



Обзор

УДК 618.177+614.253+577.112.6+612.663.5
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.99.001>

© CC BY 4.0

Кисспептины и их синтетические аналоги: строение, механизм действия и перспективы клинического применения

Анна Олеговна Дробинцева¹, Татьяна Сергеевна Клейменова¹, Елена Григорьевна Богомолова², Павел Максимович Копейкин²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² ООО «АйКьюКемикал», 196158, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 50, литер А, Российская Федерация

Для цитирования: Дробинцева А.О., Клейменова Т.С., Богомолова Е.Г., Копейкин П.М. Кисспептины и их синтетические аналоги: строение, механизм действия и перспективы клинического применения. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):7–17. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.99.001>.

Поступила: 01.09.2025

Одобрена: 13.10.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор

для корреспонденции:

Татьяна Сергеевна

Клейменова

E-mail:

kleimenovats@gmail.com

РЕЗЮМЕ. В литературном обзоре проведено сравнение нативного кисспептина (КП) и его синтетических аналогов, в том числе с модификациями, улучшающими его стабильность в организме человека, и охарактеризованы возможности их терапевтического применения в коррекции нарушений репродуктивной функции. КП представляет собой ключевой нейрорепептид, регулирующий репродуктивную функцию через активацию рецептора KISS1R и стимуляцию секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Установлено, что кисспептин-10 и кисспептин-54 обладают различной фармакокинетикой, однако КП-10 не менее эффективно активирует рецептор KISS1R. Механизм действия КП связан с активацией Gq/11-белкового каскада, приводящей к повышению внутриклеточного кальция и активации фосфолипазы C. Описаны модификации кисспептинов, улучшающие их стабильность, в том числе замена аминокислот, добавление защитных групп, которые замедляют деградацию и смогут значительно увеличить период полужизни пептида в крови. Рассмотрены основные области применения кисспептинов в клинической практике, в том числе в лечении нарушений репродуктивной функции: при гипогонадотропном гипогонадизме, бесплодии, задержке полового созревания, гормонозависимых опухолях и онкологии. Синтетические аналоги кисспептина, особенно те, что модифицированы для улучшения стабильности, представляют значительный интерес для разработки новых терапевтических стратегий в области репродуктивной медицины. Разрабатываются синтетические аналоги КП, устойчивые к деградации матриксными металлопротеиназами (MMP-2/9). Перспективны фосфиновые аналоги, ингибирующие MMP и продлевающие период полувыведения.

Ключевые слова: кисспептины, агонист рецептора к кисспептинам, синтетические аналоги, рецепторы, сопряженные с G-белком, нарушение репродуктивной функции

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

© Коллектив авторов, 2025



Review

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.99.001>

Kisspeptins and their synthetic analogues: structure, mechanism of action and prospects for clinical use

Anna O. Drobintseva¹, Tatiana S. Kleimenova¹, Elena G. Bogomolova², Pavel M. Kopeikin²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² LLC IQChemical, 50, letter A Moskovskoe highway, Saint Petersburg, 196158, Russian Federation

For citation: Drobintseva A.O., Kleimenova T.S., Bogomolova E.G., Kopeikin P.M. Kisspeptins and their synthetic analogues: structure, mechanism of action and prospects for clinical use. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):7–17. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.99.001>.

Received: 01.09.2025

Revised: 13.10.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Tatiana S. Kleimenova

E-mail:

kleimenovats@gmail.com

ABSTRACT. The literature review compares native kisspeptin (KP) and its synthetic analogues, including modifications that improve its stability in the human body, and characterizes the possibility of their therapeutic use in the correction of reproductive disorders. KP is a key neuropeptide that regulates reproductive function through activation of the KISS1R receptor and stimulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion. It was found that kisspeptin-10 and kisspeptin-54 have different pharmacokinetics, but KP-10 activates the KISS1R receptor no less effectively. The mechanism of action of CP is associated with the activation of the Gq/11 protein cascade, leading to an increase in intracellular calcium and activation of phospholipase C. Modifications of kisspeptins that improve their stability are described, including the replacement of amino acids, the addition of protective groups that slow down degradation and can significantly increase the half-life of the peptide in the blood. The main areas of application of kisspeptins in clinical practice, including in the treatment of reproductive disorders and oncology, are considered. Synthetic analogues of kisspeptin, especially those modified to improve stability, are of significant interest for the development of new therapeutic strategies in the field of reproductive medicine. Synthetic analogs of KP that are resistant to degradation by matrix metalloproteinases (MMP-2/9) are being developed. Phosphine analogs that inhibit MMP and prolong the half-life are promising.

Keywords: kisspeptins, kisspeptin receptor agonist, synthetic analogues, G-protein coupled receptors, impairment of reproductive function

© 2025 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.



Кисспептин (КП) впервые был обнаружен в 1996 году [1]. мРНК выделили из субстанции тканей неметастазирующей меланомы, в то время как в тканях метастазирующей опухоли ее обнаружить не удалось. Это открытие подчеркнуло способность кисспептина препятствовать метастазированию, что и послужило причиной его первоначального названия — метастин [2].

В ходе изучения гена *KISS1* было выявлено, что его транскрипт кодирует гидрофобный белок, состоящий из 145 аминокислот. Этот белок подвергается протеолитическому расщеплению, в результате чего образуются пептиды с меньшей молекулярной массой, известные как кисспептины -54, -14, -13, -10, обладающие биологической активностью. Главная роль кисспептинов заключается в контроле репродуктивной функции у обоих полов, причем было доказано, что они влияют на пульсирующую выработку гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в гипоталамусе [3]. Кроме того, многими исследователями установлено ингибирующее свойство КП на подвижность клеток, пролиферацию, инвазию, хемотаксис и метастазирование опухолевых клеток [4].

