



ЗНАЧЕНИЕ КИСПЕПТИНА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

© М.И. Ярмолинская, Н.Ф. Ганбарли, Э.К. Айламазян

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 02.11.2016

Принята к печати: 08.12.2016

■ **Цель исследования:** определить роль кисспептина в регуляции функции репродуктивной системы. **Материалы:** литературные данные зарубежных авторов за период с 1985 по 2016 год. **Методы:** систематический анализ и обобщение данных, имеющихся в литературе. **Результаты.** В статье представлен обзор литературы, посвященный изучению гена кисспептина и его рецептора, описана их роль в регуляции функции репродуктивной системы, а также мутации в генах, ответственных за реализацию кисспептинового и нейрокининового сигнальных путей. Описаны особенности секреции кисспептина при гипогонадотропном гипогонадизме, преждевременном половом развитии, гиперпролактинемической недостаточности яичников, синдроме поликистозных яичников, наружном генитальном эндометриозе, а также возможности применения кисспептина в клинической практике в качестве триггера овуляции. **Заключение.** Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения роли кисспептина при различных заболеваниях, а также возможности его применения в качестве таргетной терапии.

■ **Ключевые слова:** кисспептин; рецептор кисспептина; репродуктивная система.

ROLE OF KISSPEPTINE IN REGULATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION

© M.I. Yarmolinskaya, N.F. Ganbarli, E.K. Aylamazyan

FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(6):4-18

Received: 02.11.2016

Accepted: 08.12.2016

■ **Research objective:** to identify a role of kisspeptine in the regulation of reproduction function. **Materials:** literature data by foreign authors for the period from 1985 till 2016. **Methods:** systematic analysis and compilation of information in the literature. **Results.** The article provides a review of literature data on research of kisspeptine gene and its receptor; it includes description of their role in regulation of reproduction function and mutation in the genes responsible for realization of kisspeptine and neurokinin signaling pathways. Features of kisspeptine secretion in patients with hypogonadotropic hypogonadism, premature sexual development, hyperprolactinemic deficiency of ovaries, polycystic ovarian syndrome, genital endometriosis and opportunity of kisspeptine use in clinical practice as an ovulation trigger are described. **Conclusion.** It is necessary to carry out further studies for clarification of kisspeptine role in patients with various diseases and the opportunity of its use as a therapeutic target.

■ **Keywords:** kisspeptine; kisspeptine receptor; reproductive system.

Известно, что ген кисспептина был открыт в 1996 году [1]. Свое название кисспептин получил от известных конфет Hershey Kisses, так как был идентифицирован на их родине в городе Hershey, штат Пенсильвания [1, 2]. Кисспептин был первоначально найден как ген, ингибирующий метастазирование раковых клеток, и лишь

позже было обнаружено, что существует его выраженная экспрессия и в плаценте [1, 2]. Позже он был идентифицирован как эндогенный лиганд для G-протеин-рецептора-54 (GPR54), или *KISS1*, который экспрессируется на уровне нейронов гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) [3–6].

Ген *KISS1* кодирует гидрофобный белок, состоящий из 145 аминокислот [7–9], который может быть расщеплен до протеина, состоящего из 54 аминокислот, первоначально названного метастинном за его способность подавлять клетки метастазов злокачественных опухолей [9]. Оба эти белка, состоящие из 145 и 54 аминокислот соответственно, содержат последовательность, которая может повышать их предрасположенность к убиквитинированию (детоксикации путем связывания с убиквитином) и протеосомной деградации, повышая вероятность их короткого периода полураспада [10]. Метастин — белок, состоящий из 54 аминокислот, и более короткие пептиды, состоящие из 10, 13 и 14 аминокислот, были в совокупности названы кисспептинами, так как они являются результатом протеолиза общего белка-предшественника, кодируемого геном *KISS1* [8].

Ген, кодирующий рецептор кисспептина, был описан в 1999 году [11]. Первоначально сообщения о рецепторе кисспептина (*KISS1*) были получены от исследователей, которые первыми смогли изменить его экспрессию у мышей и описали его как рецептор, стоящий в паре с рецептором G-белка (GPR) 54, получившим кодовое название «Гарри Поттер» [12].

В 2003 году появились сообщения от двух независимых групп ученых (Nikolas De Roux et al.; Stephanie Seminara et al.), которые описали генетические основы гипоталамического гипогонадизма, встречающегося у некоторых пациентов, которые не достигли нормального полового созревания [12, 13]. Проведенный генетический анализ показал, что мутации в *KISS1* были связаны с нарушением полового созревания [12, 13]. Эти мутации (L148S, R331X и X399R) были изначально описаны в нескольких семьях кровных родственников и у других, не связанных кровным родством пациентов. Позже фенотип был повторен на мышцах, которые имеют делеционные мутации *KISS1*, подтверждая, что это действительно является первопричиной [12, 14]. Также отмечено, что у людей с «активирующей» мутацией *KISS1R* происходит преждевременное половое развитие, а в исследованиях на мышцах было показано, что при наличии делеционных мутаций в самом гене *KISS1*, кодирующем лиганд для *KISS1R*, не происходит нормального полового созревания [15, 16].

Недавние исследования установили, что эти гены играют определенную роль в процес-

сах старения [17], менопаузе [17], физиологии адипоцитов [18], в молекулярной связи между метаболизмом и процессами репродукции [19] и, возможно, выступают в качестве мишени для действия эстрогенов [20]. Определено, что гены *KISS1* и *KISS1R* экспрессируются в различных тканях, включая плаценту, мозг, гипофиз, гонады, печень, поджелудочную железу, кишечник, аорту, коронарные артерии и пупочную вену [1, 7, 21–23]. Показано, что экспрессия гена *KISS1* подавляет активность матриксных металлопротеиназ [7, 24, 25], что может рассматриваться в качестве механизма, посредством которого *KISS1* подавляет метастазы опухолей, а также играть роль в плацентации и, возможно, в патогенезе гестоза [7, 26].

Таким образом, с момента открытия *KISS1* и *KISS1R* появились многочисленные сообщения об указанном белке, в том числе и далеко выходящие за рамки сферы биологии канцерогенеза и физиологии полового созревания [27].

Роль кисспептина и его рецептора в функционировании репродуктивной системы

Ключевая роль ГнРГ в репродукции хорошо известна, но механизмы, которые модулируют секрецию ГнРГ-нейронов, по-прежнему требуют разъяснения [28]. Основной вехой в понимании регуляции секреции ГнРГ считается обнаружение роли сигнального пути кисспептин/GPR54 в функционировании репродуктивной системы [29].

ГнРГ-нейроны образуют финальный общий путь контроля фертильности [30]. ГнРГ, выделяемый аксонами, стимулирует секрецию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов передней доли гипофиза [30]. Эти гонадотропины стимулируют стероидогенез и гаметогенез [30]. Стероиды, в свою очередь, действуют по принципу отрицательной обратной связи на гипофиз и гипоталамус [30]. Эстрадиол в этом плане особенно интересен, так как обладает способностью как к отрицательной, так и к положительной обратной связи, при этом последняя имеет решающее значение при генерации нейронных сигналов, необходимых для овуляции [31–38]. Вопрос о том, является ли действие эстрадиола прямым или транссинаптическим, а возможно, и тем и другим, до сих пор является дискуссионным [30]. ГнРГ-нейроны клеточных линий GT1 экспрессируют как эстрогеновые рецепторы (ER)- α , так и ER- β [39, 40]. В про-

тивоположность этому, только ER- β были обнаружены в нативных ГнРГ-нейронах [41–43]. Если ГнРГ-нейроны сами экспрессируют ER, очевидно, что регулирующее действие эстрадиола на ГнРГ-нейроны может быть трансинаптическим потому, что эстрадиол регулирует синаптическую передачу к этим клеткам [44] и нейроны, которые считаются афферентными к ГнРГ-нейронам, экспрессируют как ER- α , так и ER- β [45–48].

