотропного гипогонадизма на фоне гиполептинемии. Таким образом, при недостаточности жировых клеток, а, соответственно, и массы тела, запуск пубертата не происходит. По данным исследований, менструации у девочек появлялись при достижении массы тела  $45,5 \pm 1,6$  кг, то есть оптимальной массы тела ( $46,3 \pm 0,77$  кг). Снижение массы тела в период полового созревания на 10% приводит к задержке полового развития. Лептин воздействует на гипоталамус опосредованно через ксисспептин, являясь положительным модулятором ксисспептиновой системы. Отрицательный и избыточно положительный энергетический баланс ингибирует экспрессию mRNA *KISS1* гена [17].

По некоторым данным, грелин является необходимым условием для импульсной секреции гонадотропин–релизинг–гормона нейронами гипоталамуса. Об участии ИПФР1 в процессах запуска старта пубертата также получены неоднозначные данные [51].

Как уже было указано, половые стероиды регулируют секрецию гонадотропин–релизинг гормонов гипоталамуса путем прямого и косвенного воздействия. Кроме ксисспептина, посредником в данных процессах являются нейромедиаторы, такие как адреналин, норадреналин, дофамин и другие [1, 2]. Под воздействием тестостерона или эстрогена про-

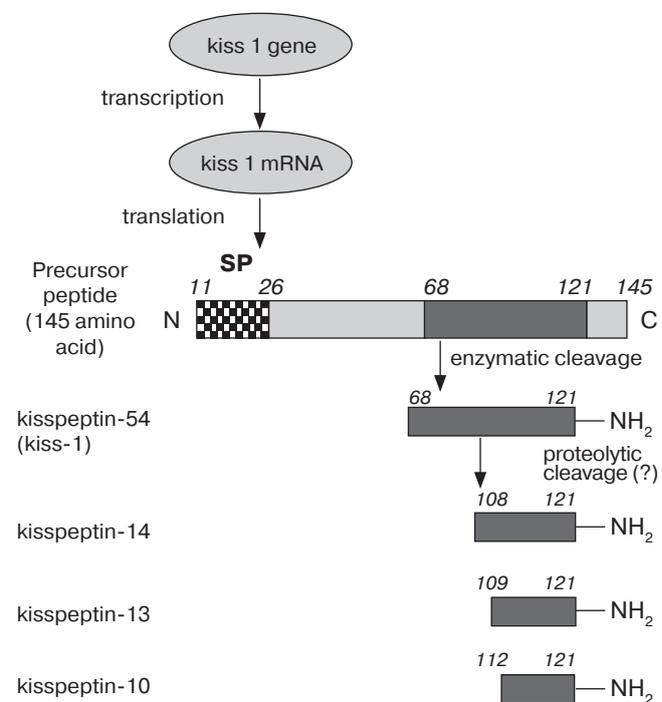
исходит стимуляция выработки эндорфинов, которые, в свою очередь, наряду с другими опиатами, подавляют в гипоталамусе секрецию гонадолиберина. Примером является такое патологическое состояние, как стресс, который может прервать репродуктивную функцию [2, 51].

В последние годы значительно расширились и изменились представления о механизмах контроля старта пубертата. Согласно новой концепции, отсутствует подтверждение лидирующей роли одного из генов-кандидатов. Напротив, получены доказательства координирующей роли группы генов, иерархически размещенных в пределах функционально связанной нейрональной сети. В соответствии с последовательностью экспрессии выделены гены «верхнего и нижнего эшелона» («upstream» и «downstream» гены) [47, 48]. Продуктами транскрипционной активности данных групп генов являются сигнальные молекулы, определяемые как нейромедиаторы ЦНС. Нейромедиаторы осуществляют межнейрональный и глианейрональный сигналинг, приводящий в итоге к стимуляции либо ингибированию продукции ГнРГ-секретирующих нейронов гипоталамуса. К числу наиболее значимых нейромедиаторов ЦНС, согласно результатам большинства исследований последних лет, относятся глутамат, нейрокинин В, динорфин, гамма-аминомасляная кислота, а также новая группа биологически активных пептидов — кисспептины [4, 47, 48, 55, 74, 75]. Установлено, что транскрипционная активность генов, определяющих продукцию нейромедиаторов, в свою очередь, подвержена эпигенетическим воздействиям, причем повышение статуса метилирования или деацетилирование гистонов способно привести к снижению транскрипции и, соответственно, к нарушению межнейронального сигналинга, что реализуется задержкой активации ГнРГ-секретирующих нейронов гипоталамуса. В связи с тем, что эпигенетические влияния во многом определяются совокупностью факторов внешней среды, становится понятной высокая вариабельность возрастных сроков пубертатной реактивации гонадной оси у подростков, имеющих разные условия жизни.

