

К ВОПРОСУ О НОВЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЯХ КИССПЕПТИНА

Никитина И. Л., Капустина А. С., Леонова И. А., Байрамов А. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А.
Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Леонова Ирина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: leonova_ia@mail.ru

Статья поступила в редакцию 19.07.2024
и принята к печати 22.08.2024.

Резюме

Вопросы оптимизации терапевтических возможностей в коррекции расстройств, связанных с нарушениями полового развития, репродуктивной системы, задержки старта пубертата, имеют высокую актуальность, так как в конечном счете данная группа патологий может негативно влиять на демографические показатели, связанные с рождаемостью, фертильностью и в целом с уровнем здоровья молодых людей. В настоящем обзоре представлены современные сведения о роли лиганд-рецепторной системы кисспептина KISS/KISS1R, открытие которой имело революционное значение для расшифровки генеза нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы. Также приведен обзор и анализ исследований последних десятилетий о клинко-экспериментальных работах, направленных на изучение кисспептина и его агонистов как потенциальных терапевтических средств лечения ряда расстройств. Приведены данные о позитивном влиянии кисспептина на пульсаторную секрецию ГнРГ и гонадотропинов, что может быть использовано в лечении гипогонадотропного гипогонадизма, нарушений овуляции и других болезней репродуктивной системы. Также освещены данные о возможностях применения кисспептина в коррекции связанной с ожирением неалкогольной жировой болезни печени, остеопенических состояний, психосексуальных расстройств. Разработка аналогов кисспептина потенциально может решить некоторые фармакологические проблемы, возникающие при использовании природных форм кисспептина, хотя для реализации этого потенциала необходимы дальнейшие клинические испытания.

Ключевые слова: гипогонадизм, гонадотропин-рилизинг гормон, гонадотропины, кисспептин, пубертат, репродуктивная система.

Для цитирования: Никитина И.Л., Капустина А.С., Леонова И.А., Байрамов А.А. К вопросу о новых терапевтических возможностях кисспептина. Трансляционная медицина. 2024; 11(4): 324-333. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-4-324-333. EDN: HUAJKZ

NOVEL THERAPEUTIC OPPORTUNITIES OF KISSPEPTIN

Irina L. Nikitina, Anna S. Kapustina, Irina A. Leonova,
Alekbber A. Bairamov

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina A. Leonova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: leonova_ia@mail.ru

Received 19 July 2024; accepted 22 August 2024.

Abstract

Diseases associated with disorders of sexual development, the reproductive system, delayed of puberty onset are of high relevance. This negatively affect the health of young people, the demographic indicators, fertility and require a search for therapy. This review presents current data on the role of the kisspeptin ligand-receptor system KISS/KISS1R, the discovery of which was of revolutionary significance for deciphering the genesis of neuroendocrine regulation of the reproductive system.

A review and analysis of clinical and experimental research from recent decades, aimed at studying kisspeptin and its agonists as a potential therapeutic approach. Data are presented on the positive effect of kisspeptin on the pulse secretion of GnRH and gonadotropins, which can be used in the treatment of hypogonadotropic hypogonadism, ovulation disorders and other diseases of the reproductive system. Outside the human hypothalamus, kisspeptin and its receptor are expressed in the brain in key limbic and paralimbic regions, and in peripheral tissues. We summarise data on the pharmacological use of kisspeptin in reproductive disorders and fertility treatment, as well as its putative utility in hypoactive sexual desire disorder, osteoporosis and non-alcoholic fatty liver disease, now known as metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

Key words: gonadotropin-releasing hormone, gonadotropins, hypogonadism, kisspeptin, puberty, reproductive system.

For citation: Nikitina IL, Kapustina AS, Leonova IA, Bairamov AA. Novel therapeutic opportunities of kisspeptin. Translational Medicine. 2024; 11(4): 324-333. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-4-324-333. EDN: HUAJKZ

Список сокращений: ГГГО — гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, КП — кисспептин, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Половое развитие и созревание человека является важной составляющей жизнедеятельности в целом, включает разные этапы, начиная с внутриутробного периода дифференцировки пола, и представляет собой переходный период между детством и половой зрелостью, включающей физические, психические и репродуктивные аспекты взросления организма. Процессы полового созревания

контролируются комплексом нейроэндокринных факторов, среди которых наиболее изученными являются иерархические взаимодействия внутри гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГО), включающие прямые и обратные связи между уровнем половых стероидов, гонадотропных гормонов и гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ) [1–3]. В последние годы была сформулирована новая концепция старта пубертата, в основу которой легли результаты большого числа исследований в области молекулярно-генетической, эпигенетической и нейроэндокринной регуляции ГнРГ-секретирующей функции гипоталамуса [4–7]. Согласно современным представлениям, наиболее

важная роль в регуляции старта пубертата состоит в эпигенетическом контроле групп генов, обеспечивающих супрессию/активацию транссинаптического межнейронального сигналинга в пределах кисспептиновых нейронов, синхронизированных с нейронами системы KNDy (кисспептин, нейрокин В, динорфин), информация с которых поступает в ГнРГ-секретирующие нейроны гипоталамуса. В настоящее время идентифицированы 2 группы генов — Polycombgroup (PcG), транскрипционные ингибиторы, и Trithoraxgroup (TrxG), транскрипционные активаторы, которые подвергаются эпигенетическому контролю (гиперметилование ДНК, деацетилирование гистонов, некодируемые микроРНК и др.). В зависимости от характера эпигенетической информации преобладает действие супрессорной или активаторной группы генов на секреторные нейроны, продуцирующие кисспептин, который, в свою очередь, включается в межнейрональный сигналинг в синхронизации с продуктами системы KNDy, приводя в итоге к активации либо супрессии секреции ГнРГ ядрами преоптической зоны гипоталамуса [6–8] (рис. 1).