Особый интерес вызывают последние исследования, посвященные нейромодулятору кисспептину, о возможности действия эстрадиола по механизму обратной связи при регуляции ГнРГ-нейронов [9, 49, 50]. Известно, что 30 % пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом (ИГГ) имеют мутации в гене *GPR54*, приводящие к потере его функции [12]. Эти *GPR54*-инактивирующие мутации приводят к отсутствию возможности начала полового созревания и, таким образом, к бесплодию [12, 13, 50]. Аналогично у мышей с «выключенным» *KISS1* обнаруживается нарушение полового созревания, что является причиной развития ИГГ [51]. Интересно отметить, что некоторые пациенты с идиопатическим ИГГ отвечают на введение экзогенного ГнРГ, что свидетельствует о том, что дефект может быть в нарушении синтеза ГнРГ, секреции или его активности [52]. Как и кисспептин, так и рецептор кисспептина широко экспрессируются в гипоталамусе [11, 22, 50, 53], в областях, регулирующих нейрональную активность ГнРГ [44, 50], и ГнРГ-нейроны экспрессируют *GPR54* [3–6]. Кисспептин усиливает выброс ГнРГ и ЛГ и усиливает активность ГнРГ-нейронов [5, 6, 55–58]. Эстрадиол регулирует экспрессию *GPR54*, а также синтез мРНК *KISS1* [48, 54, 59], что позволяет считать кисспептин возможным трансинаптическим модулятором в механизме обратной связи между эстрадиолом и ГнРГ-нейронами [30].

Однако мало что известно о нейробиологических механизмах, посредством которых кисспептин регулирует ГнРГ-нейроны [30]. Так как ГнРГ-нейроны экспрессируют *GPR54*, предполагалось, что кисспептин действует непосредственно на ГнРГ-нейроны [30]. Вероятно, это и является механизмом действия, однако важно также иметь в виду, что *GPR54* экспрессируется в других отделах гипоталамуса. Таким образом, кисспептин может оказывать трансинаптическое влияние на ГнРГ-нейроны [30]. В одной из работ было продемонстрировано, что влия-

ние кисспептина на активность ГнРГ-нейронов является дозозависимым и усиливается эстрадиолом [30].

Гиперпролактинемическая недостаточность функции яичников

Известно, что гиперпролактинемия является наиболее частой причиной гипогонадотропной ановуляции (ВОЗ, Группа I), а также этиологическим фактором бесплодия в большом проценте случаев, при этом наиболее часто она встречается у женщин в возрастной группе от 25 до 34 лет [60]. У мужчин гиперпролактинемия также часто ассоциирована с ИГГ. Гипогонадотропная недостаточность функции яичников развивается в результате прямого подавляющего действия пролактина (ПРЛ) на выработку ГнРГ, но доказательств, подтверждающих этот механизм, до настоящего времени не было. ПРЛ синтезируется и секретируется в лактотрофах гипофиза, и высокие уровни циркулирующего ПРЛ в основном являются следствием формирования аденом, на долю которых приходится около 40 % всех опухолей гипофиза. Показано, что импульсное введение ГнРГ может устранить ИГГ и бесплодие, индуцированные гиперпролактинемией, как у женщин, так и у мужчин [61, 62]. Данный факт свидетельствует о том, что избыток ПРЛ в организме человека влияет на высвобождение ГнРГ в гипоталамусе, а не оказывает влияния напрямую на функцию гипофиза или половых желез. Однако небольшое количество ГнРГ-нейронов у мышей экспрессируют рецепторы к ПРЛ [63], что свидетельствует о том, что ПРЛ оказывает влияние на вышестоящие нейроны, которые, в свою очередь регулируют ГнРГ-нейроны. Так как ГнРГ-нейроны стимулируются кисспептин-продуцирующими нейронами (КП) [64, 65], которые экспрессируют рецепторы к ПРЛ [66], Charlotte Sonigo et al. предположили, что дефицит ГнРГ, обусловленный гиперпролактинемией, может быть уменьшен путем введения кисспептина, который в настоящее время считается основополагающим фактором, регулирующим процессы репродукции [67–69]. Известно, что введение кисспептина восстанавливает выработку ГнРГ и гонадотропинов, а также циклическую активность яичников. Таким образом, было высказано предположение, что женщинам с резистентностью или непереносимостью агонистов дофамина целесообразно применять данный терапевтический подход в терапии бесплодия [68].

Известно, что недостаточность ГнРГ имеет гетерогенную природу, в ее клинической картине могут присутствовать или отсутствовать обонятельные дефекты (и другие соматические аномалии), варьировать выраженность проявлений гипогонадизма и других нейроэндокринных нарушений [70]. Таким образом, больные с изолированным дефицитом ГнРГ представляют собой уникальную возможность идентифицировать гены, которые запускают репродуктивный каскад в период полового созревания и поддерживают нормальную репродуктивную функцию на протяжении жизни [70]. Был проведен анализ кандидатных генов двух больших семей кровных родственников с изолированным дефицитом ГнРГ, который позволил выявить мутации, связанные с потерей функции в *KISS1R* [12, 13]. Определено, что *KISS1R* оказывает влияние на сроки полового созревания, воздействуя на процессинг и секрецию ГнРГ [12, 14]. Однако, несмотря на очевидную важность кисспептинового пути модуляции выброса ГнРГ, несомненно, существует также секреция ГнРГ, не зависящая от кисспептина [70]. Гипотеза о том, что кисспептин не влияет на нейрональную миграцию ГнРГ, а влияет скорее всего на биосинтез и/или секрецию ГнРГ, была подтверждена в исследованиях *in vivo*, демонстрирующих, что как периферическое, так и центральное введение кисспептина является триггером массивной ГнРГ-индуцированной секреции ЛГ и ФСГ [55, 71]. Таким образом, появилось представление о том, что кисспептин стал ключевым регулятором активации ГнРГ-оси [70].

Особенности регуляции активности кисспептина при преждевременном половом развитии

В то время как недостаточность ГнРГ проявляется задержкой полового развития, преждевременное половое созревание центрального генеза является результатом ранней активации гипоталамических гонадотропин-секретирующих нейронов, приводящей к преждевременному половому развитию (ППР) в детском возрасте [72, 73]. У таких детей наблюдается преждевременное развитие вторичных половых признаков, ускорение линейного роста и ускоренное развитие скелета, в результате чего происходит преждевременное закрытие эпифизарных зон роста и, следовательно, отмечается низкий рост во взрослом возрасте при отсутствии своевременного лечения [74].

ППР встречается в основном у лиц женского пола и в большинстве случаев считается идиопатическим, с отсутствием отклонений в структуре центральной нервной системы (ЦНС) по данным МРТ [72–76]. Вместе с тем до 75 % мальчиков с ППР имеют визуализируемые поражения ЦНС, главным образом гипоталамические гамартомы [72–75]. Наследственный вариант ППР отмечается в 20–25 % случаев, что свидетельствует о роли генетических факторов в его этиологии [77, 78]. В 2008 году была отмечена роль кисспептинового сигнального пути в патогенезе ППР. Первая гетерозиготная активирующая мутация *KISS1R* (*p.R386P*) была описана у пациентки из Бразилии с ППР [16]. У нее наблюдалось медленно прогрессирующее телархе с рождения, с 7-летнего возраста появилось ускорение роста, созревание скелета и прогрессирующее развитие молочных желез. Уровень эстрадиола находился в рамках пубертатных значений, а после стимуляции определялись пограничные для пубертата уровни ЛГ [16]. Исследования *in vitro* показали, что мутации *R386P*, локализованные в карбокси-терминальном конце рецептора, привели к длительной активации внутриклеточных сигнальных путей в ответ на введение кисспептина [16]. Поэтому в отличие от мутаций, связанных с усилением функции, во многих сопряженных с G-белком рецепторах, которые вызывают конститутивную активацию рецепторов, мутации *p.R386P* снижают степень десенситизации мутантного *KISS1R* на поверхности клеток после связывания с лигандом и генерации импульсов. Действительно, мутация *p.R386P* приводит к снижению деградации *KISS1R*, в результате чего увеличивается количество рецепторов на плазматической мембране [79]. Несомненно, сам *KISS1* является еще одним очевидным кандидатным геном для объяснения механизмов преждевременного полового созревания. Редкий вариант мутации гена кисспептина, *p.P74S*, был выявлен у ребенка со спорадическим ППР [78]. Мутация *p.P74S* в гетерозиготном состоянии была выявлена у мальчика, у которого появилось ППР в годовалом возрасте с очень высокими уровнями базального ЛГ и тестостерона [78]. Несмотря на то что большинство мальчиков с ППР, особенно младше 4 лет, имеют лежащую в основе этого состояния структурную патологию ЦНС [74–76], у этого ребенка не было выявлено поражений ЦНС. У его матери и бабушки по материнской линии, которые имели нормальное