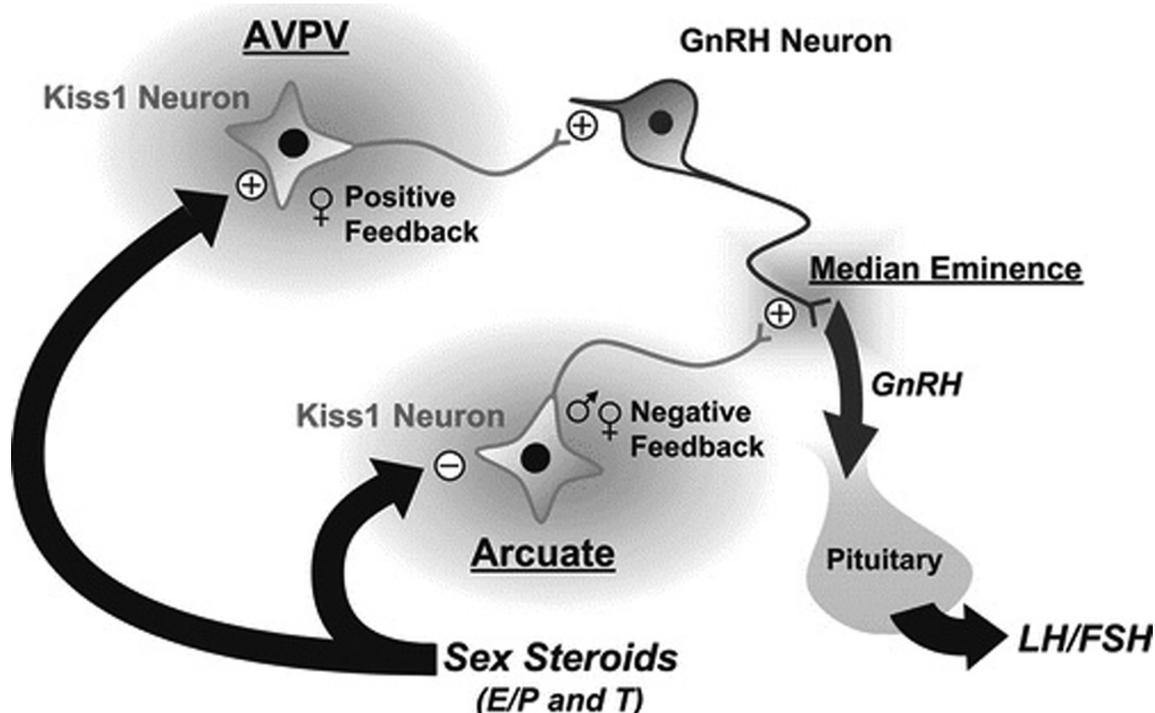
Изучение закономерностей полового развития подростков, включая обсуждение референсных значений возраста старта пубертата, механизмов физиологической и патологической задержки реактивации гонадной оси, остается предметом активного исследовательского интереса. Попытки изменить возрастные критерии старта пубертата у девочек не получили доказательной базы [28, 69], физиологические сроки его наступления остаются достаточно широкими и составляют до 5 лет, как у мальчиков, так и у девочек. При этом только у девочек существуют механизмы, способные обеспечить высокий уровень секреции ГнРГ, необходимый для формирования овуляторных пиков секреции гонадотропинов. Особенностью же полового развития мальчиков является достаточно большая частота функциональной задержки старта полового

развития, или синдром позднего пубертата, что совершенно не характерно для девочек-подростков, при задержке старта пубертата у которых следует в первую очередь проводить поиск органических (не функциональных) причин данной патологии. Перечисленные, а также некоторые другие особенности полового развития подростков обоего пола обосновывают необходимость продолжения поиска причин столь высокой вариабельности возраста и характера активации гонадной оси, зависящей от функциональной активности ГнРГ-секретирующих нейронов гипоталамуса. Углубление понимания механизмов межнейронального сигналинга, уточнение роли его участников и их взаимодействия, расшифровка информационного вклада периферических сигналов, поступающих из органов и тканей, расположенных за пределами ЦНС, а также способы передачи этих сигналов, несомненно, способны расширить представления о физиологии и патологии полового развития у детей и подростков, понять причины различий в сроках старта пубертата, и, возможно, предложить новые способы коррекции отдельных вариантов патологии.

К числу важных научных открытий последних лет относится установление роли лиганд-рецепторной системы кисспептина в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Данная система включает ген *KISS1*, локализованный на 1q32, его продукты — кисспептины, и рецептор GPR54 (рис. 1).



■ Рисунок 1. Схематическая диаграмма, показывающая транскрипцию и трансляцию продукта гена *kiss 1* — 145 аминокислотного пептида-предшественника и точки расщепления пептида-предшественника, которые приводят к синтезу *kisspeptin-54* (*kiss 1*) и более коротких пептидов *kisspeptin-10*, *-13*, и *-14*; SP — сигнальный пептид, N — аминоконцевой домен, C — карбоксил-концевой домен [56]



■ Рисунок 2. Схематическое представление современного понимания Kiss1 сигнализации в переднем мозге мыши. Кисспептин стимулирует секрецию ГнРГ прямым влиянием на ГнРГ-содержащие нейроны, большинство из которых экспрессирует рецептор Kiss1r. Нейроны, которые экспрессируют Kiss1 mRNA находятся в AVPV и ARC ядрах гипоталамуса. Kiss1 нейроны в ARC участвуют в негативной обратной связи, а AVPV — в положительной обратной связи регуляции ГнРГ/ЛГ половыми стероидами [20]

Ген KISS1 большинством исследователей рассматривается, как «downstream» ген, результатом трансляции которого является секреция кисспептинов.

Кисспептины — это белки, полученные в 1996 г. онкологической группой Медицинского университета Пенсильвании (США), возглавляемой J. H. Lee и D. R. Welch [34]. Первоначально они рассматривались как супрессоры опухолевого роста — метастазов меланомы, рака молочной железы, и наиболее активный кисспептин получил название метастин. Однако с 2001 г. была установлена ключевая роль кисспептина в регуляции активации/реактивации гонадной оси и сексуальной дифференцировки головного мозга. Рецепторы GPR54 относятся к числу G-протеиновых рецепторов и идентифицированы в аркуатных, перивентрикулярных ядрах гипоталамуса, а также в других тканях (гипофиз, мозжечок, гонады и др.) [13, 43, 46]. Функциональная значимость последних остается не совсем ясной, однако установлено, что сигналинг с кисспептиновых рецепторов, расположенных в аркуатных ядрах, приводит к ингибированию секреции ГнРГ, а с перивентрикулярных ядер — к стимуляции ГнРГ-секретирующих нейронов гипоталамуса (рис. 2).

Кисспептин стимулирует секрецию ГнРГ прямым влиянием на ГнРГ-содержащие нейроны, большинство из которых экспрессирует рецептор Kiss1r. Нейроны, которые экспрессируют Kiss1 mRNA, находятся в AVPV и ARC ядрах гипоталамуса. Kiss1-нейроны в ARC участвуют в негатив-

ной обратной связи, а в AVPV — в положительной обратной связи регуляции ГнРГ/ЛГ половыми стероидами [20].

