



# Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме

© И.Л. Никитина\*, Ю.Н. Юхлина, Е.Ю. Васильева, И.И. Нагорная

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Обоснование.** Система кисспептина играет важную роль в нейроэндокринном контроле секреции гонадотропинов, половой дифференцировки мозга, старта пубертата и фертильности.

**Цель исследования** — изучение уровня кисспептина в крови мальчиков в зависимости от стадии пубертата, а также при патологической задержке старта пубертата.

**Материал и методы.** В исследование включены 43 соматически здоровых мальчика. 1-ю группу составили 12 мальчиков 14—17 лет с задержкой старта пубертата, 2-ю группу — 16 мальчиков 14—18 лет в стадии полового развития Таннер IV—V, 3-ю группу — 15 мальчиков 6—10 лет в стадии полового развития Таннер I. В 1-й группе медиана концентрации тестостерона (Т) составляла 0,09 нмоль/л, ЛГ — 0,3 МЕ/л; у 50% мальчиков этой группы пик ЛГ в тесте с трипторелином был ниже 5 МЕ/л. Содержание кисспептина в крови определяли методом ИФА с помощью специфического набора.

**Результаты.** В группе с задержкой полового развития медиана уровня кисспептина (34,8 пг/мл) была статистически значимо ( $p > 0,05$ ) выше, чем в группах с физиологическим для возраста половым развитием. Различий между 2-й и 3-й группами по данному показателю выявлено не было.

**Заключение.** Содержание кисспептина в крови, низкое при физиологическом половом развитии (независимо от стадии), значительно возрастает при задержке старта пубертата у мальчиков, что может служить диагностическим маркером данной патологии. Полученные результаты позволяют предположить ослабление эффекта кисспептина при задержке полового развития вследствие снижения его биологической активности или уменьшения чувствительности кисспептиновых рецепторов при задержке пубертата и гипогонадизме. Не исключена также возможность терапии мужского гипогонадизма экзогенными препаратами кисспептина.

*Ключевые слова:* кисспептины, задержка пубертата, гипогонадизм, мальчики.

## Kisspeptin regulation of male sex development: possibilities of diagnosis and treatment of delayed puberty and hypogonadotropic hypogonadism

© Irina L. Nikitina\*, Yuliya N. Yuchlina, Elena Y. Vasileva, Irena I. Nagornaya

Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia

**Background.** Kisspeptin system plays an important role in the neuroendocrine control of gonadotropin secretion, sexual differentiation of the brain, puberty, and fertility.

**Objective** — the study was aimed at assessing blood level of Kisspeptin in healthy boys, depending on puberty stage, as well as in boys with pathological delay of puberty onset.

**Material and methods.** The study included 43 somatically healthy boys. Group 1 consisted of 12 boys 14—17 years old with delayed puberty, group 2 included 16 boys 14—18 years old with normal puberty, Tanner stage IV — V, group 3 — 15 boys 6—10 years old, Tanner stage I. In group 1, median testosterone level (T) was 0.09 nmol/l, LH — 0.3 IU/l; the peak LH level in the triptorelin test was below 5 IU/l in 50% of this group. Serum level of kisspeptin was assessed by ELISA using a specific kit.

**Results.** Median serum level of kisspeptin (34.8 pg/ml) was significantly ( $p > 0.05$ ) higher in the group with delayed puberty than in the groups with age-appropriate sexual development. There were no differences between groups 2 and 3 in this value.

**Conclusion.** Serum level of kisspeptin, which is low in the case of physiological sexual development (regardless of stage), significantly increases in boys with delayed puberty onset, which can be used as a diagnostic marker of this pathology. The results suggest attenuated effect of kisspeptin due to decrease in its biological activity or decrease in sensitivity of the kisspeptin receptors in the case of delayed puberty and hypogonadism. The possibility of treatment of male hypogonadism with exogenous kisspeptin cannot be ruled out.

*Keywords:* Kisspeptins, delayed puberty, hypogonadism, boys.