Пептиды кисспептина характеризуются изменчивостью у разных видов, однако С-конец, состоящий из 10 аминокислот и отвечающий за связывание с рецептором к КП, *KISS1R* (GPR54 у животных) является консервативным как у позвоночных, так и у беспозвоночных животных [5]. Кисспептин-10 (КП-10) представляет собой С-концевой фрагмент с 45 по 54 аминокислоты: Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH₂, и это самый короткий фрагмент, который способен связываться с кисспептиновым рецептором с активацией последнего. Действие 10-аминокислотного фрагмента *in vitro* сопоставимо с действием полноразмерного 54-членного полипептида [6, 7].

Кисспептин в организме человека вырабатывается в большей степени в гипоталамусе [8]. Среди периферических органов, в клетках которых происходит синтез КП, наиболее значимыми являются половые железы, мозг, поджелудочная железа, печень, тонкая кишка, аорта, коронарные артерии и венозные сосуды пуповины [9, 10].

Установлено, что гены *KISS1* и *KISS1R* играют определенную роль в процессах старения, менопаузе, функционировании адипоцитов, а также в молекулярной связи между метаболическими и репродуктивными процессами и, возможно, выступают в качестве мишени для действия эстрогенов [11, 12].

Было обнаружено, что экспрессия гена *KISS1* ингибирует активность матриксных металлопротеиназ, что представляет собой ключевой механизм, через который *KISS1* препятствует метастазированию опухолей. Этот процесс также может играть важную роль

в инвазии трофобласта, развитии плаценты и, возможно, в патогенезе гестоза [13–15].

Рецептор *KISS1R* и механизм действия кисспептинов

Рецептор к кисспептинам (ранее известный как GPR54, AXOR12 или hOT7T175) обладает структурой, типичной для белков Gq/11, и его активация запускает сигнальный каскад через фосфолипазный путь [16]. Фосфолипаза C (PLC), активируемая Gαq-субъединицей, катализирует превращение фосфатидилинозитол дифосфата (PIP₂) в два вторичных мессенджера: диацилглицерол (DAG) и инозитолтрифосфат (IP₃) [17]. DAG активирует протеинкиназу C (PKC), которая в свою очередь фосфорилирует белки в нисходящем эффекторном каскаде. Кроме того, IP₃ связывается с IP₃-рецепторами, многие из которых функционируют как кальциевые каналы (кальмодулин), вызывая повышение уровня внутриклеточного кальция и активацию различных кальций-зависимых процессов в клетке [18].

Такой механизм сигнального каскада КП задействован, прежде всего, в запуске потенциала действия и регулировании секреции гонадотропных гормонов в мелкоклеточных ядрах гипоталамуса [19].

Кисспептины также инициируют постсинаптическое возбуждение нейронов в зубчатой извилине гиппокампа у крыс, что указывает на их значительную роль в процессах обучения и нейрогенеза, согласно исследованиям X. Liu и соавт. [20]. Предполагается, что аналогичный механизм лежит в основе вазоконстрикторных свойств кисспептинов [16, 21], а также их способности увеличивать силу сердечных сокращений [22].

Один из механизмов деактивации рецепторов, сопряженных с G-белками (GPR), включает координированные действия белков GPR-киназ (GRK) и β-аррестина-1 и -2. Взаимодействие агониста с рецептором *KISS1R* запускает процесс, в ходе которого гетеротримерный G-белок распадается на субъединицы Gβγ и Gα-GTP. Для большинства GPR, например, α-адренергических рецепторов, высвобождение субъединиц Gβγ не только активирует ионные каналы, но и вызывает фосфорилирование рецептора киназой GPK2. Затем β-аррестины и элементы ERK-сигнального пути связываются с фосфорилированным рецептором через его вторую внутриклеточную петлю и С-концевую часть, формируя комплекс, который собирается в клатрин-окаймленной ямке и превращается в эндосому [23]. Важно отметить, что для *KISS1R* десенсибилизация рецептора также происходит с участием GRK2, но без фосфорилирования [24]. Исследования на клеточной линии HEK 293



(почка эмбриона человека) показали, что большинство эндосом, содержащих KISS1R, возвращают рецептор обратно к мембране, а не направляют его на деградацию [25].

Таким образом, динамический пул KISS1R указывает на то, что даже временное отключение этих рецепторов не мешает КП-10 обеспечивать продолжительную стимуляцию клетки. Данное предположение нашло подтверждение в экспериментах на клетках линии HEK 293, где было показано, что воздействие кисспептином-10 приводит к длительной активации ферментов фосфолипазы C и протеинкиназы PLK, а также к повышению уровня внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) [24]. Более того, Н. Kroll и соавт. показали, что кисспептин способен вызывать мобилизацию Ca^{2+} из внутриклеточных депо не только во время непосредственного воздействия пептида, но и после его удаления из среды культивирования [26, 27].

НАТИВНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ КИСПЕПТИНЫ

Выявление ключевых аминокислот в молекуле кисспептина, активирующих рецептор

Исследования в области биохимии и молекулярной биологии позволили углубить понимание механизмов взаимодействия кисспептинов с их рецепторами. Одним из ключевых аспектов является определение аминокислотной последовательности, необходимой и достаточной для активации рецептора к кисспептинам. В частности, было выявлено, что активация рецептора кисспептином-10 зависит от С-концевой последовательности аминокислот Phe6-Gly7-Leu8-Arg9-Phe10 [28].

Накоплено много данных относительно синтетических агонистов рецептора к кисспептинам (KISS1R), показывающих, что определенные модификации в структуре пептидов могут значительно влиять на их способность активировать рецептор и вызывать биологические эффекты, такие как мобилизация внутриклеточного кальция (Ca^{2+}). Одним из таких примеров является пентапептид с 4-фторзамещенным бензольным кольцом у Phe6, который демонстрировал способность активировать KISS1R и вызывать мобилизацию Ca^{2+} в клетках линии CHO (эпителиальные клетки яичника китайского хомячка), как было показано в исследованиях [29, 30].