Таким образом, согласно современным представлениям, пубертат и половое созревание в целом являются следствием сложных многоэтапных иерархических взаимодействий продуктов транскрипционной активности ряда генов и последующей трансляции информационного сигналинга, опосредуемого нейромедиаторами, в пределах межнейрональных взаимодействий, в конечном счете направленных на активацию секреции ГнРГ нейросекреторными ядрами гипоталамуса, что в целом запускает последующие гонадотропин-зависимые эффекты полового развития подростка. С клинической точки зрения следует отметить, что возраст старта физиологического пубертата имеет значительные индивидуальные колебания (женский пол — с 8 до 13 лет; мужской пол — с 9 до 14 лет). К числу нормальных вариантов пубертата могут быть отнесены поздний возрастной старт с быстрой прогрессией либо, напротив, раннее начало с различными по темпам сценариями прогрессии и достижения половой зрелости. В ряде ситуаций представляется сложным провести дифференциацию между супрафизиологическими отклонения-

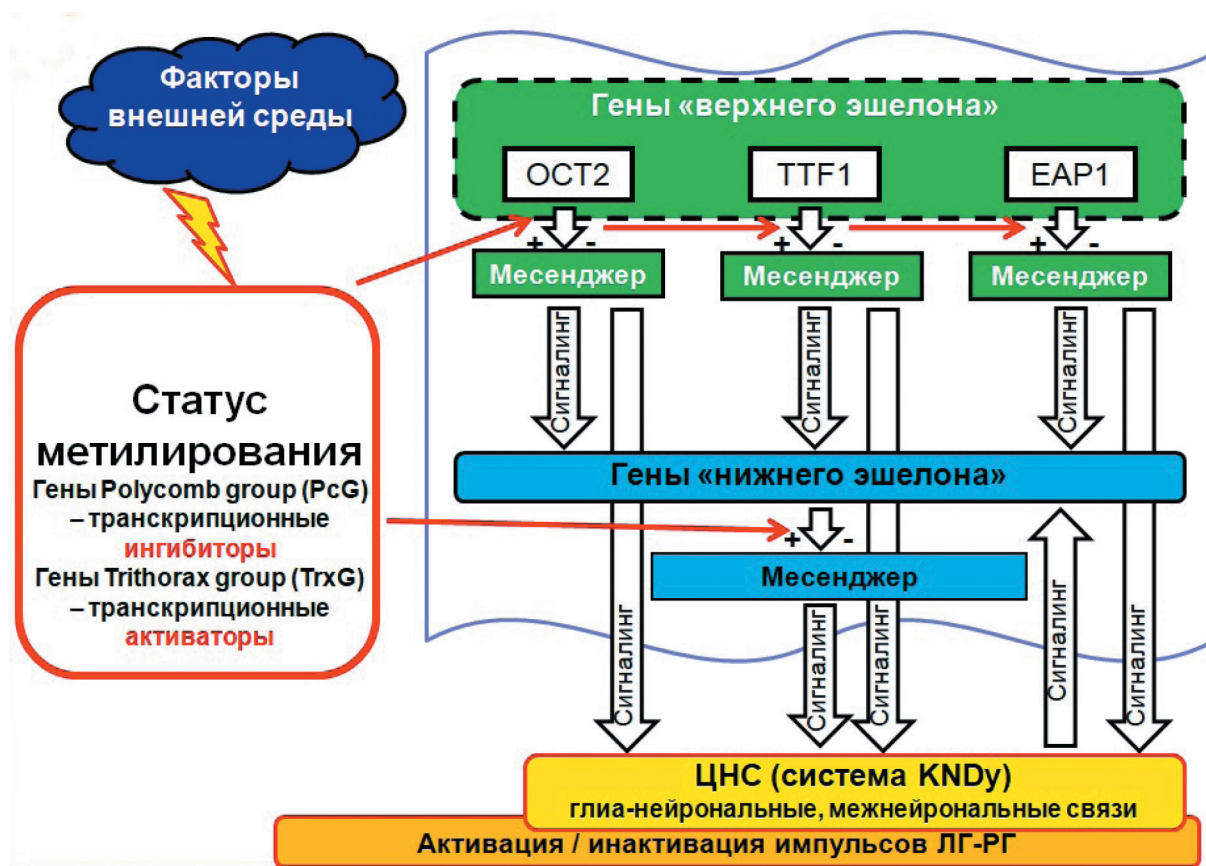


Рис. 1. Схема регуляции гонадной оси ([8], в модификации Никитиной И.Л.)

Figure 1. Gonadal axis regulation scheme ([8], modified by I. L. Nikitina)

ми в половом развитии с органическим гипогонадизмом, требующим принципиально иной тактики терапии. Для подростков и молодых взрослых речь идет, в первую очередь, о синдроме «позднего пубертата», отклонениях в установлении регулярного овуляторного менструального цикла, нарушениях фертильности и некоторых других состояниях, связанных с расстройствами репродуктивной системы и поиском путей их коррекции.