Половое развитие человека является сложным многоэтапным процессом, начинающимся задолго до рождения и завершающимся полной анатомической и функциональной зрелостью репродуктивной системы. Механизмы, лежащие в основе корректной дифференцировки пола и регуляции достижения половой зрелости, остаются предметом активного исследовательского интереса. Хорошо известно, что периоды активации/реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, клинически реализующиеся

последовательной сменой стадий полового развития (анатомическая дифференцировка в соответствии с мужским полом пренатально, период мини-пубертата, сменяющийся «ювенальной паузой», или периодом нейтрального детства, период пубертата, завершающийся формированием половой зрелости и фертильности), определяются повышением пульсаторной секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) нейросекреторными ядрами преоптической области гипоталамуса [1, 2]. Однако регуляция соб-

ственно секреции ГнРГ, определение факторов, запускающих или тормозящих его секрецию, частоту и силу пульсаторных выбросов, имеющих значительные индивидуальные колебания, клинически выражающиеся особенностями старта и продолжительности пубертата (большой (4,4—5 лет) диапазон возраста старта физиологического пубертата, значительный разброс его продолжительности с вариантами позднего старта и быстрого завершения, раннего, пограничного с преждевременным, старта и медленного продвижения, тренды «омоложения» возраста старта менархе, телархе и др.), продолжают оставаться не вполне ясными. Есть сведения о том, что ГнРГ может секретироваться задолго до старта пубертата, что делает этот гормон не абсолютно ответственным за инициацию полового развития [3]. В последние годы сформулирована новая концепция старта пубертата, в основу которой легли результаты большого числа исследований в области молекулярно-генетической, эпигенетической и нейроэндокринной регуляции ГнРГ-секретирующей функции гипоталамуса [1, 2, 4, 5]. Наиболее важная роль в регуляции старта пубертата придается эпигенетическому контролю групп генов, обеспечивающих супрессию/активацию транссинаптического сигналинга в пределах кисспептиновых нейронов, синхронизированных с нейронами системы KNDy (кисспептин, нейрокин В, диноρφин), информация с которых поступает в ГнРГ-секретирующие нейроны гипоталамуса. В настоящее время идентифицированы две группы генов — Polyscomb group (PcG), транскрипционные ингибиторы, и Trithorax group (TrxG), транскрипционные активаторы, которые подвергаются эпигенетическому контролю (гиперметилирование ДНК, деацетилирование гистонов, некодируемые микроРНК и др.). В зависимости от характера эпигенетической информации преобладает действие супрессорной или активаторной группы генов на секреторные нейроны, продуцирующие кисспептин, который в свою очередь включается в межнейрональный сигналинг в синхронизации с продуктами системы KNDy, приводя в конечном итоге к активации либо супрессии секреции ГнРГ ядрами преоптической зоны гипоталамуса [4, 5]. Установление в 2003 г. роли лиганд-рецепторной системы кисспептина (KISS/KISS1R) в транссинаптическом сигналинге, направленном на регуляцию ГнРГ-секретирующих нейронов, имело поистине революционное значение в расширении понимания физиологии и патологии регуляторных механизмов полового развития и репродукции. Система KISS/KISS1R включает ген кисспептина, локализующийся на длинном плече 1-й хромосомы (1q32); продуктом его транскрипционной активности является гидрофобный белок, состоящий из 145 аминокислот, который в процессе протеолитического распада расщепляется на белки с все более низкой молекулярной массой — кисспептины 54, 14,

13, 10, не теряющие биологической активности. Кисспептин является лигандом G-протеинового рецептора 54 (GPR54), чаще обозначаемого как KISS1R. Присутствие KISS1R установлено в различных отделах головного мозга с наиболее высокой представленностью в аркуатных и перивентрикулярных ядрах гипоталамуса. В настоящее время кисспептины рассматриваются как ключевые регуляторы секреции ГнРГ, однако осуществление эффективных межнейрональных и глия-нейрональных взаимодействий возможно лишь при ко-экспрессии генов системы KNDy [2, 4, 6].

Несмотря на значительный прогресс в понимании инициации и прогрессии пубертата как процесса, регулируемого эпигенетическими и нейротрансмиссивными механизмами, остается достаточно большой спектр проблем, требующих продолжения исследовательского поиска. Так, представляет интерес возможность использования кисспептина в качестве диагностического маркера патологии; в последние годы опубликованы первые исследования в отношении терапевтического применения кисспептина для лечения нарушений секреции ГнРГ и гонадотропинов. Осуществляется поиск наиболее оптимальных доз, схем и способов введения кисспептина для стимуляции и поддержания близкой к физиологической секреции гонадотропинов [7—10].

