

Кисспептин и репродуктивная система

Г. Е. Чернуха, Г. И. Табеева, Д. В. Гусев, Р. Г. Шмаков

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

Кисспептин имеет большое значение для нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Кисспептинергические нейроны в настоящее время признаны центральными регуляторами, ответственными за передачу гомеостатической информации ГнРГ-нейронам.

В данном обзоре обсуждаются характеристики кисспептина и его рецептора, роль котрансмиттеров (нейрокинина В и динорфина) в регуляции секреции кисспептина. Описывается взаимосвязь между энергетическим гомеостазом, стрессом и кисспептинергической системой с точки зрения регуляции репродуктивной функции. Обосновывается клиническая значимость кисспептина, его агонистов и антагонистов в новых терапевтических стратегиях лечения различных гормонозависимых заболеваний репродуктивной системы. Способность кисспептина потенцировать секрецию ГнРГ позволила задать новый вектор исследования в области гинекологической эндокринологии и репродуктивной биологии.

Ключевые слова: кисспептин, репродукция, лептин, стресс, энергетический гомеостаз.

Kisspeptin and Reproductive System

G. Ye. Chernukha, G. I. Tabeeva, D. V. Gusev, R. G. Shmakov

V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Kisspeptin plays an important role in the neuroendocrine regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion. Kisspeptinergic neurons have been recognized as central regulators responsible for transmitting homeostatic information to GnRH-neurons.

This review describes the characteristics of kisspeptin and its receptors and the role of cotransmitters (neurokinin B and dynorphin) in the regulation of kisspeptin secretion. The authors also look at the relationships between energy homeostasis, stress, and the kisspeptinergic system in terms of regulation of the reproductive function. They provide evidence of the clinical significance of kisspeptin and its agonists and antagonists as components of new therapeutic approaches to treating various hormone-dependent reproductive disorders. The ability of kisspeptin to potentiate secretion of GnRH has opened up a new direction of research in gynecological endocrinology and reproductive biology.

Keywords: kisspeptin, reproduction, leptin, stress, energy homeostasis.

Функционирование женской репродуктивной системы зависит от правильного развития и регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО), ее основным интегрирующим элементом является ГнРГ. С момента установления роли пульсационной секреции ГнРГ при половом созревании и циклической функции яичников были предприняты многочисленные попытки изучения регуляторных факторов, контролирующих секрецию гонадотропинов [1].

Важным открытием (2003) стали идентификация и установление функции кисспептина в половой дифференциации головного мозга, секреции гонадотропинов и индукции овуляции [2]. Обнаружены случаи делеции и инактивации гена кисспептина у пациентов с семейной или спорадической формой идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма [3].

Считается, что скоординированная работа репродуктивной системы — это энергозатратный процесс. Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали ингибирующее влияние отрицательного энергетического баланса на функцию гипоталамуса и гипофиза [4]. Нейроны, экспрессирующие кисспептин (KISS1-нейроны), можно считать медиаторами между энергетическим балансом и репродуктивной системой. **Цель настоящего обзора** — обобщение и систематизация данных литературы о роли кисспептина в регуляции ГГЯО.

ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНАЯ СИСТЕМА КИСПЕПТИНА

Кисспептин, идентифицированный в 1996 г., относится к семейству RF-аминопептидов. Он кодируется геном *KISS1*, расположенным в локусе 1q32. Гидрофобный белок,

кисспептин содержит 145 аминокислотных остатков, в результате расщепления он может распадаться на относительно короткие формы пептидов: кисспептин 54, 14, 13, 10. Основной его активной формой у человека является кисспептин 54.

Первоначально кисспептин был определен как супрессор метастазирования опухолей, поскольку его экспрессия оказалась минимальной или даже отсутствовала при метастазирующих злокачественных заболеваниях, а при неметастазирующих она остается неизменной [5]. Предполагают, что это свойство кисспептина связано с индукцией апоптоза в опухолевых клетках. Биологическую активность кисспептина определяет C-концевой участок, отвечающий за связывание с рецептором [6].

В 2001 г., спустя 5 лет после открытия белка, была выявлена значимая связь между лигандом (кисспептином) и рецептором GPR54 (G-протеин-связанный рецептор), именуемым в настоящее время KISS1R [7]. KISS1R состоит из 398 аминокислот и относится к семейству родопсиновых рецепторов, сопряженных с G-протеинами 7 трансмембранными доменами. Установлено, что взаимодействие кисспептина с рецептором сопровождается активацией G-протеинов и увеличением уровня внутриклеточного Ca^{2+} с последующей внутриядерной активацией синтеза ГнРГ и ингибированием пролиферации клеток [8, 9] (рис.).