В ряде исследований последних лет показано, что кисспептины выполняют роль транмиттеров в передаче сигналов от половых стероидов (эстрогенов, андрогенов), а также осуществляют посреднические функции между лептином и ГнРГ-секретирующими центрами гипоталамуса, таким образом осуществляя процессы «прямой/обратной связи» в пределах гонадной оси и сигнализируя об энергетическом балансе в названные центры [5, 11, 18]. В понимании роли и механизмов взаимодействия кисспептинов с другими нейромедиаторами ЦНС остается большое количество вопросов, однако на данном этапе несомненна чрезвычайно значимая роль этой новой лиганд-рецепторной системы в регуляции процессов созревания и функционирования гонадной оси на протяжении всей жизни [74].

Известны существенные гендерные различия функционирования гонадной оси. Так, для женского пола характерно наличие цикличности, что обуславливает наличие овуляторных пиков. В тоже время у мальчиков таких закономерностей не выявлено. Кроме того, механизмы синхронизирующего действия kiss1-системы у особей мужского пола до настоящего времени изучены не достаточно и требуют дальнейшего уточнения. Установлено, что функциональная задержка старта пубертата встречается в 9 раз чаще у мальчиков, чем у девочек [3]. Среди мальчиков с задержкой полового развития

встречаются имеющие адекватный ответ в стимуляционных тестах с хорионическим гонадотропином (ХГЧ) и аналогами ГнРГ в отсутствие спонтанного старта пубертата. Это свидетельствует о нарушениях на уровне гипоталамической регуляции — отсутствует реактивация ГнРГ-секретирующих нейронов. Механизмы, лежащие в основе данных процессов, продолжают изучаться, при этом многими авторами значимая роль в синхронизации деятельности всех уровней гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси отводится лиганд-рецепторной системе ксисспептина.

Уточнение роли ксисспептинов в процессах регуляции полового развития мальчиков может иметь не только научный, но и практический интерес, так как позволит расширить достаточно ограниченные в настоящее время терапевтические возможности помощи пациентам с задержкой старта пубертата и центральными вариантами гипогонадизма.

**Мутации гена *KISS1/KISS1R* в нарушениях пубертатного развития — задержка полового созревания и гипогонадотропный гипогонадизм.**

Мутации в генах мыши *KISS1* и *KISS1R* клинически проявляются гипогонадотропным гипогонадизмом (ГГ), хотя фенотип последнего значительно изменчив [33, 63]. Мутации в *KISS1* и в *KISS1R* вызывают аутосомно-рецессивный нормосомический ГГ [13, 63, 77]. Впервые гомозиготные мутации с потерей функции в *KISS1R* при ГГ были описаны в 2003 году двумя независимыми группами. В обоих случаях мутации были найдены в больших близкородственных семьях [13, 63]. Пациенты с гомозиготными или гетерозиготными мутациями в *KISS1R* имеют тяжелый ГГ с небольшой фенотипической вариабельностью [13, 32, 45, 63, 73]. Мутации гена *KISS1R*, которые нарушают ксисспептин-*KISS1R* сигнальную систему, являются редкой причиной идиопатического ГГ: они составляют менее 5% от всех случаев нормосомических ГГ [7, 76].

Мутации гена *GPR54* были найдены и у других семей с идиопатическим ГГ, связанным с различными уровнями дефицита ГнРГ [45, 80]. В этих исследованиях мутации гена рецепторов ГнРГ составляли 3–6% спорадических случаев нормосомических идиопатических ГГ и до 40% семейных случаев нормосомических идиопатических ГГ. Было выявлено приблизительно 20 частичных или полных мутаций с «потерей функции» в гене *GnRH-R*. Фенотип этих пациентов характеризовался от полного отсутствия пубертата до задержки полового созревания. Клинический фенотип ГГ коррелировал с ЛГ-импульсным профилем и ответом на ГнРГ [80].

Генетика врожденного ГГ является сложной и гетерогенной. Хотя достоверно установлено, что врожденный ГГ имеет мультигенную этиологию, еще около 65% случаев болезни остаются без определенной генетической причины [42]. Традиционно врожденный ГГ рассматривается как моногенное расстройство, при котором мутация в единственном гене приводит к фенотипу ГГ.

Тем не менее имеется ряд публикаций, где показано присутствие ди- или олигогенного наследования при врожденном ГГ [9, 15, 54, 57, 61, 70, 78]. В большинстве из этих сообщений пациенты имели гетерозиготные мутации в генах, наиболее часто *PROKR2*, *GNRHR*, *TACR3* и *KISS1R*, которые лежат в основе рецессивного врожденного ГГ.

Ген *TAC3* кодирует нейрокинин В, член семейства вещества Р, и экспрессируется в дугообразном ядре на GnRH-нейронах, по крайней мере, так показано у грызунов. Мутации и в нейрокине В (*TAC3*) и в его рецепторе (*TACR3*) были идентифицированы у больных с идиопатическим ГГ. Нейрокинин В в дугообразном ядре играет важную роль в контроле секреции ГнРГ в координации с *KISS1-KISS1R* системой [76]. Ксисспептин, как установлено, коэкспрессируется с нейрокинином В и динорфином, что привело к появлению термина *KNDy*-содержащие нейроны (Ксисспептин-Нейрокинин В-динорфин). Мутации с потерей функции в генах, кодирующих нейрокинин В (*TAC3*) и его рецептор (*TAC3R*), могут привести к пубертатным нарушениям [76].

Нормальное функционирование ксисспептиновой системы является необходимым условием нормальной фертильности у людей [14]. Не только инактивирующая мутация гена *KISS1* приводит к нарушению пубертата с развитием идиопатического ГГ [13, 63], но и активирующая мутация также является причиной нарушения — преждевременного полового созревания [73]. У *GPR54* нокаут-мышей также не наступала пульсирующая выработка ЛГ и ФСГ и не развивалась половая зрелость (пубертат) [19]. Интересно, что гонадэктомия увеличивала уровень *KISS1* mRNA в аркуатном ядре гипоталамуса крыс, тогда как при назначении заместительной стероидной терапии повышенный уровень *KISS1* mRNA снижался [44].

Нарушение в ГнРГ-стимуляции секреции гонадотропинов гипофизом может проявляется ГГ с разной степенью выраженности, начиная от полного отсутствия половых стероидных гормонов и отсутствия развития пубертатного, до задержки полового созревания и бесплодия. Пациенты с гипогонадотропным гипогонадизмом классически делятся на две категории: 1) без аносмии или идиопатический ГГ и 2) с аносмией и идиопатическим ГГ или синдром Кальмана (KS).

ЛГ и ФСГ, оказывая воздействие на половые железы, приводят к увеличению гонадных гормонов, и последующему развитию физиологических и поведенческих изменений в период половой зрелости [40]. Половые стероиды (тестостерон у мужчин и эстроген и прогестерон у женщин) необходимы не только для полового созревания и гаметогенеза (сперматогенеза у мужчин и оогенеза у женщин), они оказывают центральное активирующее и организующее геномное воздействие на гипоталамические секс-диморфные центры. Продукты экспрессии генов в этих гипоталамических центрах инициируют поведение по муж-

скому или женскому типу [52, 65]. Исследования показывают очень высокую степень колокализации KiSS1- и KND-нейронов с рецепторами стероидных гонадных гормонов (особенно эстрогена ER $\alpha$  и андрогена AR) [12].

**Преждевременное половое созревание.** Идиопатическое центральное преждевременное половое созревание (ППС) является еще одним следствием репродуктивного расстройства, которое связано как с мутацией *GPR54* [73] и *KiSS1* [66], так и с их полиморфизмом [38]. Взятые вместе эти патологии свидетельствуют о важной роли, которую играет кисспептиновая система сигнализации в развитии гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у человека.

Преждевременное половое созревание характеризуется развитием вторичных половых признаков в возрасте до восьми лет у девочек и до девяти лет у мальчиков. Преждевременное активация ГнРГ-секреции, ведущая к центральному ППС, имеет значительное преобладание у женского пола. Идентификация мутаций *KiSS1R* и *KiSS1* генов у детей с центральным ППС доказала критическую роль кисспептиновой системы человека в период полового созревания [73]. Гетерозиготная неконструктивная активирующая мутация гена *KiSS1R* также была связана фенотипом центрального ППС. *In vitro* исследования показали, что эта мутация приводит к устойчивой активации внутриклеточных сигнальных путей в ответ на кисспептин. Сообщалось о доминантно негативной (gain-of-function) мутации (R386P) *KISS1R* у девушки с центральным ППС [73]. S. Leka-Emiri и соавторы [37] исследовали *GPR54* и *TACR3* генные мутации у 38 девочек с идиопатическим ППС, в результате которых было показано, что *GPR54* и *TACR3* генные мутации не являются частой причиной идиопатического ППС. Гипоталамические опухоли гамартомы также являются распространенными причиной преждевременного полового развития, и могут быть связаны нарушением экспрессии *KiSS1*, *KiSS1R* и ГнРГ, ГнРГ-рецепторов [10].

Ключевая роль в изучении важности сигнальной системы kisspeptin–GPR54 в репродуктивной функции была продемонстрирована не только исследованием экспрессии генов [8], но и путем фармакологических методов применения агонистов и антагонистов кисспептина [64, 80]. Агонистами кисспептина являются все дериваты общего 145-аминокислотного белка-предшественника у людей, который последовательно расщепляется в более короткие пептиды (Kp54, Kp14, Kp13 и Kp10), которые имеют общую последовательность RF-амидный C-терминальный декапептид. Поэтому все эти пептиды показывают высокую аффинность к GPR54 рецептору на ГнРГ нейронах.

Развитие активных периферических антагонистов кисспептина мог бы предложить уникальные терапевтические средства для лечения гормонзависимых репродуктивных нарушений, включая пре-

ждевременную половую зрелость и врожденный гипогонадизм.

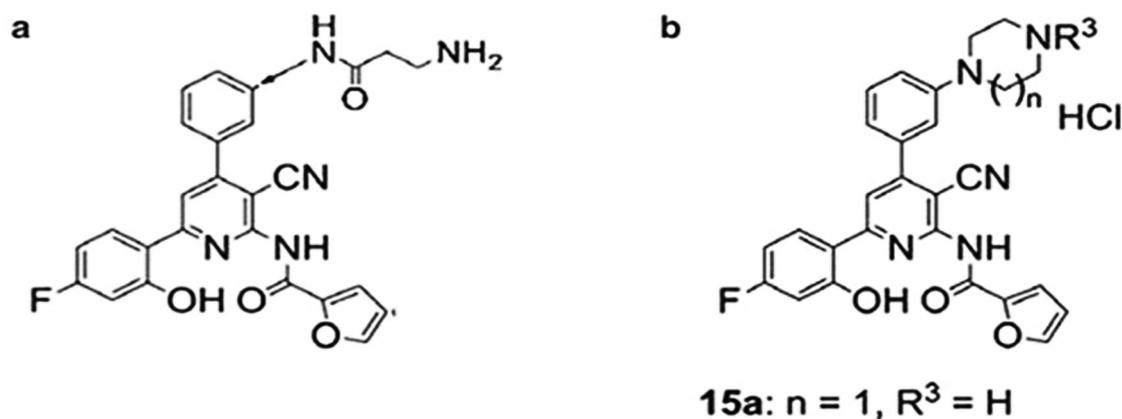
Сейчас ведется активный поиск как пептидных, так и низкомолекулярных антагонистов кисспептина для исследования роли системы кисспептина в пределах репродуктивной системы. До настоящего времени созданы 4 пептидных антагониста и один низкомолекулярный антагонист.

В последние годы открытие сильного антагониста кисспептина пептида 234 (P-234) и его использование в исследованиях на животных помогло пролить свет на роль эндогенного кисспептина в регулировании репродуктивной системы. Было показано, что назначение P-234 блокировало повышения уровней ЛГ, вызванного кастрацией, у овец, крыс и мышей. Кроме того, центральное введение P-234 подавляло высвобождение ГнРГ у препубертатных самок обезьян [21], блокировало предовуляторный выброс ЛГ и начало половой зрелости у самок крыс [53]. При периферическом введении P-234, как и сам кисспептин, не проникал через гематоэнцефалический барьер и не оказывал влияние на секрецию тестостерона у млекопитающих [26].

Центральная (внутрижелудочковая) инфузия антагониста кисспептина P-234 (10 нмоль/24 ч) в течение 7 дней самкам крыс с 30-го дня пубертатного развития и самкам макак резусов в пубертатном возрасте тормозила их половое развитие, не затрагивая массу тела [53, 60].

Для увеличения потенциальной проникающей способности через гематоэнцефалический барьер кисспептина-10 и его пептидных антагонистов должна быть изменена их NH-концевая часть молекулы. Показано, что эти изменения способствуют проникновению пептидов через гематоэнцефалический барьер при системном введении. Антагонист кисспептина пептид-271, являющийся модифицированной молекулой P-234, ингибировал стимуляцию ЛГ кисспептином-10 у крыс как при внутрижелудочковом, так и при системном введении, а также уменьшал амплитуду и частоту ЛГ-импульсов у овариоэктомированных животных [53, 68].

T. Kobayashi и соавторы [30] для увеличения проникающей способности молекулы через гематоэнцефалический барьер модифицировали антагонист кисспептина (соединение-9L), представляющий собой непептидную органическую молекулу (рис. 3 а) и слабо проникающий в мозг при внутривенном введении. Системное назначение кастрированным самцам крыс модифицированного соединения-15 а (рис. 3b) показало высокий уровень проникающей способности соединения-15 а в мозг у кастрированных самцов крыс и подавление плазменного уровня ЛГ у этих животных [31]. Кроме того, соединение-15 а показало активность при пероральном введении, в отличие от пептидных антагонистов кисспептина, которые должны быть в виде инъекций. Поэтому соединение-15 а может быть более подходящим для клинических исследований.



■ Рисунок 3. Химическая структура низкомолекулярного антагониста кисспептина 9I (a) и структура этого же соединения, содержащая пиперазиновое кольцо 15a [30, 31]

Соединение-15a — это низкомолекулярный непептидный антагонист кисспептина-10, представляющий собой 2-ациламино-4,6-дифенилпиридин, содержащий пиперазиновое кольцо; соединение обладает высоким сродством к рецептору KiSS1R как у людей, так и у крыс и высокой антагонистической активностью в отношении кисспептина-10 [31].

Исследования гипогонадотропного гипогонадизма и нарушений процессов полового созревания с инактивирующей мутацией KiSS1R привели к открытию важности KiSS/GPR54-системы в регуляции репродукции и пубертата. Половое созревание стало, таким образом, соответствующей моделью для изучения последствий применения антагонистов кисспептина.

Несмотря на то что кисспептин является главным регулятором ГнРГ, степень секреции ГнРГ при этом является кисспептин-независимой [53, 68]. Кисспептиновые антагонисты могут быть использованы в качестве частичных ингибиторов гонадотропина и половых стероидов. В частности, ГнРГ аналоги нашли широкое терапевтическое применение для лечения гормонозависимых заболеваний и проведения процедуры ЭКО. Агонисты ГнРГ вызывают гонадотропную десенсибилизацию, а антагонисты могут предотвратить активацию ГнРГ-рецептора эндогенным ГнРГ. Оба вида лечения приводят к подавлению секреции гонадотропинов с последующим снижением циркулирующих в крови стероидных гонадных гормонов. В результате лечения стероидные гормоны снижаются до уровня кастрации с такими побочными эффектами как приливы, снижение мышечной массы тела, потеря костной массы, снижение либидо и т. д. [16, 53, 68].

Как показано, применение антагонистов кисспептина снижает ЛГ-пульсацию и ингибирует овуляторный выброс ЛГ, но не влияет на базальный уровень ЛГ. Поэтому они могут найти клиническое применение в условиях, когда максимальное подавление половых стероидов противопоказано [16, 68]. Частичное подавление половых стероидов антагонистами кисспептина может найти применение в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы, эндометриоза, миомы матки, синдрома

поликистозных яичников, который характеризуется повышенной частотой ЛГ-импульса, когда снижение половых стероидов может улучшить условия лечения без побочных эффектов снижения стероидных гормонов до уровня кастрации [16].

Терапия кисспептином может также найти применение в ЭКО для предотвращения преждевременной лютеинизации с сохранением базального уровня ЛГ, что может иметь значение у некоторых женщин во время суперовуляции [16].

Таким образом, открытие антагонистов кисспептина обеспечивает новые возможности для исследования роли кисспептинов в контроле гонадотропной регуляции в нормальных условиях и при патологических реакциях организма. Они также представляют возможность новых терапевтических подходов в лечении гормонозависимых заболеваний, не создавая при этом побочных эффектов в виде тотального снижения половых стероидов, существующего при современной терапии [60].

В заключение следует подчеркнуть, что исследование последнего десятилетия, направленные на изучение механизмов инициации и регулирования полового созревания, значительно расширили представления о функциональной организации названных процессов. Уточнена роль генетических факторов в пубертатной реактивации гонадной оси, расшифрована схема иерархической генетической регуляции и вклада эпигенетических процессов в пластичные изменения свойств генов верхнего и нижнего эшелона. Каскад межнейрональных и глиально-нейрональных взаимодействий осуществляется посредством известных и новых нейротрансмиттеров, ключевая роль среди которых принадлежит системе кисспептинов, нейрокину В и динорфину, как предполагаемым модуляторам гонадотропной оси. Тем не менее, несмотря на удивительный прогресс в данной области, сведения о физиологической роли кисспептинового сигнала и участия этой системы в процессах половой дифференцировки мозга находятся в самом начале своего развития, а некоторые ключевые аспекты ожидают дальнейших исследований, результа-

том которых ожидаются новые данные об участии этих лиганд–рецепторных систем в динамической регуляции созревания и функционирования репродуктивной системы в течение всей последующей жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байрамов А. А., Новикова Е. Н., Комяков Б. К., Прошин С. Н. Влияние пренатального стресса на половое поведение в эксперименте // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвычай. ситуациях. — 2008. — № 2. — С. 48–53.
2. Байрамов А. А., Сапронов Н. С. Влияние М- и Н-холинолитиков на пренатальное развитие моноаминергической системы головного мозга // Мед. академ. журнал. — 2007. — Т. 7, № 4. — С. 52–59.
3. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. — М.: Колорит студия, 2002.
4. Никитина И. Л. Старт пубертата — известное и новое // Артер. гипертензия. — 2013. — Т. 19, № 3. — С. 227–236.
5. Altarejos J. Y., Goebel N., Conkright M. D. et al. The Creb1 coactivator Crtc1 is required for energy balance and fertility // Nat. Med. — 2008. — Vol. 14. — P. 112–1117.
6. Barker-Gibb M. L., Sahu A., Pohl C. R., Plant T. M. Elevating circulating leptin in prepubertal male rhesus monkeys (Macaca mulatta) does not elicit precocious gonadotropin-releasing hormone release, assessed indirectly // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. — Vol. 87. — P. 4976–4983.
7. Bianco S. D., Kaiser U. B. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // Nat. Rev. Endocrinol. — 2009. — Vol. 5. — P. 569–576.
8. Brown R. E., Imran S. A., Ur E., Wilkinson M. KiSS-1 mRNA in adipose tissue is regulated by sex hormones and food intake // Mol. Cell Endocrinol. — 2008. — Vol. 28. — P. 64–72.
9. Canto P., Munguia P., Söderlund D. et al. Genetic Analysis in Patients With Kallmann Syndrome: Coexistence of Mutations in Prokineticin Receptor 2 and KAL1 // J. Androl. — 2009. — Vol. 30. — P. 41–45.
10. Chan Y. M., Fenoglio-Simeone K. A., Paraschos S. et al. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartomas correlates with anatomic features but not with expression of GnRH, TGF $\alpha$ , or KISS1 // Horm. Res. Paediatr. — 2010. — Vol. 73. — P. 312–319.
11. Cota D., Proulx K., Smith K. A. et al. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake // Science. — 2006. — Vol. 312. — P. 927–930.
12. D'Anglemon de Tassigny X., Colledge W. H. The role of kisspeptin signaling in reproduction // Physiology. — 2010. — Vol. 25. — P. 207–217.
13. De Roux N., Genin E., Carel J. C. et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KISS1-derived peptide receptor GPR54 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100. — P. 10972–10976.
14. Dhillon W. S., Chaudhri O. B., Patterson M. et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human males // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 6609–6615.
15. Dode C., Teixeira L., Leveilliers J. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2 // PLoS Genet. — 2006. — Vol. 2. — P. e175.
16. Durnerin C. I., Erb K., Fleming R. et al. Effects of recombinant LH treatment on folliculogenesis and responsiveness to FSH stimulation // Hum. Reprod. — 2008. — Vol. 23, N 2. — P. 421–426.
17. Ehlers K., Halvorson L. Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) and the GnRH Receptor (GnRHR) // Glob. libr. women's med. — 2013. (ISSN: 1756–2228); DOI 10.3843/GLOWM.10285
18. Fernandez-Fernandez R., Martini A. C., Navarro V. M. et al. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction // Mol. Cell Endoc. — 2006. — Vol. 254–255. — P. 127–132.
19. Funes S., Hedrick J. A., Vassileva G. et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2003. — Vol. 312. — P. 1357–1363.
20. Gottsch M. L., Clifton D. K., Steiner R. A. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis // Mol. Cell Endocrinol. — 2006. — Vol. 254–255. — P. 91–96.
21. Guerriero K. A., Keen K. L., Millar R. P., Terasawa E. Developmental changes in GnRH release in response to kisspeptin agonist and antagonist in female rhesus monkeys (Macaca mulatta): implication for the mechanism of puberty // Endocrinology. — 2012. — Vol. 153. — P. 825–836.
22. Heger S., Partsch C. J., Peter M. et al. Serum leptin levels in patients with progressive central precocious puberty // Pediatr. Res. — 1999. — Vol. 46, N 1. — P. 71–75.
23. Herbison A. E. Physiology of the gonadotropin-releasing hormone neuronal network // The Physiology of Reproduction/Ed. by J. D. Neill. — New York: Elsevier. — 2006. — P. 415–1482.
24. Herman-Giddens M. E., Slora E. J., Wasserman R. C. et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network // Pediatrics. — 1997. — Vol. 99. — P. 505–512.
25. Hileman S. M., Pierroz D. D., Flier J. S. Leptin, nutrition, and reproduction: timing is everything // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 804–807.
26. Huma T., Ullah F., Hanif F. et al. Peripheral administration of kisspeptin antagonist does not alter basal plasma // Eur. J. Sci. Research. — 2013. — Vol. 109, N 4. — P. 668–677.
27. Kalra S. P., Pu S., Horvath T. L., Kalra P. S. Leptin and NPY regulation of GnRH secretion and energy homeostasis // The onset of puberty in perspective/Ed. by J. P. Bourguignon, T. M. Plant. — Amsterdam: Elsevier Science. — 2000. — P. 317–327.
28. Kaplowitz P. B., Oberfield S. E. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment // Pediatrics. — 1999. — Vol. 104. — P. 936–941.
29. Kaprio J., Rimpela A., Winter T. et al. Common genetic influences on BMI and age at menarche // Hum Biol. — 1995. — Vol. 67. — P. 739–753.
30. Kobayashi T., Sasaki S., Tomita N. et al. Synthesis and structure-activity relationships of 2-acylamino-4-6-diphenylpyridine derivatives as novel antagonists of GPR54 // Bioorg. Med. Chem. — 2010a. — Vol. 18, N 11. — P. 3841–3859.
31. Kobayashi T., Sasaki S., Tomita N. et al. 2-Acylamino-4,6-diphenylpyridine derivatives as novel GPR54 antagonists with good brain exposure and in vivo efficacy for plasma LH level in male rats // Bioorg. Med. Chem. — 2010b. — Vol. 18, N 14. — P. 5157–5171.
32. Lanfranco F., Gromoll J., von Eckardstein S. et al. Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 153. — P. 845–852.
33. Lapatto R., Pallais J. C., Zhang D. et al. Kiss1-/- mice exhibit more variable hypogonadism than Gpr54-/- mice // Endocrinology. — 2007. — Vol. 148. — P. 4927–4936.
34. Lee J. H., Miele M. E., Hicks D. J. et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene // J. Natl. Cancer Inst. — 1996. — Vol. 88, № 23. — P. 1731–1737.

35. Lee P.A., Guo S.S., Kulin H.E. Age of puberty: data from the United States of America // *APMIS*. — 2001. — Vol. 109. — P. 81–88.
36. Lee P.A., Kulin H.E., Shumei S.G. Letter to the editor: age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty // *Pediatrics*. — 2001. — Vol. 107. — P. 1493–1494.
37. Leka–Emiri S., Louizou E., Kambouris M. et al. Absence of GPR54 and TACR3 Mutations in Sporadic Cases of Idiopathic Central Precocious Puberty // *Horm. Res. Paediatr.* — 2014. — Vol. 81, N 3. — P. 177–181.
38. Luan X., Yu H., Wei X. et al. GPR54 polymorphisms in Chinese girls with central precocious puberty // *Neuroendocrinology*. — 2007. — Vol. 86. — P. 77–83.
39. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys // *Arch. Dis. Child.* — 1970. — Vol. 46. — P. 13–23.
40. Meethal S.V., Liu T., Chan H.W. et al. Identification of a regulatory loop for the synthesis of neurosteroids: a steroidogenic acute regulatory protein–dependent mechanism involving hypothalamic–pituitary–gonadal axis receptors // *J. Neurochemistry*. — 2009. — Vol. 110, N 3. — P. 1014–1027.
41. Miraoui H., Dwyer A.A., Sykiotis G.P. et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism // *Amer. J. Hum. Genet.* — 2013. — Vol. 92. — P. 725–743.
42. Mitchell A.L., Dwyer A., Pitteloud N., Quinton R. Genetic basis and variable phenotypic expression of Kallmann syndrome: towards a unifying theory // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 22. — P. 249–258.
43. Muir A.I., Chamberlain L., Elshourbagy N.A. et al. AXOR12, a novel human G protein–coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1 // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 28969–28975.
44. Navarro V.M., Castellano J.M., Fernandez–Fernandez R. et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone–releasing activity of KiSS-1 peptide // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 4565–4574.
45. Nimri R., Lebenthal Y., Lazar L. et al. A novel loss–of–function mutation in GPR54/KISS1R leads to hypogonadotropic hypogonadism in a highly consanguineous family // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 536–545.
46. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G–protein–coupled receptor // *Nature*. — 2001. — Vol. 411. — P. 613–617.
47. Ojeda S.R., Lomniczi A., Sandau U., Matagne V. New concepts on the control of the onset of puberty // *Endocr. Dev.* — 2010. — Vol. 17. — P. 44–51.
48. Ojeda S.R., Skinner M.K. Puberty in the rat. // *The Physiology of Reproduction*/Ed. by J.D. Neill. — San Diego: Academic/Elsevier. — 2006. — P. 2061–2126.
49. Palmert M.R., Hayden D.L., Mansfield M.J. et al. The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4536–4542.
50. Palmert M.R., Radovick S., Boepple P.A. Leptin levels in children with central precocious puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 7. — P. 2260–2265.
51. Parent A.S., Teilmann G., Juul A. et al. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration // *Finland Endocrine Rev.* — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 668–693.
52. Pfaff D.W., Vasudevan N., Kia H.K. et al. Estrogens, brain and behavior: studies in fundamental neurobiology and observations related to women’s health // *Journal Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2000. — Vol. 74, N 5. — P. 365–373.
53. Pineda R., Garcia–Galiano D., Roseweir A. et al. Critical roles of kisspeptins in female puberty and preovulatory gonadotropin surges as revealed by a novel antagonist // *Endocrinology*. — 2010. — Vol. 151. — P. 722–730.
54. Pitteloud N., Quinton R., Pearce S. et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 457–463.
55. Plant T.M., Ramaswamy S., Dipietro M.J. Repetitive activation of hypothalamic G protein–coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin–releasing hormone discharges // *Endocrinology*. — 2006. — Vol. 147. — P. 1007–1013.
56. Popa S.M., Clifton D.K., Steiner R.A. The role of kisspeptins and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction // *Annu. Rev. Physiol.* — 2008. — Vol. 70. — P. 213–238.
57. Quaynor S.D., Kim H.G., Cappello E.M. et al. The prevalence of digenic mutations in patients with normosmic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 96. — P. 1424–1430.
58. Rosenfield R.L., Bachrach L.K., Chernausk S.D. et al. Current age of onset of puberty // *Pediatrics*. — 2000. — Vol. 106. — P. 622–623.
59. Roseweir A.K. and Millar R.P. Kisspeptin Antagonists // *Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology*. — New York: Springer. — 2013. — P. 159–186.
60. Roseweir A.K., Kauffman A.S., Smith J.T. et al. Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation // *J. Neurosci.* — 2009. — Vol. 29, N 12. — P. 3920–3929.
61. Sarfati J., Guiochon–Mantel A., Rondard P. et al. A comparative phenotypic study of kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin 2 or prokineticin receptor 2 genes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 659–669.
62. Schwartz N.B. Neuroendocrine regulation of reproductive cyclicity // *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*/Ed. by P.M. Conn, M.E. Freeman. — Totowa, NJ: Humana. — 2000. — P. 135–146.
63. Seminara S.B., Messenger S., Chatzidaki E.E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1614–1627.
64. Shahab M., Mastronardi C., Seminara S.B. et al. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2005. — Vol. 102. — P. 2129–2134.
65. Shepard K.N., Michopoulos V., Toufexis D.J., Wilson M.E. Genetic, epigenetic and environmental impact on sex differences in social behaviour // *Physiol. Behav.* — 2009. — Vol. 97, N 2. — P. 157–170.
66. Silveira L.G., Noel S.D., Silveira–Neto A.P. et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 2276–2280.
67. Sklar C.A., Kaplan S.L., Grumbach M.M. Evidence for dissociation n between adrenarche and gonadarche: studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — Vol. 51. — P. 548–556.
68. Smith J.T., Li Q., Yap K.S. et al. Kisspeptin is essential for the full preovulatory LH surge and stimulates GnRH release from the isolated ovine median eminence // *Endocrinology*. — 2011. — Vol. 152, N 3. — P. 1001–1012.
69. Sorensen K., Mouritsen A., Aksglaede L. et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious // *Horm. Res. Paediatr.* — 2012. — Vol. 77. — P. 137–145.
70. Sykiotis G., Plummer L., Hughes V. et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin–releasing hormone deficiency // *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* — 2010. — Vol. 107. — P. 15140–15144.

71. Tanner J.M., Davies P.S.W. Clinical longitudinal standarts for height and height velocity for North American children // J. Pediatr. — 1987. — Vol. 107. — P. 317–329.
72. Tanner J.M., Whitehouse R.H. Clinical longitudinal standarts for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty // Arch. Dis. Child. — 1976. — Vol. 51. — P. 170–179.
73. Teles M.G., Bianco S.D., Brito V.N. et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 709–715.
74. Tena-Sempere M. Kisspeptin signaling in the brain: recent developments and future challenges // Mol. Cell Endocrinol. — 2010. — Vol. 314. — P. 164–169.
75. Terasawa E., Kurian J.R., Guerriero K.A. et al. Recent discoveries on the control of gonadotrophin-releasing hormone neurones in nonhuman primates // J. Neuroendocrinol. — 2010. — Vol. 22. — P. 630–638.
76. Topaloglu A.K., Reimann F., Guclu M. et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction // Nat. Genet. — 2009. — Vol. 41. — P. 354–358.
77. Topaloglu A.K., Tello J.A., Kotan L.D. et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 366. — P. 629–635.
78. Vaaralahti K. Molecular genetics of Kallmann syndrome and constitutional delay of growth and puberty in Finland. — Helsinki, 2014. 104 p.
79. Wahab F., Bano R., Jabeen S. et al. Effect of peripheral kisspeptin administration on adiponectin, leptin, and resis-

tin secretion under fed and fasting conditions in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) // Horm. Metab. Res. — 2010. — Vol. 42. — P. 570–574.

80. Wahab F., Quinton R., Seminara S.B. The kisspeptin signaling pathway and its role in human isolated GnRH deficiency // Mol. Cell. Endocrinol. — 2011. — Vol. 346. — P. 29–36.

### KISSPEPTINS IN PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF SEX DEVELOPMENT — NEW DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACHES

*I. L. Nikitina, A. A. Bairamov, Yu. N. Khoduleva, P. D. Shabanov*

◆ **Summary:** The article is dedicated to mechanisms of the human reproductive system development mechanisms. The evolution of the opinions on that processes was analysed. The review of modern knowledge of molecular and genetic causes of sex development, new mechanisms of gonadal axis regulation and role of kisspeptins in pubertat start and sexual differentiation of the brain are presented. The new actual directions of scientific research as well as the applications of kisspeptin drugs for new therapeutic approaches, treatment of hormone-dependent diseases and abnormalities of sex development are observed.

◆ **Key words:** reproductive system; kisspeptins; disorder of sex development; gonadal axis; kisspeptin drugs.

#### ◆ Информация об авторах

*Никитина Ирина Леоровна* — д. м. н., профессор, главный врач Центра неонатологии. ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

*Nikitina Irina Leorovna* — Dr. Med. Sci., Professor, Chief Doctor, Centre of Neonatology. Almazov Federal Medical Research Centre. 197341, St. Petersburg, Akkuratova St., 2, Russia.

*Байрамов Алекбер Азизович* — д. м. н., зам. директора Института эндокринологии. ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2. E-mail: alekber@mail.ru.

*Bayramov Alekber Azizovich* — Dr. Med. Sci., Deputy Director, Institute of Endocrinology. Almazov Federal Medical Research Centre. 197341, Saint Petersburg, Akkuratova St., 2, Russia. E-mail: alekber@mail.ru.

*Ходулева Юлия Николаевна* — соискатель, Институт эндокринологии. ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

*Khoduleva Yuliya Nikolaevna* — Fellow, Centre of Neonatology. Almazov Federal Medical Research Centre. 197341, St. Petersburg, Akkuratova St., 2, Russia.

*Шабанов Петр Дмитриевич* — д. м. н., ведущий научный сотрудник Института эндокринологии. ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

*Shabanov Petr Dmitriyevich* — Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher, Institute of Endocrinology. Almazov Federal Medical Research Centre. 197341, St. Petersburg, Akkuratova St., 2, Russia; Anichkov Dept. of NeuroPharmacology, Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 12, Acad. Pavlov St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru