

УДК 577.171.52

РОЛЬ КИССПЕПТИНА В РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ И ИММУННОЙ ФУНКЦИЙ

Обзор

© 2020 О.Л. Горбунова*, С.В. Ширшев

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, 614081 Пермь, Россия; электронная почта: olia15_77@mail.ru

Поступила в редакцию 17.02.2020

После доработки 09.06.2020

Принята к публикации 14.06.2020

Работа посвящена физиологической роли гормона кисспептина, который продуцируется нейронами передней зоны гипоталамуса и является ключевым регулятором процессов репродукции. Рассматривается значение гормона в передаче информации о метаболической активности и индукции секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ) гипоталамусом, определяющего процессы гестации, включая оплодотворение, плацентацию, развитие плода и рождение ребенка. Обобщены и проанализированы данные литературы, касающиеся механизмов молекулярного действия и эффектов кисспептина на репродуктивную систему, включая процесс инициирования пубертатного периода. Кроме того, уделяется внимание гормон-опосредованным изменениям сердечно-сосудистой системы у беременных женщин. Впервые в обзоре рассмотрено влияние кисспептина на функциональную активность клеток иммунной системы с расшифровкой молекулярных механизмов трансдукции гормонального сигнала на уровне лимфоидных клеток, приводящее к формированию иммунной толерантности. В заключение представлена концептуальная модель, определяющая роль кисспептина как интегратора репродуктивной и иммунной функций в период физиологически протекающей беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кисспептин, беременность, гонадотропин-рилизинг-гормон, иммунная толерантность.

DOI: 10.31857/S0320972520080011

ВВЕДЕНИЕ

Кисспептины представляют собой семейство пептидов, предшественник которых закодирован в гене *KISS-1*. *KISS-1* впервые был обнаружен в 1996 г. как ген, продукты трансляции которого супрессировали метастазирование меланомы [1]. Открытие состоялось в Государ-

ственном медицинском колледже г. Херши (США), где находится известная шоколадная фабрика «The Hershey Company», производящая шоколад «Hersheys Kisses». Благодаря географическому расположению лаборатории, первооткрыватели гена назвали его *KISS-1*. Однако данное название имеет под собой и научное обоснование, поскольку включение *-SS-* (suppressor

Принятые сокращения: ГГ – вторичный (гонадотропный) гипогонадизм; ГГГО – гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось; Гн-РГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ПОЗ – преоптическая зона гипоталамуса; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ХГ – хорионический гонадотропин; ЦНС – центральная нервная система; Ас – аденилатциклаза; АМПК – АМР-активируемая протеинкиназа; АР-1 – активирующий белок 1; СаМ – кальмодулин; СаМКК2 – Са²⁺/СаМ-зависимая протеинкиназа 2; CREB – белок, связывающий с АМР-чувствительный элемент; DAG – диацилглицерол; DC – дендритные клетки; E₂ – эстрадиол; ERK1/2 – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; ERα – эстрогеновые рецепторы α; FOXP3 – транскрипционный фактор регуляторных Т-клеток (Forkhead box P3); *GnRH* – ген Гн-РГ; GPCR – рецептор, сопряженный с G-белком; GPR54 (G protein receptor 54) или *KISS-1R* – рецептор кисспептинов; HSP – белки теплового шока; IDO – индоламин-2,3-диоксигеназа; IL – интерлейкин; IL-10R1/2 – рецептор IL-10; IP₃ – инозитол-1,4,5-трифосфат; iTreg – индуцибельные регуляторные Т-клетки; *KISS-1* – ген кисспептинов; *KISS-1R* – ген рецептора кисспептинов; MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы; MMP – матриксная металлопротеиназа; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin); NF-κB – ядерный фактор κB; NK – естественные клетки-киллеры; P₄ – прогестерон; PIP₂ – фосфатидинозитол-4,5-дифосфат; PKA – протеинкиназа А; PKC – протеинкиназа С; PLC – фосфолипаза С; RORC – retinoid-related orphan nuclear receptor; Stat – передатчик сигнала и активатор транскрипции; TGF-β1 – трансформирующий рост фактор β1; Th – Т-лимфоцит хелпер; TIMP – тканевой ингибитор металлопротеиназ; TNF-α – фактор некроза опухоли α; TSLP-R – рецептор к тимусному стромальному лимфопоэтину; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

* Адресат для корреспонденции.

sequence) в название означает, что ген кодирует супрессорную последовательность [1]. Позже, в 1999 г. был обнаружен рецептор для белковых продуктов данного гена, относящийся к классу G-белок сопряженных рецепторов (GPCR), ассоциированных с $G\alpha_q$. Из-за структурного сходства с галаниновыми рецепторами вновь открытый рецептор первоначально был отнесен к семейству рецепторов галанина. Однако позже было установлено, что он не способен связывать сам галанин [2, 3].

В 2001 г. из плаценты человека был выделен белок, состоящий из 54 аминокислотных остатков (а.о.), который является продуктом *KISS-1* [4]. Поскольку данный белок обладал способностью ингибировать хемотаксис и инвазию клеток меланомы *in vitro*, он получил название метастин. Первое время метастин считали новым ингибитором метастической активности опухолей, и основные исследования были направлены на изучение противоопухолевой активности данного белка [5]. В этом же году усилиями нескольких независимых групп ученых было показано, что белок, который ранее был отнесен к семейству рецепторов галанина, является естественным рецептором для метастина. Рецептор получил аббревиатуру GPR54 (G protein receptor 54) или KISS-1R [4, 6, 7]. В это же время была обнаружена экспрессия

KISS-1R в плаценте, аденогипофизе и гипоталамусе, что послужило основанием считать метастин фактором эндокринной регуляции [7]. В связи с этим метастин был переименован в кисспептин (продукт гена *KISS-1*), а обнаружение молекул KISS-1R на клетках трофобласта позволило сделать предположение о том, что кисспептин может играть роль гормона, регулирующего процессы гестации. Позже, в 2003 г., было показано наличие кисспептина в плазме крови человека и значительное повышение его концентрации при беременности [8]. В этом же году было обнаружено, что *KISS-1R* отсутствует или инактивирован вследствие мутации у пациентов, страдающих вторичным (гонадотропным) гипогонадизмом (ГГ) [3]. Использование в экспериментальной практике мышей с нокаутом *KISS-1R* позволило выявить ключевую роль этого рецептора и его лиганда — кисспептина для репродуктивной эндокринологии [9]. В 2004 г. на конференции Британского общества эндокринологии группа ученых под руководством Валита Дхилло из Лондонского имперского колледжа сделали доклад о кисспептине как о новом гормоне, способном вернуть фертильность бесплодным женщинам [10]. Было доказано, что ключевым регулятором секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ) является именно кисспептин [10, 11].

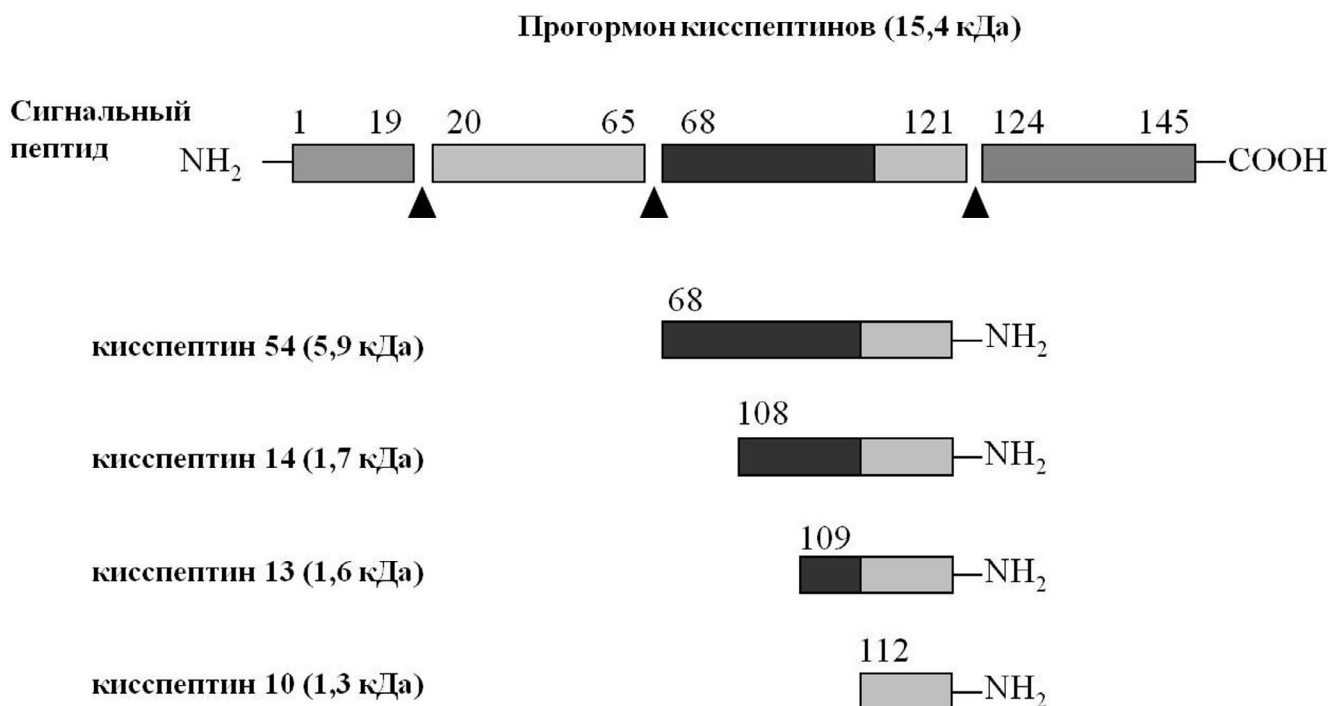


Рис. 1. Основные структурные особенности кисспептинов, образующихся в результате посттрансляционной модификации прогормона (адаптировано по [14])

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КИССПЕПТИНА И ЕГО РЕЦЕПТОРА

У человека ген кисспептина расположен на длинном (q) плече хромосомы 1 (q32.3). *KISS-1* кодирует прогормон, состоящий из 145 а.о., который не обладает биологической активностью [12]. В ходе процессинга из прогормона образуются более короткие продукты прокисспептина, состоящие из 54, 14, 13 или 10 а.о. [4, 13, 14], которые содержат общий С-терминальный декапептид (кисспептин-10), необходимый для биологической активности [14] (рис. 1).

В головном мозге кисспептин вырабатывается двумя основными популяциями нейронов, локализованными в преоптической зоне (ПОЗ) и аркуатном ядре гипоталамуса. Кисспептин, продуцируемый нейронами головного мозга, не попадает в системный кровоток, а проявляет свое биологическое действие на уровне гипоталамо-гипофизарной системы [11, 15].

Как уже было отмечено (в 2003 г.), впервые было определено наличие кисспептина в плазме крови мужчин и небеременных женщин в очень низких концентрациях. Источник его в настоящее время не известен, хотя высказывается предположение, что это могут быть эндотелиальные клетки [8]. Значительное повышение кисспептина наблюдается при беременности вследствие продукции данного гормона плацентой [8, 15, 16]. Хроматографический анализ плазмы крови небеременных и беременных женщин выявил, что основная форма циркулирующего кисспептина – это кисспептина-54 [6, 8]. Установлено, что *in vitro* кисспептины-54, -14 и -10 секретируются клетками плаценты человека, а именно синцитиотрофобластом [8, 16, 17]. Средние концентрации кисспептина-54 в материнской плазме составляют 1,3 пМ в первом, 4,6 пМ – во втором и 9,6 пМ – в третьем триместрах беременности [8]. К 5 дню после родов концентрации кисспептина-54 в плазме возвращаются к уровням небеременных женщин. Период полувыведения кисспептина-54 составляет 28 мин [11]. Установлена связь между низким уровнем циркулирующего кисспептина во время беременности и повышенным риском выкидыша, поэтому концентрация кисспептина в плазме крови является важным потенциальным маркером успешной беременности [16]. Так выявлено, что уровень кисспептина-10 был значительно снижен у женщин с преэклампсией по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью [18].