РОЛЬ КИСПЕПТИНА В РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ГОНАДОТРОПИНОВ

Способность кисспептина потенцировать секрецию ГнРГ была впервые описана в 2003 г. Исследования подтвердили, что

Гусев Дмитрий Вадимович — аспирант ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: doctor.dgusev@gmail.com

Табеева Гюзаль Искандеровна — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: doctor.gtab@gmail.com

Чернуха Галина Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: c-galina1@yandex.ru

Шмаков Роман Георгиевич — д. м. н., доцент, главный врач ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: r_shmakov@oparina4.ru



киспептин усиливает секрецию ЛГ и ФСГ как у женщин, так и у мужчин. Стимулирующее воздействие киспептина на ГГЯО было выявлено при различных физиологических состояниях, в различные фазы менструального цикла, а также при беременности и лактации [12].

Установлено, что киспептин синтезируется во многих органах: в гипоталамусе, плаценте, гонадах, почках, поджелудочной железе, печени, кишечнике, аорте, коронарных артериях и пупочной вене [13]. Экспрессия киспептина и его рецептора в гипоталамусе происходит в основном в нейронах аркуатного ядра и антеровентрального перивентрикулярного ядра преоптической области. Обе популяции KISS1-нейронов по-разному участвуют в передаче эффекта половых гормонов ГнРГ-нейронам. Представляется, что между нейронами преоптического ядра и эстрогенами возникает положительная обратная связь, ответственная за формирование пика ЛГ, в то время как в аркуатном ядре существуют и положительная, и отрицательная обратные связи.

Известно, что повышение уровней эстрогенов в конце фолликулярной фазы менструального цикла способно иницииро-

вать преовуляторный пик гонадотропинов. Положительная обратная связь осуществляется преимущественно через эстрогеновые рецепторы α , их экспрессия отсутствует в ГнРГ-нейронах в отличие от KISS1-нейронов. Поэтому эстрогены способны связываться с эстрогеновыми рецепторами α KISS1-нейронов, усиливать секрецию киспептина и ГнРГ. Есть данные, что экзогенное введение киспептина сильнее повышает концентрацию ЛГ, чем ФСГ. Возможно, это связано с большей устойчивостью ФСГ к влиянию пульсовой секреции ГнРГ и с подавляющим воздействием ингибина А и В на секрецию ФСГ [14].

КОТРАНСМИТЕРЫ КИСПЕПТИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Считается, что KISS1-нейроны в зоне аркуатного ядра способны экспрессировать нейротрансмиттеры — нейрокинин В и динорфин (KND-нейроны). Полагают, что с помощью ауто-синапсов они участвуют в регуляции секреции киспептина. Динорфин является эндогенным опиоидным пептидом, он связывается с к-опиоидным рецептором и участвует в отрицательной обратной связи между прогестероном и ГнРГ. Подобные взаимодействия способствуют ингибированию секреции киспептина и ГнРГ.

Повышение уровня динорфина, возникающее в ответ на стресс и физические нагрузки, может подавлять секрецию ГнРГ и ЛГ, вызывая ановуляцию и даже гипогонадотропную аменорею. Применение налоксона (блокатора опиоидных рецепторов) способно нормализовать выработку ГнРГ, восстановить ритм менструаций и овуляции [15].

Нейрокинин В, связываясь с рецептором NK3R, напротив, стимулирует секрецию киспептина в гипоталамусе. Данные литературы свидетельствуют, что введение нейрокинаина В или селективного агониста NK3R (сенктида) может стимулировать овуляторный пик ЛГ. Что касается экспрессии гена *TAC3*, отвечающего за синтез нейрокинаина В, она зависит от уровней половых стероидов, предположительно, по механизму отрицательной обратной связи [16]. Показано, что овариэктомия стимулирует экспрессию гена *TAC3* в нейронах аркуатного ядра. Терапия эстрогенами, напротив, подавляет экспрессию гена и секрецию ЛГ [17].

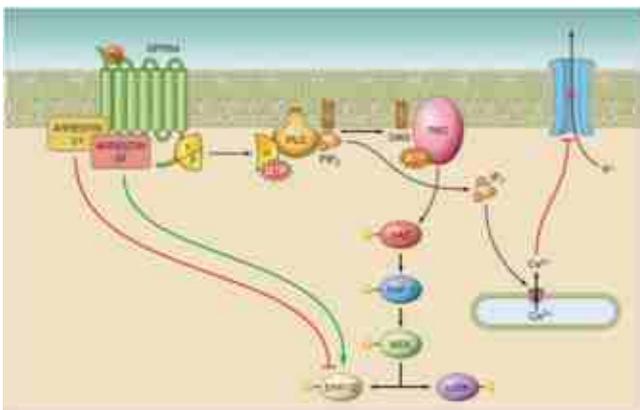
Следует отметить, что подобные результаты не были получены у KISS1R-нокаутных мышей. Это может указывать, что нейрокинин В является важным регулятором киспептинергической сигнальной системы. Мутации, инактивирующие ген нейрокинаина В и его рецептора NK3R, сопряжены с крайне низкими уровнями ЛГ (при нормальных уровнях ФСГ), с возникновением гипоталамического гипогонадизма и бесплодия. Инактивирующие мутации гена *KISS1R*, ответственные за экспрессию рецептора к киспептину, ассоциируются с низкими концентрациями ЛГ, и ФСГ [18]. KND-нейроны связаны с передачей сигнала эстрадиола в аркуатном ядре головного мозга, регулирующего тепловыделение. В эксперименте показано, что абляция KND-нейронов снижает вазодилатацию сосудов кожи и частично блокирует действие эстрадиола на терморегуляцию [19]. Предполагают, что KND-нейроны аркуатного ядра контролируют теплоотдачу и участвуют в патогенезе приливов жара у женщин в постменопаузе.