Исследования выявили, что аминокислотные остатки Ser5 и Leu8 также играют важную роль в активации рецептора KISS1R [31]. Было обнаружено, что изменения в этих позициях могут значительно влиять

на аффинность пентапептидов к рецептору, причем аффинность 5-аминокислотных пептидов оказалась значительно ниже, чем у их 10-аминокислотных аналогов. Эти результаты подчеркивают важность точной структурной конфигурации пептидов для их способности взаимодействовать с рецептором KISS1R и активировать его, что имеет важное значение для разработки новых терапевтических агентов, нацеленных на этот рецепторный путь.

Эксперименты с заменой отдельных аминокислот в этой последовательности показали, что замена Phe6, Leu8 и Phe10 на аланин (Ala), а также на правоповерхающие энантиомеры, приводит к потере аффинности к рецептору. Это указывает на то, что специфическое взаимодействие кисспептина с рецептором в значительной степени зависит от стерических факторов, таких как расположение боковых цепей аминокислот и общая гибкость пептида [32, 33].

Для КП-13 обнаружено, что сам пептид с Asn7 по Phe13 имеет спиралевидную структуру, а сайт связывания с рецептором сформирован Phe9, Arg12, и Phe13 [34].

Синтетический декапептид с правоповерхающим энантиомером Phe1 ([dY]1 NWNSFGLRF-NH₂) также показал меньшую аффинность к рецептору *in vitro*, вопреки ранее упомянутому исследованию [33]. Различия между двумя исследованиями могут быть объяснены разными методиками экспериментов. В первом случае использовалась модель трансфицированных дрожжей геном KISS1R и анализ активности репортерного гена *lacZ*, что позволяет оценить функциональную активность рецептора в условиях, близких к естественным. Во втором случае применялась методика гибридизации радиоактивно меченного пептида с мембранными белками KISS1R-трансформированных клеток CHO, что предоставляет информацию о прямом взаимодействии пептида с рецептором, но может не полностью отражать его биологическую активность в организме.

Несмотря на различия в аффинности, внутрибрюшинное введение данного аналога в наномолярной дозе мышам линии C57Bl/6 привело к значительному повышению уровня тестостерона в плазме крови. Это указывает на то, что даже при сниженной аффинности к рецептору *in vitro* аналог может быть эффективным в стимуляции секреции гонадотропных гормонов *in vivo*, что подчеркивает важность проведения исследований на живых организмах для оценки фармакологической активности веществ [32].

Чтобы оценить вклад каждой боковой функциональной группы КП-10 в агонистическую активность молекулы по отношению к KISS1R и ее взаимодействие с плазматической мембраной, была проведена серия структурных анализов, наряду с функциональ-



ным анализом, используя аланиновое сканирование (последовательную замену каждой из аминокислот пептида на аланин). Для этого использовали Gq/11-связанную протеинкиназу C и специфичную репортерную систему (c-fos-luc) в функциональном анализе. Аналоги с аланиновыми заменами в Tyr1, Trp3 или Ser5 проявляли активность, сравнимую с нативным кисспептином-10, тогда как аланиновые замены остатков Asn2, Asn4, Phe6, Gly7, Leu8 или Arg9 вызывали очевидное снижение активности агониста [31]. В частности, два аналога, F10A и неамидированная форма (NH₂·OH), не проявляли сигнальной активности GPR54. Точно так же ранее сообщалось, что результаты C-концевой пятерки и амидной группы кисспептина-10 важны для специфического связывания с GPR54 и мощной агонистической активности [35].

Таким образом, эти результаты подчеркивают важность точной аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации для связывания кисспептина с его рецептором, что может иметь особое значение для разработки новых лекарственных средств, направленных на регуляцию репродуктивной функции и других процессов, контролируемых кисспептинами.

Сравнение кисспептина-10 и кисспептина-54

КП-10 и КП-54 являются двумя наиболее часто используемыми формами кисспептина в исследованиях. Было обнаружено, что КП-10 подвергается быстрому метаболизму в сыворотке крови мышей, причем более 50% пептида метаболизируется уже в первую минуту после введения. Это быстрое расщепление КП-10 может быть связано с наличием в его структуре чувствительных к метаболизму аминокислотных остатков, таких как тирозин (Tyr) и аргинин (Arg). Эти аминокислоты могут делать пептид особенно уязвимым для действия пептидаз, ферментов, которые расщепляют пептидные связи [36].

Нативный (природный) КП метаболически нестабилен в крови и гидролизуетс различными сывороточными протеазами и металлопротеиназами, такими как MMP-2 и MMP-9 [37]. Семейство матриксных металлопротеиназ — это группа родственных по структуре цинксодержащих эндопептидаз, разрушающих базальные мембраны и внеклеточный матрикс при физиологических и патологических условиях [38, 39]. В ряде исследований было показано подавление активности 2-го или 9-го типа матриксных металлопротеиназ белком кисспептином. Важно отметить, что активные MMP могут расщеплять пептидную связь между Gly 51-Leu 52 в белковой последовательности КП-54. В результате этого отщепляются три аминокислоты с N-конца пептида, что приводит к инактивации КП-54, то есть он не может больше выполнять свои биологические функции [40].

У человека период полувыведения КП-10 составляет около 4 минут [41]. Это означает, что КП-10 быстро метаболизируется и удаляется из организма, что может ограничивать его терапевтическое применение без повторных или непрерывных введений.

В отличие от КП-10, КП-54, состоящий из 54 аминокислот, характеризуется более длительным периодом полураспада (около 28 минут) [42]. Повышенная стабильность КП-54 повышает его потенциал для клинического использования, поскольку позволяет добиваться продолжительного действия при однократном введении.

Эти различия в фармакокинетике КП-10 и КП-54 могут влиять на их выбор в исследованиях и потенциальном терапевтическом применении, особенно в контексте регуляции репродуктивной функции и других физиологических процессов, в которых участвуют кисспептины. Фармакокинетические свойства КП-54 делают его более подходящим для болюсного введения, чем КП-10. Болюс КП-54 вызывает умеренное повышение уровня гонадотропинов у здоровых женщин в фолликулярной фазе менструального цикла, тогда как аналогичное введение КП-10 не приводит к такому же эффекту [41].