Помимо беременности повышение в плазме крови концентрации кисспептинов наблюдает-

ся при целом спектре связанных с беременностью пролиферативных аномалий трофобласта, включающих в себя различные варианты пузырного заноса, хориокарциному, эпителиоидную трофобластическую опухоль, трофобластическую опухоль плацентарной ножки [19].

Реализация эффектов гормона осуществляется путем связывания его молекулы со своим специфическим рецептором *KISS-1R* [3, 4, 6, 7]. У человека ген *KISS-1R* состоит из пяти экзонов и кодирует полипептидную цепь, состоящую из 398 а.о. (у мышей – 395 и у крыс – 396) [4]. Рецептор кисспептина экспрессируется в гипоталамусе, гипофизе, поджелудочной железе, плаценте, лейкоцитах периферической крови, гладких мышцах некоторых кровеносных сосудов, яичках, селезенке, тимусе, надпочечниках и лимфатических узлах [4, 7]. Кроме этого, *KISS-1R* экспонируется на синцитиотрофобласте, ворсинчатых и инвазирующих экстраворсинчатых трофобластах [17]. В головном мозге взрослых людей экспрессия обнаруживается в верхней фронтальной извилине, хвостом ядре, поясной извилине, гиппокампе, медуллярном мосте, а также гипоталамусе [6].

ЗНАЧЕНИЕ КИССПЕПТИНА В СТАНОВЛЕНИИ И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Интерес к кисспептину среди эндокринологов значительно вырос после выхода в свет двух публикаций 2003 г. [3, 20], в которых было продемонстрировано, что у пациентов, страдающих ГГ, *KISS-1R* отсутствует или инактивирован вследствие мутации. Использование в экспериментальной практике мышей с нокаутом *KISS-1R* позволило выявить ключевую роль этого рецептора и его лиганда – кисспептина для репродукции [9].

Как известно, репродуктивная система человека и млекопитающих работает по иерархическому принципу и состоит из нескольких уровней организации: ЦНС, гипоталамус, гипофиз, гонады и периферические органы/ткани-мишени. Вся система строго сбалансирована благодаря обратным связям, что определяет гомеостаз гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГО). Ключевым моментом инициации пубертатного периода является т.н. «секреторный скачок» гонадотропинов, суть которого заключается в активации ГГГО [21, 22]. Первая активация данной системы впервые происходит внутриутробно в начале беременности, затем в раннем постнатальном периоде. Пубертатная секреция гор-

монов является процессом реактивации ГГГО. Запуск этих изменений происходит в результате увеличения импульсной секреции Гн-РГ, который является основным гипоталамическим фактором, регулирующим репродуктивную функцию, стимулируя гонадотрофы гипофиза к высвобождению лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов [21, 22]. Гонадотропины, в свою очередь, побуждают гонады к синтезу половых стероидных гормонов: эстрадиола (E_2) прогестерона (P_4) или тестостерона, которые необходимы для оогенеза и сперматогенеза соответственно [21, 22]. Между железами внутренней секреции существует согласованный механизм взаиморегуляции, включающий в себя отрицательные и положительные обратные связи, которые уравнивают избыточные эффекты одних и стимулируют недоста-

точные функции других эндокринных желез в пределах ГГГО (рис. 2) [11, 13, 22, 23].

В последнее время установлено, что физиологическим регулятором секреции Гн-РГ является кисспептин [11, 24]. Экспериментально показано, что введение кисспептина человеку [11, 25], грызунам [26, 27, 28], овцам и обезьянам [29, 30] приводит к выработке гонадотропных гормонов гипофиза, и этот эффект опосредуется благодаря активации секреции Гн-РГ гипоталамусом [31]. У человека и животных нейроны, продуцирующие кисспептин и Гн-РГ, локализованы в одних и тех же областях – от преоптической области в направлении аркуатного ядра и ядер воронки гипоталамуса. Аксоны кисспептиновых нейронов образуют перикапиллярные сплетения в области стебля воронки, т.е. в месте секреции Гн-РГ [32]. В данной области мозга

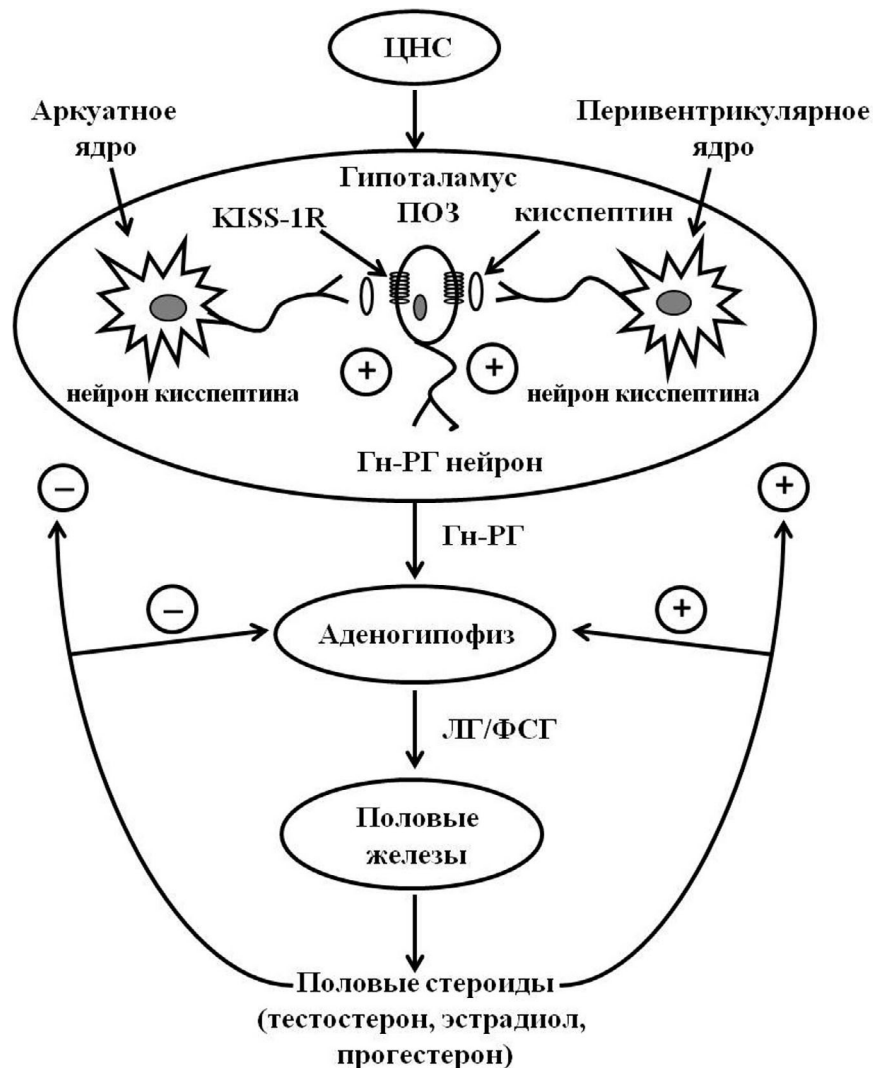


Рис. 2. Структура гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и ее регуляция кисспептином (адаптировано по [23]). Примечание: (–) – отрицательная обратная связь; (+) – положительная обратная связь

грызунов, овец и обезьян обнаружены аксосоматические, аксодендритные и аксоаксональные контакты между кисспептиновыми аксонами и Гн-РГ нейронами [32, 33]. При этом установлено, что Гн-РГ нейроны экспрессируют мРНК рецептора *KISS-1R* [34]. Кисспептин-продуцирующие нейроны преоптической зоны обеспечивают преовуляторный пик Гн-РГ, а клетки аркуатного ядра – импульсный характер секреции Гн-РГ. Выделение кисспептинов нейронами, в свою очередь, избирательно регулируется половыми стероидами, обеспечивая механизм, через который эстрогены могут регулировать секрецию Гн-РГ. Положительная обратная связь осуществляется преимущественно через эстрогеновые рецепторы α ($ER\alpha$), экспрессия которых отсутствует в Гн-РГ нейронах в отличие от *KISS-1*-содержащих нейронов. Таким образом, эстрогены реализуют свое центральное действие через $ER\alpha$, которые экспрессируются *KISS-1*⁺ нейронами, что приводит к продукции кисспептина и, как следствие, секреции Гн-РГ [34, 35, 36]. Пониженный уровень половых стероидов, напротив, ведет к усилению экспрессии рецепторов к Гн-РГ на гонадотрофах гипофиза и способствует повышенной секреции ЛГ в овуляцию, сопровождаемой возросшей концентрацией эстрогенов [13, 34].

Взаимодействие кисспептина с *KISS-1R* приводит к активации фосфолипазы C (PLC) β , которая конвертирует фосфотидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP_2) до диацилглицерола (DAG) и инозитол-1,4,5-трифосфата (IP_3). Это приводит к повышению цитоплазматического Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) и последующей активацией протеинкиназы C (PKC), которая фосфорилирует каскад митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), включающий в себя киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (ERK1/2) и p38 [31, 37, 38]. В конечном итоге каскад ферментативных реакций, сопровождающий передачу внешнего сигнала от клеточной поверхности в ядро через регуляцию сигнал-зависимых транскрипционных факторов, приводит к активации гена *GnRH* (рис. 3) [38, 39].

Важным аспектом в действии кисспептинов является их участие в индукции пубертатного периода у человека и млекопитающих. Так, экспериментально установлено, что постоянное введение кисспептина-10 неполовозрелым крысам-самкам способствует открытию влагляща уже на 5-й день от начала инъекций [40], а повторяющееся введение кисспептина-10 неполовозрелым приматам индуцирует каскад преждевременных Гн-РГ импульсов, схожих с теми, которые происходят в период полового созревания [40]. Кроме этого, выявлено, что экспрес-

сия *KISS-1* и *KISS-1R* повышается в период полового созревания у млекопитающих и человека [41].

Таким образом, начало пубертатного периода прямо связано с повышением уровня кисспептинов. В то же время для физиологически детерминированной активации Гн-РГ в пубертатный период недостаточно только лишь повышенной экспрессии генов кисспептина и его рецептора, необходимы и другие функционально-анатомические трансформации. Установлено, что чувствительность Гн-РГ нейронов к кисспептинам также изменяется во время полового развития. У взрослых мышей кисспептины вызывают быструю деполяризацию более 90% Гн-РГ нейронов и только ~ 30% нейронов у неполовозрелых животных, хотя экспрессия *KISS-1R* между возрастными группами схожа [41]. Это различие в чувствительности Гн-РГ нейронов было подтверждено *in vivo* при интрацеребровен-трикулярном введении низких доз кисспептина мышам, что приводило к выбросу ЛГ только у половозрелых животных [40]. Таким образом, повышенная чувствительность Гн-РГ нейронов к кисспептинам также является важным фактором, регулирующим репродукцию.