СЕКРЕЦИЯ КИСПЕПТИНА В ОРГАНАХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Несмотря на то что основная функция киспептина заключается в центральной регуляции ГГЯО, появились данные, подтверждающие его непосредственное участие в регуляции функции яичников, маточных труб, трофобласта и плаценты [20].

Рис. Взаимодействие киспептина с рецептором GPR54 приводит к активации G-протеинов и увеличению уровня внутриклеточного Ca^{2+} . Это способствует активации фосфолипазы С (PLC), гидролизу фосфотидилинозитолбисфосфата (PIP_2) в инозитол 1,4,5-трифосфат (IP_3), стимуляции синтеза диацилглицерина (DAG). Вторичные мессенджеры (IP_3 и DAG) индуцируют открытие лиганд-зависимого Ca^{2+} -канала, мобилизацию Ca^{2+} из внутриклеточного депо, активность протеинкиназы С (PKC), фосфорилирование митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) ERK1/2 и p38K, ответственных за усиление внутриядерного синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и ингибирование пролиферации клеток. Связывание киспептина с GPR54 приводит также к активации G-протеин-независимых сигнальных путей и синтезу ГнРГ посредством внутриклеточных мессенджеров — аррестина $\beta 1$ и $\beta 2$. По данным [10, 11].

Примечание: ATP (adenosintriphosphate) — аденозинтрифосфат; GTP (gamma-glutamyl transferase) — гамма-глутамилтрансфертаза; MEK — киназа, активирующая МАРК; Raf — серин-треониновые киназы; Ras — семейство генов и белков, которые кодируют G-протеины.



Экспрессия элементов kissпептинэргической системы обнаружена в ткани яичников (тека-клетках растущих фолликулов, желтом теле) [21]. Недавние исследования продемонстрировали локальное действие kissпептина на яичники мышей, не зависящее от уровней гонадотропинов [22]. Показано также, что экспрессия kissпептина в яичниках повышается во время пубертатного периода.

F. Gaytan и соавт. указывают на возможность предотвращения предовуляторного пика гонадотропинов путем уменьшения уровня kissпептина [22]. Та же группа исследователей выявила, что у мышей с гаплонедостаточностью гена *KISS1R* может развиваться преждевременная недостаточность яичников при отсутствии изменения содержания гонадотропинов. Для восстановления овуляторных менструальных циклов потребовалось дополнительное введение ГнРГ в сочетании с гонадотропинами в течение недели, что свидетельствует о локальной роли kissпептина в прямом контроле фолликулогенеза и овуляции.

При изучении рецепторов к kissпептину в других органах обнаружено, что их максимальная локализация наблюдается в ткани плаценты. Полагают, что kissпептин участвует в регуляции инвазии синцитиотрофобласта и плацентации. В плаценте женщин с преэклампсией наблюдается высокая экспрессия генов *KISS1* и *KISS1R*, что способствует супрессии мРНК матриксной металлопротеиназы 9 и подавлению миграции клеток трофобласта [23]. Получены также данные о циклической экспрессии kissпептина в фаллопиевых трубах. Предполагается его роль в профилактике эктопической беременности [23].

РОЛЬ KISSПЕПТИНА В ПОЛОВОМ СОЗРЕВАНИИ

Среди причин идиопатического гипогонадизма приблизительно 2% составляют инактивирующие мутации гена kissпептина и его рецептора [24]. В экспериментальных исследованиях показано, что *KISS1R*-нокаутные мыши не достигают половой зрелости из-за отсутствия секреции ЛГ и активности гена *C-fos* (маркера клеточной пролиферации, дифференцировки и нейрональной активности). В то же время активирующие мутации гена *KISS1* и его рецептора связаны со стимуляцией сигнального пути kissпептина и преждевременным половым созреванием [25]. Ключевым в его индукции считается увеличение активности ГнРГ-нейронов и секреции гонадотропинов. Исследования на животных показали рост экспрессии *KISS1R* в преоптическом и аркуатном ядрах гипоталамуса к моменту полового созревания. Согласно имеющимся данным, экзогенное введение kissпептина лабораторным животным стимулирует секрецию ГнРГ и приводит к преждевременному половому созреванию [26].

KISSПЕПТИН И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ

Репродуктивная система очень энергозатратна, но не является определяющей для сохранения жизни, поэтому ингибирование ГГЯО стало эволюционным механизмом существования в условиях энергетического дефицита. Данные литературы демонстрируют значимость *KISS1*-нейронов не только в регуляции репродуктивной системы, но и в энергетическом гомеостазе [27–29]. В большинстве случаев отрицательный энергетический баланс способствует подавлению kissпептинэргической системы. Показано, что 72-часовое голодание приводит к снижению экспрессии мРНК kissпептина в гипоталамусе, уменьшению концентрации ЛГ и количества *KISS1*-нейронов в аркуатном ядре гипоталамуса и к развитию гипогонадотропного гипогонадизма.