Учитывая роль нейропептидов в межнейрональном сигналинге, следует отдельно остановиться на роли лиганд-рецепторной системы кисспептина KISS/KISS1R, открытие которой имело революционное значение для расшифровки гена за нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы. Система KISS/KISS1R включает ген кисспептина, который локализуется на длинном плече 1 хромосомы (1q32). Продуктом транскрипционной активности данного гена является гидрофобный белок (включающий 145 аминокислот), который может быть расщеплен в процессе протеолитического распада до белков с более низкой молекулярной массой — не теряющих биологической активности кисспептинов 54, 14, 13 и 10 (КП-54, КП-14, КП-13, КП-10). Рецептор кисспептина, в настоящее время обозначаемый KISS1R, является лигандом G-протеинового рецептора 54 (GPR54) (рис. 2).

Установлена локализация KISS1R в различных отделах ЦНС, с наиболее высокой представленно-

стью в перивентрикулярных и аркуатных ядрах гипоталамуса. В настоящее время кисспептины представляются ключевыми регуляторами секреции ГнРГ, однако осуществление эффективных глия-нейрональных и межнейрональных взаимодействий возможно только в коэкспрессии генов системы KNDy [5–8]. Результатом снижения кисспептинового сигналинга является задержка полового развития и гипогонадотропный гипогонадизм, в то время как активация его может привести к преждевременному половому развитию [9, 10].

Кисспептин и его рецептор, кроме гипоталамуса, экспрессируются в других отделах головного мозга: лимбической системе, таламусе, роstralных ядрах, а также в таких периферических тканях, как гонады, плацента, жировая и костная ткани [11]. Следовательно, кроме роли кисспептина как ключевого регулятора ГГГО, изучается влияние этого нейропептида в формировании полового поведения, эмоций, его участие в метаболизме, в том числе костной ткани, контроле беременности и ее осложнений [12–14]. Учитывая данные, полученные при изучении влияния кисспептина в вышеперечисленных регионах, логичной является гипотеза об использовании этой группы пептидов в качестве новых лекарственных средств. Исследование потенциальных терапевтических возможностей кисспептина представляется тем более актуальным, что существующие методы заместительной терапии центральных форм ги-

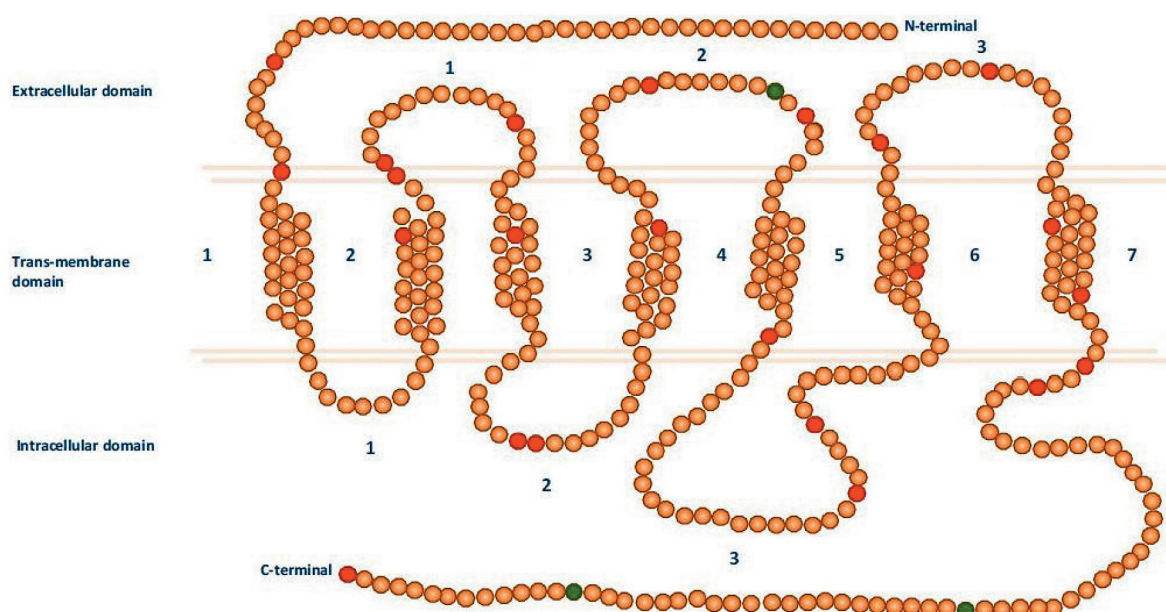


Рис. 2. Варианты рецептора кисспептина (KISS1R)

Figure 2. Variants of the kisspeptin receptor (KISS1R)

погонадизма, расстройств фертильности, а также возможности запуска старта пубертата при его конституциональной задержке ограничены или отсутствуют. В данной публикации мы приводим современные сведения, касающиеся результатов ряда исследований в этом направлении (рис. 3).