Еще одним необходимым условием активации Гн-РГ в пубертатный период является образование минимального количества жировой ткани в организме. Известно, что возраст менархе напрямую коррелирует с массой тела, так как при недостатке жировых клеток пубертат не наступает. Метаболический гормон лептин, подавляющий аппетит, действует на уровне гипоталамуса, контролирует чувство голода, регулирует потребление пищи, метаболизм жировой ткани, энергетический гомеостаз, процессы роста и развития [42]. Было сделано предположение, что лептин, продуцируемый жировой тканью, действует как важный фактор в пубертатном развитии. У грызунов лептин может влиять на начало пубертатного периода, поскольку его введение снижает возраст, в котором происходит половое созревание у крыс и мышей [43]. Была выдвинута гипотеза о том, что лептин участвует в передаче метаболической информации, поступающей с периферии в Гн-РГ-продуцирующие нейроны. Однако данная гипотеза не подтвердилась, поскольку Гн-РГ нейроны не экспрессируют рецепторы лептина [44]. Вскоре несколько групп исследователей показали, что кисспептин является не только фактором наступления половой зрелости, но и участвует в контроле метаболизма [45], поскольку 40% кисспептин-продуцирующих нейронов аркуатного ядра экспрессируют рецепторы лептина [44]. Та-

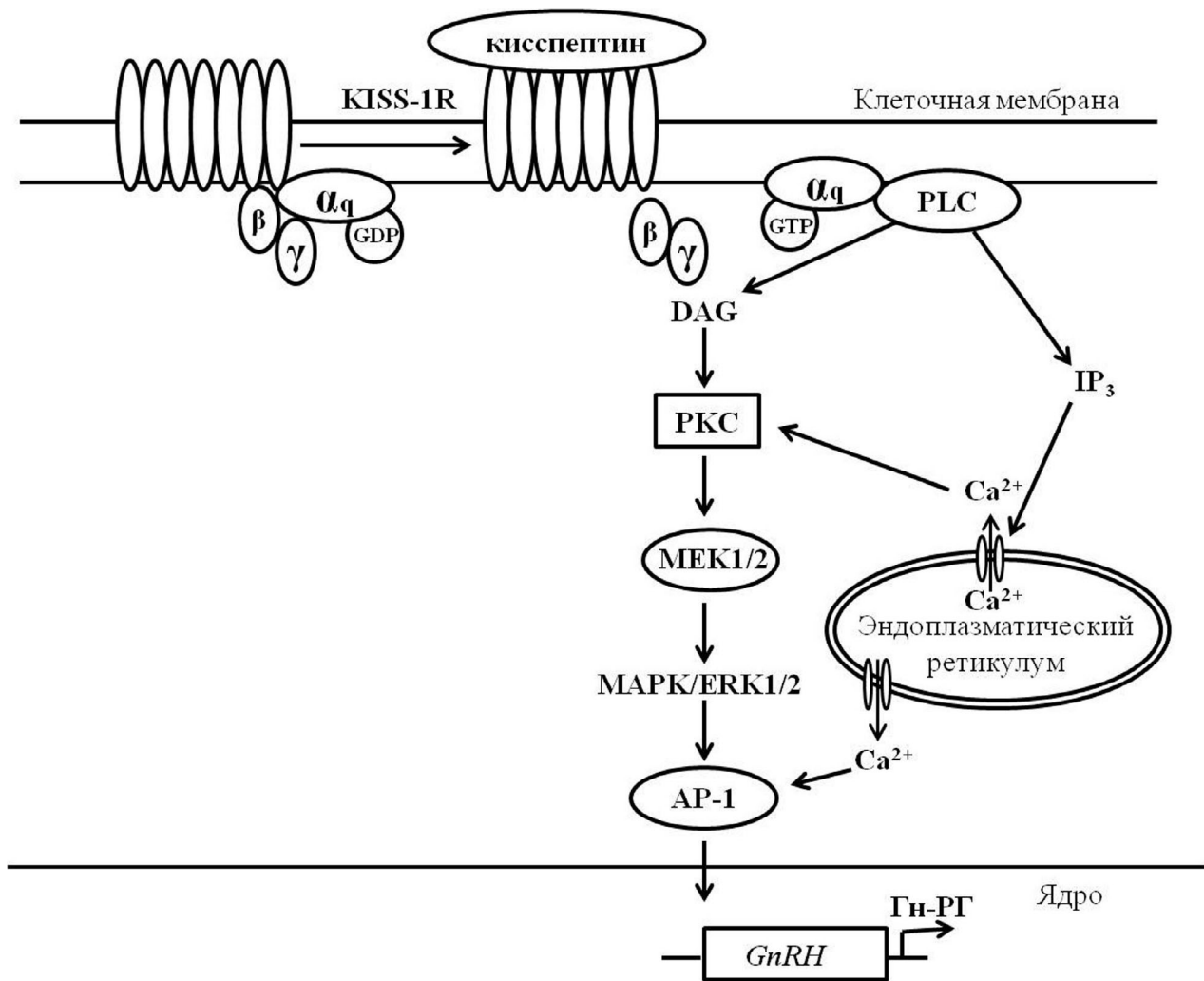


Рис. 3. Предполагаемая схема трансдукции гормонального сигнала кисспептина на уровне нейронов головного мозга (адаптировано по [38])

ким образом, репродуктивные эффекты лептина реализуются через кисспептин, который является связующим звеном, посредством которого лептин может проявлять свои биологические функции. KISS-1R, рецепторы лептина и Гн-РГ коэкспрессированы и колокализованы в аркуатном ядре и некоторых других областях гипоталамуса, т.е. представляют собой единую функциональную подсистему, напрямую связанную с процессом размножения [46, 47]. Действие кисспептина и лептина на репродуктивную функцию соподчинены: кисспептин напрямую стимулирует экспрессию *GnRH* и повышает секрецию Гн-РГ гипоталамусом, что ускоряет наступление половой зрелости, тогда как лептин действует опосредованно через кисспептин [48]. Поэтому кисспептин является не только важнейшим фактором становления пубертатного периода, но и является необходимым звеном

для передачи метаболической информации, которая поступает с периферии в Гн-РГ-продуцирующие нейроны.

Функциональный антагонист лептина — пептидный гормон грелин, также участвует в регулировании энергетического гомеостаза и репродуктивной системы [49]. Грелин синтезируется преимущественно в париетальных клетках желудка, заметно меньше в ЦНС. Грелин-продуцирующие нейроны обнаружены в аркуатном ядре гипоталамуса и гипофизе [42]. Согласно исследованиям *in vitro*, введение грелина ингибирует секрецию Гн-РГ и ЛГ [50, 51]. Введение грелина, а также гипергрелинемия, вызванная ограничением пищи, приводят к снижению экспрессии гена *KISS-1* и импульсной активности Гн-РГ нейронов [52, 53]. Эти результаты показывают, что вызванное грелином снижение гипоталамической экспрессии *KISS-1* может

быть одним из ключевых факторов ингибирования репродуктивной функции [53]. Таким образом, лептин, сигнализирующий об избытке энергии и подавляющий аппетит, стимулирует Гн-РГ посредством связывания со своим рецептором и, тем самым, активирует выработку кисспептина ядрами гипоталамуса. Тогда как грелин, сигнализирующий об энергетической недостаточности, подавляет секрецию Гн-РГ и снижает экспрессию мРНК кисспептина в аркуатном ядре гипоталамуса [54]. Таким образом, оба гормона – лептин и грелин, составляющие антагонистическую пару, реализуют свои эффекты через повышение или понижение кисспептина.

Все это свидетельствует о непосредственном участии кисспептина в индукции секреции Гн-РГ – ключевого регулятора процессов репродукции. Без кисспептина наступление пубертатного периода и последующая полноценная реализация половой функции невозможна.

РЕГУЛЯЦИЯ КИССПЕПТИНОМ ПРОЦЕССА БЕРЕМЕННОСТИ

Процесс беременности представляет собой сложную цепь событий, включающую в себя оплодотворение с последующим формированием и имплантацией бластоцисты, плацентацию, развитие плаценты, плода и рождение ребенка. На каждом из указанных этапов функционирует сложный комплекс внутрисистемных взаимодействий, благодаря которому происходит успешное формирование эмбриона (плода). Основную роль в этих процессах играют гормоны и белки беременности [21, 22]. Поскольку в период беременности в центральном кровотоке концентрация кисспептина значительно повышается благодаря плацентарному синтезу, по сравнению с небеременными женщинами [8], то кисспептин, несомненно, оказывает влияние на все этапы развития беременности. Уже на 7-е сутки после оплодотворения начинаются процессы формирования плаценты. Рост трофобласта и его внедрение в децидуальную оболочку матки имеет решающее значение для развития плаценты и плода [55]. Как и раковые клетки, трофобласт секретирует протеазы разрушающие белки внеклеточного матрикса для проникновения в подлежащие ткани. Экстраворсинчатый трофобласт экспрессирует белки теплового шока (HSP) 27, что коррелирует с активностью матриксных металлопротеиназ (ММР) 2 [56]. Исходное содержание HSP27 в раковых клетках значительно выше, чем в нормальных клетках, что определяет устойчивость к апоптозу раковых

клеток [57]. Это прямо связано с метастатическим потенциалом раковых клеток [58]. ММРs представляют собой семейство Zn- и Ca²⁺-зависимых эндопептидаз, которые после активации разрушают компоненты межклеточного матрикса, что приводит к инвазии клеток трофобласта или раковых клеток [59], поэтому повышенная экспрессия ММРs определяет патогенез многих заболеваний [59, 60, 61]. Инвазия трофобласта в стенку матки имеет некоторое сходство с прорастанием опухолевых клеток в подлежащие ткани: увеличение клеточной пролиферации, снижение гибели клеток, повышенное кровоснабжение и инвазия окружающих тканей [62], но отличается от нее жесткой регулируемостью процесса. В число регуляторных механизмов, ограничивающих трофобластную инвазию, входят паракринные и аутокринные факторы, синтезируемые трофобластом и децидуальной оболочкой. Среди последних основная роль принадлежит трансформирующему фактору роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), который продуцируется в I триместре децидуальными клетками [63, 64] и ограничивает плацентарную инвазию благодаря усилению секреции тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMPs) клетками цитотрофобласта, ингибируя их способность к миграции [63, 65]. В индукцию ингибирования инвазии трофобласта наряду с Гн-РГ [64] и фактором некроза опухоли TNF- α , продуцируемого децидуальными макрофагами [66] и хорионом [67, 68], вовлечен в полной мере и кисспептин [17, 64].

Учитывая, что кисспептин одновременно является индуктором плацентарного Гн-РГ, то эффект контроля инвазии трофобластов значительно усиливается. Участие кисспептинов в контроле плацентарной инвазии подтверждается тем, что экспрессия *KiSS-1* и *KISS-1R* понижена в клетках хориокарциномы [66], но наиболее выражена в клетках трофобласта в I триместре беременности [17, 69, 70]. Известно, что многие плацентарные патологии, ассоциированные с аномальной инвазией, происходят именно в этот период беременности [69, 71]. В ряде исследований было показано, что кисспептины контролируют инвазию трофобласта [72] посредством снижения активности некоторых ММРs [14, 16, 73], в частности, K. Yoshioka et al. впервые показали, что кисспептин-54 снижает экспрессию ММР-2 [60]. С помощью анализа миграции и инвазии клеток трофобласта было выявлено, что добавление кисспептина-10 приводит к снижению экспрессии ММР-2 в первичных клетках трофобласта и, как следствие, к уменьшению миграционной способности клеток трофобласта [74]. В этом же исследовании

авторами было продемонстрировано, что киспептин-10 ингибировал экспрессию MMP-1, 3, 7, 9, 10 и 14 и повышал экспрессию TIMP 1 и 3 в клетках трофобласта. Исследования на опухолевых клетках, а также на клетках трофобласта, показали, что киспептин ингибирует активность MMP-2 и MMP-9, блокируя транслокацию ядерного фактора κB (NF-κB), вследствие чего уменьшается сродство NF-κB с промоторм MMP-2 и MMP-9, участвующих в распаде внеклеточного матрикса путем деградации коллагенов IV и V типов. Таким образом, киспептин способствует снижению экспрессии MMP-2 и MMP-9, что, в свою очередь, ингибирует способность опухолевых клеток образовывать метастазы, а у клеток трофобласта снижает миграционную способность [75]. Помимо ингибирования инвазивной способности, киспептины снижают подвижность клеток и их адгезию [4]. Кроме того, киспептин является фактором, который вместе с другими провоспалительными цитокинами, например TNF-α, сдерживает рост трофобласта посредством активации апоптоза [76]. Показано, что введение киспептина индуцирует апоптоз в плацентарных эксплантах, причем данный эффект зависит от дозы гормона [77, 78].