Однако когда КП-10 и КП-54 вводятся постоянно внутривенно в эквивалентных дозах здоровым мужчинам, они вызывают схожее повышение уровня гонадотропинов, что указывает на их эффективность при данном способе введения [43]. В то же время уровень гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)) после введения этих кисспептинов оказывается ниже, чем после введения гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), что может отражать различие в механизмах их действия. Кисспептины действуют на уровне гипоталамуса, стимулируя высвобождение ГнРГ, в то время как ГнРГ непосредственно стимулирует гипофиз к секреции гонадотропинов.

В экспериментах по конкурентному связыванию выявили, что КП-54 и КП-10 обладают одинаковым сродством к рецепторам кисспептина человека и крысы, что подтверждается значениями K_i (1,45–2,33 нМ) и EC_{50} (4,13–5,47 нМ) [6]. Однако другое исследование показало, что КП-10 и КП-15 более эффективны, чем КП-54, в 5 раз, тогда как КП-9 оказался менее активным [8]. Эффективность этих кисспептинов была также доказана с использованием метода FLIPR (FLuorometric Imaging Plate Reader). Этот метод позволяет регистрировать быстрые изменения концентрации внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) как индикатора активации рецептора. Исследование выявило



четкую дозозависимую активность: при концентрации КП 10^{-11} М значимого выброса Ca^{2+} не происходило, тогда как в диапазоне 10^{-9} – 10^{-8} М наблюдался максимальная активации KISS1R [36].

Короткие аналоги КП потенциально имеют терапевтический эффект, однако, как и многие другие пептидные гормоны, они подвержены быстрому ферментативному расщеплению в организме, и это ограничивает их использование, поскольку для достижения терапевтического эффекта требуются высокие дозы и/или частое введение, что может быть неудобно для пациентов и способно повышать риск побочных эффектов.

Таким образом, разработка аналогов КП, которые активируют рецептор кисспептина и устойчивы к действию или ингибируют активность матриксных металлопротеиназ, могут открыть перспективы создания новых противоопухолевых препаратов или замещения гормональной терапии уже известными гормонами.

Модификации кисспептина, улучшающие его стабильность в организме

Для улучшения метаболической стабильности КП в организме исследователи могут использовать различные подходы, включая:

- *модификацию аминокислотной последовательности* — изменение отдельных аминокислот в пептиде может сделать его менее уязвимым для ферментов, расщепляющих белки;
- *введение химических модификаций* — включение фосфиновых кислот в состав КП или использование неприродных аминокислот, которые могут увеличить стабильность пептида в организме;
- *уменьшение длины аминокислотной последовательности* — укорочение аминокислотной последовательности путем удаления участков, которые легко расщепляются протеазами (например, остатков Туг и Arg), может увеличить устойчивость пептида к метаболизму в крови и тканях.

Больше всего исследований посвящено модификации сайта расщепления.

Известно, что пептиды, содержащие Arg, являются хорошими субстратами для трипсиноподобных протеаз. Аналоги кисспептина, в которых Arg замещен нейтральными L-аминокислотами, такими как аланин (Ala), лейцин (Leu), норлейцин (Nle) и цитруллин (Cit), которые должны были предотвратить распознавание и расщепление трипсином, критично повлияли на активность молекулы, снизив ее в 21–110 раз [44]. Таким образом, нецелесообразно производить замену Arg в положении 53, так как основная аминокислота в этом положении, по-видимому, необходима для биологической активности пептида.

Общеизвестно, что замена L-аминокислоты соответствующей D-аминокислотой иногда приводит к улучшению биологической активности пептида, поскольку она изменяет конформационные свойства пептида и повышает устойчивость к ферментативной деградации [45], тогда как в отношении Arg подобного эффекта не наблюдалось.

В одном исследовании проводилась модификация Arg53 посредством метилирования гуанидиногруппы аргинина Arg (Me). При последующей оценке свойств нового пептида установлено, что аналог Nx-метиларгинина имеет более сильную агонистическую активность по сравнению с КП-10, кроме того, он устойчив к расщеплению трипсином между положениями 53 и 54 [46].

Фосфиновый кисспептин

На основе первичной структуры КП-10 для улучшения стабильности пептида были разработаны и синтезированы два пентапептида [47]. Пептидную связь между Gly-Leu заменили фрагментом фосфиновой кислоты $-\text{PO}_2-\text{CH}_2$. Синтетические пептиды, содержащие замену пептидной связи с фрагментом фосфиновой кислоты, называются КП-фосфиновыми пептидами.

Для проверки функциональных свойств новых синтетических пептидов оценивали их способность связываться и активировать рецептор к кисспептину. В качестве модельного объекта для проверки была выбрана культура клеток почки человека HEK293. Этот выбор обусловлен тем, что клетки HEK293 демонстрируют экспрессию рецептора к кисспептинам, что важно для эмбрионального морфогенеза почек и развития клубочков [48], а также имеют низкую базовую активность фосфорилирования ERK1/2 (экстрацеллюлярно-регулируемые киназы 1 и 2, которые являются частью MAPK-каскада, играющего важную роль в передаче сигналов от рецепторов на поверхности клетки к ядру).

Агонистическая активность фосфиновых пептидов КП в отношении кисспептинового рецептора оценивалась путем измерения стимуляции фосфорилирования ERK1/2. Результаты показали, что фосфиновый кисспептин R-изомер (PKPR) способен связываться и активировать рецептор KISS1R, что подтверждается достоверным кальциевым откликом при его концентрации 10 мкМ.

Известно, что фосфиновые пептиды являются мощными и селективными ингибиторами различных протеаз, таких как MMP [49, 50], так как их химическая структура имитирует промежуточное переходное состояние, образующееся при гидролизе пептидов протеазами. Показано, что PKPR в конечной концентрации 10 мкМ ингибировал активность MMP-2 на 36%, тогда как ни один из синтезированных фосфиновых пептидов не ингибировал активность MMP-9.