Клинические испытания кисспептина стартовали после достаточно обширных экспериментальных исследований на животных и первоначально проводились на группах здоровых добровольцев мужского и женского пола. Так, опубликованы исследования введения КП-54, КП-10, а также аналогов KISS1R, таких как TAK-683 и MVT-602, которые были недавно разработаны путем модификации КП-10 и так же, как кисспептин, имеют пептидную структуру. Сравнивались болюсное введение и непрерывная подкожная инфузия с титрацией дозы, а также проводилось сравнение эффектов нативного кисспептина и его аналогов [15, 16]. КП-10 показал хорошую эффективность *in vitro*, но считается, что он не проникает через гематоэнцефалический барьер и имеет более короткий период полураспада, чем КП-54 ($t_{1/2}$ 3 против 28 минут), из-за значительной ферментативной деградации, что делает его менее подходящим для болюсного введения [17]. Нативный КП-54 имел более длительный период полувыведения и индуцировал большее повышение лютеинизирующего гормона (ЛГ) *in vivo* после болюсного введения,

но его производство более дорогое из-за большей длины пептида. Введение экзогенного кисспептина в ряде исследований показало стимулирующее влияние на ГнРГ и ЛГ у здоровых мужчин и женщин, а также у пациентов с репродуктивными заболеваниями при использовании различных форм пептида кисспептина (КП-54, КП-10, КП-аналог), длительности, частоты (болюсная или непрерывная инфузия) и путей введения (центральный, подкожный, интраназальный или внутривенный) [17–22]. Подкожное введение КП-54 стимулировало секрецию гонадотропинов у здоровых женщин на протяжении всех фаз менструального цикла, но наибольшее повышение ЛГ наблюдалось в предовуляторную фазу [21–26]. Внутривенное введение КП-10 было наименее эффективным во время фолликулярной фазы менструального цикла и не вызывало гонадотропного ответа при подкожном введении [27, 28].

У здоровых мужчин как внутривенное болюсное введение, так и непрерывная инфузия КП-10 вызывали значительный ответ ЛГ, при этом последний поддерживал секрецию ЛГ в течение как минимум 22,5 часа [20, 25]. Острое и хроническое введение внутривенного КП-10 индуцировало повышение ЛГ у тучных мужчин с гипогонадизмом, связанным с диабетом, и здоровых пожилых мужчин, тем самым подчеркивая многообещающие терапевтические возможности использования