Другим важным эффектом киспептина, сдерживающим инвазивный рост гемохориальной плаценты, является супрессия неоваскулярных процессов. Установлено, что киспептин ингибирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), таким образом, контролируя образование эмбриональных сосудов и рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе [74]. На крысах с синдромом гиперстимуляции яичников показано, что введение киспептина-10 приводит к снижению проницаемости сосудов за счет активации *KISS-1R* и ингибирования VEGF [79]. Кроме этого, выявлено, что киспептин оказывает выраженное сосудосуживающее действие на гладкомышечные клетки сосудов матери посредством изменения синтеза эйкозаноидов, предшественником которых является арахидоновая кислота, и может играть физиологическую и/или патологическую роль в регуляции тонуса сосудов [80].

В период беременности в организме женщины наблюдаются существенные изменения, касающиеся деятельности сердечно-сосудистой системы. Эта система в период беременности работает с увеличенной нагрузкой, что обусловлено ускорением метаболизма, увеличением общего объема циркулирующей крови, развитием дополнительного круга кровообращения (плацентарно-маточного), а также ростом плода и увеличением массы тела матери. Установлено,

что рецепторы киспептина в большом количестве экспрессированы на поверхности аорты, коронарных артериях и пуповине [81]. На мышцах было продемонстрировано, что киспептин-10 является мощным вазоконстриктором и ингибитором ангиогенеза [82]. В гладкомышечных клетках аорты человека киспептин-10 значительно подавляет индуцированную ангиотензином II миграцию, пролиферацию клеток и усиливает апоптоз [81, 82]. Таким образом, киспептин является важным негативным регулятором прогрессирования неоплазии. В то же время это его действие во время беременности служит фактором регулируемой инвазивности трофобласта и не дает хориону малигнизироваться.

Киспептин также участвует в процессе родоразрешения путем стимуляции секреции окситоцина. Недавнее исследование на крысах показало, что внутримозговое введение киспептина увеличивало скорость активации нейронов окситоцина в гипоталамусе только на 18–21 дни беременности. Важно отметить, что гипоталамическая экспрессия *KISS-1R* у крыс является неизменной на протяжении всей беременности. Остается неизвестным, почему киспептин может связываться и активировать свой рецептор только на поздних сроках беременности у крыс. Вполне вероятно, что только высокие уровни киспептина, характерные для поздней беременности у крыс, способны активировать *KISS-1R* в гипоталамусе и у плода [83].

ЗНАЧЕНИЕ КИСПЕПТИНА В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ В ПЕРИОД ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

С точки зрения иммунологии, беременность представляет собой феномен полуаллогенной трансплантации, но при физиологическом развитии процесса отторжения чужеродного трансплантата не происходит [21]. Основными механизмами формирования иммунной толерантности во время беременности являются следующие: 1) индукция фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) антигенпрезентирующими клетками [84]; 2) увеличение числа индуцибельных регуляторных T-клеток (iTreg), угнетающих иммунный ответ по отношению к плоду; 3) снижение количества T-лимфоцитов хелперов (Th), продуцирующих интерлейкин (IL)-17 (Th17) и Th1 клеток, стимулирующих цитотоксические реакции; 4) доминирование Th2 клеток, определяющих фетопротекцию [21, 85].

Учитывая, что на различных типах клеток иммунной системы экспрессированы рецепторы для кисспептинов [4, 7], было высказано предположение, что кисспептин, наряду с другими гормонами и белками беременности, способен эффективно модулировать иммунные реакции [86]. Показано, что в организме небеременных женщин и мужчин кисспептин в центральном кровотоке детектируется в очень низких концентрациях и циркулирует, в основном, на уровне сосудов головного мозга [11, 15]. Однако в период беременности кисспептин продуцируется плацентой [8], и, соответственно, в этот период способен оказывать системное влияние на клетки иммунной системы. Нами уста-

новлено прямое влияние кисспептина на регуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов [86, 87]. Показано, что кисспептин в концентрациях, соответствующих I–III триместрам беременности способствует формированию иммунной толерантности. Гормон усиливает генерацию iTreg, активно продуцирующих IL-10, который опосредует дистантный механизм иммуносупрессорной активности Treg клеток [84, 88]. Кроме того, кисспептин препятствует дифференцировке Th17 лимфоцитов, одновременно угнетая ими продукцию провоспалительного цитокина IL-17A. Данный эффект гормона связан с повышенной экспрессией молекул FOXP3 (транскрипционный фактор регуляторных Т-клеток

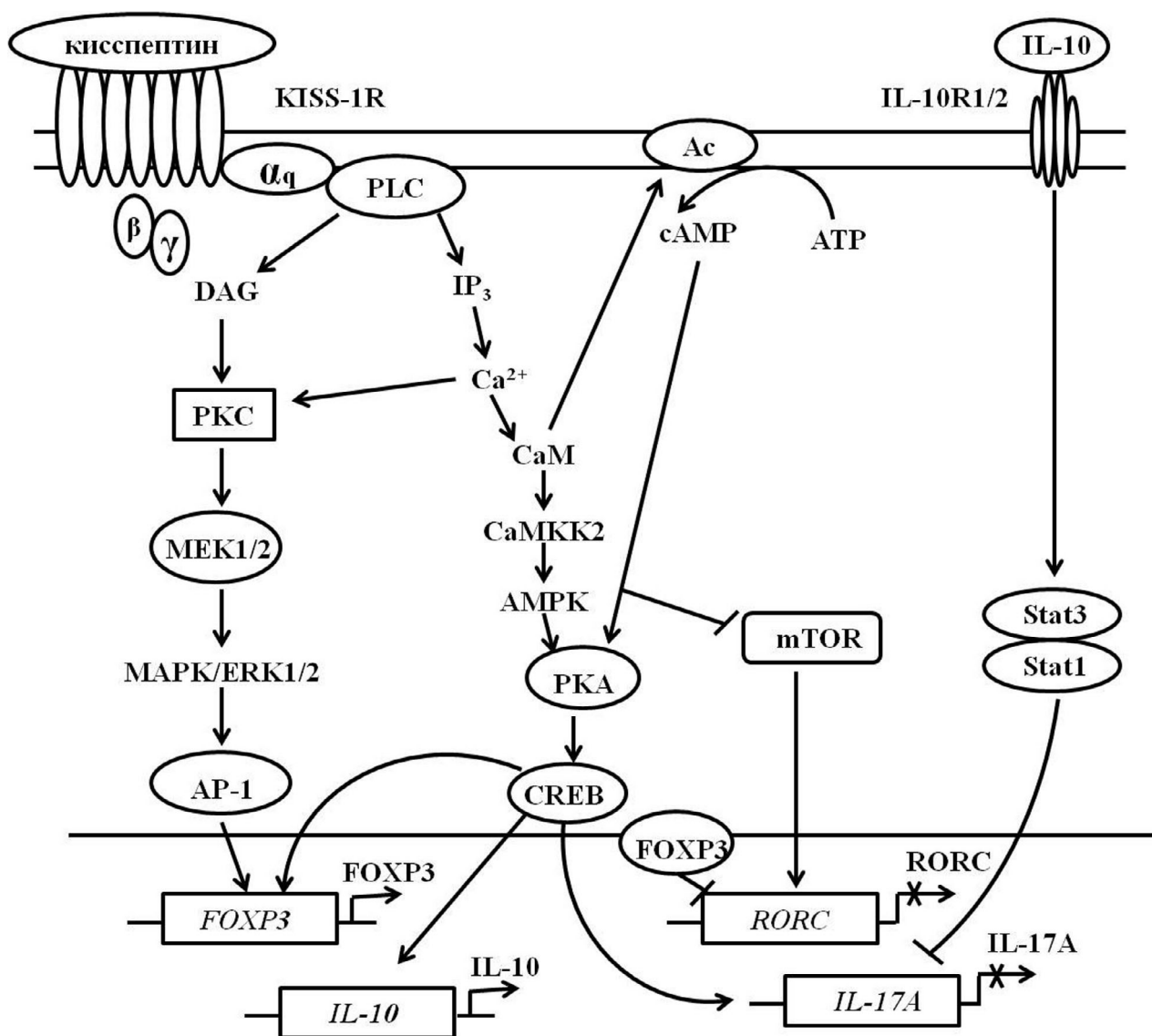


Рис. 4. Механизм реализации эффектов кисспептина в регуляции дифференцировки CD4⁺Т-лимфоцитов периферической крови в iTreg и Th17 клеток [90]. Примечание: Stat – передатчик сигнала и активатор транскрипции; IL-10R1/2 – рецептор IL-10

(Forkhead box P3)), продукт которого – скурфин – определяет супрессорный потенциал Treg клеток, а FOXP3 конкурирует с RORC (retinoid-related orphan nuclear receptor), ответственного за дифференцировку Th17 лимфоцитов [89].

При исследовании иммуномодулирующей функции киспептина были определены основные молекулярные механизмы действия гормона на уровне регуляторных CD4⁺T-лимфоцитов (рис. 4) [90]. Установлено, что взаимодействие гормона с KISS-1R повышает уровень внутриклеточного cAMP. Прирост уровня cAMP связан с процессами генерации iTreg, что проявляется в увеличении данных клеток в культуре. Повышение cAMP приводит к активации белка, связывающего cAMP-чувствительный элемент (CREB) и MAPK/ERK (MEK1/2), что способствует дифференцировке CD4⁺T-лимфоцитов в iTreg, параллельно снижая экспрессию RORC [90]. cAMP-зависимая передача сигналов киспептина, по-видимому, связана со способностью Ca²⁺/CaM (кальмодулин) активировать не только MEK1/2 [91], но и аденилатциклазу (Ac) [92]. Доминирование cAMP-зависимого действия киспептина в лимфоидных клетках определяется способностью [Ca²⁺]i стимулировать протеинкиназу A (PKA) через Ca²⁺/CaM, Ca²⁺/CaM-зависимую протеинкиназу 2 (CaMKK2) и AMP-активируемую протеинкиназу (AMPK) [93]. PKA, в свою очередь, угнетает mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin) [94], который активирует транскрипцию RORC [95] и фосфорилирует CREB [96].

Таким образом, активируются, как минимум, два транскрипционных фактора – активирующий белок 1 (AP-1) и CREB [31], которые индуцируют транскрипцию FOXP3 [97] и IL-10 [94], одновременно блокируя транскрипцию RORC. Все это приводит к увеличению количества iTreg с одновременным повышением их функциональной активности за счет усиления секреции IL-10 и уменьшения количества Th17 со сниженной способностью к продукции IL-17A. Данный механизм приводит к экспрессии молекул скурфина, что поляризует CD4⁺T-лимфоциты в iTreg клетки, определяющие феномен толерантности иммунного ответа. В целом, механизмы гормонального контроля клеток иммунной системы киспептином направлены на угнетение цитотоксических реакций, формирование иммунного ответа типа 2 и доминирование iTreg клеток.