Основные метаболические регуляторы kissпептина — лептин, инсулин и грелин. Лептин продуцируется преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, в меньшей степени — плацентой, эпителием молочных желез, скелетной мускулатурой и слизистой желудка [30]. Лептин, являясь медиатором энергетического баланса, способен стимулировать ГнРГ-нейроны. Однако они лишены рецепторов к лептину, в то время как примерно 40% *KISS1*-нейронов аркуатного ядра экспрессируют лептиновые рецепторы [31]. Дефицит лептина, вызванный мутациями, инактивирующими его ген, длительным ограничением каллоража потребляемой пищи, декомпенсированным сахарным диабетом, ассоциирован с низкой экспрессией гена *KISS1* и снижением секреции kissпептина. Было показано, что линии мышей с нокаутированным геном лептина (*ob/ob*) и люди с врожденной лептиновой недостаточностью страдают гипогонадотропным гипогонадизмом и бесплодием. При функциональной гипоталамической аменорее также отмечены низкие уровни лептина [32]. У лептин-дефицитных (*ob/ob*) мышей наблюдается снижение экспрессии мРНК *KISS1* в аркуатном ядре гипоталамуса. Введение лептина в условиях пищевого дефицита приводит к увеличению экспрессии мРНК *KISS1* у мышей и активации *KISS1*-нейронов в аркуатных ядрах и ГнРГ-нейронах.

Медиаторами действия лептина являются орексигенные факторы, нейропептиды Y (*NPY* 1–4). Лептин способен подавлять секрецию *NPY* в аркуатном ядре гипоталамуса, что приводит к повышению аппетита при уменьшении активности *KISS1*-нейронов. Введение экзогенного лептина снижает экспрессию мРНК *NPY* и восстанавливает фертильность у лептин-дефицитных мышей [33]. Есть данные и о том, что kissпептин 10 может подавлять *NPY*-нейрональную активность через непрямые GABA-эргические синаптические механизмы или через взаимодействие с рецепторами *NPY*, способствуя восстановлению фертильности [34].

Как уже указывалось, посредством влияния на центр питания гипоталамуса *NPY* стимулирует пищевое поведение [35]. Чувство голода сигнализирует об отрицательном энергетическом балансе в организме, в ответ увеличивается концентрация *NPY*. Хроническое повышение уровня *NPY* в аркуатном ядре гипоталамуса приводит к подавлению активности kissпептинэргической системы и, как следствие, к снижению экспрессии kissпептина и ГнРГ. На фоне восстановления положительного энергетического баланса и оптимального уровня «гормонов насыщения» (лептина и инсулина) замечены уменьшение активности *NPY*-нейронов и восстановление экспрессии kissпептина и ГнРГ. В. Meczekalski и соавт. обнаружили низкие уровни *NPY* в сыворотке крови у пациентов с гипоталамической аменореей, связанной со снижением массы тела, по сравнению с женщинами, имеющими регулярный менструальный цикл [36].

Помимо лептина и *NPY*, к метаболическим регуляторам относится инсулин, однако сведения о степени его влияния на функцию kissпептиновой системы весьма противоречивы и малочисленны. Есть данные, что инсулин может осуществлять контроль метаболизма углеводов на уровне гипоталамуса [37]. В некоторых исследованиях показано, что инсулин, взаимодействуя с инсулиновым рецептором в ГнРГ-нейронах, способствует секреции ГнРГ. Приводятся также данные о том, что мыши с нокаутированным геном инсулинового рецептора страдают гипогонадотропным гипогонадизмом и метаболическими нарушениями, хотя в некоторых публикациях указано, что селективная абляция инсулинового рецептора в ГнРГ-нейронах не способствует снижению фертильности,

тогда как потеря инсулинового рецептора в KISS1-нейронах и ИПФР1-рецептора в ГнРГ-нейронах приводит к задержке полового созревания [38, 39].

В регуляции пищевого поведения важную роль играет грелин — пептидный гормон, состоящий из 28 аминокислот, который синтезируется преимущественно в париетальных клетках желудка, заметно меньше — в легких, кишечнике, поджелудочной железе, яичках, плаценте, почках и ЦНС. Грелин-продуцирующие нейроны обнаружены также в аркуатном ядре гипоталамуса и гипофиза [40].

Эффекты грелина в регуляции пищевого поведения и репродуктивной системы антагонистичны таковым лептина. В отличие от лептина и инсулина, повышение уровня грелина является индикатором дефицита энергии. Ингибирующее воздействие грелина на репродуктивную функцию может опосредоваться через действие кисспептина. Это показано в исследованиях, в которых введение грелина снижало экспрессию гена *KISS1* и пульсационную активность ЛГ [41–44].