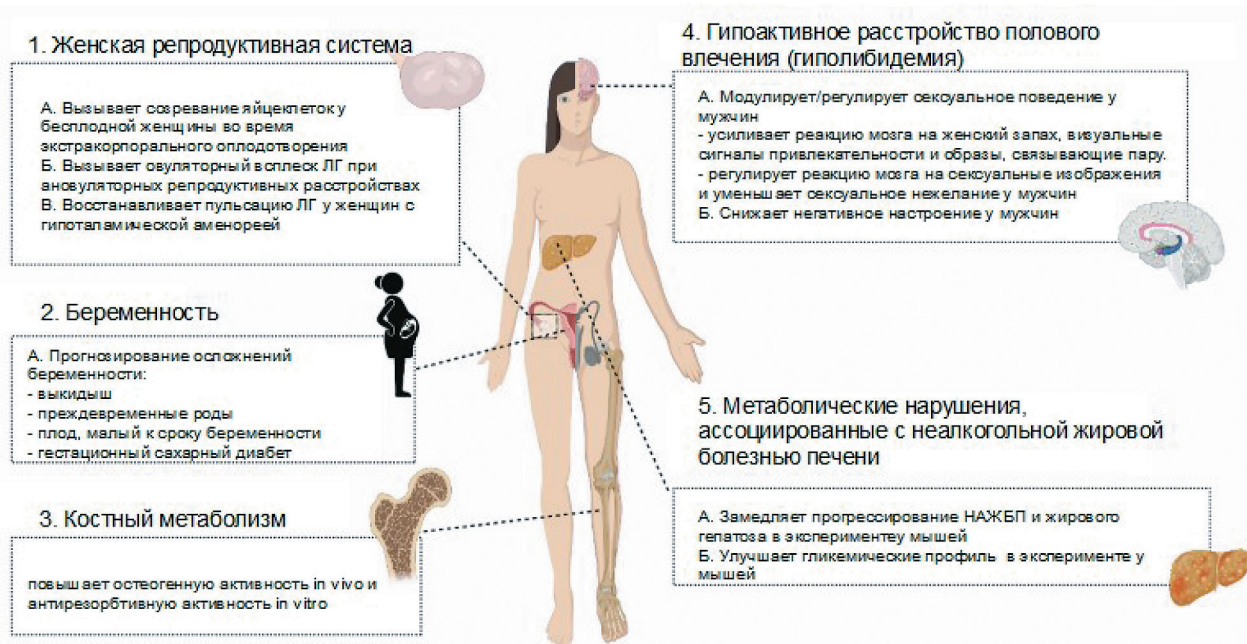


Рис. 3. Потенциальное применение кисспептина у людей

Figure 3. The potential ways of using kisspeptin in humans

кисспептина при мужском функциональном гипогонадизме, связанном с диабетом, ожирением или возрастом [29, 30]. Агонисты рецепторов KISS1R, такие как TAK-683 и MVT-602, которые были недавно разработаны путем модификации КП-10, обладают повышенной стабильностью и эффективностью, что позволяет обеспечить более экономичное производство пептидов. Недавно было показано, что агонисты рецепторов кисспептина, в том числе MVT-602 и TAK-683, значительно повышают секрецию ЛГ у мужчин и женщин [16, 31]. MVT-602, введенный во время фолликулярной фазы менструального цикла здоровым женщинам, вызывал аналогичную амплитуду ЛГ, что и КП-54, но приводил к более устойчивому подъему ЛГ с соответствующим увеличением площади под кривой повышения ЛГ [16]. Однако фармакокинетические свойства MVT-602 и KP-54 были сходными, что позволяет предположить, что более продолжительный эффект был связан с дифференциальной активацией рецептора кисспептина [16]. При исследовании *in vitro* на GnRH-нейронах мышей MVT-602 оказался более эффективным и вызывал более длительную активность GnRH-нейронов, чем КП-54 (115 против 55 минут) [16]. Важно отметить, что кисспептины применялись несколькими сотнями пациентов в разных исследовательских группах и в разных популяциях, но не были связаны с какими-либо побочными эффектами [15, 18–21, 32]. Исследования потенциала применения кисспептинов при репродуктивных расстройствах, особенно при бесплодии в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), имеют перспективный характер, что связано с возможностью создания ЛГ-подобного действия для подготовки ооцитов к оплодотворению. Наиболее часто с этой целью используется хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), введение которого может иметь избыточный характер и приводить к синдрому гиперстимуляции яичников (СГЯ), повышению их секреции, повышению фактора роста эндотелия сосудов, что в некоторых случаях ведет к осложнениям со стороны функции почек, асциту и даже развитию критических состояний [33]. Новые данные позволяют предположить, что кисспептин является многообещающим средством для созревания ооцитов в рамках протоколов ЭКО. Однократное подкожное введение КП-54 вызывает выброс ЛГ, достаточный для созревания ооцитов у женщин, проходящих лечение методом ЭКО [34]. У женщин с высоким риском СГЯ КП-54 достигал показателя живорождения на одну передачу в 45 %, не вызывая какого-либо клинически значимого СГЯ [35]. Введение второй дозы КП-54 через

10 часов после первого длительного воздействия ЛГ приводило к повышению надежности индукции созревания ооцитов, но, что важно, без увеличения частоты клинически значимого СГЯ [36]. Более длительная продолжительность действия MVT-602 обеспечивала более точное воспроизведение физиологического всплеска ЛГ в середине цикла после минимального протокола стимуляции и представила собой желательный профиль ЛГ для индукции созревания ооцитов во время протокола ЭКО, но данный агонист KISS1R еще не проверен в клинических исследованиях [38]. В ретроспективном сравнении КП-54 снижал вероятность СГЯ в 33 раза по сравнению с ХГЧ [33]. Наконец, кисспептин явился потенциально лучшим выбором по сравнению с ХГЧ во время ЭКО, поскольку он также стимулирует выброс фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тогда как ХГЧ обладает только ЛГ-подобной активностью [38].

Исследования последних лет показали терапевтический потенциал кисспептина при гипоталамической аменорее, которая может развиваться при низкой массе, хроническом стрессе при наличии генетической предрасположенности. Гипоталамическая аменорея характеризуется потерей физиологического пульсирующего характера секреции ГнРГ/ЛГ, что приводит к снижению развития фолликулов яичников, низкому уровню эстрадиола и ановуляции. Восстановление менструального цикла, даже при условии обратного развития причинных факторов, всегда является проблемным моментом, так как пульсаторная секреция ГнРГ не всегда подвергается полному обратному развитию. Введение КП-54 женщинам с гипоталамической аменореей увеличивало пульсацию ЛГ [16, 24, 39] и приводило к четырехкратному повышению ЛГ по сравнению со здоровыми женщинами [24, 26]. J. M. Castellano и соавторы объясняли данный феномен увеличением экспрессии KISS1R в гипоталамусе, как видно на модели недоедающих грызунов [40]. Однако при длительном применении два раза в день при подкожном введении кисспептина реакция ЛГ была заметно ослаблена к 14-му дню, что свидетельствовало о тахифилаксии, скорее всего, вследствие десенсибилизации рецептора кисспептина [24]. Увеличение интервала дозирования до двух раз в неделю позволило добиться стойкой стимуляции ЛГ в течение 8 недель [23]. Таким образом, феномен тахифилаксии, по-видимому, связан с частотой введения и дозой используемого КП-54, а также чувствительностью к этой дозе. С. N. Jayasena и коллеги заключили, что непрерывная внутривенная инфузия КП-54 в более низких дозах может использоваться в качестве альтерна-

тивного подхода для увеличения пульсирующей секреции ЛГ у женщин с гипоталамической аменореей, не вызывая тахифилаксии [39].

В исследовании G. Scott и соавторов были получены данные, что в ответ на введение агониста KISS1R TAK-683 в виде непрерывной подкожной инфузии происходило дозозависимое подавление секреции ЛГ и, как следствие, тестостерона, что было рекомендовано использовать при резистентных к хирургическому лечению вариантах рака предстательной железы [15].

Исследование лекарственных препаратов среди пациентов детского и подросткового возраста всегда затруднительно и требует особого контроля. Однако существуют работы по изучению влияния кисспептина у детей с задержкой полового развития, так как реализация процессов пубертата происходит среди именно этой возрастной группы.

Так, в исследовании S. B. Seminara и коллег подросткам с задержкой полового развития вводили кисспептин с последующим введением ГнРГ и наблюдали за изменением пульсаторной секреции ЛГ. Результаты были разноречивыми. Так, из 15 детей с задержкой полового созревания у 6 пациентов наблюдался хотя бы один спонтанный пульс ЛГ в течение ночи; у всех этих испытуемых была четкая реакция на кисспептин. Семь испытуемых не отреагировали на кисспептин, а у одного субъекта наблюдался промежуточный ответ. У детей, ответивших на кисспептин, гормональная секреция была сравнима со взрослыми. Также в ряде источников утверждается, что лица с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом не достигают полового созревания и не реагируют на физиологические дозы кисспептина [41].