Также нами установлено, что киспептин в концентрации, соответствующей его уровню во II триместре беременности, в котором чаще все-

го возникают аборт иммунного генеза, усиливает индукцию IDO моноцитами [86]. В свою очередь, клетки, экспрессирующие повышенные уровни IDO, дополнительно способствуют генерации iTreg, а активация IDO приводит к гибели цитотоксических T-лимфоцитов вследствие дефицита триптофана, необходимого для их активности и выделения токсичных продуктов его деградации, таких как кинуренин [85]. Все это говорит в пользу того, что киспептин во время беременности является важным, ранее не учитываемым физиологическим фактором дифференцировки CD4⁺T-клеток, сдвигая соотношение Treg/Th17 в сторону Treg, что согласно современным представлениям, является наиболее важным механизмом поддержания иммунной толерантности при беременности [84].

В период беременности супрессия адаптивного иммунного ответа матери компенсируется активацией системы естественного иммунитета. Установлено, что главную роль в обеспечении выживания плода играют клетки врожденного иммунитета, основными эффекторами среди которых являются моноциты/макрофаги [21, 98], которые осуществляют клиренсную функцию, фагоцитируя патогены, клеточный детрит и апоптотические тельца [21]. Более того, при беременности моноциты и дендритные клетки (DC) определяют вид иммунного реагирования, усиливая, при сложившихся условиях, активность Th2 лимфоцитов, отвечающих за трофическую функцию иммунной системы матери в отношении плода [21]. В известной степени эти процессы также регулируются киспептином, который стимулирует процессы фагоцитоза и кислородзависимые механизмы микробицидности моноцитов периферической крови, [99]. Известно, что активные кислородные метаболиты являются не только важными факторами бактерицидности моноцитов, но и участвуют в процессах ремоделирования тканей при физиологически протекающей беременности [21, 100]. В отличие от моноцитов, фагоцитарная функция нейтрофилов угнетается киспептином в концентрациях, соответствующих его уровню при беременности [101]. Данный эффект гормона вполне объясним, поскольку известно, что активация нейтрофилов во время беременности может приводить к потере плода [102, 103].

Наряду с моноцитами и нейтрофилами, естественные клетки-киллеры (NK) также являются важным компонентом врожденного иммунитета, составляя основную массу лимфоидных клеток децидуальной оболочки в период беременности [104]. Помимо реализации цитотоксических функций NK-клетки играют важную роль в имплантации и сохранении беременнос-

ти за счет усиления процессов неоваскулогенеза [104]. Как известно, продукция кисспептина трофобластом снижена у женщин со спонтанными абортными и напрямую коррелирует с уровнем NK-клеток периферической крови и децидуальной оболочки [105]. Установлено, что кисспептин в концентрации, характерной для беременности, эффективно модулирует функциональную активность NK-клеток. Гормон увеличивает долю регуляторных NK-лимфоцитов CD56^{bright} подтипа NK3 за счет активации им продукции TGF- β и снижения секреции фетотоксичного интерферона- γ . При этом кисспептин может служить индуктором направленной миграции NK-клеток в плаценту в поздние сроки беременности [106]. Недавно установлено, что кисспептин в концентрации, отражающей его уровень при беременности, усиливает экспрессию на NK-клетках ингибиторных молекул NKG2A и L-селектина, усиливая, тем самым, регуляторный, а не цитотоксический потенциал NK-клеток [107]. По-видимому, кисспептин во время беременности модулирует цитокиновый спектр NK-клеток, что лежит в основе снижения цитотоксической функции с одновременным приобретением ими регуляторного потенциала.

Помимо непосредственного влияния кисспептина на лейкоциты периферической крови во время беременности, он способен модулировать функциональную активность и процессы созревания DC тимуса [108]. Известно, что в тимусе формируются основные эффекторные и регуляторные субпопуляции T-лимфоцитов. Во время беременности происходит стероид-индуцированная инволюция тимуса, способствующая формированию иммунной толерантности, которая определяет успешное развития полуаллогенного плода [109]. Тимические DC играют ключевую роль в поддержании ауто толерантности. Они развиваются из ранних лимфоидных предшественников и осуществляют отрицательную селекцию аутореактивных тимоцитов [110], а также участвуют в индукции направленности дифференцировки предшественников T-лимфоцитов. Выделяют миелоидные (m) и плазматоидные (p) DC тимуса, которые участвуют в регуляции клеточной дифференцировки. Известно, что во время беременности в периферическом кровотоке увеличивается доля rDC, выполняющих толерогенную функцию. Эти клетки усиленно продуцируют такие цитокины, как IL-10 и TGF- β 1, приводящие к формированию aTreg и, как следствие, иммунной толерантности [111]. Показано, что у животных с дефицитом KISS-1R наблюдается увеличение клеточности и массы тимуса. Одновременно у этих животных

снижается доля Treg и увеличиваются процессы созревания DC в тимусе [112]. Учитывая, что mDC тимуса принимают непосредственное участие в дифференцировке T-клеток, можно предполагать, что кисспептин является физиологическим регулятором системной девиации основных эффекторных и регуляторных субпопуляций T-клеток (Th1, Th2, Treg, Th17) в период беременности. В проведенных нами исследованиях по изучению гормональной регуляции процессов дифференцировки DC тимуса было установлено, что кисспептин в концентрациях, характерных для II и III триместров беременности, непосредственно регулирует данный процесс. Гормон снижает общее количество mDC (CD11c⁺) и mDC, экспрессирующих рецептор к тимусному стромальному лимфопоэтину – TSLP-R (CD11c⁺TSLP-R⁺), что приводит к снижению индукции mDC формировать Th17 [108].

Учитывая, что mDC наиболее чувствительны к эффектам кисспептина во второй половине беременности, действие гормона будет способствовать угнетению дифференцировки Th17 на уровне тимуса в этот период. Не исключено, что подавление кисспептином дифференцировочного потенциала mDC тимуса во время беременности может быть одним из звеньев в цепи стероид-индуцируемой инволюции тимуса в этот период.

Таким образом, кисспептин во время беременности получает возможность модулировать не только процессы репродукции, но и функциональную активность клеток иммунной системы, включая тимический этап дифференцировки. Можно предположить, что кисспептин является гормоном, регулирующим не только репродуктивную и иммунную системы, но и, наряду с другими гормонами репродукции, процессы взаимодействия этих систем между собой.

Обобщение представленных данных и их анализ позволяет заключить, что кисспептин-54 является доминирующим в семействе кисспептинов и содержит, как и все кисспептины, декапептид, определяющий основные эффекты гормонов данного семейства. Гормон регулирует физиологические функции на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, регулируя пубертатный период и последующую фертильность, определяя механизм функционирования гонадостата. В то же время гормон принимает активное участие в процессе беременности, начиная от времени оплодотворения яйцеклетки до родов и периода лактации. Его интегрирующая функция тесно связана со способностью инициировать

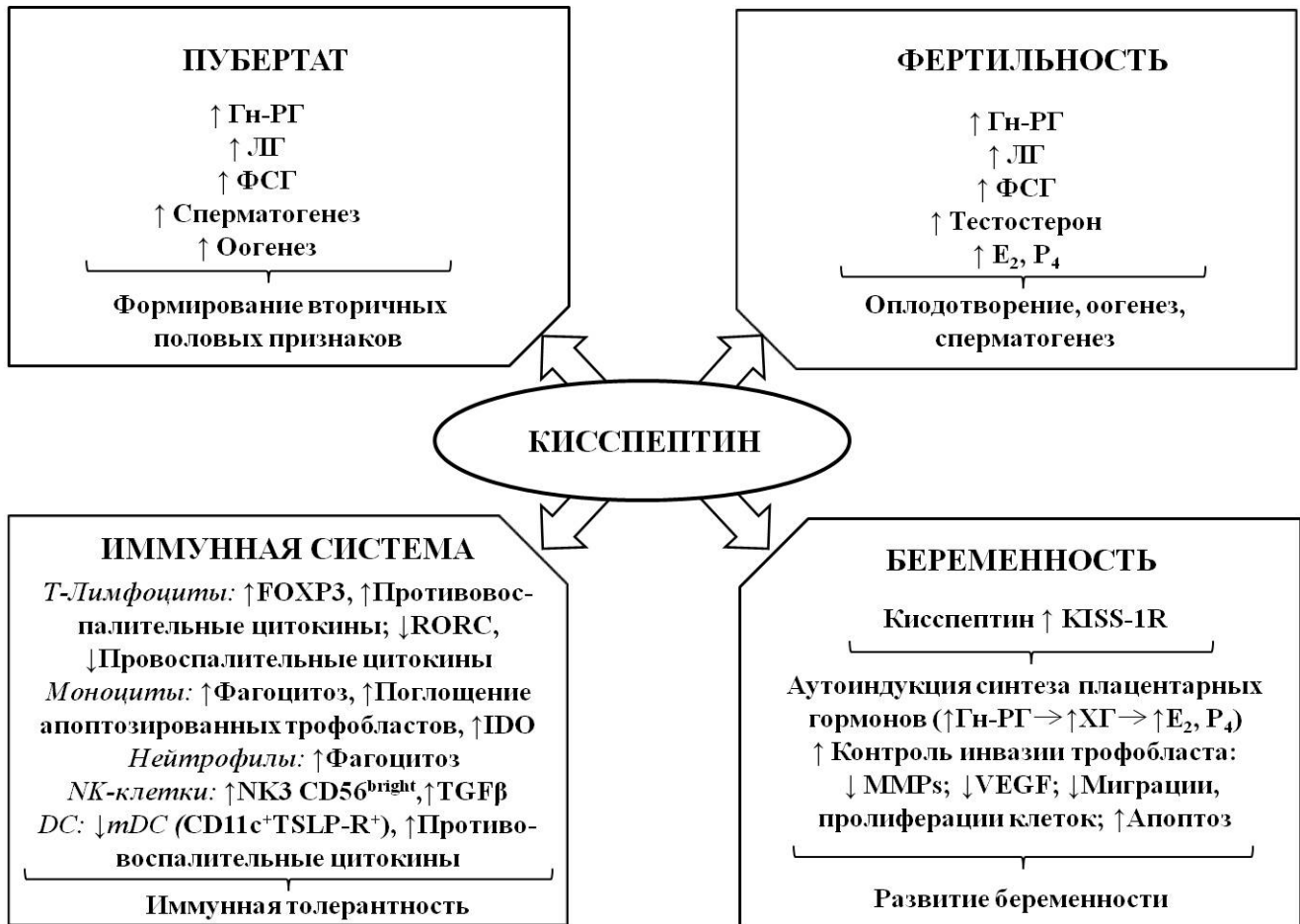


Рис. 5. Регуляция кисспептином репродуктивной и иммунной функций

синтез и секрецию Гн-РГ как в гипоталамусе, так и клетках трофобласта, продуцирующих его во время беременности. Плейотропность эффектов кисспептина определяется многообразием клеток-мишеней, экспрессирующих специфические гормональные рецепторы – KISS-1R. Взаимодействие гормона с этими рецепторами запускает цепь молекулярных событий, приводящих к различным результатам, разнообразие которых зависит от типа ткани или клеток, которые в силу дифференцировки реагируют на гормональное воздействие экспрессией или репрессией специфических генов. Так, на уровне гипоталамических ядер результатом воздействия кисспептина будет активирование синтеза и секреции Гн-РГ, в клетках трофобласта – секреции Гн-РГ с одновременным снижением продукции белков MMP и VEGF, а также ферментов, конвертирующих арахидоновую кислоту в вазоактивные эйкозаноиды. Специфическое связывание кисспептина с клетками иммунной системы, которое в основном происходит в период плацентарного синтеза гормона,

будет способствовать формированию условий иммунной толерантности к антигенам плода, что определит успешность гестационного процесса. Данные условия, с одной стороны, определяются взаимодействием кисспептина с CD4⁺T-лимфоцитами, что обуславливает их трансформацию в регуляторные клетки супрессорного типа – Treg, с одновременным угнетением дифференцировки Th17 и их функциональной активности. С другой стороны, NK-клетки под влиянием гормона специализируются в NK3 (CD56^{bright}, TGFβ⁺), регуляторный подтип с пониженной цитотоксической активностью в отношении фетальных клеток. В то же время моноциты реагируют на кисспептин усиленной экспрессией IDO – основного индуктора Treg и апоптоза фетотоксических T-лимфоцитов, с одновременной активацией клиренсной функции, необходимой для успешного роста новых клеток плаценты. Напротив, угнетая фагоцитарную активность нейтрофилов, кисспептин снижает возможность развития воспалительной реакции, развитие которой может иметь фатальные

последствия для внутриутробного развития плода. На уровне тимуса кисспептин не только принимает участие в его инволюции, но и регулирует созревание тимических mDC, приводя к формированию субпопуляций Т-клеток, способствующих индукции периферической толерантности иммунной системы матери к антигенам плода. Таким образом, один гормон координирует в разные возрастные периоды важные для данного физиологического момента ключевые функции, которые дополняют и усиливают действия друг друга (обобщающие эффекты гормона представлены на рис. 5).