В клинической практике детского эндокринолога значимое место занимает патология, связанная с задержкой старта пубертата и гипогонадотропным гипогонадизмом у мальчиков пубертатного возраста. Если гипогонадотропный гипогонадизм нуждается в назначении заместительной гормональной терапии, то при синдроме позднего пубертата, клинически диагностируемом в случае отсутствия вторичных половых признаков у мальчиков в возрасте старше 14 лет, имеет место обратимая задержка реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, по сути не требующая терапии половыми стероидами. Однако часто подростки, отстающие в темпах роста и полового развития от большинства сверстников, испытывают эмоциональный и психологический дискомфорт, подчас достигающий уровня хронического стресса и являющийся основанием для назначения коротких курсов лечения гонадотропинами или эфирами тестостерона. Основываясь на современных сведениях о функциональной роли кисспептина в регуляции ГнРГ-секретирующих нейронов, представляет интерес изучение активности системы KISS/KISS1R при данной патологии у подростков мужского пола, включая исследование диагностической значимости определения концентрации кисспептина в плазме при разных стадиях полового развития, что открывает перспективу обоснования новых терапевтических возможностей при данной патологии.

Цель исследования — изучение динамики содержания кисспептина в крови мальчиков в зависимо-

сти от стадии пубертата при его физиологическом развитии, а также при патологической задержке старта пубертата.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Проведенное наблюдательное исследование с перечным дизайном проведено на базе одного центра. Участники исследования отобраны сплошным методом из популяции мальчиков Санкт-Петербурга.

### Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол, возраст 14–17 лет, отсутствие вторичных половых признаков в возрасте старше 14 лет.

Критерии исключения: гипергонадотропный гипогонадизм.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Пациенты направлялись из амбулаторного звена Северо-Западного региона РФ.

### Продолжительность исследования

Исследование проведено одномоментно, начало исследования 01.14 г., завершение 06.17 г.

### Описание медицинского вмешательства

Пациентам проводились клинический осмотр и взятие крови из периферической вены однократно до введения трипторелина и 2 раза на фоне стимуляционного теста с трипторелином [11]. Лечение не проводилось.

### Основной исход исследования

Определение концентрации ксипептина в плазме крови.

### Дополнительные исходы исследования

Дополнительно оценивали содержание гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и тестостерона (Т) в крови пациентов.

### Анализ в подгруппах

Все дети были разделены на три группы.

1-я основная группа — 12 соматически здоровых мальчиков 14–17 лет с задержкой старта пубертата (отсутствие вторичных половых признаков), у которых был исключен гипергонадотропный гипогонадизм.

2-я группа — 16 мальчиков в возрасте 14–18 лет с физиологическим течением пубертата в стадии Таннер IV–V.

3-я группа — 15 мальчиков в возрасте 6–10 лет в стадии Таннер I.

Критерием исключения во 2-й и 3-й группах явились наличие хронических соматических заболеваний и прием в течение последних 6 мес препаратов, влияющих на стероидогенез.

### Методы регистрации исходов

Всем мальчикам проводилось антропометрическое обследование с оценкой физического развития, индекса массы тела (ИМТ) в соответствии с референсными таблицами ВОЗ [11]. Отклонения более 1 SD от медианы (Me) оценивались как патологические. Оценка полового развития проводилась при клиническом осмотре по общепринятой методике по шкале Таннер (I–V стадии); объем тестикул оценивали с использованием орхидометра, пубертатным считали увеличение объема яичек более 4 мл.

Лабораторные исследования включали определение ЛГ, ФСГ и Т в плазме хемилуминесцентным методом на анализаторе Cobas E 411 («Roche», Швейцария).

Стимуляционный тест с аналогом ГнРГ считали отрицательным при пике ЛГ ниже 5 МЕ/л.

Уровень ксипептина в крови определяли методом ИФА с помощью специфического набора («Cloud-Clone Corp.», США).

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (протокол №10 от 13.01.14).