Согласно данным литературы, у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей, связанной с чрезмерными физическими нагрузками или резким снижением массы тела, отмечается повышение уровня грелина по сравнению с женщинами, имеющими регулярный ритм менструаций [45, 46]. Кроме этого, есть предположение, что высокая концентрация грелина, связанная с подавлением ГГЯО, приводит к сохранению аменореи у женщин даже после восстановления массы тела [47].

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА КИСПЕПТИНЭРГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ

Подавление функционирования кисспептинэргической системы наблюдается не только при энергетическом дефиците, но и при хроническом стрессе и воспалении.

Ответная реакция организма на стресс проявляется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в частности усилением секреции кортиколиберина и глюкокортикоидов. Открытие кисспептина позволило по-новому взглянуть на механизмы подавления репродуктивной системы вследствие стресса. В исследованиях на животных установлено, что иммобилизация мышей мужского пола в течение 10 дней, имитирующая острую стрессовую реакцию, приводила к значимому повышению содержания кортикостерона и шестикратному уменьшению уровня кисспептина [48, 49].

Важно отметить, что основным глюкокортикоидом, вырабатываемым в ответ на стресс у птиц и у грызунов, является кортикостерон, в то время как у других млекопитающих — кортизол. Результаты исследований на самках мышей показали снижение секреции ГнРГ и кисспептина преимущественно из-за нарушения механизма обратной связи между эстрогенами и нейронами аркуатного ядра. Оно препятствовало возникновению пика ЛГ и овуляции [50].

В клинической практике часто наблюдают, как стресс приводит к подавлению репродуктивной системы в виде ановуляции, а иногда и функциональной гипоталамической аменореи. Исследования последних лет продемонстрировали, что супрессивное действие психосоциального стресса на гипоталамус и гипофиз опосредованы кортизолом, который связывается с глюкокортикоидными рецепторами II типа, локализованными на KND-нейронах аркуатного ядра. Нарушение секреции динорфина и нейрокина В KND-нейронами приводит к угнетению синтеза кисспептина. Эти изменения могут подавлять активность ГнРГ-нейронов и ингибировать пульсационную секрецию гонадотропинов [51].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КИСПЕПТИНА И ЕГО АНАЛОГОВ

Данные о ведущей роли кисспептина в регуляции ГГЯО обосновывают целесообразность применения его аналогов при нарушениях в репродуктивной системе, ассоциированных с его недостаточностью, а также в программах ВРТ. Агонисты кисспептина можно использовать для фармакологической активации ГГЯО при недостаточности его синтеза и интактности ГнРГ-нейрональной системы.

Аналоги кисспептина вполне могут иметь терапевтический потенциал, близкий к агонистам ГнРГ, которые нашли свое применение при лечении различных гормонозависимых заболеваний и при ЭКО. Однако необходимо отметить разницу между агонистами ГнРГ и агонистами кисспептина с точки зрения секреции гонадотропинов в ответ на болюсное и пролонгированное введение. Так, агонисты ГнРГ пролонгированного действия, связываясь с рецепторами, индуцируют десенситизацию гипофиза, антагонисты ГнРГ предотвращают активацию рецептора к ГнРГ и гонадотропинов. Происходит подавление секреции ЛГ и ФСГ с последующим снижением синтеза циркулирующих стероидных гормонов, концентрация которых становится ниже базальной. Понятно, что чрезмерное уменьшение уровней половых стероидов часто вызывает побочные эффекты, такие как приливы, снижение либидо и потеря костной ткани.

Антагонисты кисспептина способны уменьшать частоту и амплитуду ЛГ, не влияя на базальную секрецию [52]. Данная закономерность позволяет предположить, что антагонисты кисспептина могут найти клиническое применение в таких ситуациях, когда необходимо снизить гонадотропную функцию без полного подавления репродуктивной системы. Потенциально антагонисты кисспептина могли бы применяться при эндометриозе и миоме матки для снижения уровней эстрогенов без возникновения побочных эффектов.

Кроме того, способность антагонистов кисспептина подавлять пик ЛГ без уменьшения его базальной секреции можно использовать для контрацепции [53]. При этом развитие фолликулов и продукция эстрогенов могут сохраняться без последующей овуляции. Такой подход считается инновационным, поскольку современная гормональная контрацепция ориентируется на подавление гонадотропной функции гипофиза за счет супрафизиологических доз половых гормонов.

Хотелось бы отметить, что терапевтический эффект кисспептина оценивали у женщин, страдающих функциональной гипоталамической аменореей. Исследования применения кисспептина у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей, связанной с потерей массы тела, начались после выявления его способности кратковременно увеличивать секрецию ЛГ в 2–2,5 раза в ответ на его болюсное введение [54].