Возможно изучение роли кисспептина как регулятора взаимодействия репродуктивной и

иммунной систем может открыть ранее неизвестные механизмы гормонального контроля над-системного уровня.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания (номер госрегистрации темы: АААА-А19-119112290007-7).

Конфликт интересов. Конфликт интересов в финансовой или какой-либо другой сфере отсутствует.

Соблюдение этических стандартов. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lee, J. H., Miele, M. E., Hicks, D. J., Phillips, K. K., Trent, J. M., Weissman, B. E., and Welch, D. R. (1996) KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene, *J. Natl. Cancer Ins.*, **88**, 1731-1737, doi: 10.1093/jnci/88.23.1731.
- Lee, D. K., Nguyen, T., O'Neill, G. P., Cheng, R., Liu, Y., Howard, A. D., Coulombe, N., Tane, C. P., Tang-Nguyena, A., Georgea, S. R., and O'Dowd, B. F. (1999) Discovery of a receptor related to the galanin receptors, *FEBS Lett.*, **446**, 103-107, doi: 10.1016/S0014-5793(99)00009-5.
- De Roux, N., Genin, E., Carel, J. C., Matsuda, F., Chaussain, J. L., and Milgrom, E. (2003) Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KISS1-derived peptide receptor GPR54, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 10972-10986, doi: 10.1073/pnas.1834399100.
- Ohtaki, T., Shintani, Y., Honda, S., Matsumoto, H., Hori, A., Kanehashi, K., Terao, Y., Kumano, S., Takatsu, Y., Masuda, Y., Ishibashi, Y., Watanabe, T., Asada, M., Yamada, T., Suenaga, M., Kitada, C., Usuki, S., Kurokawa, T., Onda, H., Nishimura, O., and Fujino, M. (2001) Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor, *Nature*, **411**, 613-617, doi: 10.1038/35079135.
- Ikeguchi, M., Hirooka, Y., and Kaibara, N. (2003) Quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis for KiSS-1 and orphan G-protein-coupled receptor (hOT7T175) gene expression in hepatocellular carcinoma, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **129**, 531-535, doi: 10.1007/s00432-003-0469-z.
- Kotani, M., Detheux, M., Vandenbogaerde, A., Le Poul, E., Brézillon, S., Tyldesley, R., Suarez-Huerta, N., Vandeput, F., Blanpain, C., Schiffmann, S. N., Vassart, G., and Parmentier, M. (2001) The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54, *J. Biol. Chem.*, **276**, 34631-34636, doi: 10.1074/jbc.M104847200.
- Muir, A. I., Chamberlain, L., Elshourbagy, N. A., Michalovich, D. J., Moore, A., Calamari, P. G., Szekeres, H. M., Sarau, J. K., Chambers, P., Murdock, K., Stepleski, U., Shabon, J. E., Miller, S. E., Middleton, J. G., Darker, C. G., Larminie, S., Wilson, D. J., Bergsma, P., Emson, R., Faull, K. L., and Philpott, D. C. (2001) AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1, *J. Biol. Chem.*, **276**, 28969-28975, doi: 10.1074/jbc.M102743200.
- Horikoshi, Y., Matsumoto, H., Takatsu, Y., Ohtaki, T., Kitada, C., Usuki, S., and Fujino, M. (2003) Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2**, 914-919, doi: 10.1210/jc.2002-021235.
- Funes, S., Hedric, J. A., Vassileva, G., Markowitz, L., Abbondanzo, S., Golovko, A., Yang, S., Monsma, F. J., and Gustafson, E. L. (2003) The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **4**, 1357-1363, doi: 10.1016/j.bbrc.2003.11.066.
- Thompson, L., Patterson, M., Murphy, K. G., Smith, K. L., Dhillon, W. S., Todd, J. F., Ghatei, M. A., and Bloom, S. R. (2004) Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, *J. Neuroendocrinol.*, **16**, 850-858, doi: 10.1111/j.1365-2826.2004.01240.x.
- Dhillon, W. S., Murphy, K. G., and Bloom, S. R. (2007) The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human, *Rev. Endocrinol. Metab. Disord.*, **8**, 41-46, doi: 10.1007/s11154-007-9029-1.
- West, A., Vojta, P. J., Welch, D. R., and Weissman, B. E. (1998) Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1), *Genomics*, **54**, 145-148, doi: 10.1006/geno.1998.5566.
- Colledge, W. H. (2008) GPR54 and kisspeptins, *Results Probl. Cell Differ.*, **46**, 117-143, doi: 10.1007/400_2007_050.
- Hu, K. L., Chang, H. M., Zhao, H. C., Yu, Y., Li, R., and Qiao, J. (2019) Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation, *Hum. Reprod. Update*, **25**, 326-343, doi: 10.1093/humupd/dmy046.
- Romero, A. M., Krajewski, S. J., Voytko, M. L., and Rance, N. E. (2007) Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **92**, 2744-2750, doi: 10.1210/jc.2007-0553.
- Sullivan-Pyke, C., Haisenleder, D. J., Senapati, S., Nicolais, O., Eisenberg, E., Sammel, M. D., and Barnhart, K. T. (2018) Kisspeptin as a new serum biomarker to discriminate miscarriage from viable intrauterine pregnancy, *Fertil. Steril.*, **109**, 137-141, doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.029.
- Bilban, M., Ghaffari-Tabrizi, N., Hintermann, E., Bauer, S., Molzer, S., Zoratti, C., Malli, R., Sharabi, A., Hiden, U.,

- Graier, W., Knöfler, M., Andreae, F., Wagner, O., Quaranta, V., and Desoye, G. (2004) Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts, *J. Cell Sci.*, **117**, 1319-1328, doi: 10.1242/jcs.00971.
18. Al-Kaabi, M. A., Hamdan, F. B., and Al-Matubsi, H. (2020) Maternal plasma kisspeptin-10 level in preeclamptic pregnant women and its relation in changing their reproductive hormones, *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, **46**, 575-586, doi: 10.1111/jog.14208.
 19. Dhillon, W. S., Savage, P., Murphy, K. G., Chaudhri, O. B., Patterson, M., Nijher, G. M., Foggo, V. M., Dancey, G. S., Mitchell, H., Seckl, M. J., Ghatei, M. A., and Bloom, S. R. (2006) Plasma kisspeptin is raised in patients with gestational trophoblastic neoplasia and falls during treatment, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **291**, E878-E884, doi: 10.1152/ajpendo.00555.2005.
 20. Seminara, S. B., Messenger, S., Chatzidaki, E. E., Thresher, R. R., Acierno, J. S., Shagomy, J. K., Bo-Abbas, Y., Kuohung, W., Schwino, K. M., and Yendrick, A. G. (2003) The GPR54 gene as regulator of puberty, *New Eng. J. Med.*, **349**, 1614-1627, doi: 10.1056/NEJMoa035322.
 21. Shirshov, S. V. (2009) *Immunology of Maternal-Fetal Interactions*, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg.
 22. Limonta, P., Marelli, M. M., Moretti, R., Marzagalli, M., Fontana, F., and Maggi, R. (2018) GnRH in the human female reproductive axis, *Vitam. Horm.*, **107**, 27-66, doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.003.
 23. Matsuda, F., Ohkura, S., Magata, F., Munetomo, A., Chen, J., Sato, M., Inoue, N., Uenoyama, Y., and Tsukamura, H. (2019) Role of kisspeptin neurons as a GnRH surge generator: Comparative aspects in rodents and non-rodent mammals, *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, **45**, 2318-2329, doi: 10.1111/jog.14124.
 24. Kauffman, A. S., Gottsch, M. L., Roa, J., Byquist, A. C., Crown, A., Clifton, D. K., Hoffman, G. E., Steiner, R. A., and Tena-Sempere, M. (2007) Sexual differentiation of *Kiss1* gene expression in the brain of the rat, *Endocrinology*, **148**, 1774-1783, doi: 10.1210/en.2006-1540.
 25. Trevisan, C. M., Montagna, E., de Oliveira, R., Christofolini, D. M., Barbosa, C. P., Crandall, K. A., and Bianco, B. (2018) Kisspeptin/GPR54 system: what do we know about its role in human reproduction? *Cell Physiol. Biochem.*, **49**, 1259-1276, doi: 10.1159/000493406.
 26. Poling, M. C., Luo, E. Y., and Kauffman, A. S. (2017) Sex differences in steroid receptor co-expression and circadian-timed activation of kisspeptin and RFRP-3 neurons may contribute to the sexually dimorphic basis of the LH surge, *Endocrinology*, **158**, 3565-3578, doi: 10.1210/en.2017-00405.
 27. Franssen, D., and Tena-Sempere, M. (2018) The kisspeptin receptor: A key G-protein-coupled receptor in the control of the reproductive axis, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **32**, 107-123, doi: 10.1016/j.beem.2018.01.005.
 28. Uenoyama, Y., Nakamura, S., Hayakawa, Y., Ikegami, K., Watanabe, Y., Deura, C., Minabe, S., Tomikawa, J., Goto, T., Ieda, N., Inoue, N., Sanbo, M., Tamura, C., Hirabayashi, M., Maeda, K. I., and Tsukamura, H. (2015) Lack of pulse and surge modes and glutamatergic stimulation of luteinizing hormone release in *Kiss1* knockout rats, *J. Neuroendocrinol.*, **27**, 187-197, doi: 10.1111/jne.12257.
 29. Kirilov, M., Clarkson, J., Liu, X., Roa, J., Campos, P., Porteous, R., Schütz, G., and Herbison, A. E. (2013) Dependence of fertility on kisspeptin-Gpr54 signaling at the GnRH neuron, *Nat. Commun.*, **4**, 2492-2499, doi: 10.1038/ncomms3492.
 30. Zeydabadi Nejad, S., Ramezani Tehrani, F., and Zadeh-Vakili, A. (2017) The role of kisspeptin in female reproduction, *Int. J. Endocrinol. Metab.*, **15**, 44337-4443, doi: 10.5812/ijem.44337.
 31. Sukhbaatar, U., Kanasaki, H., Mijiddorj, T., Oride, A., and Miyazaki, K. (2013) Kisspeptin induces expression of gonadotropin-releasing hormone receptor in GnRH-producing GT1-7 cells over expressing G protein-coupled receptor 54, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **194**, 94-101, doi: 10.1016/j.ygcen.2013.09.002.
 32. Hrabovszky, E., Ciofi, P., Vida, B., Horvath, M., Keller, E., Caraty, A., Bloom, S., Ghatei, M., Dhillon, W., Liposits, Z., and Kallo, I. (2010) The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons, *Eur. J. Neurosci.*, **11**, 1984-1998, doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x.
 33. Yip, S. H., Boehm, U., Herbison, A. E., and Campbell, R. E. (2015) Conditional viral tract tracing delineates the projections of the distinct kisspeptin neuron populations to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the mouse, *Endocrinology*, **156**, 2582-2594, doi: 10.1210/en.2015-1131.
 34. Uenoyama, Y., Inoue, N., Maeda, K. I., and Tsukamura, H. (2018) The roles of kisspeptin in the mechanism underlying reproductive functions in mammals, *J. Reprod. Dev.*, **64**, 469-476, doi: 10.1262/jrd.2018-110.
 35. Cortés, M. E., Carrera, B., Riosco, H., Pablo del Río, J., and Vigil, P. (2015) The role of kisspeptin in the onset of puberty and in the ovulatory mechanism: a mini-review, *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, **28**, 286-295, doi: 10.1016/j.jpjag.2014.09.017.
 36. Harter, J. L., Kavanagh, G. S., and Smith, J. T. (2018) Kisspeptin, reproduction and metabolism, *J. Endocrinol.*, **238**, R173-R183, doi: 10.1530/JOE-18-0108.
 37. Dhillon, W. (2008) Kisspeptin: a novel regulator of reproductive function, *J. Neuroendocrinol.*, **8**, 963-970, doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01753.x.
 38. Tng, E. L. (2015) Kisspeptin signalling and its roles in humans, *Singapore Med. J.*, **56**, 649-656, doi: 10.11622/smedj.2015183.
 39. Tena-Sempere, M. (2010) Kisspeptin signaling in the brain: recent developments and future challenges, *Mol. Cell Endocrinol.*, **314**, 164-169, doi: 10.1016/j.mce.2009.05.004.
 40. Plant, T. M., Ramaswamy, S., and Dipietro, M. J. (2006) Repetitive activation of hypothalamic G protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharges, *Endocrinology*, **147**, 1007-1013, doi: 10.1210/en.2005-1261.
 41. Navarro, V. M., Castellano, J. M., Fernandez-Fernandez, R., Barreiro, M. L., Roa, J., Sanchez-Criado, J. E., Aguilar, E., Dieguez, C., Pinilla, L., and Tena-Sempere, M. (2004) 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*, **145**, 4565-4574, doi: 10.1210/en.2004-0413.
 42. Tena-Sempere, M. (2013) Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis, *Horm. Metab. Res.*, **45**, 919-927, doi: 10.1055/s-0033-1355399.
 43. Mathew, H., Castracane, V. D., and Mantzoros, C. (2017) Adipose tissue and reproductive health, *Metabolism*, **86**, 18-32, doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.006.
 44. Quenell, J. H., Mulligan, A. C., Tups, A., Liu, X., Phipps, S. J., Kemp, C. J., Herbison, A. E., Gratten, D. R., and Anderson, G. M. (2009) Leptin indirectly regulates gonadotropin releasing hormone neuronal function,