Клиническое применение синтетических кисспептинов в лечении нарушений репродуктивной функции и онкологии

Синтетические кисспептины, представляющие собой пептиды, производные от естественного гормона кисспептина, находят свое применение в клинической практике в качестве потенциальных терапевтических агентов для лечения различных состояний, связанных с репродуктивной и эндокринной системой. Ниже приведены основные направления клинического применения кисспептинов.

1. Лечение нарушений репродуктивной функции

Гипогонадотропный гипогонадизм: кисспептины могут использоваться для стимуляции высвобождения ГнРГ, что, в свою очередь, активизирует выработку гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и способствует нормализации уровней половых гормонов. Это может быть особенно полезно для лечения пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, включая такие состояния, как синдром Каллмана [13, 51].

2. Лечение нарушений менструального цикла и бесплодия

Индукция овуляции: кисспептины могут использоваться для индукции овуляции у женщин с нарушениями овуляторного цикла, что может помочь в лечении некоторых форм бесплодия и использоваться в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [52, 53].

Витрификация овариальной ткани: кисспептины могут использоваться как средство для повышения качества среды криоконсервации за счет улучшения созревания фолликулов и повышения их жизнеспособности после размораживания [54].

Гиперпролактинемия: введение кисспептина приводит к повышению уровня ЛГ у пациенток как с нормальным уровнем пролактина (в случае гипоталамической аменореи), так и с повышенным [55]. В работе С.Н. Жузена и соавт. было отмечено десятикратное увеличение уровня ЛГ и 2,5-кратное увеличение уровня ФСГ после подкожного введения кисспептина-54 в дозе 6,4 нмоль/кг у женщин с аменореей на фоне гиперпролактинемии [56]. Количество работ, подтверждающих эту связь, продолжает расти. Так, был продемонстрирован положительный эффект после введения кисспептина-54 пациенткам с гипоталамической аменореей, выражающийся в возникновении преовуляторного уровня ЛГ [57].

3. Регуляция полового созревания

Задержка полового созревания: введение кисспептинов может стимулировать начало полового созревания у детей с задержкой его начала [58].

Преждевременное половое созревание: в теории антагонисты кисспептина могут найти применение в контроле или замедлении преждевременного полово-

го созревания, хотя это направление требует дополнительных исследований [59].

4. Исследования в области онкологии

Метастазирование опухолей: исходя из роли гена *KISS1* в подавлении метастазирования опухолей, кисспептины могут быть исследованы в качестве потенциальных агентов для предотвращения распространения раковых клеток [4, 60].

Кисспептины, в частности КП-10, являются объектом интенсивных клинических испытаний, что отражает их значительный терапевтический потенциал. По данным реестра clinicaltrials.gov на июль 2025 года, завершено 19 исследований, направленных на изучение применения этих пептидов для терапии таких состояний, как бесплодие, гипогонадотропный гипогонадизм и сахарный диабет¹. Полученные результаты подтверждают потенциал кисспептинов в качестве терапевтических агентов, способных модулировать ключевые физиологические и патологические процессы.

В данный момент активно ведутся еще 12 проектов, среди которых особое внимание уделяется роли кисспептинов в канцерогенезе. Это отражает расширение спектра научных интересов и указывает на их потенциальное применение в онкологии. Углубленное изучение механизмов действия и терапевтического потенциала этих пептидов может открыть новые перспективы в лечении различных заболеваний, включая те, которые в настоящее время считаются трудноизлечимыми.

На сегодняшний день только две группы исследователей предприняли шаги в области медицинской химии для разработки агонистов рецептора кисспептинов с улучшенным фармакологическим профилем *in vivo* по сравнению с нативными КП. Первая группа произвела ряд декапептидных аналогов КП-10, в которых одна аминокислота была заменена энантиомером или другой аминокислотой, а лучший аналог был протестирован *in vivo* на его способность стимулировать гонадотропную ось [61].

Вторая группа выполнила несколько модификаций последовательности КП-10, в результате чего было получено несколько устойчивых к деградации аналогов. Целью этого исследования было снижение секреции ГнРГ путем десенсибилизации *KISS1R* чрезвычайно долгоживущим агонистом и, следовательно, снижение до кастрационного уровня циркулирующих гонадотропинов и тестостерона, что актуально для терапии гормонзависимых онкологических заболеваний [62, 63]. Тем не менее, в зависимости от режима дозирования, аналог такого типа можно использовать и для стимуляции репродуктивной системы.

¹ <https://clinicaltrials.gov/search?cond=kisspeptin>.



Таким образом, нативный кисспептин является естественным лигандом для рецептора GPR54 (или KiSS1R), который играет ключевую роль в активации гонадотропин-высвобождающего гормона (ГнРГ), что, в свою очередь, стимулирует секрецию гонадотропинов и регулирует репродуктивную функцию. Нативный кисспептин эффективен в иницировании этого каскада, но его применение ограничено из-за быстрого распада и низкой биодоступности в организме. Синтетические аналоги кисспептина, включая те, что обладают модификациями для улучшения стабильности, разработаны для преодоления этих ограничений. Модификации могут включать замену аминокислот, добавление защитных групп, которые замедляют деградацию, или изменение молекулярной структуры для улучшения связывания с рецептором. Эти изменения могут значительно увеличить период полужизни пептида в крови, улучшить его способность проникать через биологические барьеры и повысить общую эффективность. Терапия на основе кисспептина может оказаться продуктивной в случае лечения злокачественных образований, заболеваний, ассоциированных с метаболическими расстройствами, задержкой полового созревания, бесплодием. Недостатком терапии является короткий период полувыведения пептида из организма, что ограничивает терапевтический потенциал этой молекулы. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных дозировок, режимов введения и длительности терапии кисспептинами, а также для

полного понимания их потенциальных побочных эффектов и взаимодействий с другими лекарственными средствами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Концептуализация: Дробинцева А.О., Копейкин П.М.; подбор литературы: Богомолова Е.Г., Клейменова Т.С.; написание текста статьи: Дробинцева А.О., Клейменова Т.С.; редактирование текста статьи Дробинцева А.О., Копейкин П.М.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Conceptualization: Drobintseva A.O., Kopeikin P.M.; selection of literature: Bogomolova E.G., Kleymenova T.S.; writing the article: Drobintseva A.O., Kleymenova T.S.; editing the article: Drobintseva A.O., Kopeikin P.M.