Результаты исследования [55], в котором измеряли уровень гонадотропинов и эстрадиола до и после 2-недельного введения кисспептина 54, свидетельствуют об увеличении концентраций гонадотропинов лишь в первый день введения с последующим его резким снижением. Авторы сделали вывод, что при 2-недельном применении препарата развивается тахифилаксия (уменьшение лечебного эффекта). С целью нивелирования тахифилаксии предложено изменение кратности введения кисспептина до 2 раз в неделю. При таком протоколе наблюдалась лишь частичная

тахифилаксия после 2 недель введения препарата, при этом уровень ЛГ достигал 7,9 МЕ/л. Несмотря на увеличение содержания ЛГ, роста фолликулов и утолщения эндометрия не было [56]. Проведенные исследования подтверждают необходимость дальнейшей оптимизации протоколов введения кисспептина у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей.

Способность агонистов кисспептина стимулировать секрецию гонадотропинов без влияния на их базовый уровень нашла свое применение в лечении бесплодия в программах ВРТ [57]. В исследовании 2015 г. был использован стандартный протокол стимуляции овуляции с ФСГ/антагонистами ГнРГ [57]. В качестве триггера овуляции применяли кисспептин 54 в различных дозировках: 3,2, 6,4, 9,6 и 12,8 нмоль/кг. Наиболее высокие показатели были получены при использовании кисспептина в дозе 9,6 нмоль/кг. Частота биохимической беременности, клинической беременности и живорождения — 85%, 77% и 62% соответственно. Ни у одной женщины не развился синдром гиперстимуляции яичников. Авторы сделали вывод, что введение кисспептина способствует более физиологическому выбросу ЛГ по сравнению с экзогенными гонадотропинами. Этот протокол представляется перспективным и безопасным,

особенно для женщин с высоким риском синдрома гиперстимуляции яичников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идентификация кисспептинэргической системы является крупным прорывом в современной нейроэндокринологии. Открытие кисспептина, вероятно, эквивалентно открытию ГнРГ в 1970-х гг. и лептина в 1990-х гг. Исследования кисспептинэргической системы расширили представления не только о процессах опухолевого роста и метастазирования, но и о регуляции репродуктивной функции. В настоящее время кисспептин можно рассматривать как один из основных регуляторов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и важнейшее звено в процессе половой дифференцировки, полового созревания, овуляции, поддержания метаболического гомеостаза и фертильности.

Однако знания о влиянии кисспептина на физиологию и патологию репродуктивной системы по-прежнему остаются недостаточно полными. Это обосновывает важность дальнейших научных исследований, направленных на изучение его многочисленных эффектов и на разработку таргетной терапии различных нарушений функционирования репродуктивной системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Knobil E. A. *The GnRH pulse generator*. *J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163(5 Pt.2): 1721–7.
- Funes S., Hedrick J. A., Vassileva G., Markowitz L., Abbondanzo S., Golovko A. et al. *The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 312(4): 1357–63.
- Semple R. K., Achermann J. C., Ellery J., Farooqi I. S., Karet F. E., Stanhope R. G. et al. *Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism*. *Endocrinol. Metab.* 2005; 90(3): 1849–55.
- Williams N. I., Leidy H. J., Hill B. R., Lieberman J. L., Legro R. S., De Souza M. J. *Magnitude of daily energy deficit predicts frequency and not severity of menstrual disturbances associated with exercise and caloric restriction*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 308(1): E29–39.
- Lee J. H., Welch D. R. *Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1*. *Cancer Res.* 1997; 57(12): 2384–7.
- West A., Vojta P. J., Welch D. R., Weissman B. E. *Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KiSS1)*. *Genomics.* 1998; 54(1): 145–8.