- Endocrinology*, **150**, 2805-2812, doi: 10.1210/en.2008-1693.
45. Garcia-Garcia, R. M. (2012) Integrative control of energy balance and reproduction in females, *ISRN Vet. Sci.*, **51**, 121389-121402, doi: 10.5402/2012/121389.
 46. Hill, J., Elmquist, J., and Elias, C. (2008) Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **294**, E827-E832, doi: 10.1152/ajpendo.00670.2007.
 47. Pompolo, S., Pereira, A., Estrada, K., and Clarke, I. (2006) Colocalization of kisspeptin and gonadotropin-releasing hormone in the ovine brain, *Endocrinology*, **147**, 804-810, doi: 10.1210/en.2005-1123.
 48. Pankov, Y. I. (2015) Kisspeptin and leptin in regulation of fertility, *Mol. Biol. (Mosk.)*, **49**, 707-715, doi: 10.7868/S0026898415050134.
 49. Norwitz, E. R., Schust, D. J., and Fisher, S. J. (2001) Implantation and the survival of early pregnancy, *N. Engl. J. Med.*, **19**, 1400-1407, doi: 10.1056/NEJMra000763.
 50. La Vignera, S., Condorelli, R. A., Cannarella, R., Duca, Y., and Calogero, A. E. (2018) Sport, doping and female fertility, *Reprod. Biol. Endocrinol.*, **16**, 108-118, doi: 10.1186/s12958-018-0437-8.
 51. Tena-Sempere, M. (2008) Ghrelin as a pleiotrophic modulator of gonadal function and reproduction, *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, **4**, 666-674, doi: 10.1038/ncpendmet1003.
 52. Frazao, R., Dungan Lemko, H., da Silva, R. P., Ratna, D. V., Lee, C. E., Williams, K. W., Zigman, J. M., and Elias, C. F. (2014) Estradiol modulates Kiss1 neuronal response to ghrelin, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **306**, 606-614, doi: 10.1152/ajpendo.00211.2013.
 53. Roa, J., Garcia-Galiano, D., Castellano, J. M., Gaytan, F., Pinilla, L., and Tena-Sempere, M. (2010) Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **324**, 87-94, doi: 10.1016/j.mce.2009.12.018.
 54. Reinehr, T., and Roth, C. L. (2019) Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc. Health*, **3**, 44-54, doi: 10.1016/S2352-4642(18)30306-7.
 55. Graham, C. H., and Lala, P. K. (1991) Mechanism of control of trophoblast invasion *in situ*, *J. Cell. Physiol.*, **2**, 228-235, doi: 10.1002/jcp.1041480207.
 56. Matalon, S. T., Drucker, L., Fishman, A., Ornoy, A., and Lishner, M. (2008) The role of heat shock protein 27 in extravillous trophoblast differentiation, *J. Cell. Biochem.*, **103**, 719-729, doi: 10.1002/jcb.21476.
 57. Jattela, M. (1999) Escaping cell death: survival proteins in cancer, *Exp. Cell Res.*, **248**, 30-43, doi: 10.1006/excr.1999.4455.
 58. Ciocca, D. R., and Calderwood, S. K. (2005) Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications, *Cell Stress Chaperones*, **10**, 86-103, doi: 10.1379/csc-99r.1.
 59. Mohammadi, G., Tavassoli, A., Mousaviagdas, M., Chavoshi, H., and Saniee, L. (2015) Serum levels of MMP9 and MMP2 in patients with oral squamous cell carcinoma, *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, **16**, 1327-1330, doi: 10.7314/apjcp.2015.16.4.1327.
 60. Yoshioka, K., Ohno, Y., Horiguchi, Y., Ozu, C., Namiki, K., and Tachibana, M. (2008) Effects of a KiSS-1 peptide, a metastasis suppressor gene, on the invasive ability of renal cell carcinoma cells through a modulation of a matrix metalloproteinase 2 expression, *Life Sci.*, **83**, 332-338, doi: 10.1016/j.lfs.2008.06.018.
 61. Chen, S., Chen, W., Zhang, X., Lin, S., and Chen, Z. (2016) Overexpression of KiSS-1 reduces colorectal cancer cell invasion by down-regulating MMP-9 via blocking PI3K/Akt/NF-kappa β signal pathway, *Int. J. Oncol.*, **48**, 1391-1398, doi: 10.3892/ijo.2016.3368.
 62. Macklin, P. S., McAuliffe, J., Pugh, C. W., and Yamamoto, A. (2017) Hypoxia and HIF pathway in cancer and the placenta, *Placenta*, **56**, 8-13, doi: 10.1016/j.placenta.2017.03.010.
 63. Cheng, J. C., Chang, H. M., and Leung, P. C. K. (2017) TGF- β 1 Inhibits human trophoblast cell invasion by up-regulating connective tissue growth factor expression, *Endocrinology*, **158**, 3620-3628, doi: 10.1210/en.2017-00536.
 64. Hiden, U., Bilban, M., Knöfler, M., and Desoye, G. (2007) Kisspeptins and the placenta: regulation of trophoblast invasion, *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, **8**, 31-39, doi: 10.1007/s11554-007-9030-8.
 65. Prossler, J., Chen, Q., Chamley, L., and James, J. L. (2014) The relationship between TGF-beta, low oxygen and the outgrowth of extravillous trophoblasts from anchoring villi during the first trimester of pregnancy, *Cytokine*, **68**, 9-15, doi: 10.1016/j.cyto.2014.03.001.
 66. Renaud, S. J., Postovit, L. M., Macdonald, G. T., Caldwell, J. D., and Graham, C. H. (2005) Activated macrophages inhibit human cytotrophoblast invasiveness *in vitro*, *Biol. Reprod.*, **2**, 237-243, doi: 10.1095/biolreprod.104.038000.
 67. Bauer, S., Pollheimer, J., Hartmann, J., Husslein, P., Aplin, J. D., and Knöfler, M. (2004) Tumor necrosis factor-alpha inhibits trophoblast migration through elevation of plasminogen activator inhibitor-1 in first trimester villous explants cultures, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2**, 812-822, doi: 10.1210/jc.2003-031351.
 68. Benyo, D. F., Miles, T. M., and Conrad, K. P. (1997) Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **5**, 1582-1588, doi: 10.1210/jcem.82.5.3916.
 69. Janneau, J. L., Maldonado-Estrad, J., Tachdjian, G., Miran, I., Motté, N., Saulnier, P., Sabourin, J. C., Coté, J. F., Simon, B., Frydman, R., Chaouat, G., and Bellet, D. (2002) Transcriptional expression of genes involved in cell invasion and migration by normal and tumoral trophoblast cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **11**, 5336-5349, doi: 10.1210/jc.2002-021093.
 70. Martino, N. A., Rizzo, A., Pizzi, F., Dell'Aquila, M. E., and Sciorsci, R. L. (2015) Effects of kisspeptin-10 on *in vitro* proliferation and kisspeptin receptor expression in primary epithelial cell cultures isolated from bovine placental cotyledons of fetuses at the first trimester of pregnancy, *Theriogenology*, **83**, 978-987, doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.11.033.
 71. Biscaro, A., Braga, A., and Berkowitz, R. S. (2015) Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia, *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, **37**, 42-51, doi: 10.1590/SO100-720320140005198.
 72. Li, L., Tian, J., Zhou, L., Wu, S., Zhang, S., Qi, L., and Zhang, H. (2017) Role of kisspeptin/GPR54 in the first trimester trophoblast of women with a history of recurrent spontaneous abortion, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **10**, 8161-8173.
 73. Fellows, E. J., Hazzard, T. M., and Kutzler, M. A. (2012) Gene expression in pre-term, pre-labour and parturient canine placenta, *Reprod. Domest. Anim.*, **6**, 182-185, doi: 10.1111/rda.12021.
 74. Francis, V. A., Abera, A. B., Matjila, M., Millar, R. P., and Katz, A. A. (2014) Kisspeptin regulation of genes involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells, *PLoS One*, **9**, 99680-99692, doi: 10.1371/journal.pone.0099680.
 75. Hu, K. L., Zhao, H., Chang, H.-M., Yu, Y., and Qiao, J. (2018) Kisspeptin/Kisspeptin receptor system in the ovary,