### Статистический анализ

Выборки были проверены на нормальность распределения с использованием показателей асимметрии и эксцесса. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010 для Windows. Для сравнения количественных показателей использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проведен с применением критерия корреляции Пирсона. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Клинически у всех мальчиков 1-й группы отсутствовали вторичные половые признаки, а объем гонад был менее 3 мл. У 33% обследованных имела место задержка роста с отставанием более чем на 2 SD. Избыток массы тела установлен у 25% мальчиков этой группы. Среднее содержание Т в крови составило  $0,31 \pm 0,12$  нмоль/л (Me  $0,09$  нмоль/л). Средняя концентрация ЛГ в крови составила  $0,65 \pm 0,3$  МЕ/л (Me  $0,3$  МЕ/л), ФСГ —  $1,9 \pm 0,39$  МЕ/л (Me  $1,5$  МЕ/л), что подтверждало задержку полового развития у мальчиков этой группы (**табл. 1**). В ходе про-

бы с трипторелином отрицательный результат (стимулированный пик ЛГ <5 МЕ/л) был получен у 50% мальчиков, что указывало на гипофизарный уровень нарушения у 1/2 пациентов этой группы. Таким образом, у всех подростков 1-й группы имелась задержка старта пубертата, причиной которой явилось отсутствие своевременной реактивации центрального звена гонадной оси, что клинически проявлялось синдромом позднего пубертата или гипогонадотропным гипогонадизмом.

### Основные результаты исследования

Первая задача исследования состояла в проверке гипотезы о возможности использования уровня киспептина в крови в качестве диагностического маркера. Данные **табл. 2** свидетельствуют о значительно более высоком содержании киспептина у мальчиков с задержкой полового развития, чем у юношей сопоставимого возраста с нормальными параметрами пубертата (2-я группа) и у детей младшего возраста, еще не вступивших в пубертат (3-я). При этом, несмотря на различие стадий полового развития, разница между 2-й и 3-й группами отсутствовала ( $p > 0,05$ ).

### Дополнительные результаты исследования

При корреляционном анализе лабораторных показателей в группе мальчиков с задержкой полового развития (**табл. 3**) не обнаружено связи между концентрациями киспептина и гонадотропинов в крови ( $p > 0,05$ ), но выявлена средней силы обратная корреляция между содержанием тестостерона и киспептина ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Ранее сильная негативная корреляция между концентрациями тестостерона и киспептина в крови была обнаружена нами у интактных половозрелых крыс и животных с индуцированным гипогонадотропным гипогонадизмом [12]. Полученные результаты свидетельствуют о роли киспептина в механизмах регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси по принципу обратной связи.

### Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

Содержание киспептина в крови мальчиков обеих контрольных групп с физиологическими для возраста стадиями полового развития значимо не различалось ( $p > 0,05$ ), тогда как у мальчиков с задержкой старта пубертата концентрация киспептина была значимо выше, чем в обеих контрольных группах ( $p < 0,01$ ). Таким образом, данный показатель не может служить диагностическим маркером стадий пубертата, но при задержке пубертатной реактивации

**Таблица 1.** Уровень гонадотропинов, тестостерона и киспептина в крови мальчиков с задержкой полового развития ( $n=12$ )

Показатель	$M \pm m$	Me
ЛГ, МЕ/л	0,65±0,3	0,3
ФСГ, МЕ/л	1,9±0,39	1,5
Т, нмоль/л	0,31±0,12	0,09
Киспептин, пг/мл	43,65±9,8	34,8

**Таблица 2.** Уровень киспептина в крови мальчиков разных групп

Группа	Киспептин, $M \pm m$ (Me), пг/мл	Критерий Вилкоксона ( $W$ )	$p$
1-я ( $n=12$ )	43,65±9,8 (34,8)	$W(1-2) = 7,0$	<0,01
2-я ( $n=16$ )	14,12±1,5 (13,8)	$W(1-3) = 6,3$	<0,01
3-я ( $n=15$ )	16,27±1,44 (13,8)	$W(2-3) = 1,55$	>0,05

**Таблица 3.** Корреляции уровня гонадотропинов, тестостерона и киспептина в крови мальчиков с задержкой полового развития ( $n=12$ )

Показатель	$r$	$p$
ЛГ и киспептин	-0,25	>0,05
ФСГ и киспептин	-0,09	>0,05
Т и киспептин	-0,46	<0,05

гонадной оси содержание киспептина в кровикратно повышается. Возможной причиной данного феномена является функциональная несостоятельность киспептиновой системы вследствие биологической неактивности эндогенного киспептина или периферической (рецепторная) нечувствительности к нему. Поэтому содержание киспептина в крови можно рассматривать как диагностический маркер патологического варианта полового развития — задержки старта пубертата центрального генеза.