- Kotani M., Detheux M., Vandenbogaerde A., Communi D., Vanderwinden J. M., Le Poul E. et al. *The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54*. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(37): 34631–6.
- Pampillo M., Camuso N., Taylor J. E., Szereszewski J. M., Ahow M. R., Zajac M. et al. *Regulation of GPR54 signaling by GRK2 and arrestin*. *Mol. Endocrinol.* 2009; 23(12): 2060–74.
- Szereszewski J. M., Pampillo M., Ahow M. R., Offermanns S., Bhattacharya M., Babwah A. V. *GPR54 regulates ERK1/2 activity and hypothalamic gene expression in a Galpha(q/11) and beta-arrestin-dependent manner*. *PLoS One.* 2010; 5: e12964.
- Castaño J. P., Martínez-Fuentes A. J., Gutiérrez-Pascual E., Vaudry H., Tena-Sempere M., Malagón M. M. *Intracellular signaling pathways activated by kisspeptins through GPR54: do multiple signals underlie function diversity?* *Peptides.* 2009; 30(1): 10–15.
- Navarro V. M., Castellano J. M., Fernández-Fernández R., Barreiro M. L., Roa J., Sanchez-Criado J. E. 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(10): 4565–74.
- Tena-Sempere M. *Review GPR54 and kisspeptin in reproduction*. *Hum. Reprod. Update.* 2006; 12(5): 631–9.
- Mead E. J., Maguire J. J., Kuc R. E., Davenport A. P. *Kisspeptins: a multifunctional peptide system with a role in reproduction, cancer and the cardiovascular system*. *J. Pharmacol.* 2007; 151(8): 1143–53.
- Role Cortés M. E., Carrera B., Riaseco H., Pablo del Río J., Vigil P. *The role of kisspeptin in the onset of puberty and in the ovulatory mechanism: a mini-review*. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015; 28(5): 286–91.55.
- Genazzani A. D., Gastaldi M., Petraglia F., Battaglia C., Surico N., Volpe A. et al. *Naltrexone administration modulates the neuroendocrine control of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhoea*. *Hum. Reprod.* 1995; 10(11): 2868–71.
- Guran T., Tolhurst G., Bereket A., Rocha N., Porter K., Turan S. et al. *Hypogonadotropic hypogonadism due to a novel missense mutation in the first extracellular loop of the neurokinin B receptor*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(10): 3633–9.
- Navarro V. M., Gottsch M. L., Chavkin C., Okamura H., Clifton D. K., Steiner R. A. *Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse*. *J. Neurosci.* 2009; 29(38): 11859–66.
- Topaloglu A. K., Reimann F., Guclu M., Yalin A. S., Kotan L. D., Porter K. 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; 41(3): 354–8.
- Navarro V. M. *Interactions between kisspeptins and neurokinin B*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 784: 325–47.
- Gaytan F., Gaytan M., Castellano J. M., Romero M., Roa J., Aparicio B. et al. *KiSS-1 in the mammalian ovary: distribution of kisspeptin in human and marmoset and alterations in KiSS-1 mRNA levels in a rat model of ovulatory dysfunction*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 296(3): E520–31.
- Kirby H. R., Maguire J. J., Colledge W. H., Davenport A. P. *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVII. Kisspeptin receptor nomenclature, distribution, and function*. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62(4): 565–78.
- Gaytan F., Garcia-Galiano D., Dorfman M. D., Manfredi-Lozano M., Castellano J. M., Dissen G. A. et al. *Kisspeptin receptor haplo-insufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion*. *Endocrinology.* 2014; 155(8): 3088–97.
- Francis V. A., Abera A. B., Matijala M., Millar R. P., Katz A. A. *Kisspeptin regulation of genes involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells*. *PLoS One.* 2014; 9(6): e99680.
- Pedersen-White J. R., Chorich L. P., Bick D. P., Sherins R. J., Layman L. C. *The prevalence of intragenic deletions in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome*. *Mol. Hum. Reprod.* 2008; 14(6): 367–70.
- Bianco S. D. C., Vandepas L., Correa-Medina M., Gereben B., Mukherjee A., Kuohung W. et al. *KISS1R intracellular trafficking and*