- Front. Endocrinol.*, **8**, 365-379, doi: 10.3389/fendo.2017.00365.
76. De Pedro, M. A., Morán, J., Díaz, I., Murias, L., Fernández-Plaza, C., González, C., and Díaz, E. (2015) Circadian Kisspeptin expression in human term placenta, *Placenta*, **36**, 1337-1339, doi: 10.1016/j.placenta.2015.09.009.
 77. Torricelli, M., Novembri, R., Conti, N., De Falco, G., De Bonis, M., and Petraglia, F. (2012) Correlation with placental kisspeptin in postterm pregnancy and apoptosis, *Reprod. Sci.*, **19**, 1133-1137, doi: 10.1177/1933719112443878.
 78. Cao, Y., Li, Z., Jiang, W., Ling, Y., and Kuang, H. (2019) Reproductive functions of Kisspeptin/KISS1R Systems in the periphery. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, **17**, 65-74, doi: 10.1186/s12958-019-0511-x.
 79. Zhai, J., Liu, J., Zhao, S., Zhao, H., Chen, Z., Du, Y., and Li, W. (2017) Kisspeptin-10 inhibits OHSS by suppressing VEGF secretion, *Reproduction*, **154**, 355-362, doi: 10.1530/REP-17-0268.
 80. Mezei, Z., Zamani-Forooshani, O., Csabafi, K., Szikszai, B., Papp, E., Onodi, A., Torok, D., Lepran, A., Telegdy, G., and Szabo, G. (2015) The effect of kisspeptin on the regulation of vascular tone, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **93**, 787-791, doi: 10.1139/cjpp-2015-0013.
 81. Maguire, J. J., Kirby, H. R., Mead, E. J., Kuc, R. E., d'Anglemont de Tassigny, X., Colledge, W. H., and Davenport, A. P. (2011) Inotropic action of the puberty hormone kisspeptin in rat, mouse and human: cardiovascular distribution and characteristics of the kisspeptin receptor, *PLoS One*, **6**, e27601, doi: 10.1371/journal.pone.0027601.
 82. Sato, K., Shirai, R., Hontani, M., Shinooka, R., Hasegawa, A., Kichise, T., Yamashita, T., Yoshizawa, H., Watanabe, R., Matsuyama, T., Ishibashi-Ueda, H., Koba, S., Kobayashi, Y., Hirano, T., and Watanabe, T. (2017) Potent vasoconstrictor kisspeptin 10 induces atherosclerotic plaque progression and instability: reversal by its receptor GPR54 antagonist, *J. Am. Heart Assoc.*, **6**, e005790, doi: 10.1161/JAHA.117.005790.
 83. Seymour, A. J., Scott, V., Augustine, R. A., Bouwer, G. T., Campbell, R. E., and Brown, C. H. (2017) Development of an excitatory kisspeptin projection to the oxytocin system in late pregnancy, *J. Physiol.*, **595**, 825-838, doi: 10.1113/JP273051.
 84. Mellor, A. L., and Munn, D. H. (2001) Tryptophan catabolism prevents maternal T cells from activating lethal anti-fetal immune responses, *J. Reprod. Immunol.*, **52**, 5-11, doi: 10.1016/S0165-0378(01)00118-8.
 85. Liu, Y. S., Wu, L., Tong, X. H., Wu, L. M., He, G. P., Zhou, G. X., Luo, L. H., and Luan, H. B. (2011) Study on the relationship between Th17 cells and unexplained recurrent spontaneous abortion, *Am. J. Reprod. Immunol.*, **65**, 503-511, doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00921.x.
 86. Gorbunova, O. L., and Shirshov, S. V. (2014) Role of kisspeptin in formation of immune tolerance in pregnancy, *Dokl. Akad. Nauk*, **457**, 494-497, doi: 10.1134/S0012496614040085.
 87. Shirshov, S. V., Gorbunova, O. L., and Orlova, E. G. (2017) Involvement of kisspeptin and leptin in formation of immune reactivity, *Human Physiol.*, **43**, 109-114, doi: 10.7868/S013116461706011X.
 88. Ephrem, A., Epstein, A. L., Stephens, G. L., Stephens, G. L., Thornton, A. M., Glass, D., and Shevach, E. M. (2013) Modulation of Treg cells/T effector function by G1TR signaling is context-dependent, *Eur. J. Immunol.*, **43**, 2421-2429, doi: 10.1002/eji.201343451.
 89. Ichiyama, K., Yoshida, H., and Wakabayashi, Y. (2008) Foxp3 inhibits ROR γ t-mediated IL-17A mRNA transcription through direct interaction with ROR γ t, *J. Biol. Chem.*, **283**, 17003-17008, doi: 10.1074/jbc.M801286200.
 90. Gorbunova, O. L., and Shirshov, S. V. (2016) Molecular mechanisms of the regulation by kisspeptin of formation and functional activity of TREG and TH17, *Biol. Membr.*, **33**, 47-55, doi: 10.7868/S0233475516020067.
 91. Zhang, H.-T., Zhao, Y., Huang, Y., Dorairaj, N. R., Chandler, L. J., and O'Donnell, J. M. (2004) Inhibition of the phosphodiesterase 4 (PDE4) enzymes reverses memory deficits produced by infusion of the MEK inhibitor U0126 into the CA1 subregion of the rat hippocampus, *Neuropsychopharmacology*, **29**, 1432-1439, doi: 10.1038/sj.npp.1300440.
 92. Zheng, F., Zhang, M., Ding, Q., Sethna, F., Yan, L., Moon, C., Yang, M., and Wang, H. (2016) Voluntary running depreciates the requirement of Ca²⁺-stimulated cAMP signaling in synaptic potentiation and memory formation, *Learn. Mem.*, **23**, 442-449, doi: 10.1101/lm.040642.115.
 93. Quan, J., He, M., Ko, W. K., and Wong, A. O. (2014) Kisspeptin induction of somatolactin- α release in goldfish pituitary cells: functional role of cAMP/PKA-, PLC/PKC-, and Ca²⁺/calmodulin-dependent cascades, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **307**, 872-884, doi: 10.1152/ajpendo.00321.2014.
 94. Wen, A. Y., Sakamoto, K. M., and Miller, L. S. (2010) The role of the transcription factor CREB in immune function, *J. Immunol.*, **185**, 6413-6419, doi: 10.4049/jimmunol.1001829.
 95. Ivanov, I. I., McKenzie, B. S., Zhou, L., Tadokoro, C. E., Lepelley, A., Lafaille, J. J., Cua, D. J., and Littman, D. R. (2006) The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells, *Cell*, **126**, 1121-1133, doi: 10.1016/j.cell.2006.07.035.
 96. Schwartz, J. H. (2001) The many dimensions of cAMP signaling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 13482-13484, doi: 10.1073/pnas.251533998.
 97. Haiqi, H., Yong, Z., and Yi, L. (2011) Transcriptional regulation of Foxp3 in regulatory T cells, *Immunobiology*, **216**, 678-685, doi: 10.1016/j.imbio.2010.11.002.
 98. Albrecht, D., and Jungi, T. W. (1993) Luminol-enhanced chemiluminescence induced in peripheral blood-derived human phagocytes: obligatory requirement of myeloperoxidase exocytosis by monocytes, *J. Leukocyte Biol.*, **54**, 300-306, doi: 10.1002/jlb.54.4.300.
 99. Gorbunova, O. L., Shirshov, S. V., and Zamorina, S. A. (2013) Kisspeptin influence on the functional activity of monocytes, *Immunologiya*, **5**, 247-251.
 100. Alexander, H., Zimmerman, G., Lehmann, M., Pfeiffer, R., Schone, E., Leiblein, S., and Ziegert, M. (1998) HCG secretion by peripheral mononuclear cells during pregnancy, *Domest. Anim. Endocrinol.*, **15**, 377-387, doi: 10.1016/S0739-7240(98)00025-3.
 101. Gorbunova, O. L., Nekrasova, I. V., and Shirshov, S. V. (2018) Kisspeptin influence on the phagocytic activity of neutrophils, in *High Technologies Determinating the Life Quality, Materials of the II International Conference*, Perm State Research University, pp. 208-210.
 102. Zhang, J., Shynlova, O., Sabra, S., Bang, A., Briollais, L., and Lye, S. J. (2017) Immunophenotyping and activation status of maternal peripheral blood leukocytes during pregnancy and labour, both term and preterm, *J. Cell Mol. Med.*, **10**, 2386-2402, doi: 10.1111/jcmm.13160.
 103. Yan, H., Li, H., Zhu, L., Gao, J., Li, P., and Zhang, Z. (2019) Increased TLR4 and TREM-1 expression on monocytes and neutrophils in preterm birth: further evidence of a proinflammatory state, *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, **32**, 2961-2969, doi: 10.1080/14767058.2018.1452903.

104. Gaynor, L. M., and Colucci, F. (2017) Uterine natural killer cells: functional distinctions and influence on pregnancy in humans and mice, *Front. Immunol.*, **8**, 467-474, doi: 10.3389/fimmu.2017.00467.
105. Park, D. W., Lee, S. K., Hong, S. R., Han, A. R., Kwak-Kim, J., and Yang, K. M. (2012) Expression of kisspeptin and its receptor GPR54 in the first trimester trophoblast of women with recurrent pregnancy loss, *Am. J. Reprod. Immun.*, **67**, 132-139, doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01073.x.
106. Shirshov, S. V., Nekrasova, I. V., Gorbunova, O. L., and Maslennikova, I. L. (2015) Kisspeptin influence on functional characteristics of separated NK-cells, *Dokl. Akad. Nauk*, **464**, 633-635, doi: 10.1134/S0012496615050129.
107. Shirshov, S. V., Nekrasova, I. V., Zamorina, S. A., Gorbunova, O. L., Orlova, E. G., and Maslennikova, I. V. (2014) Role of gestation-associated hormones in the regulation of expression of molecules responsible for the functional activity of NK-cells, *Dokl. Akad. Nauk*, **457**, 618-621, doi: 10.7868/S0869565214230315.
108. Shirshov, S. V., Orlova, E. G., Loginova, O. A., Nekrasova, I. V., Gorbunova, O. L., and Maslennikova, I. L. (2018) Hormonal regulation of differentiation of dendritic cells of the thymus, *Byul. Eksp. Biol. Med.*, **65**, 193-197, doi: 10.1007/s10517-018-4136-4.
109. Yarilin, A. A. (2010) *Immunology*, GOETAR-Media, Moscow.
110. Sharova, N. I., Litvina, M. M., and Yarilin, A. A. (2010) The cell line of IL-10 producers with the phenotype of plasmacytoid dendritic cells originated from the human thymus, *Immunologiya*, **31**, 181-186.
111. Lutz, M. B., and Schuler, G. (2002) Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: witch signals induce tolerance or immunity? *Trends Immunol.*, **23**, 235-244, doi: 10.1016/s1471-4906(02)02281-0.
112. Xing, R., Liu, F., Yang, Y., Cui, X., Wang, T., Xie, L., Zhao, Y., Fang, L., Yi, T., Zheng, B., Liu, M., and Chen, H. (2018) GPR54 deficiency reduces the Treg population and aggravates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice, *Sci. China Life Sci.*, **61**, 675-687, doi: 10.1007/s11427-017-9269-8.

THE ROLE OF KISSPEPTIN IN THE REGULATION OF REPRODUCTIVE AND IMMUNE FUNCTIONS

Review

O. L. Gorbunova* and S. V. Shirshov

Perm Federal Research Center, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russia Academy of Sciences, 614081 Perm, Russia; E-mail: olia15_77@mail.ru

Received February 17, 2020

Revised June 9, 2020

Accepted June 14, 2020

The work is focused on physiological role of the hormone kisspeptin produced by neurons of the hypothalamus anterior zone, which is a key regulator of reproduction processes. Role of the hormone in transmission of information on metabolic activity and induction of the secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) by the hypothalamus that determines gestation processes involving fertilization, placentation, fetal development, and child birth is considered. The literature data on molecular mechanisms and effects of kisspeptin on reproductive system including puberty initiation are summarized and analyzed. In addition, attention is paid to hormone-mediated changes in the cardiovascular system in pregnant women. For the first time, the review examines the effect of kisspeptin on functional activity of immune system cells presenting molecular mechanisms of the hormone signal transduction on the level of lymphoid cells that lead to the immune tolerance induction. In conclusion, a conceptual model is presented that determines the role of kisspeptin as an integrator of reproductive and immune functions during pregnancy.

Keywords: kisspeptin, pregnancy, gonadotropin releasing hormone, immune tolerance