### Обсуждение основного результата исследования

Анализ научных публикаций последних лет свидетельствует об актуальности изучения не только фундаментальных механизмов участия системы киспептина в регуляции функциональной активности репродуктивной системы, но и практических возможностей использования этой группы сигнальных пептидов в диагностике и терапии патологии полового развития. Представляет интерес анализ влияния различных доз, способов введения (болюсы либо постоянная инфузия), молекулярной массы киспептинов на изменения секреции ГнРГ, гонадотропинов и половых стероидов у здоровых взрослых лиц молодого возраста. Так, в исследовании J. George и соавт. [7] было установлено дозозависимое влияние киспептина-10 при болюсном введении молодым мужчинам на стимуляцию секреции ГнРГ, при этом выявлена пороговая для данного эффекта доза соединения (1 мкг/кг). Повышение дозы до 3 мкг/кг сопровождалось обратным эффектом — снижением уровня ГнРГ. Введение киспептина методом непрерывной инфу-

зии приводило к неоднозначным результатам. Ряд авторов [8, 13, 14] предполагают десенситизацию рецепторов киспептина на фоне непрерывной его инфузии, тогда как другими исследователями [7] были получены данные о нарастании частоты и величины секреторных импульсов ГнРГ при подобном способе введения киспептина. Большинство исследований свидетельствует о роли киспептина в качестве вещества, стимулирующего гонадотрофы более физиологично, чем это делают существующие в настоящее время лекарственные препараты [7, 9, 10].

В нашем исследовании получены данные о значительном повышении концентрации киспептина в крови мальчиков с задержкой старта полового развития, тогда как при физиологических вариантах полового развития содержание киспептина не имело различий при разных стадиях пубертата (Таннер I — Таннер IV—V). Полученные результаты позволяют рассматривать концентрацию киспептина в крови в качестве диагностического маркера не стадии пубертата, как предполагалось нами ранее, а патологии (задержка) пубертатной реактивации гонадной оси. Возможно, гиперкиспептинемия при задержке полового развития связана с биологической неактивностью этого сигнального пептида либо генетически детерминированной к нему резистентностью. Учитывая данные о позитивном регулирующем влиянии экзогенного киспептина на активацию гонадной оси, наши результаты позволяют предполагать высокий потенциал заместительной терапии киспептином при синдроме позднего пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме.

### Ограничения исследования

В ходе исследования могли возникнуть смещающие результаты в связи с малым размером выборки,

так как объектом исследования являлась относительно редкая патология — гипогонадотропный гипогонадизм.

### Заключение

Концентрация киспептина в крови, низкая при физиологическом половом развитии независимо от его стадии, значительно возрастает при задержке старта пубертата у мальчиков старше 14 лет и поэтому может служить диагностическим маркером данной патологии.

Полученные результаты позволяют предположить снижение биологического действия киспептина при задержке полового развития вследствие ослабления его биологической активности или уменьшения чувствительности киспептиновых рецепторов. Приведенные данные расширяют понимание периферических механизмов мужского гипогонадизма и указывают на возможность эффективной терапии этой патологии экзогенными препаратами киспептина.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. Работа выполнена в соответствии с утвержденной темой НИР.