- degradation: effect of the Arg386Pro disease-associated mutation. *Endocrinology*. 2011; 152(4): 1616–26.
26. Navarro V. M., Fernández-Fernández R., Castellano J. M., Roa J., Mayen A., Barreiro M. L. et al. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *Physiol*. 2004; 561(Pt.2): 379–86.
 27. Castellano J. M., Navarro V. M., Fernández-Fernández R., Nogueiras R., Tovar S., Roa J. 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.
 28. Compagnucci C., Compagnucci G. E., Lomniczi A., Mohn C., Vacas I., Cebal E. et al. Effect of nutritional stress on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in the growing male rat. *Neuroimmunomodulation*. 2002–2003; 10(3): 153–62.
 29. Luque R. M., Kineman R. D., Tena-Sempere M. Regulation of hypothalamic expression of KiSS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology*. 2007; 148(10): 4601–11.
 30. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505): 425–32.
 31. Smith J. T., Acohido B. V., Clifton D. K., Steiner R. A. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J. Neuroendocrinol*. 2006; 18(4): 298–303.
 32. Andrico S., Gambera A., Specchia C., Pellegrini C., Falsetti L., Sartori E. Leptin in functional hypothalamic amenorrhoea. *Hum. Reprod*. 2002; 17(8): 2043–8.
 33. Stephens T. W., Basinski M., Bristow P. K., Bue-Valleskey J. M., Burgess S. G., Craft L. et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995; 377(6549): 530–2.
 34. Fu L. Y., van den Pol A. N. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. *J. Neurosci*. 2010; 30(30): 10205–19.
 35. Pedrazzini T., Pralong F., Grouzmann E. Neuropeptide Y: the universal soldier. *Cell Mol. Life Sci*. 2003; 60(2): 350–77.
 36. Meczekalski B., Genazzani A. R., Genazzani A. D., Warenik-Szymankiewicz A., Luisi M. Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. *Gynecol. Endocrinol*. 2006; 22(5): 239–43.
 37. Schwartz M. W., Figlewicz D. P., Baskin D. G., Woods S. C., Porte D. Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr. Rev*. 1992. 13(3): 387–414.
 38. Gordon M. C. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363(4): 365–71.
 39. DiVall S. A., Williams T. R., Carver S. E., Koch L., Brüning J. C., Kahn C. R. et al. Divergent roles of growth factors in the GnRH regulation of puberty in mice. *J. Clin. Invest*. 2010; 120(8): 2900–9.
 40. Tena-Sempere M. Ghrelin as a pleiotrophic modulator of gonadal function and reproduction. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab*. 2008; 4(12): 666–74.
 41. Fernández-Fernández R., Tena-Sempere M., Navarro V. M., Barreiro M. L., Castellano J. M., Aguilar E. et al. Effects of ghrelin upon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin secretion in adult female rats: In vivo and in vitro studies. *Neuroendocrinology*. 2005; 82(5–6): 245–55.
 42. Lebrethon M. C., Aganina A., Fournier M., Gérard A., Parent A. S., Bourguignon J. P. Effects of in vivo and in vitro administration of ghrelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty. *J. Neuroendocrinol*. 2007; 19(3): 181–8.
 43. Martini A. C., Fernández-Fernández R., Tovar S., Navarro V. M., Vigo E., Vazquez M. J. et al. Comparative analysis of the effects of ghrelin and unacylated ghrelin on luteinizing hormone secretion in male rats. *Endocrinology*. 2006; 147(5): 2374–82.
 44. Roa J., Garcia-Galiano D., Castellano J. M., Gaytan F., Pinilla L., Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms. *Mol. Cell Endocrinol*. 2010; 324(1–2): 87–94.
 45. Meczekalski B., Katulski K., Czyzyk A., Podfigurna-Stopa A., Maciejewska-Jeske M. J. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *Endocrinol. Invest*. 2014; 37(11): 1049–56.
 46. De Souza M. J., Leidy H. J., O'Donnell E., Lasley B., Williams N. I. Fasting ghrelin levels in physically active women: relationship with menstrual disturbances and metabolic hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89(7): 3536–42.
 47. Schneider L. F., Monaco S. E., Warren M. P. Elevated ghrelin level in women of normal weight with amenorrhea is related to disordered eating. *Fertil. Steril*. 2008; 90(1): 121–8.
 48. Maalhashg M., Jahromi A. S., Yusefi A., Razeghi A., Zabetiyah H., Karami M. Y. et al. Effects of prepubertal acute immobilization stress on serum kisspeptin level and testis histology in rats. *Pak. J. Biol. Sci*. 2016; 19(1): 43–8.
 49. Hirano T., Kobayashi Y., Omotegara T., Tatsumi A., Hashimoto R., Umemura Y. et al. Unpredictable chronic stress-induced reproductive suppression associated with the decrease of kisspeptin immunoreactivity in male mice. *J. Vet. Med. Sci*. 2014; 76(9): 1201–8.
 50. Luo E., Stephens S. B., Chaing S., Munaganuru N., Kauffman A. S., Breen K. M. Corticosterone blocks ovarian cyclicity and the LH surge via decreased kisspeptin neuron activation in female mice. *Endocrinology*. 2016; 157(3): 1187–99.
 51. Lehman M. N., Coolen L. M., Goodman R. L. Minireview: kisspeptin/neurokinin b/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2010; 151(8): 3479–89.
 52. Roseweir A. K., Kauffman A. S., Smith J. T., Guerriero K. A., Morgan K., Pielecka-Fortuna J. et al. Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation. *J. Neurosci*. 2009; 29(12): 3920–9.
 53. Pineda R., Garcia-Galiano D., Roseweir A., Romero M., Sanchez-Garrido M. A., Ruiz-Pino F. et al. Critical roles of kisspeptins in female puberty and preovulatory gonadotropin surges as revealed by a novel antagonist. *Endocrinology*. 2010; 151(2): 722–30.
 54. Jayasena C. N., Comminos A. N., Veldhuis J. D., Misra S., Abbara A., Izz-Engbeaya C. et al. A single injection of kisspeptin-54 temporarily increases luteinizing hormone pulsatility in healthy women. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2013; 79(4): 558–63.
 55. Jayasena C. N., Nijher M., Chaudhri O. B., Murphy K. G., Ranger A., Lim A. et al. Subcutaneous injection of kisspeptin-54 acutely stimulates gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea, but chronic administration causes tachyphylaxis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009; 94(11): 4315–23.
 56. Jayasena C. N., Comminos A. N., Nijher G. M., Abbara A., De Silva A., Veldhuis J. D. et al. Twice-daily subcutaneous injection of kisspeptin-54 does not abolish menstrual cyclicity in healthy female volunteers. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; 98(11): 4464–74.
 57. Abbara A., Jayasena C. N., Christopoulos G., Narayanaswamy S., Izz-Engbeaya C., Nijher G. M. et al. Efficacy of kisspeptin-54 to trigger oocyte maturation in women at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) during in vitro fertilization (IVF) therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015; 100(9): 3322–31. **D**

Библиографическая ссылка:

Чернуха Г. Е., Табеева Г. И., Гусев Д. В., Шмаков Р. Г. Кисспептин и репродуктивная система // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 73–78.

Citation format for this article:

Chernukha G. Ye., Tabeeva G. I., Gusev D. V., Shmakov R. G. Kisspeptin and Reproductive System. *Doctor.Ru*. 2017; 3(132): 73–78.