В другом исследовании той же группы авторов в Университете Массачусетса (США) участвовали 16 детей (3 девочки и 13 мальчиков) с задержкой или остановкой полового созревания. Дети, прошедшие тесты на стимуляцию кисспептином и ГнРГ, наблюдались каждые 6 месяцев для выявления клинических признаков прогрессирования в период полового созревания. У всех участников, ответивших на введение кисспептина повышением уровня ЛГ на 0,8 мМЕ/мл или выше, впоследствии наступил спонтанный пубертат ($n = 8$). Те участники, у которых наблюдался ответ ЛГ на кисспептин $\leq 0,4$ мМЕ/мл, достигли возраста 18 лет без развития физических признаков полового созревания ($n = 8$). Сделано заключение, что уровень стимуляции ЛГ в ответ на кисспептин может дать прогноз в отношении перспективы спонтанного пубертата с достаточно высокой точностью ($p = 0,0002$). Более того, тест со стимуляцией кис-

спептином превзошел стимулированный ГнРГ ЛГ, ингибин В и генетическое тестирование в прогнозировании исходов полового созревания [42].

Группой исследователей, возглавляемых S. Seminara, проводится не завершенное в настоящее время одно из перспективных в данном направлении исследований, в котором участвуют мальчики (возраст 13,5–17 лет) и девочки (возраст 12–17 лет) с задержкой старта пубертата: определяется возможность стимуляции спонтанного старта пубертата на фоне введения кисспептина.

Рассматривая терапевтический потенциал кисспептинов и их агонистов, следует остановиться на исследованиях при метаболических болезнях, нарушениях костного метаболизма, психосексуальных расстройствах и половой дисфории. Метаболический статус является важным при оценке потенциала функциональной активности репродуктивной системы и полового развития. Известно, что ожирение является достаточно распространенной проблемой современности, с тенденцией к росту в группе детей и подростков [43]. Процессы периферического сигналинга жировой ткани и гормонов-регуляторов ГГТО находятся в тесном взаимодействии, при этом в условиях избытка жировой ткани эти процессы могут приобретать супрафизиологическое влияние. Метаболическое значение ожирения проявляется в развитии ряда коморбидных состояний, таких как сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Есть работы, показавшие, что у нокаутных по гену KISS1R мышей на диете с высоким содержанием жиров развился стеатоз печени, непереносимость глюкозы и резистентность к инсулину по сравнению с контрольной группой, получавшей диету с высоким содержанием жиров, у людей наблюдалось компенсаторное увеличение экспрессии KISS1/KISS1R в биоптатах печени при НАЖБП, а уровни циркулирующего кисспептина были увеличены у пациентов с НАЖБП по сравнению с больными диабетом 2 типа и здоровыми участниками. Таким образом, кисспептины потенциально могут использоваться для лечения или замедления прогрессирования НАЖБП, однако ожидаются дальнейшие трансляционные клинические исследования в этом направлении [13].

Психосексуальные расстройства затрагивают примерно каждого третьего человека в мире, оказывая пагубное воздействие на качество жизни, межличностные отношения и фертильность [44]. Недавние исследования на людях с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии продемонстрировали, что кисспептин усиливает передачу сигналов в лимбических

и паралимбических областях человеческого мозга (миндалевидное тело, поясная извилина, базальные ганглии), а также в префронтальной коре в ответ на обонятельные и зрительные сигналы, связанные с полом. Соответственно, улучшение функций мозга, вызванное КП-54, произошло в большей степени у участников с более низкими исходными показателями вознаграждения и сексуальным качеством жизни. Таким образом, сделано заключение, что киспептин может способствовать усилению чувства влечения и сексуального влечения, а также может оказаться ценным терапевтическим средством для пациентов с сопутствующими репродуктивными и психосексуальными расстройствами [45, 46].

Что касается влияния на костный метаболизм, то есть данные, что у человека как киспептин, так и его рецептор экспрессируются в клетках фетальных остеобластов и образцах костей остеосаркомы, тогда как рецептор киспептина также обнаруживается в остеопредшественниках и скелетных стволовых клетках [47, 48]. Лечение киспептином *in vitro* повышало уровень щелочной фосфатазы в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга человека на 41 % и ингибировало резорбтивную активность остеокластов до 53 % [12]. Острое введение КП-54 здоровым мужчинам увеличивало остеокальцин (маркер активности остеобластов) до 24 %, что сравнимо по величине с эффектами терипаратида [12, 49]. Однако требуются дальнейшие крупномасштабные клинические исследования в группах заболеваний с нарушенным обменом костной ткани, чтобы установить эффекты хронического применения киспептина и оценить его потенциал в отношении лечения остеопороза.

Таким образом, обобщая представленные данные, следует подчеркнуть, что киспептин действует через гипоталамус, стимулируя эндогенную секрецию ГнРГ и последующее высвобождение гонадотропинов. Экспрессия киспептина в гипоталамусе снижается при некоторых функциональных репродуктивных расстройствах, например, гиперпролактинемии, ожирении и гипогонадизме, связанном с недостаточным питанием. Следовательно, лечение таких состояний с помощью киспептина как средства заместительной терапии концептуально перспективно. Киспептин может иметь терапевтическую пользу в ряде клинических ситуаций, включая восстановление репродуктивного здоровья у женщин с гипоталамической аменореей, в качестве триггера созревания ооцитов во время протоколов ЭКО, в качестве лечения гипогонадотропного, в том числе возрастного, гипогонадизма у мужчин, при расстройствах, связанных

с задержкой старта пубертата у подростков обоего пола. Также возможные терапевтические показания могут рассматриваться при остеопорозе и НАЖБП, расстройствах влечения и половой дисфории в дальнейших клинических исследованиях.