половое развитие, также была обнаружена мутация р.Р74S в гетерозиготном состоянии, что свидетельствует о частичной пенетрантности данной мутацией [78]. У пациентов с мутациями *KISS1R* или *KISS1*, описанными выше, наблюдается адекватный ответ на традиционное лечение агонистами ГнРГ (аГнРГ) [16, 78]. Лечение с использованием депо-формы аГнРГ привело к регрессии или отсутствию прогрессирования симптомов пубертатного периода у двух пациентов с активирующей мутацией генов *KISS1R* или *KISS1*. Как и ожидалось, в этих случаях произошло уменьшение высвобождения ЛГ, ФСГ, что привело к нормальному препубертатному уровню половых стероидных гормонов. Кроме того, прекращение введения депо аГнРГ после достижения 11-летнего возраста было связано с реактивацией репродуктивной оси в обоих случаях, что свидетельствует о том, что клинические и гормональные характеристики пациентов с активирующей мутацией генов *KISS1R* и *KISS1* не отличались от детей с идиопатическим или органическим ППП центрального генеза [70].

Несмотря на то что вышеописанные клинические случаи расширяют знания о корреляции генотипа — фенотипа при ППЗ, в литературе не было описано других случаев заболевания с активирующими мутациями *KISS1R* или *KISS1*, что свидетельствует о том, что эти генетические аномалии встречаются очень редко. При проведении других исследований не было обнаружено мутаций в гене *KISS1* [80, 81]. Учитывая низкую частоту встречаемости мутаций в этих генах относительно частоты случаев семейного ППП, вероятно, что и другие гены, участвующие в регуляции ГнРГ, также могут нести активирующие или инактивирующие мутации. Действительно, мутации, связанные с потерей функции, затрагивающие гены — репрессоры гена ГнРГ, могут играть роль в развитии неорганических форм ППП [70].

Экспрессия киспептина при центральных формах преждевременного полового созревания, обусловленных органическими поражениями

Гипоталамические гамартомы являются наиболее частой причиной ППП [70]. Определенные особенности анатомических изменений и экспрессии нейропептидов расцениваются как ассоциированные с ППП [79]. Экспрессия ГнРГ, рецепторов ГнРГ, TGF- α , *KISS1*, *KISS1R* и *GRM1A* была исследована в гамартомах у пациентов

с наличием или отсутствием преждевременного полового развития [82]. Гипоталамические гамартомы, связанные с ППП, были крупнее, чем не связанные с ППП [82]. Однако экспрессия *KISS1* и *KISS1R* было одинакова в обеих группах, свидетельствуя о том, что реализация этого сигнального пути не отличается в случае гамартом, связанных с ППП, и гамартом у пациентов с нормальным половым развитием [82]. Мутации в генах, связанных с гипоталамическими гамартомами, были выявлены примерно у 30–40 % пациентов с недостаточностью ГнРГ [70]. Несмотря на то что мутации в *KISS1/KISS1R* не являются распространенной причиной гипогонадотропизма или центральной формы ППП, обнаружение изменений в экспрессии этого сигнального пути при гамартомах, а также при ППП центрального генеза проливает некоторый свет на механизмы, задействованные в регуляции секреции ГнРГ, раскрывающие важнейшую роль киспептинового сигнального пути в инициации пубертатного периода и репродуктивной функции [70]. Учитывая низкую частоту мутаций в этих генах при преждевременном половом созревании, другие гены, вовлеченные в модуляцию гипоталамо-гипофизарной оси, особенно из системы *KISS1/KISS1R*, могут быть вовлечены в развитие ППП [70].

Мутации в генах, ответственных за реализацию киспептинового сигнального пути

С тех пор как *KISS1R* был добавлен к списку генов, влияющих на недостаточность ГнРГ, несколько групп ученых начали поиски мутаций в генах киспептинового сигнального пути у больных с ИГГ [70]. Мутации в кодирующей последовательности гена *KISS1R* оказались сравнительно редкими, так, например, мутации гена *KAL1* выявляются у 5–14 % пациентов с дефицитом ГнРГ [83–85], что значительно выше, чем мутации в *KISS1R* (1 %) [83]. До сих пор неясно, почему распространенность мутаций в генах киспептинового сигнального пути является относительно низкой, но вполне возможно, что роль киспептина в инвазии трофобласта [7, 86] или подавлении метастазов способствует «естественному отбору» в семьях с подобными мутациями [87, 88]. Мутации в сопряженном с G-белками рецепторе вариабельны (объемные делеции, сдвиг рамки считывания, мутации сайта сплайсинга, нонсенс-мутации, нонстоп-мутации и миссенс-мутации) и наблюдаются

во всей структуре рецептора [70]. Как правило, пациенты с биаллельными мутациями, связанными с полной потерей функции, являются примером наиболее выраженных клинических проявлений, что может быть связано с потерей определенного гена [70]. В целом полное отсутствие кисспептиновых сигналов связано с нормосомным дефицитом ГнРГ, но, как отмечалось выше, нарушения в секреции ГнРГ могут быть частичными [70]. Например, у пациентки с гомозиготной делецией 155-й пары в *KISS1R* в коротком плече хромосомы 19 (19p13) (что приводит к наличию усеченного варианта сопряженного с G-белком рецептора, у которого отсутствует способность стимулировать трансдукторный путь) наблюдалось частичное развитие молочных желез и был зафиксирован один эпизод маточного кровотечения в анамнезе [13]. Несмотря на то что половое созревание женщины было явно нарушено, развитие молочных желез и маточное кровотечение свидетельствуют о том, что уровень ее эндогенного эстрадиола был выше значений препубертатного периода. У другой женщины с гомозиготной мутацией *L102P* было выявлено стремительное повышение уровня ЛГ в ответ на пробу со стимуляцией ГнРГ [89]. В течение 6 часов, за которые проводилось неоднократное взятие крови, были выявлены низкоамплитудные импульсы ЛГ, происходящие примерно раз в час. Эти клинические случаи заставляют предположить наличие слабой эндогенной секреции ГнРГ [70].

Мутации в генах нейрокининовых сигнальных путей

Кисспептин экспрессируется вместе с другими нейропептидами, и совместно они регулируют гипоталамический контроль репродуктивной функции. Кисспептиновые нейроны в ARC коэкспрессируют нейропептиды нейрокинин В (НКВ) и динорфины, породив термин «KNDY-нейроны» (кисспептин-нейрокинин В-динорфин) [90–92]. Были также выявлены мутации, связанные с потерей функции, в генах, кодирующих нейрокинин В (*TAC3*) и его рецептор (*TACR3*), у пациентов с нормосомным изолированным ИГГ и отсутствием полового созревания [93]. Пациенты с мутациями в гене *KISS1R* имеют сравнительно простой синдромный фенотип без каких-либо особенностей, однако у них могут наблюдаться признаки остаточной активности ГРГ [12, 13, 89]. У пациентов с мутациями генов нейрокининового сигнального пути отсутствуют аносмия, агенезия

почек и костные аномалии, но нейроэндокринный фенотип является более сложным. У значительной доли пациентов с мутациями в генах *TAC3* или *TACR3* происходит самопроизвольное купирование гипогонадизма — феномен, при котором у больных происходит спонтанное восстановление гипоталамо-гипофизарно-гонадного каскада [94]. Мыши *Tacr3* — с гетерозиготной мутацией *Tacr3* (гетерозиготные самцы и самки мыши были скрещены для создания *Tacr3*^{-/-}) — имеют многочисленные репродуктивные дефекты (в том числе аномалии эстрального цикла, уменьшение размеров желтого тела, снижение массы матки), но самки таких мышей способны к воспроизводству [95]. В то время как триггеры самопроизвольного купирования гипогонадизма остаются малоизученными, эти клинические наблюдения, очевидно, представляют важные ориентиры и относительно физиологической иерархии, и относительного влияния нейрокинина В и кисспептина на модуляцию выброса ГнРГ. Вероятность того, что действие нейрокинина В содружественно действию кисспептина, подтверждается наблюдением повышения частоты повторения импульсов ЛГ во время инфузии кисспептина у женщин с недостаточностью В-нейрокининовой сигнализации [96].