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

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, анализ материала и написание текста — Никитина И.Л.; сбор и обработка материала — Юхлина Ю.Н., Нагорная И.И., обеспечение лабораторного этапа исследования — Васильева Е.Ю. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста статьи.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):254-264. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00418-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00418-0)
- Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau U, Matagne V. New concepts on the control of the onset of puberty. *Endocr Dev.* 2010;17:44-51. doi: <https://doi.org/10.1159/000262527>
- Ojeda SR, Terasawa E. *Neuroendocrine regulation of puberty.* In: Pfaff D, Arnold A, Etgen A, et al, Editors. *Hormones, Brain And Behavior.* Vol. 4. New York: Elsevier; 2002:589-659. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-012532104-4/50077-9>
- Lomniczi A, Ojeda Sr. The emerging role of epigenetics in the regulation of female puberty. *Endocr Dev.* 2016;29:1-16. doi: <https://doi.org/10.1159/000438840>
- Willemsen RH, Dunger DB. Normal variation in pubertal timing: genetic determinants in relation to growth and adiposity. *Endocr Dev.* 2016;29:17-35. doi: <https://doi.org/10.1159/000438957>
- Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Айламазян Э.К. Значение Киспептина в регуляции функции репродуктивной системы. // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2016. — Т. 65. — № 6. — С. 4-18. [Yarmolinskaya MI, Ganbarli NF, Aylamazyan EK. Role of kisspeptin in regulation of reproductive function. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016;65(6):4-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/jowd6564-18>
- George JT, Veldhuis JD, Roseweir AK, et al. Kisspeptin-10 is a potent stimulator of LH and increases pulse frequency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):E1228-E1236. doi: <https://doi.org/1210/jc.2011-0089>
- Chan YM, Butler JP, Pinnell NE, et al. Kisspeptin resets the hypothalamic GNRH clock in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E908-E915. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-3046>
- Jayasena CN, Abbara A, Narayanaswamy S, et al. Direct comparison of the effects of intravenous Kisspeptin-10, Kisspeptin-54 and

- GNRH on gonadotrophin secretion in healthy men. *Hum Reprod.* 2015;30(8):1934-1941. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev143>
10. Narayanaswamy S, Jayasena CN, NGN, et al. Subcutaneous infusion of Kisspeptin-54 stimulates gonadotrophin release in women and the response correlates with basal oestradiol levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(6):939-945. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12977>
  11. Ranke MB, Mullis P-E (eds.). *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 4th Ed. Basel: Karger; 2011.
  12. Никитина И.Л., Ходулева Ю.Н., Масель А.С. и др. Система Kiss/Kiss1r: периферический сигналинг в андрогензависимых тканях в модели мужского гипогонадизма. // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2016. — Т. 60. — № 4. — С. 24-33. [Nikitina IL, Khoduleva YuN, Masel AS, et al. System of Kiss-Kiss1r: focus on peripheral signaling in androgen-dependent tissues in the experimentally induced model hypogonadotropic hypogonadism. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2016;60(4):24-33. (In Russ.)].
  13. Seminara SB, Dipietro MJ, Ramaswamy S, et al. Continuous human Metastin 45-54 infusion desensitizes G protein-coupled receptor 54-induced gonadotropin-releasing hormone release monitored indirectly in the juvenile male rhesus monkey (Macaca Mulatta): a finding with therapeutic implications. *Endocrinology*. 2006;147(5):2122-2126. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-1550>
  14. Ramaswamy S, Seminara SB, Pohl CR, et al. Effect of continuous intravenous administration of human metastin 45-54 on the neuroendocrine activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in the adult male rhesus monkey (Macaca Mulatta). *Endocrinology*. 2007;148(7):3364-3370. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-0207>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

\***Никитина Ирина Леоровна**, д.м.н. [Irina L. Nikitina, MD, PhD]; адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2, Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; eLibrary SPIN: 7707-4939; e-mail: [nikitina0901@gmail.com](mailto:nikitina0901@gmail.com)

**Юхлина Юлия Николаевна** [Yuliya N. Yuchlina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9144-0578>; eLibrary SPIN: 7748-9524; e-mail: [dom-j@mail.ru](mailto:dom-j@mail.ru)

**Васильева Елена Юрьевна** [Elena Y. Vasileva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3185-3957>; eLibrary SPIN: 8546-5546; e-mail: [elena-alma-zlab@yandex.ru](mailto:elena-alma-zlab@yandex.ru)

**Нагорная Ирена Игоревна**, к.м.н., [Irena I. Nagornaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6190-9256>; eLibrary SPIN: 7942-7804; e-mail: [irena\\_nagornaya@mail.ru](mailto:irena_nagornaya@mail.ru)

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 14.10.2017. Одобрена к публикации: 16.01.2018.

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Никитина И.Л., Юхлина Ю.Н., Васильева Е.Ю., Нагорная И.И. Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 5. — С.280-285. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9360>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Nikitina IL, Yuchlina YN, Vasileva EY, Nagornaya II. Kisspeptins Regulation of male sex development: focus on diagnostic and therapeutic opportunities of delay of puberty and hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(5):280-285. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9360>