Разработка аналогов киспептина потенциально может решить некоторые фармакологические проблемы, возникающие при использовании природных форм киспептина, хотя для реализации этого потенциала необходимы дальнейшие клинические испытания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Обзор выполнен в рамках темы государственного задания № 056-00019-24-00 на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов «Оценка эффективности в эксперименте и доклинические исследования нового лекарственного препарата для лечения мужского гипогонадизма» (уникальный номер реестровой записи 720000Ф.99.1.БН62АБ09000). / The review was carried out within the framework of the topic of the state assignment № 056-00019-24-00 for 2024 and for the planning period of 2025 and 2026 «Experimental efficacy assessment and preclinical studies of a new drug for the treatment of male hypogonadism» (the unique number of the registry entry 720000Ф.99.1.БН62АБ09000).

Список литературы / References

1. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, et al. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocrin Reviews*. 2003;24(5):668–693.
2. Dedov II, Peterkova VA. *Pediatric endocrinology*. M.: Universum Publishing, 2006. P. 600. In Russian [Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 600 с.].
3. Nikitina IL. *Pediatric endocrinology*. Rostov-on-Don: Phoenix, 2006. P. 224. In Russian [Никитина И.Л. Детская эндокринология. Ростов-на Дону: Феникс, 2006. 224 с.].
4. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(3): 254–264. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0.
5. Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau U, et al. New concepts on the control of the onset of puberty. In Loche S, Cappa M, Ghizzoni L, et al. *Pediatric Neuroendocrinology: Endocr Dev*. Basel, Karger. 2010. Vol. 17. P. 44–51.
6. Lomniczi A, Ojeda SR. The emerging role of epigenetics in the regulation of female puberty: in

Bourguignon J-P, Parent A-S (eds): Puberty from bench to clinic. Lessons for clinical management of pubertal disorders. Endocr Dev. Basel, Karger. 2016. Vol. 29. P. 1–16.

7. Willemssen RH, Dunger DB. Normal variations in pubertal timing: genetic determinants in relation to growth and adiposity: in Bourguignon J-P, Parent A-S (eds): Puberty from bench to clinic. Lessons for clinical management of pubertal disorders. Endocr Dev. Basel, Karger. 2016. Vol. 29. P. 17–35.

8. Bourguignon J-P, Parent A-S, Mullis PE. Puberty from Bench to Clinic. 1st edition. Karger. 2016. 263 p.

9. De Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100(19):10972–6. DOI: 10.1073/pnas.1834399100.

10. Tsoutsouki J, Abbbara A, Dhillon W. Novel therapeutic avenues for kisspeptin. Current Opinion in Pharmacology. 2022; 67:102319. doi.org/10.1016/j.coph.2022.102319.

11. Mills EG, Yang L, Abbbara A, et al. Current perspectives on kisspeptins role in behaviour. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 928143.

12. Comninou AN, Hansen MS, Courtney A, et al. Acute effects of kisspeptin administration on bone metabolism in healthy men. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107:1529–1540, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac117>.

13. Guzman S, Dragan M, Kwon H, et al. Targeting hepatic kisspeptin receptor ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in a mouse model. J Clin Invest. 2022 May 16;132(10):e145889.

14. Tsoutsouki J, Patel B, Comninou AN, et al. Kisspeptin in the prediction of pregnancy complications. Front Endocrinol. (Lausanne). 2022; 13: 942664. doi.org/10.3389/fendo.2022.942664.

15. Scott G, Ahmad I, Howard K, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of TAK-683, an investigational metastatin analogue in healthy men. Br J Clin Pharmacol. 2013; 75(2): 381–91 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04385.x.

16. Abbbara A, Eng PC, Phylactou M, et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. J Clin Invest. 2020; 130:6739–6753. DOI: 10.1172/JCI139681.

17. Abbbara A, Clarke SA, Dhillon WS. Clinical potential of kisspeptin in reproductive health. Trends Mol Med. 2021; 27:807–823.

18. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. J Clin Endocrinol Metab. 2005; Dec, 90:6609–6615.

19. Chan Y-M, Butler JP, Pinnell NE, et al. Kisspeptin resets the hypothalamic GnRH clock in men. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jun;96(6):E908–15.

20. George JT, Veldhuis JD, Roseweir AK, et al. Kisspeptin-10 is a potent stimulator of LH and increases pulse frequency in men. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug;96(8):E1228–36. DOI: 10.1210/jc.2011-0089.

21. Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:3958–3966.

22. Mills EG, Swedrowska M, Thurston L, et al. Intranasal kisspeptin administration stimulates reproductive hormone secretion in healthy men [cited 2022 Aug 12] Endocr Abstr. 2021 Oct 18:77.

23. Jayasena CN, Nijher GMK, Abbbara A, et al. Twice-weekly administration of kisspeptin-54 for 8 weeks stimulates release of reproductive hormones in women with hypothalamic amenorrhea. Clin Pharmacol Ther. 2010; 88:840–847.

24. Jayasena CN, Nijher GMK, Chaudhri OB, 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: 4315–4323.

25. Jayasena CN, Nijher GMK, Comninou AN, et al. The effects of kisspeptin-10 on reproductive hormone release show sexual dimorphism in humans. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/12/E1963/2834843>.