All authors read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee J.H., Miele M.E., Hicks D.J., Phillips K.K., Trent J.M., Weissman B.E. et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(23):1731–1737. <https://doi.org/10.1093/JNCI/88.23.1731>.
2. Kutzleb C., Busmann A., Wendland M., Maronde E. Discovery of novel regulatory peptides by reverse pharmacology: spotlight on chemerin and the RF-amide peptides metastin and QRFP. *Curr Protein Pept Sci.* 2005;6(3):265–278. <https://doi.org/10.2174/1389203054065419>.
3. Skorupskaitė K., George J.T., Anderson R.A. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):485–500. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMU009>.
4. Ciaramella V., Della Corte C.M., Ciardiello F., Morgillo F. Kisspeptin and cancer: molecular interaction, biological functions, and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:115. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2018.00115>.
5. Kanda S., Oka Y. Structure, synthesis, and phylogeny of kisspeptin and its receptor. *Adv Exp Med Biol.* 2013;784:9–26. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6199-9_2.
6. Kotani M., Detheux M., Vandenbogaerde A., Communi D., Vanderwinden J.M., Le Poul E. et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem.* 2001;276(37):34631–34636. <https://doi.org/10.1074/JBC.M104847200>.
7. Sachania S., Nawar N., Ghelut A., Dhillon W., Jonas K.C. Are all kisspeptins equal? The effect of kisspeptin 10 and kisspeptin 54 on kisspeptin-mediated signalling. *Endocrine Abstracts.* 2019;65:356. <https://doi.org/10.1530/ENDOABS.65.P356>.
8. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S., Matsumoto H., Hori A., Kanehashi K. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature.* 2001;411:613–617. <https://doi.org/10.1038/35079135>.
9. Izzi-Engbeaya C., Dhillon W.S. Emerging roles for kisspeptin in metabolism. *J Physiol.* 2022;600(5):1079–1088. <https://doi.org/10.1113/JP281712>.
10. Abbara A., Clarke S.A., Dhillon W.S. Clinical potential of kisspeptin in reproductive health. *Trends Mol Med.* 2021;27(8):807–823. <https://doi.org/10.1016/J.MOLMED.2021.05.008>.
11. Trevisan C.M., Montagna E., de Oliveira R., Christofolini D.M., Barbosa C.P., Crandall K.A. et al. Kisspeptin/GPR54 sys-



- tem: what do we know about its role in human reproduction? *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(4):1259–1276. <https://doi.org/10.1159/000493406>.
12. Rønnekleiv O.K., Qiu J., Kelly M.J. Coordinate reproductive activities with metabolism. *Semin Reprod Med*. 2019;37(03):131–140. <https://doi.org/10.1055/S-0039-3400251>.
13. Tsoutsouki J., Patel B., Comninou A.N., Dhillon W.S., Abbara A. Kisspeptin in the prediction of pregnancy complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;19:13:942664. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.942664>.
14. Roa J., Navarro V.M., Tena-Sempere M. Kisspeptins in reproductive biology: consensus knowledge and recent developments. *Biol Reprod*. 2011;85(4):650–660. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.091538>.
15. Gomes V.C.L., Sones J.L. From inhibition of trophoblast cell invasion to proapoptosis: what are the potential roles of kisspeptins in preeclampsia? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021;321(1):R41–R48. <https://doi.org/10.1152/AJP-REGU.00258.2020>.
16. Mead E.J., Maguire J.J., Kuc R.E., Davenport A.P. Kisspeptins: a multifunctional peptide system with a role in reproduction, cancer and the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2007;151(8):1143–1153. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0707295>.
17. Pfeil E.M., Brands J., Merten N. Heterotrimeric G protein subunit Gαq is a master switch for Gβγ-mediated calcium mobilization by Gi-coupled GPCRs. *Mol Cell*. 2020;80(6):940–954.e6. <https://doi.org/10.1016/J.MOLCEL.2020.10.027>.
18. Woll K.A., Van Petegem F. Calcium-release channels: structure and function of IP₃ receptors and ryanodine receptors. *Physiol Rev*. 2022;102(1):209–268. <https://doi.org/10.1152/PHYS-REV.00033.2020>.
19. Xie Q., Kang Y., Zhang C., Xie Y., Wang C., Liu J. et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:925206. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.925206>.
20. Liu X., Herbison A.E. Kisspeptin regulation of neuronal activity throughout the central nervous system. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(2):193–205. <https://doi.org/10.3803/ENM.2016.31.2.193>.
21. Sato K., Shirai R., Hontani M., Shinooka R., Hasegawa A., Kichise T. et al. Potent vasoconstrictor kisspeptin-10 induces atherosclerotic plaque progression and instability: reversal by its receptor GPR54 antagonist. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005790>.
22. Dinh H., Kovács Z.Z.A., Márványkői F. et al. The kisspeptin-1 receptor antagonist peptide-234 aggravates uremic cardiomyopathy in a rat model. *Sci Rep*. 2023;14:046. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41037-0>.
23. Qu C., Park J.Y., Yun M.W., He Q.T., Yang F., Kim K. et al. Scaffolding mechanism of arrestin-2 in the cRaf/M EK1/ERK signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(37):e2026491118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2026491118>.
24. Babwah A.V., Pampillo M., Min L., Kaiser U.B., Bhattacharya M. Single-cell analyses reveal that KISS1R-expressing cells undergo sustained kisspeptin-induced signaling that is dependent upon an influx of extracellular Ca²⁺. *Endocrinology*. 2012;153(12):5875–5887. <https://doi.org/10.1210/EN.2012-1747>.
25. Bianco S.D.C., Vandepas L., Correa-Medina M., Gereben B., Mukherjee A., Kuohung W. et al. KISS1R intracellular trafficking and degradation: effect of the Arg386Pro disease-associated mutation. *Endocrinology*. 2011;152(4):1616–1626. <https://doi.org/10.1210/EN.2010-0903>.
26. Kroll H., Bolsover S., Hsu J., Kim S.H., Bouloux P.M. Kisspeptin-evoked calcium signals in isolated primary rat gonadotropin-releasing hormone neurones. *Neuroendocrinology*. 2011;93(2):114–120. <https://doi.org/10.1159/000321678>.
27. Stincic T.L., Kelly M.J. Estrogenic regulation of reproduction and energy homeostasis by a triumvirate of hypothalamic arcuate neurons. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(6):e13145. <https://doi.org/10.1111/jne.13145>.
28. Felip A., Zanuy S., Pineda R., Pinilla L., Carrillo M., Tena-Sempere M. et al. Evidence for two distinct KiSS genes in non-placental vertebrates that encode kisspeptins with different gonadotropin-releasing activities in fish and mammals. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;312(1-2):61–71. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.11.017>.
29. Tomita K., Oishi S., Ohno H., Peiper S.C., Fujii N. Development of novel G-protein-coupled receptor 54 agonists with resistance to degradation by matrix metalloproteinase. *J Med Chem*. 2008;51:7645–7649. <https://doi.org/10.1021/jm800930w>.
30. Kirby H.R., Maguire J.J., Colledge W.H., Davenport A.P. International union of basic and clinical pharmacology. LXXVII. Kisspeptin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):565–578. <https://doi.org/10.1124/PR.110.002774>.
31. Roseweir A.K., Millar R.P. Kisspeptin antagonists. *Adv Exp Med Biol*. 2013;784:159–186. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6199-9_8.
32. Gutiérrez-Pascual E., Leprince J., Martínez-Fuentes A.J., Ségalas-Milazzo I., Pineda R., Roa J. et al. In vivo and in vitro structure-activity relationships and structural conformation of kisspeptin-10-related peptides. *Mol Pharmacol*. 2009;76(1):58–67. <https://doi.org/10.1124/MOL.108.053751>.
33. Niida A., Wang Z., Tomita K., Oishi S., Tamamura H., Otaka A. et al. Design and synthesis of downsized metastin (45-54) analogs with maintenance of high GPR54 agonistic activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006;16(1):134–137. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2005.09.054>.
34. Orsini M.J., Klein M.A., Beavers M.P., Connolly P.J., Middleton S.A., Mayo K.H. Metastin (KiSS-1) mimetics identified from peptide structure-activity relationship-derived pharmacophores and directed small molecule database screening. *J Med Chem*. 2007;50(3):462–471. <https://doi.org/10.1021/jm609824>.
35. Szeliga A., Podfigurna A., Bala G., Meczekalski B. Kisspeptin and neurokinin B analogs use in gynecological endocrinology: where do we stand? *J Endocrinol Invest*. 2020;43:555–561. <https://doi.org/10.1007/S40618-019-01160-0>.
36. Matsui H., Asami T. Effects and therapeutic potentials of kisspeptin analogs: regulation of the hypothalamic-pituitary-



- gonadal axis. *Neuroendocrinology*. 2014;99(1):49–60. <https://doi.org/10.1159/000357809>.
37. Radwańska P., Galdyszyńska M., Piera L., Drobniak J. Kisspeptin-10 increases collagen content in the myocardium by focal adhesion kinase activity. *Sci Rep*. 2023;3:19977. <https://doi.org/10.1038/S41598-023-47224-3>.
38. Sleeboom J.J.F., van Tienderen G.S., Schenke-Layland K., van der Laan L.J.W., Khalil A.A., Versteegen M.M.A. The extracellular matrix as hallmark of cancer and metastasis: From biomechanics to therapeutic targets. *Sci Transl Med*. 2024;16(728):eadg3840. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg3840>.
39. Kleimenova T., Polyakova V., Linkova N., Drobintseva A., Medvedev D., Krasichkov A. The expression of kisspeptins and matrix metalloproteinases in extragenital endometriosis. *Biomedicines*. 2024;12(1):94. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010094>.
40. Takino T., Koshikawa N., Miyamori H., Tanaka M., Sasaki T., Okada Y. et al. Cleavage of metastasis suppressor gene product KiSS-1 protein/metastatin by matrix metalloproteinases. *Oncogene*. 2003;22(30):4617–4626. <https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1206542>.
41. Jayasena C.N., Nijher G.M.K., Comninou A.N., Abbbara A., Januszewski A., Vaal M.L. et al. The effects of kisspeptin-10 on reproductive hormone release show sexual dimorphism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):E1963–E1972. <https://doi.org/10.1210/JC.2011-1408>.
42. Patel B., Koysombat K., Mills E. G., Tsoutsouki J., Comninou A.N., Abbbara A., Dhillon W.S. The emerging therapeutic potential of kisspeptin and neurokinin B. *Endocrine Reviews*. 2024;45(1):30–68. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad023>.
43. Abbbara A., Eng P.C., Phylactou M., Clarke S.A., Mills E., Chia G. et al. Kisspeptin-54 accurately identifies hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neuronal dysfunction in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Neuroendocrinology*. 2021;111(12):1176–1186. <https://doi.org/10.1159/000513248>.
44. Hu K.L., Chen Z., Li X. Advances in clinical applications of kisspeptin-GnRH pathway in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00953-y>.
45. Abdulbagi M., Wang L., Siddig O., Di B., Li B. D-amino acids and D-amino acid-containing peptides: potential disease biomarkers and therapeutic targets? *Biomolecules*. 2021;11(11):1716. <https://doi.org/10.3390/Biom11111716>.
46. Asami T., Nishizawa N., Ishibashi Y. Serum stability of selected decapeptide agonists of KISS1R using pseudopeptides. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(20):6391–6396. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.08.069>.
47. Zhang X., Matziari M., Xie Y., Fernig D., Rong R., Meng J. Functional examination of novel kisspeptin phosphinic peptides. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195089. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0195089>.
48. Yi T., Tan K., Cho S.G., Wang Y., Luo J., Zhang W. et al. Regulation of embryonic kidney branching morphogenesis and glomerular development by KISS1 receptor (Gpr54) through NFAT2- and Sp1-mediated Bmp7 expression. *J Biol Chem*. 2010;285(23):17811–17820. <https://doi.org/10.1074/JBC.M110.130740>.
49. Georgiadis D., Dive V. Phosphinic peptides as potent inhibitors of zinc-metalloproteases. *Top Curr Chem*. 2015;360:1–38. https://doi.org/10.1007/128_2014_571.
50. Georgiadis D., Skoulikas N., Papakyriakou A., Stratikos E. Phosphinic peptides as tool compounds for the study of pharmacologically relevant Zn-metalloproteases. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2022;5(12):1228–1253. <https://doi.org/10.1021/acscptsci.2c00183>.
51. Abbbara A., Eng P.C., Phylactou M., Clarke S.A., Mills E., Chia G. Kisspeptin-54 accurately identifies hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neuronal dysfunction in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Neuroendocrinology*. 2021;111(12):1176–1186. <https://doi.org/10.1159/000513248>.
52. Carrasco R.A., Leonardi C.E., Hutt K., Singh J., Adams G.P. Kisspeptin induces LH release and ovulation in an induced ovulator. *Biol Reprod*. 2020;103(1):49–59. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa051>.
53. Tsoutsouki J., Abbbara A., Dhillon W. Novel therapeutic avenues for kisspeptin. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;67:102319. <https://doi.org/10.1016/J.COPH.2022.102319>.
54. Tavakoli A., Azar A.T., Taghizabet N., Rezaei-Tazangi F., Ardebili S.N., Mofarhe Z.S. et al. The effect of kisspeptin on the maturation of human ovarian follicles in culture following vitrification-thawing processes. *JBRA Assist Reprod*. 2023;27(4):668–676. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230045>.
55. Meczekalski B., Niwczyk O., Bala G., Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;67:102288. <https://doi.org/10.1016/J.COPH.2022.102288>.
56. Jayasena C.N., Comninou A.N., Narayanaswamy S. Acute and chronic effects of kisspeptin-54 administration on GH, prolactin and TSH secretion in healthy women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):891–898. <https://doi.org/10.1111/cen.12512>.
57. Podfigurna A., Maciejewska-Jeske M., Meczekalski B., Genazani A.D. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine*. 2020;70:635–643. <https://doi.org/10.1007/S12020-020-02481-4>.
58. Chan Y.M., Lippincott M.F., Kusa T.O., Seminara S.B. Divergent responses to kisspeptin in children with delayed puberty. *JCI Insight*. 2018;3(8):e99109. <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.99109>.
59. Cintra R.G., Wajnsztein R., Trevisan C.M., Zaia V., Laganà A.S., Bianco B. et al. Kisspeptin levels in girls with precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(11-12):589–598. <https://doi.org/10.1159/000515660>.
60. Harihar S., Welch D.R. KISS1 metastasis suppressor in tumor dormancy: a potential therapeutic target for metastatic cancers? *Cancer Metastasis Rev*. 2023;42:183–196. <https://doi.org/10.1007/S10555-023-10090-6>.
61. Curtis A.E., Cooke J.H., Baxter J.E., Parkinson J.R.C., Bataveljic A., Ghatei M.A. et al. A kisspeptin-10 analog with greater in vivo bioactivity than kisspeptin-10. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(2). <https://doi.org/10.1152/AJPEN-DO.00426.2009>.



62. Scott G., Ahmad I., Howard K., Maclean D., Oliva C., Warrington S. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of TAK-683, an investigational metastin analogue in healthy men. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(2):381–391. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2125.2012.04385.X>.
63. Matsui H., Tanaka A., Yokoyama K., Takatsu Y., Ishikawa K., Asami T. et al. Chronic administration of the metastin/kiss-peptin analog KISS1-305 or the investigational agent TAK-448 suppresses hypothalamic pituitary gonadal function and depletes plasma testosterone in adult male rats. *Endocrinology.* 2012;153(1):5297–5308. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1388>.

Об авторах

Анна Олеговна Дробинцева — к.б.н., доцент, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии им. проф. А.Г. Кнорре.

E-mail: anna.drobintseva@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-6833-6243>; SPIN: 4277-0122

* **Татьяна Сергеевна Клейменова** — к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии.

E-mail: kleimenovats@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0003-0767-5564>; SPIN: 4876-3420

Елена Григорьевна Богомолова — к.б.н.,

руководитель лаборатории ООО «АйКьюКемикал».

E-mail: elenabogomolova000@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4086>; SPIN: 8721-0220

Павел Максимович Копейкин — к.б.н., генеральный директор ООО «АйКьюКемикал».

E-mail: pmkopeikin@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-6076-8842>; SPIN: 9691-3484

* Автор, ответственный за переписку.

Corresponding author.

Authors' info

Anna O. Drobintseva — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Histology and Embryology named after Professor A.G. Knorre. E-mail: anna.drobintseva@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-6833-6243>; SPIN: 4277-0122

* **Tatiana S. Kleimenova** — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medical Biology.

E-mail: kleimenovats@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0003-0767-5564>; SPIN: 4876-3420

Elena G. Bogomolova — Cand. Sci. (Biol.),

Head of the Laboratory, LLC IQChemical.

E-mail: elenabogomolova000@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4086>; SPIN: 8721-0220

Pavel M. Kopeikin — Cand. Sci. (Biol.), General Director of LLC IQChemical. E-mail: pmkopeikin@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-6076-8842>; SPIN: 9691-3484