Роль кисспептин/нейрокинин В-нейронов в регуляции

Предполагается, что стимулирующее воздействие кисспептина и нейрокинин-В-нейронов (НКВ) в сочетании со снижением ингибирующего эффекта динорфина в конечном счете приводит к увеличению экспрессии генов ГнРГ и секреции ГнРГ у женщин в постменопаузе [91]. Является общепризнанным, что ГнРГ-нейроны находятся под влиянием множества входящих сигналов, и исследования мутаций *GPR54* у человека и трансгенных мышей подчеркивают сущностную природу этого механизма в регуляции процессов репродукции [12, 13]. ER- α является основополагающим компонентом, поскольку эстрогены связаны отрицательной обратной связью с экспрессией генов ГнРГ [97, 98]. Аналогично ER- α необходимы для подавляющего действия эстрогенов на экспрессию генов *KISS1* и НКВ в аркуатном ядре [48, 99]. Активация рецептора *GPR54* необходима для инициации полового созревания [12], базальной секреции гонадотропинов [11], повышения уровня ЛГ после овариэктомии [100] и стимулирующего воздействия кисспеп-

тина на ГнРГ-нейроны [6]. Выявление изменений экспрессии генов *KISS1* в инфундибулярной области в постменопаузе у женщин делает более глубоким понимание нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции человека [91]. Эти исследования предоставляют убедительные доказательства того, что субпопуляции нейронов в инфундибулярной области, экспрессирующие кисспептин, НКВ, динорфин и ER- α , являются посредниками для обеспечения механизма отрицательной обратной связи между эстрогенами и секрецией ГнРГ в организме человека [91].

Содержание кисспептина у девочек с преждевременным телархе

Увеличение размеров молочной железы, или период телархе, это первый признак, который указывает на наступление физиологического созревания у девочек [101]. С другой стороны, преждевременное телархе (ПТ) определяется как изолированное увеличение молочных желез без других признаков полового созревания (например, ускорение роста, увеличение костного созревания, развитие подмышечного и лобкового оволосения) у девочек младше 8 лет [102, 103]. Хотя наступление ПТ чаще всего встречается в течение первых двух лет жизни, оно может также возникнуть в любом возрасте, от 2 до 8 лет [102, 103]. ПТ может быть следствием доброкачественной формы незначительной активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (ГГЯ) оси. Изредка преждевременное телархе может развиваться в результате ускоренного созревания ГГЯ-оси. Также ПТ может быть признаком стремительного развития преждевременного полового созревания, что встречается примерно в 14 % случаев [104]. Патофизиологию ПТ еще предстоит выяснить. Различные механизмы ответственны за возникновение ПТ, например: повышенная чувствительность ткани молочных желез к эстрогенам [105, 106], транзиторная выработка эстрогенов фолликулярными кистами яичников [105], повышенная продукция эстрогенов из предшественников в надпочечниках, таких как дегидроэпиандростерона сульфат [107], воздействие экзогенных эстрогенов [108], повышенная активность фермента ароматазы [109], относительное увеличение уровня эстрогенов, обусловленное повышением содержания глобулина [110], связывающего поло-вые стероиды, временная активация ГГЯ-оси [111].

Известно, что основными гормонами, которые способствуют развитию молочных желез в период полового созревания, являются эстрадиол (E2), прогестерон, ПРЛ, гормон роста и ряд факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 и эпидермальный фактор роста [112]. Механизмы активации этих гормонов при ПТ, оказывающие влияние без появления других признаков полового созревания, до сих пор окончательно не изучены. Как уже обсуждалось, кисспептин и *KISS1R* расцениваются как важнейшие регуляторы наступления полового созревания и секреции гонадотропинов [113]. Установлено, что комплекс кисспептин/GPR54 стимулирует активацию ГГЯ-оси и регулирует энергетический обмен [114–116]. Недавние исследования показали, что содержание кисспептина достоверно выше у девочек с центральной формой преждевременного полового созревания по сравнению с уровнем данного белка у девочек в препубертатном периоде [117, 118]. Эти данные имеют положительную корреляцию с пиковыми уровнями ФСГ и ЛГ после стимуляции ГнРГ [117, 118]. Исходя из этих находок, предполагается, что кисспептин играет важную роль в наступлении полового созревания [119].

ПТ, как правило, связано с повышенным уровнем ФСГ и увеличением секреции ингибина-B [119]. Увеличение молочных желез может быть следствием изменений активности ГГЯ-оси в детстве и временным ФСГ-стимулированным увеличением синтеза яичниковых стероидов [88, 93]. Механизмы, используемые для контроля или иницирующие эпизодическое освобождение гипоталамического ГнРГ, остаются не вполне ясными, известно, что некоторые нейропептиды, такие как ГАМК, дофамин и серотонин, играют ингибирующую роль, в то время как другие, такие как кисспептин, норадреналин и глутамат, стимулируют высвобождение гонадотропинов [119, 120]. У пациентов с мутациями *GPR54*, пиковые уровни ЛГ и ФСГ были снижены, в то время как их значения повышались при стимуляции ГнРГ [101]. Эти данные подтверждают мнение о том, что сигнальная система кисспептин/GPR54 важна в определении срока начала пубертатного периода [101].

Изучение кисспептина при синдроме поликистозных яичников и генитальном эндометриозе

В настоящее время в мире существует ограниченное количество работ, посвященных значению кисспептина в различных вариантах

нормогонадотропной недостаточности яичников, такие как синдром поликистозных яичников (СПЯ) и наружный генитальный эндометриоз (НГЭ).

Роль кисспептина при синдроме поликистозных яичников

При изучении содержания метастина у больных с СПЯ было сформировано три группы [121]. В исследование были включены 19 девушек-подростков с СПЯ, 23 взрослые пациентки с СПЯ и 20 подростков группы контроля. Взятие крови проводилось с 1-го по 5-й день спонтанных менструальных выделений в группе СПЯ и в промежутке с 1-го по 5-й день менструального цикла в группе контроля. В полученных образцах крови измерялись уровни ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона (Т), свободного тестостерона, ДГЭА-С, глобулина, связывающего половые стероиды, инсулина, глюкозы и метастина. Результаты исследования показали, что уровни метастина в плазме крови были повышены у девушек-подростков с СПЯ по сравнению с подростками группы контроля. Содержание метастина положительно коррелировало с уровнем ЛГ, тестостерона и двухчасовой глюкозы. Эти результаты указывают на то, что метастин может влиять на развитие СПЯ у подростков [121].

В одном из исследований было показано, что уровень кисспептина в периферической крови женщин при сочетании СПЯ с ожирением был достоверно повышен на 3-й и 8-й дни менструального цикла по сравнению с уровнем кисспептина в крови здоровых женщин. Была определена прямая корреляция уровня кисспептина у пациенток с СПЯ, страдающих ожирением, с индексом свободных андрогенов [122].

В исследовании в 2015 году было определено содержание в сыворотке крови метастина у здоровых женщин и у больных с СПЯ как с избытком массы тела или ожирением, так и с нормальным весом [123]. Образцы крови собирали на 2–5-й день менструального цикла. Определяли уровни ЛГ, ФСГ, ПРЛ, ТТГ, ДЭА, 17-ОНР, глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG), инсулина, глюкозы, оценивался липидный профиль. Результаты показали, что уровень метастина был выше у женщин с СПЯ по сравнению с показателем в контрольной группе, независимо от индекса массы тела. Кроме того, предполагается, что метастин может быть использован в качестве специфиче-

ского маркера для оценки андрогенного профиля и играть определенную роль в патогенезе СПЯ [123].

Значение кисспептина у больных генитальным эндометриозом

Исследования, посвященные изучению роли кисспептина и его рецептора при наружном генитальном эндометриозе, также немногочисленны [124–126]. В одной из работ А. Makri et al. была изучена экспрессия кисспептина и его рецептора у больных НГЭ в эутопическом эндометрии и в эндометриоидных гетеротопиях как в пролиферативную, так в секреторную фазу менструального цикла [124]. В эндометрии у здоровых женщин, а также в эндометриоидных гетеротопиях не было выявлено экспрессии кисспептина и его рецептора [124]. При исследовании 24 образцов эутопического эндометрия у 10 женщин с эндометриозом определена экспрессия рецептора KISS1R [124]. У всех пациенток был установлен диагноз «наружный генитальный эндометриоз III–IV ст.» [124].

А. Timologou et al. в 2016 году провели изучение эндометриоидных гетеротопий и эндометрия у 38 пациенток с НГЭ и у 29 женщин без эндометриоза, подвергшихся лапароскопии в пролиферативную фазу менструального цикла [126]. Диагноз эндометриоза (или отсутствие заболевания) был установлен на основании результатов гистологического исследования. Экспрессию белков KISS1 и KAI1 (супрессор метастазирования опухоли) анализировали иммуногистохимическим методом. Было определено, что экспрессия KAI1 в эндометрии у больных с эндометриозом была достоверно снижена по сравнению с пациентками контрольной группы [126]. Экспрессия KISS1 в железистом компоненте эндометриоидной гетеротопии была значительно повышена по сравнению с экспрессией как в эндометрии у больных с эндометриозом, так и в эндометрии пациенток контрольной группы [126].

Возможности применения кисспептина в клинической практике в качестве триггера овуляции

Несомненно, что синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) представляет значительный риск в отношении заболеваемости и смертности женщин, а также невынашивания беременности. Как известно, к факторам риска развития СГЯ относятся молодой возраст, дефицит

массы тела, СПЯ [127]. Симптомы СГЯ тяжелой степени разнообразны и могут проявляться нарушениями функции почек (в том числе почечной недостаточностью вследствие вторичного снижения почечной перфузии из-за сдавления при напряженном асците и снижения внутрисосудистого объема), дыхательными нарушениями из-за плеврального выпота и отека легких, тромбоэмболией (включая инсульт) из-за гемоконцентрации и высокого уровня эстрогенов, апоплексией яичника, электролитными нарушениями и нарушением функции печени. В большинстве случаев СГЯ имеет легкое течение, однако тяжелые случаи могут привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) или инсульту и требуют наблюдения в условиях палаты интенсивной терапии для предотвращения летального исхода [127].

Ранее сообщалось, что выраженная гиперстимуляция яичников возникает в более чем 3 % циклов стимуляции гонадотропинами, однако более поздние данные свидетельствуют о частоте менее 1 % за один цикл [128]. Уменьшение случаев СГЯ, вероятно, отражает повышение качества оценки факторов риска развития данной патологии и совершенствование терапии бесплодия, что уменьшает необходимость в чрезмерно агрессивной стимуляции яичников. Однако СГЯ не всегда возможно прогнозировать или полностью предотвратить [129]. Кроме того, продолжающееся расширение применения ЭКО во всем мире обуславливает значимость разработки стратегий для профилактики и лечения СГЯ [130]. Несмотря на то что причины СГЯ до конца не изучены, в его основе лежит чрезмерный ответ яичников на ятрогенное применение гонадотропинов (за исключением очень редких случаев). Степень выраженности симптомов полностью зависит от увеличения яичников, а также выработки желтым телом сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), что в свою очередь повышает проницаемость капилляров [131]. Стимуляция желтого тела высокими уровнями эндогенного или экзогенного ХГЧ или ЛГ усугубляет проблему, увеличивая секрецию факторов, вырабатываемых желтым телом, и поддерживая сохранение большого объема яичников. Так как развитие тяжелой формы СГЯ зависит исключительно от стимуляции рецепторов ЛГ эндогенными или экзогенными ЛГ или хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), было разработано множество стратегий для ограничения амплитуды и длительно-

сти стимуляции. Некоторые стратегии, такие как использование прогестерона вместо ХГЧ для поддержки лютеиновой фазы цикла или уменьшение дозы гонадотропинов у пациентов с высоким риском СГЯ, широко применяются, так как не оказывают отрицательного влияния на частоту наступления беременности [131]. Другие стратегии, включая использование аГнРГ в качестве триггера выброса эндогенного ЛГ, связаны с меньшей частотой наступления беременности и, таким образом, применяются более редко [132]. Хотя созревание ооцитов *in vitro* предполагает отсутствие или ограничение необходимости стимуляции яичников в целом, технические препятствия и относительно низкая эффективность существующих технологий стимуляции созревания ооцитов в значительной мере ограничивают использование данного метода [127].

В Великобритании были проведены исследования, которые доказали, что киспептин оказывает положительное воздействие на яйцеклетку (в апреле 2013 года родился первый ребенок от матери, участвовавшей в эксперименте) и делает актуальным его применение в программах ЭКО. Jayasena, Abbara et al. предложили новую методику для инициации созревания ооцитов при процедуре ЭКО, которая может в дальнейшем снизить риск СГЯ [133]. Авторы использовали киспептин-54 для стимуляции выброса ЛГ, что привело к созреванию ооцита, оплодотворению и развитию жизнеспособного эмбриона в небольшой группе женщин [133]. Jayasena et al. провели пилотное исследование для поиска оптимальной дозы [133]. Полученные данные свидетельствуют о том, что введение киспептина-54 приводит к улучшению кинетики выброса ЛГ в кровь, эффективному созреванию ооцитов, формированию жизнеспособных эмбрионов и рождению новорожденных [133]. Дальнейшие исследования будут необходимы, чтобы определить, является ли величина и длительность выброса ЛГ, генерируемого киспептином-54, оптимальными для процедур ВРТ и снижения риска развития СГЯ [127].

Заключение

Таким образом, представленные в обзоре данные, посвященные киспептину, показывают его несомненную роль в регуляции функции репродуктивной системы, а дальнейшее его изучение необходимо для углубленного понимания механизмов действия и возможности

использования при диагностике различных заболеваний и разработке новых терапевтических подходов в клинической практике.

Литература

1. Lee J, Miele M, Hicks D, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(23):1731-7. doi: 10.1093/jnci/88.23.1731.
2. Lee J, Welch D. Identification of highly expressed genes in metastasis-suppressed chromosome 6/human malignant melanoma hybrid cells using subtractive hybridization and differential display. *International Journal of Cancer*. 1997;71(6):1035-44.
3. Parhar I, Ogawa S, Sakuma Y. Laser-captured single digoxigenin-labeled neurons of gonadotropin-releasing hormone types reveal a novel G protein-coupled receptor (Gpr54) during maturation in cichlid fish. *Endocrinology*. 2004;145:3613-8. doi: 10.1210/en.2004-0395.
4. Irwig M, Fraley G, Smith J, et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*. 2004;80:264-72. doi: 10.1159/000083140.
5. Han S, Gottsch M, Lee K, et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *The Journal of Neuroscience*. 2005;25(49):11349-56. doi: 10.1523/jneurosci.3328-05.2005.
6. Messenger S, Chatzidaki E, Ma D, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(5):1761-6. doi: 10.1073/pnas.0409330102.
7. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, et al. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastatin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *Journal of Cell Science*. 2004;117(8):1319-28. doi: 10.1242/jcs.00971.
8. Kotani M, Dethoux M, Vandenberghe A, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(37):34631-6. doi: 10.1074/jbc.m104847200.
9. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*. 2001;411:613-7. doi: 10.1038/35079135.
10. Harms J, Welch D, Miele M. KiSS1 metastasis suppression and emergent pathways. *Clinical and Experimental Metastasis*. 2003;20:11-8.
11. Lee D, Nguyen T, O'Neill G, et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Letters*. 1999;446(1):103-7. doi: 10.1016/s0014-5793(99)00009-5.
12. Seminara S, Messenger S, Chatzidaki E, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:1614-27. doi: 10.1056/NEJMoa035322.
13. de Roux N, Genin E, Carel J, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100:10972-6. doi: 10.1073/pnas.1834399100.
14. Funes S, Hedrick J, Vassileva G, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003;312:1357-63.
15. d'Anglemont de T, Fagg L, Dixon J, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional Kiss1 gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104:10714-9. doi: 10.1073/pnas.0704114104.
16. Teles M, Bianco S, Brito V, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *New England Journal of Medicine*. 2008;358:709-15. doi: 10.1056/NEJMoa073443.
17. Rometo A, Krajewski S, Voytko M, et al. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92:2744-50. doi: 10.1210/jc.2007-0553.17488799.
18. Brown R, Imran S, Ur E, et al. KiSS-1 mRNA in adipose tissue is regulated by sex hormones and food intake. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2008;281:64-72. doi: 10.1016/j.mce.2007.10.011.
19. Hill J, Elmquist J, Elias C, et al. Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(5):E827-35. doi: 10.1152/ajpendo.00670.2007.
20. Navarro V, Tena-Sempere M. The KiSS-1/GPR54 system: putative target for endocrine disruption of reproduction at hypothalamic-pituitary unit? *International Journal of Andrology*. 2008;31:224-32. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00833.x.
21. Mead E, Maguire J, Kuc R, et al. Kisspeptins are novel potent vasoconstrictors in humans, with a discrete localization of their receptor, G protein-coupled receptor 54, to atherosclerosis-prone vessels. *Endocrinology*. 2007;148(1):140-7. doi: 10.1210/en.2006-0818.
22. Muir A, Chamberlain L, Elshourbagy N, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(31):28969-75. doi: 10.1074/jbc.m102743200.

23. Richard N, Galmiche G, Corvaisier S, et al. KiSS-1 and GPR54 genes are co-expressed in rat gonadotrophs and differentially regulated *in vivo* by oestradiol and gonadotrophin-releasing hormone. *Journal of Neuroendocrinology*. 2008;20(3):381-93. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01653.x.
24. Hesling C, D'Incan M, Mansard S, et al. *In vivo* and *in situ* modulation of the expression of genes involved in metastasis and angiogenesis in a patient treated with topical imiquimod for melanoma skin metastases. *The British Journal of Dermatology*. 2004;150(4):761-7. doi: 10.1111/j.0007-0963.2004.05898.x.
25. Yan C, Wang H, Boyd D. KiSS-1 represses 92-kDa type IV collagenase expression by down-regulating NF- κ B binding to the promoter as a consequence of I κ B α -induced block of p65/p50 nuclear translocation. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;276(2):1164-72. doi: 10.1074/jbc.m008681200.
26. Janneau J, Maldonado-Estrada J, Tachdjian G, et al. Transcriptional expression of genes involved in cell invasion and migration by normal and tumoral trophoblast cells. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87:5336-9. doi: 10.1210/jc.2002-021093.
27. Gootsch M, Clifton D, Steiner R. From *KISS1* to Kisspeptins: an historical perspective and suggested nomenclature. *Peptides*. 2009;30(1):4-9. doi: 10.1016/j.peptides.2008.06.016.
28. Grumbach M, Styne D. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Eleventh Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. P. 969-1166.
29. Chan Y, Broder-Fingert S, Seminara S. Reproductive functions of kisspeptin and Gpr54 across the life cycle of mice and men. *Peptides*. 2009;30(1):42-8. doi: 10.1016/j.peptides.2008.06.015.
30. Pielecka-Fortuna J, Chu Z, Moenter S. Kisspeptin acts directly and indirectly to increase Gonadotropin-Releasing hormone neuron activity and its effects are modulated by estradiol. *Endocrinology*. 2008;149(4):1979-86. doi: 10.1210/en.2007-1365.
31. Levine J, Ramirez V. *In vivo* release of luteinizing hormone-releasing hormone estimated with push-pull cannulae from the mediobasal hypothalamus of ovariectomized, steroid-primed rats. *Endocrinology*. 1980;107:1782-90. doi: 10.1210/endo-107-6-1782.
32. Caraty A, Locatelli A, Martin G. Biphasic response in the secretion of gonadotrophin-releasing hormone in ovariectomized ewes injected with oestradiol. *The Journal of Endocrinology*. 1989;123:375-82.
33. Karsch F, Cummins J, Thomas G. Steroid feedback inhibition of pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone in the ewe. *Biology of Reproduction*. 1987;36:1207-18.
34. Moenter S, Caraty A, Karsch F. The estradiol-induced surge of gonadotropin-releasing hormone in the ewe. *Endocrinology*. 1990;127:1375-84. doi: 10.1210/endo-127-3-1375.
35. Moenter S, Caraty A, Locatelli A. Pattern of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion leading up to ovulation in the ewe: existence of a preovulatory GnRH surge. *Endocrinology*. 1991;129:1175-82. doi: 10.1210/endo-129-3-1175.
36. Moenter S, Brand R, Karsch F. Dynamics of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion during the GnRH surge: insights into the mechanism of GnRH surge induction. *Endocrinology*. 1992;130:2978-84. doi: 10.1210/endo.130.5.1572305.
37. Evans N, Dahl G, Padmanabhan V, et al. Estradiol requirements for induction and maintenance of the gonadotropin-releasing hormone surge: implications for neuroendocrine processing of the estradiol signal. *Endocrinology*. 1997;138:5408-14. doi: 10.1210/endo.138.12.5558.
38. Wintermantel T, Campbell R, Porteous R, et al. Definition of estrogen receptor pathway critical for estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone neurons and fertility. *Neuron*. 2006;52:271-80. doi: 10.1016/j.neuron.2006.07.023.
39. Roy D, Angelini N, Belsham D. Estrogen directly represses gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression in estrogen receptor- α (ER α)- and ER β -expressing GT1-7 GnRH neurons. *Endocrinology*. 1999;140:5045-53. doi: 10.1210/endo.140.11.7117.
40. Radovick S, Ticknor C, Nakayama Y, et al. Evidence for direct estrogen regulation of the human gonadotropin-releasing hormone gene. *The Journal of Clinical Investigation*. 1991;88:1649-55. doi: 10.1172/JCI115479.
41. Hrabovszky E, Shughrue P, Merchenthaler I, et al. Detection of estrogen receptor- β messenger ribonucleic acid and 125I-estrogen binding sites in luteinizing hormone-releasing hormone neurons of the rat brain. *Endocrinology*. 2000;141:3506-9. doi: 10.1210/endo.141.9.7788.
42. Skynner M, Sim J, Herbison A. Detection of estrogen receptor α - and β -messenger ribonucleic acids in adult gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*. 1999; 140:5195-5201. doi: 10.1210/endo.140.11.7146.
43. Skinner D, Dufourny L. Oestrogen receptor β -immunoreactive neurones in the ovine hypothalamus: distribution and colocalisation with gonadotropin-releasing hormone. *Journal of Neuroendocrinology*. 2005;17:29-9. doi: 10.1111/j.1365-2826.2005.01271.x.
44. Christian C, Moenter S. Estradiol induces diurnal shifts in GABA transmission to gonadotropin-releasing hormone neurons to provide a neural signal for ovulation. *Journal of Neuroscience*. 2007;27:1913-21. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4738-06.2007.

45. Petersen S, Ottem E, Carpenter C. Direct and indirect regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by estradiol. *Biology of Reproduction*. 2003;69:1771-8. doi: 10.1095/biolreprod.103.019745.
46. Eyigor O, Lin W, Jennes L. Identification of neurons in the female rat hypothalamus that express oestrogen receptor- α and vesicular glutamate transporter-2. *Journal of Neuroendocrinology*. 2004;16:26-31.
47. Flugge G, Oertel W, Wuttke W. Evidence for estrogen-receptive GABAergic neurons in the preoptic/anterior hypothalamic area of the rat brain. *Neuroendocrinology*. 1986;43:1-5.
48. Smith J, Cunningham M, Rissman E, et al. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*. 2005;146(9):3686-92. doi: 10.1210/en.2005-0488.
49. Hori A, Honda S, Asada M, et al. Metastin suppresses the motility and growth of CHO cells transfected with its receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;286:958-63. doi: 10.1006/bbrc.2001.5470.
50. Calley J, Dhillo W. Effects of the hormone kisspeptin on reproductive hormone release in humans. *Advances in Biology*. 2014;2014:1-10. doi: 10.1155/2014/512650.
51. Lapatto R, Pallais J, Zhang D, et al. Kiss1-/- mice exhibit more variable hypogonadism than Gpr54-/- mice. *Endocrinology*. 2007;148:4927-36. doi: 10.1210/en.2007-0078.
52. Hoffman A, Crowley W. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone. *The New England Journal of Medicine*. 1982;307:1237-41. doi: 10.1056/NEJM198211113072003.
53. Brailoiu G, Dun S, Ohsawa M, et al. KiSS-1 expression and metastin-like immunoreactivity in the rat brain. *The Journal of Comparative Neurology*. 2004;481(3):314-29. doi: 10.1002/cne.20350.
54. Smith J, Dungan H, Stoll E, et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*. 2005;146(7):2976-84. doi: 10.1210/en.2005-0323.
55. Gottsch M, Cunningham M, Smith J, et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2004;145(9):4073-77. doi: 10.1210/en.2004-0431.
56. Thompson E, Patterson M, Murphy K, et al. Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Journal of Neuroendocrinology*. 2004;16(10):850-8. doi: 10.1111/j.1365-2826.2004.01240.x.
57. Castellano J, Navarro V, Fernández-Fernández R, et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology*. 2005;146(9):3917-25. doi: 10.1210/en.2005-0337.
58. Tovar S, Vázquez M, Navarro V, et al. Effects of single or repeated intravenous administration of kisspeptin upon dynamic LH secretion in conscious male rats. *Endocrinology*. 2006;147(6):2696-704. doi: 10.1210/en.2005-1397.
59. Navarro V, Castellano J, 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;145:4565-74. doi: 10.1210/en.2004-0413.
60. Molitch M. Pituitary gland: can prolactinomas be cured medically? *Natura Reviews Endocrinology*. 2010;6(4):186-8. doi: 10.1038/nrendo.2009.278.
61. Bouchard P, Lagoguey M, Brailly S, Schaison G. Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores luteinizing hormone pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1985;60(2):258-62. doi: 10.1210/jcem-60-2-258.
62. Lecomte P, Lecomte C, Lansac J, et al. Pregnancy after intravenous pulsatile gonadotropin-releasing hormone in a hyperprolactinaemic woman resistant to treatment with dopamine agonists. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 1997;74(2):219-21.
63. Grattan D, Jasoni C, Liu X, et al. Prolactin regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons to suppress luteinizing hormone secretion in mice. *Endocrinology*. 2007;148(9):4344-51. doi: 10.1210/en.2007-0403.
64. d'Anglemont de T, Fagg L, Carlton M, Colledge W. Kisspeptin can stimulate gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release by a direct action at GnRH nerve terminals. *Endocrinology*. 2008;149(8):3926-32. doi: 10.1210/en.2007-1487.
65. Smith J, Li Q, Yap K, et al. Kisspeptin is essential for the full preovulatory LH surge and stimulates GnRH release from the isolated ovine median eminence. *Endocrinology*. 2011;152(3):1001-12. doi: 10.1210/en.2010-1225.
66. Kokay I, Petersen S, Grattan D. Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility. *Endocrinology*. 2011;152(2):526-35. doi: 10.1210/en.2010-0668.
67. Sonigo C, Bouilly J, Carré N, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(10):3791-5. doi: 10.1172/jci63937.
68. Roa J, Castellano J, Navarro V, et al. Kisspeptins and the control of gonadotropin secretion in male and female rodents. *Peptides*. 2009;30(1):57-66. doi: 10.1016/j.peptides.2008.08.009.

69. Topalglu A, Tello J, Kotan L, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2012;67(6):352-3. doi: 10.1097/ogx.0b013e31825bc1be.
70. Silveira L, Latronico A, Seminara S. Kisspeptin and clinical disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013;784:187-99. doi: 10.1007/978-1-4614-6199-9_9.
71. Shahab M, Mastronardi C, Seminara S, et al. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102:2129-34. doi: 10.1073/pnas.0409822102.
72. Palmert M, Boepple P. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86:2364-8. doi: 10.1210/jcem.86.6.7603.
73. Partsch C, Heger S, Sippell W. Management and outcome of central precocious puberty. *Clinical Endocrinology*. 2002;56:129-48.
74. de Brito V, Latronico A, Arnhold I, Mendonca B. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2008;52:18-31.
75. Kakarla N, Bradshaw K. Disorders of pubertal development: precocious puberty. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2003;21:339-51. doi: 10.1055/s-2004-815590.
76. de Brito V, Latronico A, Arnhold I, et al. Treatment of gonadotropin dependent precocious puberty due to hypothalamic hamartoma with gonadotropin releasing hormone agonist depot. *Archives of Disease Childhood*. 1999;80:231-4.
77. de Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89:1794-800. doi: 10.1210/jc.2003-030361.
78. Silveira L, Noel S, Silveira-Neto A, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95:2276-80. doi: 10.1210/jc.2009-2421.
79. Bianco S, Vandepas L, Correa-Medina M, et al. KISS1R intracellular trafficking and degradation: effect of the Arg386Pro disease-associated mutation. *Endocrinology*. 2011;152:1616-26. doi: 10.1210/en.2010-0903.
80. Ko J, Lee H, Hwang J. KISS1 gene analysis in Korean girls with central precocious puberty: a polymorphism, p.P110T, suggested to exert a protective effect. *Endocrine Journal*. 2010;57:701-9.
81. Tommiska J, Sorensen K, Aksglaede L, et al. LIN28B, LIN28A, KISS1, and KISS1R in idiopathic central precocious puberty. *BMC Research Notes*. 2011;4:363. doi: 10.1186/1756-0500-4-363.
82. Chan Y, Fenoglio-Simeone K, Paraschos, et al. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartomas correlates with anatomic features but not with expression of GnRH, TGFalpha, or KISS1. *Hormone Research in Pediatrics*. 2010;73:312-9. doi: 10.1159/000308162.
83. Sykiotis G, Plummer L, Hughes V, et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107:15140-4. doi: 10.1073/pnas.1009622107.
84. Bhagavath B, Xu N, Ozata M, et al. KAL1 mutations are not a common cause of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in humans. *Molecular Human Reproduction*. 2007;13:165-70. doi: 10.1093/molehr/gal108.
85. Albuissou J, Pecheux C, Carel J, et al. Kallmann syndrome: 14 novel mutations in KAL1 and FGFR1 (KAL2). *Human Mutation*. 2005;25:98-9. doi: 10.1002/humu.9298.
86. Roseweir A, Katz A, Millar R. Kisspeptin-10 inhibits cell migration *in vitro* via a receptor-GSK3 beta-FAK feedback loop in HTR8SVneo cells. *Placenta*. 2012;33:408-15. doi: 10.1016/j.placenta.2012.02.001.
87. Lee J, Welch D. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDAMB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KISS-1. *Cancer Research*. 1997;57:2384-7.
88. Miele M, Robertson G, Lee J, et al. Metastasis suppressed, but tumorigenicity and local invasiveness unaffected, in the human melanoma cell line MelJuSo after introduction of human chromosomes 1 or 6. *Molecular Carcinogenesis*. 1996;15:284-99. doi: 10.1002/(SICI)1098-2744(199604)15:4<284::AID-MC6>3.0.CO;2-G.
89. Tenenbaum-Rakover Y, Commenges-Ducos M, Iovane A, et al. Neuroendocrine phenotype analysis in five patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism due to a L102P inactivating mutation of GPR54. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92:1137-44. doi: 10.1210/jc.2006-2147.
90. Goodman R, Lehman M, Smith J, et al. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B. *Endocrinology*. 2007;148:5752-60. doi: 10.1210/en.2007-0961.
91. Rance N. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. *Peptides*. 2009;30(1):111-22. doi: 10.1016/j.peptides.2008.05.016.
92. Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, et al. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *The European Journal of Neuroscience*. 2010;31:1984-98. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x.

93. Topaloglu A, 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. *Nature Genetics*. 2009;41:354-8. doi: 10.1038/ng.306.
94. Gianetti E, Tusset C, Noel S, et al. TAC3/TACR3 Mutations Reveal Preferential Activation of Gonadotropin-Releasing Hormone Release by Neurokinin B in Neonatal Life Followed by Reversal in Adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(6):2857-67. doi: 10.1210/jc.2009-2320.
95. Yang J, Caligioni C, Chan Y, Seminara S. Uncovering novel reproductive defects in neurokinin B receptor null mice: closing the gap between mice and men. *Endocrinology*. 2012;153:1498-508. doi: 10.1210/en.2011-1949.
96. Young J, George J, Tello J, et al. Kisspeptin restores pulsatile LH secretion in patients with Neurokinin B signaling deficiencies: physiological, pathophysiological and therapeutic implications. *Neuroendocrinology*. 2013;97(2):193-202. doi: 10.1159/000336376.
97. Couse J, Yates M, Walker V, Korach K. Characterization of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in estrogen receptor (ER) null mice reveals hypergonadism and endocrine sex reversal in females lacking ER α but not ER β . *Molecular Endocrinology*. 2003;17:1039-53. doi: 10.1210/me.2002-0398.
98. Dorling A, Todman M, Korach K, Herbison A. Critical role for estrogen receptor alpha in negative feedback regulation of gonadotropin-releasing hormone mRNA expression in the female mouse. *Neuroendocrinology*. 2003;78:204-9. doi: 73703.
99. Dellovade T, Merchenthaler I. Estrogen regulation of neurokinin B gene expression in the mouse arcuate nucleus is mediated by estrogen receptor α . *Endocrinology*. 2004;145:736-42. doi: 10.1210/en.2003-0894.
100. Dungan H, Gottsch M, Zeng H, et al. The role of kisspeptin-GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone. *The Journal of Neuroscience*. 2007;27:12088-95. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2748-07.2007.
101. Akıncı A, Çetin D, İlhan N. Plasma Kisspeptin levels in girls with premature thelarche. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2012;4(2):61-5. doi: 10.4274/jcrpe.615.
102. Diamantopoulos S, Bao Y. Gynecomastia and premature thelarche. A guide for general practitioners. *Pediatrics in Review*. 2007;28:57-68.
103. Muir A. Precocious puberty. *Pediatrics in Review*. 2006;27:373-81.
104. Pasquino A, Pucarelli I, Passeri F, et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *The Journal of Pediatrics*. 1995;126:11-4.
105. Sizonenko P. Preadolescent and adolescent endocrinology: physiology and physiopathology. Hormonal changes during abnormal pubertal development. *American Journal Disease of Children*. 1978;132:797-805.
106. Ilicki A, Prager L, Kauli R, et al. Premature thelarche: natural history and sex hormone secretion in 68 girls. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1984;73:756-62.
107. Dumic M, Tajic M, Mardesic D, Kalafatic Z. Premature thelarche: a possible adrenal disorder. *Archives Disease in Childhood*. 1982;57:200-3.
108. Saenz de Rodriguez C, Bongiovanni A, Conde de Borrego L. An epidemic of precocious development in Puerto Rican children. *The Journal of Pediatrics*. 1985;107:393-6.
109. Stratakis C, Vottero A, Brodie A, et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83:1348-57. doi: 10.1210/jcem.83.4.4697.
110. Belgorosky A, Chaler E, Rivarola M. High serum sex hormone-binding globulin (SHBG) in premature thelarche. *Clinical Endocrinology*. 1992;37:203-6.
111. Crofton P, Evans N, Wardhaugh B, et al. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clinical Endocrinology*. 2005;62:205-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02198.x.
112. Kleinberg D, Barcellos-Hoff M. The pivotal role of insulin-like growth factor-1 in normal mammary development. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2011;40:461-71. doi: 10.1016/j.ecl.2011.06.001.
113. Garcia-Galino D, Pinilla L, Tena-Sempere M. Sex steroids and the control of the Kiss1 system: Developmental roles and major regulatory actions. *Journal of Neuroendocrinology*. 2011;24:22-33. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02230.x.
114. Dhillon W, Chaudhri O, Patterson M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human males. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90:6609-15. doi: 10.1210/jc.2005-1468.
115. Seminara S. Metastin and its G protein-coupled receptor, GPR54: critical pathway modulating GnRH secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2005;26:131-8. doi: 10.1016/j.yfrne.2005.10.001.
116. Kaiser U, Kuohung W. Kiss-1 and GPR54 as new players in gonadotropin regulation and puberty. *Endocrine*. 2005;26:277-84. doi: 10.1385/ENDO:26:3:277.
117. de Vries L, Shtaf B, Phillip M, Gat-Yablonski G. Kisspeptin serum levels in girls with central precocious puberty. *Clinical Endocrinology*. 2009;71:524-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03575.x.
118. Rhie Y, Lee K, Eun S, et al. Serum kisspeptin levels in Korean girls with central precocious puberty.

- Journal of Korean Medical Science*. 2011;26:927-31. doi: 10.3346/jkms.2011.26.7.927.
119. Lee P, Houk C. Puberty and its disorders. F. Lifshitz, ed. *Pediatric Endocrinology*. New York, USA: Informa Healthcare Inc; 2000. P. 274-90.
 120. Ojeda S, Lomniczi A, Mastronardi C, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach. *Endocrinology*. 2006;147:1166-74. doi: 10.1210/en.2005-1136.
 121. Chen X, Mo Y, Li L, et al. Increased plasma metastatin levels in adolescent women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149(1):72-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.11.018.
 122. Jeon Y, Lee K, Jung J, et al. Kisspeptin, leptin, and retinol-binding protein 4 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2013;75(4):268-4. doi: 10.1159/000350217.
 123. Yilmaz S, Kerimoglu O, Pekin A, et al. Metastatin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;180:56-60. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.06.004.
 124. Makri A, Msaouel P, Petraki C, et al. KISS1/KISS1R expression in eutopic and ectopic endometrium of women suffering from endometriosis. *In Vivo*. 2012;26(1):119-1
 125. Sudalina M, Durnova A, Polyakova V, et al. Association of kisspeptins with tumorigenesis in the female reproductive system. *Journal of Molecular Biology*. 2014;(5):19-22.
 126. Timologou A, Zafrakas M, Grimbizis G, et al. Immunohistochemical expression pattern of metastatin suppressors KAI1 and KISS1 in endometriosis and normal endometrium. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;199:110-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.004.
 127. Young S. A “kiss” before conception: triggering ovulation with kisspeptin-54 may improve IVF. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(8):3277-8. doi: 10.1172/jci77196.
 128. Mansour R, Ishihara O, Adamson G, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2006. *Hum Reprod*. 2014;29(7):1536-51. doi: 10.1093/humrep/deu084.
 129. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90(5 suppl):S188-S193. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.034.
 130. Assisted Reproductive Technology (ART). ART 2011 National Summary Report. Updated: December 1, 2013. Accessed: June 25, 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/art/ART2011>.
 131. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst*. 2011;(10):CD009154. doi: 10.1002/14651858.
 132. Youssef M, Van der V, Al-Inany H, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst*. 2011;(1):CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub3.
 133. Jayasena C, Abbara A, Comninou A, et al. Kisspeptin-54 triggers egg maturation in women undergoing in vitro fertilization. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(8):3667-77. doi: 10.1172/jci75730.

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Нигяр Фуадовна Ганбарли — аспирант 3-го года обучения отделения оперативной гинекологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** n-ganbarli@mail.ru.

Эдуард Карпович Айламазян — профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Maria I. Yarmolinskaya — professor of Russian Academy of Sciences, leading research assistant of department of endocrinology of reproduction, Doctor of medical sciences, head of center “Diagnostics and treatment of endometriosis”. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”; prof. Department of obstetrics and gynecology. North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Nigar F. Ganbarli — 3rd year post-graduate student of Surgical Gynecology Department. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** n-ganbarli@mail.ru.

Eduard K. Ailamazian — Professor, Academician of RAS, Director. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.