26. Jayasena CN, Comninou AN, Veldhuis JD, et al. A single injection of kisspeptin-54 temporarily increases luteinizing hormone pulsatility in healthy women [cited 2022 Jun 20] Clin Endocrinol. 2013; 79:558–563.

27. Jayasena CN, Nijher GMK, Comninou AN, et al. The effects of kisspeptin-10 on reproductive hormone release show sexual dimorphism in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:E1963–E72.

28. Chan Y-M, Butler JP, Sidhoum VF, et al. Kisspeptin administration to women: a window into endogenous kisspeptin secretion and GnRH responsiveness across the menstrual cycle. E1458 jcem.endojournals.org J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97.

29. George JT, Veldhuis JD, Tena-Sempere M, et al. Exploring the pathophysiology of hypogonadism in men with type 2 diabetes: kisspeptin-10 stimulates serum testosterone and LH secretion in men with type 2 diabetes and mild biochemical hypogonadism. Clin Endocrinol. 2013; 79:100–104.

30. Abbbara A, Narayanaswamy S, Izzi-Engbeaya C, et al. Hypothalamic response to kisspeptin-54 and pituitary response to gonadotropin-releasing hormone are preserved in healthy older men. Neuroendocrinology. 2018; 106:401–410.

31. Matsui H, Masaki T, Akinaga Y, et al. Pharmacologic profiles of investigational kisspeptin/metastatin analogues, TAK-448 and TAK-683, in adult male rats in comparison to the GnRH analogue leuprolide. Eur J Pharmacol. 2014; 735:77–85.

32. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1413–1439.
33. Abbara A, Islam R, Clarke SA, et al. Clinical parameters of ovarian hyperstimulation syndrome following different hormonal triggers of oocyte maturation in IVF treatment. *Clin Endocrinol.* 2018;88:920–927.
34. Jayasena CN, Abbara A, Comninou AN, et al. Kisspeptin-54 triggers egg maturation in women undergoing in vitro fertilization. *J Clin Invest.* 2014; 124:3667–3677.
35. Abbara A, Jayasena CN, Christopoulos G, 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: 3322–3331.
36. Abbara A, Clarke S, Islam R, et al. A second dose of kisspeptin-54 improves oocyte maturation in women at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a Phase 2 randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2017;32:1915–1924.
37. Abbara A, Hunjan T, Ho VNA, et al. Endocrine requirements for oocyte maturation following hCG, GnRH agonist, and kisspeptin during IVF. In *Treatment.* Lausanne: Front Endocrinol. 2020 Oct 6:11.
38. Abbara A, Clarke SA, Dhillo WS. Novel concepts for inducing final oocyte maturation in in vitro fertilization treatment. *Endocr Rev* 2018 Oct, 39:593–628.
39. Jayasena CN, Abbara A, Veldhuis JD, et al. Increasing LH pulsatility in women with hypothalamic amenorrhoea using intravenous infusion of kisspeptin-54. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:E953–E961.
40. Castellano JM, Navarro VM, 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;146:3917–3925.
41. Chan Y-M, Lippincott MF, Kusa TO, et al. Divergent responses to kisspeptin in children with delayed puberty. *JCI Insight.* 2018;19;3(8):e99109. DOI: 10.1172/jci.insight.99109.
42. Chan Y-M, Lippincott MF, Barroso PS, et al. Using Kisspeptin to Predict Pubertal Outcomes for Youth With Pubertal Delay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2717–e2725. DOI: 10.1210/clinem/dgaa162.
43. Nikitina IL. Obesity in children and adolescents: problem, solutions. Review of Russian and international recommendations. *Attending doctor.* 2018;1: 31–36 In Russian [Никитина И.Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор российских и международных рекомендаций. *Лечащий врач.* 2018;1: 31–36].
44. Mills EG, Yang L, Abbara A, et al. Current perspectives on kisspeptins role in behaviour. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.928143>.
45. Yang L, Demetriou L, Wall MB, et al. Kisspeptin enhances brain responses to olfactory and visual cues of attraction in men. *JCI Insight.* 2020; 5. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133633>.
46. Comninou AN, Wall MB, Demetriou L, et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *J Clin Invest.* 2017 Feb 1, 127:709–719, <https://doi.org/10.1172/JCI89519>.
47. Wang F-S, Chen H, Wu Z-Y, et al. KISS1 expression in osteosarcoma: high in Chinese clinical cases, but lower in cell lines. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2011; 12:3229–3234.
48. Dotterweich J, Tower RJ, Brandl A, et al. The KISS1 receptor as an *in vivo* microenvironment imaging biomarker of multiple myeloma bone disease. *PLoS One.* 2016 May 9;11(5):e0155087.
49. de Sousa IO, Diniz ET, Marques TF, et al. Short-term bone marker responses to teriparatide and strontium ranelate in patients with osteoporosis previously treated with bisphosphonates. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54:244–249.

Информация об авторах:

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Капустина Анна Сергеевна, врач — детский эндокринолог Университетской клиники, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Леонова Ирина Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Байрамов Алекбер Азизович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Irina L. Nikitina, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Childhood Diseases with the Clinic of the Faculty of Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Anna S. Kapustina, pediatric endocrinologist of the Clinic of the Faculty of Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Irina A. Leonova, MD, PhD, associate Professor of the Department of Childhood Diseases with the Clinic of the Faculty of Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Alekber A. Bairamov, doctor of medical sciences Leading Researcher of the Pediatric Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre.