

Роль кисспептина в репродуктивной функции животных*

И. П. НОВГОРОВОДА

Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста, пос. Дубровицы, 60, Подольский р-н, Московская обл., 142132, Российская Федерация

Резюме. В обзоре рассмотрены вопросы участия кисспептина в репродукции животных. Открытие пептида привело к тому, что возникла необходимость в проведении дополнительных исследований, связанных с регуляцией репродуктивной функции. Так как экспрессию пептида наблюдают в разных органах (аденогипофизе, гипоталамусе, плаценте, яичниках, семенниках и др.), установлено его возможное участие в системах организма, особенно в эндокринной. Доказана роль кисспептина в регуляции полового созревания, связанная с высвобождением гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ГГГС). Половое созревание связано с изменениями в экспрессии кисспептина в гипоталамусе. Открытие гормона произвело «революцию» в понимании основных механизмов, отвечающих за контроль репродуктивной оси женских особей. Этот пептид рассматривают как незаменимый элемент правильного созревания и функционирования фолликулов, участвующий в обратной связи стероидов яичников, способных вызывать мощные возбуждающие эффекты, необходимые для нормального начала полового созревания, секреции и овуляции. Гормон регулирует репродуктивное поведение как женских, так и мужских особей. Кисспептин играет важную роль в сперматогенезе (регуляции клеток Лейдига, созревании и подвижности сперматозоидов и других процессах в семенных канальцах). Важно осуществлять поиск мутаций в гене кисспептина у млекопитающих, так как они могут приводить к преждевременному половому созреванию и в последующем к бесплодию. Необходимо продолжать изучение не только пептида (и его рецепторов), участвующего в ГГГС, но и, ассоциированных с ним заболеваний, которые приводят к нарушениям репродуктивной функции сельскохозяйственных животных.

Ключевые слова: репродуктивная функция, гипоталамо-гипофизарно-гонадная система, половое созревание, кисспептин, гормоны.

Сведения об авторе: И. П. Новгорода, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник (e-mail: novg-inna2005@yandex.ru).

Для цитирования: Новгорода И. П. Роль кисспептина в репродуктивной функции животных // Достижения науки и техники АПК. 2024. Т. 38. №3. С. 51–59. doi:10.53859/02352451_2024_38_3_51

*работа выполнена в рамках государственного задания FGGN-2024-0014, регистрационный номер 124020200127-7 при финансовой поддержке фундаментальных научных исследований Минобрнауки РФ.

The role of kisspeptin in animal reproductive function

I. P. Novgorodova

Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, pos. Dubrovitsy, 60, Podol'skii r-n, Moskovskaya obl., 142132, Russian Federation

Abstract. The review examines the contribution of kisspeptin to animal reproduction. The discovery of the peptide led to the need for additional research related to the regulation of reproductive function. Since the expression of the peptide is observed in different organs (adenohypophysis, hypothalamus, placenta, ovaries, testes, etc.), its possible participation in body systems, especially the endocrine one, has been established. The role of kisspeptin in the regulation of puberty, associated with the release of hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal system (HPGS), has been proven. Puberty is associated with changes in kisspeptin expression in the hypothalamus. The discovery of the hormone produced a “revolution” in the understanding of the basic mechanisms responsible for controlling the reproductive axis of female individuals. This peptide is considered an essential element for the proper maturation and functioning of follicles, participating in the feedback of ovarian steroids, capable of causing powerful stimulating effects necessary for the normal onset of puberty, secretion, and ovulation. The hormone regulates the reproductive behaviour of both females and males. Kisspeptin plays an important role in spermatogenesis (regulation of Leydig cells, maturation and motility of sperm and other processes in the seminiferous tubules). It is important to search for mutations in the kisspeptin gene in mammals, as they can lead to precocious puberty and subsequent infertility. It is necessary to continue studying not only the peptide (and its receptors) involved in HPGS, but also the diseases associated with it, which lead to disturbances in the reproductive function of farm animals.

Keywords: reproductive function; hypothalamic-pituitary-gonadal system; puberty; kisspeptin; hormones.

Author Details: I. P. Novgorodova, Cand. Sc. (Biol.), senior research fellow (e-mail: novg-inna2005@yandex.ru).

For citation: Novgorodova IP [The role of kisspeptin in animal reproductive function] Dostizheniya nauki i tekhniki APK. 2024;38(3):51–9. Russian. doi:10.53859/02352451_2023_38_3_51

Регуляцию репродуктивной системы обеспечивают гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), а также лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ) [1]. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система (ГГГС) – основной регулятор индукции полового созревания и репродуктивной функции [2].

Открытие кисспептина позволило получить новое понимание нейроэндокринной регуляции репродукции организма в целом. Он активирует сигнальный путь, связываясь со своим рецептором KISSR, стимулирует секрецию ГнРГ и регулирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему. Именно поэтому его стали рассматривать в качестве регулятора выработки таких гормонов, как ГнРГ, ЛГ и ФСГ [3]. Головной мозг индуцирует половое созревание, а также управляет репродуктивной функцией позвоночных [4]. Доказано,

что кисспептин стимулирует секрецию гонадотропина перед началом полового созревания, и контролирует репродуктивную функцию организма в течение всей жизни [3, 4].

Кисспептин – пептидный продукт гена *Kiss1* и эндогенного агониста рецептора GPR54. Система кисспептин/GPR54 – ключевой регулятор репродуктивной системы. Кисспептин (Kiss) и его рецептор (KISSR) очень важны для репродуктивной функции млекопитающих [5]. Этот пептид был идентифицирован у рыб, амфибий, птиц, грызунов, овец, лошадей, обезьян и человека [3, 4, 5].

Кисспептиновые нейроны, расположенные в аркуатном ядре гипоталамуса, коэкспрессируют нейрокинин В и динарфин. Пептид, как ключевой фактор инициации полового созревания, участвует в регуляции процессов развития фолликулов у женских особей, созревании

ооцитов и овуляции через гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось [3]. У. Уеноуата с коллегами предполагают, что ксипептин играет незаменимую роль в период полового созревания и в дальнейшем у млекопитающих, контролируя режимы импульса и всплеска ГнРГ, а также их секрецию [6]. После открытия ксипептина и системы ксипептин-ГнРГ-ЛГ/ФСГ возникло много вопросов, в том числе связанных с необходимостью дополнительных исследований, направленных на регулирование репродуктивной функции [7].

Цель исследований – изучение роли ксипептина в репродуктивной системе животных для определения дальнейших перспектив использования гормона в сельском хозяйстве.

В процессе работы над обзором использовали размещенные в открытом доступе отечественные и зарубежные источники из баз данных eLIBRARY.RU, Google Scholar, Scopus, Web of Science и MDPI за последние 25 лет.

Основные проблемы, затронутые в обзоре, связаны с изучением регуляции ксипептина в организме животных, роли гормона у мужских и женских особей, а также возможности выявления у них мутаций, связанных с пептидом.

Пептид ксипептин. Ксипептин – гормон, играющий ключевую роль в фертильности и нейроэндокринной регуляции ГГГ системы [8, 9]. Его считают пептидным продуктом гена *KISS1*, состоящим из 145 аминокислот и имеющим маленький цикл жизни [10].

Первые исследования ксипептина были связаны с вопросами в области онкологии. Пептид был идентичен аминокислотной последовательности супрессора метастазирования продукта гена *KISS1*. Первоначально этот гормон называли метастатином, поскольку он был открыт как ингибитор метастатической активности опухолей и только спустя несколько лет его стали рассматривать как пептид, участвующий в процессе полового созревания и гаметогенезе [11, 12].

Ген *KISS1* был идентифицирован в 1996 г., чуть позже в 1999 г. открыт рецептор, ассоциированный с G-протеином, соответствующий гену на 19 хромосоме человека (Ch19p13), в 2001 г. дана характеристика белкового продукта гена *KISS1*. Практически сразу установили увеличение концентрации гормона в плазме при беременности, что указывало на роль его в период вынашивания потомства, в последующем он был отнесен к гормону плаценты [13].

Известно несколько ксипептинов (рис. 1): ксипептин-54 (КП54), ксипептин-14 (КП14), ксипептин-13 (КП13), ксипептин-10 (КП10). КП54 – основной продукт гена *KISS1* и принадлежит к семейству трансмембранных рецепторов, связанных с G-белком, который передает внеклеточные вещества и сигналы

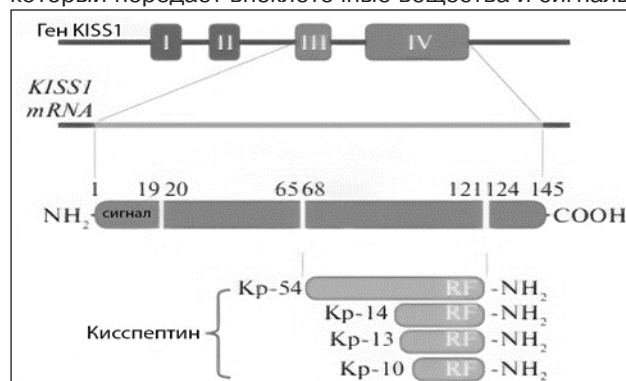


Рис. 1. Схема гена ксипептина [18].

внутриклеточным молекулам [14, 15]. В начале 2003 г. группа ученых из Японии впервые выделила этот пептид и разработала первый поликлональный ксипептин. Через 2 года после открытия была доказана его роль в репродукции как ключевого регулятора у млекопитающих [14]. У позвоночных выявлено 3 разных гена, кодирующих ксипептины, и 4 гена, кодирующих рецепторы [16, 17] (см. рис. 1).

Ксипептин имеет 4 экзона, GC-богатые мотивы также считаются мишенями ксипептина, индуцированного эстрогеном. Два из четырех экзонов не кодируют никаких пептидов, два могут быть частично транслированными, кодируя тем самым пептид-предшественник [19].

Регуляция пептида ксипептина. В ряде работ [20, 21] установлена физиологическая роль нейропептида ксипептина в регуляции репродуктивной функции млекопитающих. Отмечено влияние гормона на стероидогенез, созревание фолликулов, овуляцию, старение яичников и др. [22, 23]. Доказано, что ксипептин участвует в половом диморфизме [20, 21]. Этот пептид рассматривают как стимулятор фертильности у животных.

Открытие гипоталамических ксипептиновых нейронов имело большое значение для репродуктивной нейроэндокринологии, поскольку было установлено, что дисфункция нейронов приводит к ее подавлению. Этот гормон играет ключевую роль не только в регуляции нейроэндокринной системы (рис. 2) [22, 23, 24]. Он главный промотор секреции ЛГ и управляет репродукцией посредством стимуляции нейронов ГнРГ [6].

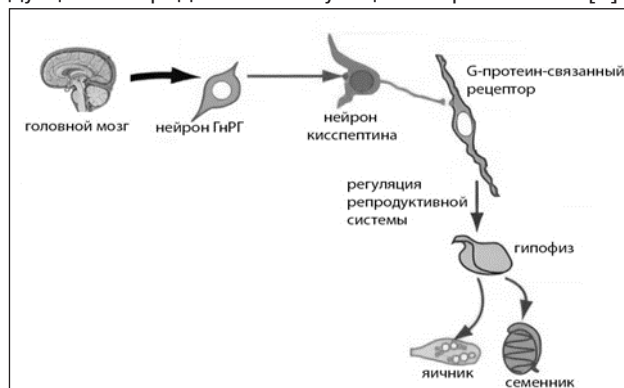


Рис. 2. Схема влияния ксипептина на организм [7].

Ксипептин-секретирующие нейроны присутствуют в различных ядрах гипоталамуса (дугообразное ядро, передневентральное перивентрикулярное ядро, переднедорсальное преоптическое ядро и миндалевидное тело). Секретия ГнРГ в ГГГ системе происходит под действием гипоталамического ксипептина (рецептор *KISS1*) [25].

Нейроны ксипептина у животных в основном расположены в дугообразном ядре гипоталамуса: у овец [26], коз [27], крупного рогатого скота [28, 29] – вокруг преаммилярного ядра, у свиней – в перивентрикулярном ядре [30], у лошадей преоптическая область, по-видимому, не содержит нейронов ксипептина [31, 32].

У грызунов они располагаются в антеровентральном перивентрикулярном ядре и имеют очевидную разницу в зависимости от пола. Так, количество ксипептиновых нейронов у самок мышей в 10 раз больше, чем у самцов [33]. Половые различия по количеству нейронов ксипептина также наблюдали у овец и коз. В каудальном дугообразном ядре баранов их было меньше, чем у овцематок [34].

Кисспептин – восходящий регулятор пульсирующей секреции ГнРГ в гипоталамусе и действует как ключевой регулятор [35]. Гипоталамическая система *KISS1* подвергается сложной активации в период полового созревания, которая сопровождается повышением эндогенного тонуса кисспептина в гипоталамусе и чувствительности ГнРГ/ЛГ [5].

Описаны результаты исследований, подтверждающие стимулирование циркуляции концентрации ЛГ у коров голштинской породы и овариэктомированных коров джерсейской породы. Чувствительность ЛГ к экзогенному кисспептину усиливает лактацию [36]. Имеются данные, согласно которым один полиморфный нуклеотид гена *KISS1* связан с увеличением размера помета у коз [37].

Половое созревание сопровождается стимуляцией нейронов переднего отдела головного мозга (ГнРГ) [38]. Исследования на млекопитающих указывают на то, что кисспептин и GPR54 относятся к критическим регуляторам полового созревания, происходящего вследствие увеличения мРНК *KISS1* и мРНК GPR54 только у самок [14].

У крупного рогатого скота пептид стимулирует выработку гормона роста, а также оказывает влияние на пролактин и гонадотропин [36]. А. А. Ezzat с коллегами использовали кисспептин для стимулирования секреции ЛГ клетками передней доли гипофиза у крупного рогатого скота [36]. У коз инфузия кисспептина стимулирует нейросекрецию гонадотропина в гипофизарных воротах кровообращения, а действие на ЛГ приводит к высвобождению гонадотропина [13].

Исследования на мышах позволили выявить, что блокирование *KISS1R* у взрослых особей вызывает такие серьезные нарушения репродуктивной функции как половая незрелость, уменьшение размера гонад, отсутствие сперматогенеза, снижение концентрации гонадотропина и половых стероидов, нарушение овуляции [39]. У грызунов мужских и женских особей в период полового созревания отмечен значительный рост гипоталамического уровня экспрессии *KISS1* мРНК [38]. Кисспептиновые нейроны оказывают потенциальное влияние обратной связи на ГнРГ нейроны. С одной стороны, *KISS1*-нейроны возбуждают эффект эстрогена через ERα (преимущественно у самок), вызывают преовуляторный всплеск ЛГ и овуляцию [25]. С другой, происходит тонус секреции гонадотропина, контролирующего фолликулогенез и стероидогенез [25].

Г. Е. Чернуха с коллегами отмечали, что нейроны, экспрессирующие кисспептин, находятся во многих частях мозга, а также в клетках других органов организма (гипоталамус, плацента, гонады, почки, поджелудочная железа, печень, кишечник, аорта, коронарные артерии, почечная вена) и, соответственно, выполняют множество различных функций [38].

Кисспептин действует через поверхностный рецептор Gpr54 (или *KISS1R*) при регуляции практически всех аспектов репродукции у обоих полов [41]. Основное действие кисспептинов проявляется в гипоталамусе, где *KISS1*-нейроны участвуют в точном контроле пульсирующего высвобождения ГнРГ для модуляции секреции ГнРГ и, таким образом, функции яичников [23].

На основании результатов исследований, направленных на изучение экспрессии кисспептина в плаценте, аденогипофизе, гипоталамусе, было подтверждено, что он участвует в регуляции эндокринной системы. Выявлены некоторые факты, связанные с активной

экспрессией кисспептина и *KISS1R* в плаценте, а также его способность стимулировать высвобождение окситоцина [6].

У женских особей овариальный кисспептин негативно влияет на преантральное фолликулярное развитие и тем самым увеличивает преждевременное созревание яйцеклеток [40, 41, 42]. У мужских особей этот пептид тесно связан со сперматогенезом, хотя детально его роль не совсем ясна. Также он регулирует репродуктивное поведение самцов [43]. Рассмотрим эти вопросы более подробно.

Роль кисспептина у мужских особей. В репродуктивной системе мужских особей кисспептин играет важную роль, участвуя в регуляции клеток Лейдига, сперматогенезе, функции сперматозоидов и репродуктивном поведении [44, 45].

Основной продуцент кисспептина – клетки Лейдига, в которых была обнаружена значительная экспрессия мРНК *KISS1* у мышей, лошадей, коз и лягушек [46, 44, 47]. Е. Mele с коллегами выявили дифференциальную экспрессию кисспептина в головной и хвостовой части придатка яичка крыс, но в то же время существуют разногласия относительно того, способствует ли эпидермальный пептид созреванию сперматозоидов [48]. Экспрессию генов *KISS1* у млекопитающих наблюдали в семенниках, что доказывает участие кисспептина в сперматогенезе [14, 49].

У взрослых крыс подкожное введение кисспептина-54 (50 нмоль/сут) при долгосрочном применении (13 дней) приводило к снижению массы яичек и дегенерации семенных канальцев [50]. В то же время его непрерывное подкожное введение приводило к дегенерации яичек через 12 ч при значительном увеличении концентрации ЛГ и ФСГ [51].

Кроме того, инъекция 50 нмоль/кг кисспептина-10 не индуцировала дегенерацию семенных канальцев крыс. В то время как при введении кисспептина-13 на поздней стадии сперматогенеза наблюдали мгновенную гиперактивацию сперматозоидов с медленным подъемом внутриклеточной концентрации в них Ca^{2+} [51].

Роль кисспептина связана с циркадными циклами репродуктивной системы. Кисспептин обнаруживают в головке, шейке и жгутике сперматозоидов, кроме того, он оказывает влияние на их подвижность. У мышей этот гормон был выявлен в семенных канальцах и сперматозоидах [52, 51, 53], что дает основание для подтверждения участия кисспептина в сперматогенезе.

Роль кисспептина у женских особей. Регуляция репродуктивной системы женских особей осуществляется гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (ГГЯ) осью. Функция яичников тесно связана с созреванием фолликулов, овуляцией, образованием желтого тела и секрецией стероидных гормонов [22, 23, 8]. Распределение кисспептина в яичниках имеет пространственную специфичность, указывающую на тесную связь с их функцией, включая секрецию ГнРГ, фолликулярное развитие, созревание ооцитов и овуляцию [23, 54].

Уровень кисспептина повышается, начиная с ранней фолликулярной и до преовуляторной фазы и от преовуляторной до лютеиновой фазы [55, 56, 57]. В процессе фолликулярного развития пептид влияет на образование фолликулов [58]. В яичниках крыс мРНК *KISS1* преимущественно обнаруживают в гранулезных клетках, что указывает на его возможный синтез этими клетками [59].

У животных введение ГнРГ или кисспептина стимулирует выработку ЛГ и высвобождение ФСГ [60, 61, 20, 21]. Так, у телят при стимулировании ГнРГ ответ ЛГ проявляется в возрасте 1 мес. [60], а при стимулировании кисспептином – в 4...5 мес. [41, 62]. У телок ГГГС начинает функционировать в относительно молодом возрасте и по мере приближения к половому созреванию увеличивается действие секреции ЛГ в ответ на ГнРГ или кисспептин [60, 62].

Кисспептин может оказывать негативное воздействие на развитие преантральных фолликулов из-за активации и снижения экспрессии ФСГ в яичниках. Добавление кисспептина в кумулюсно-ооцитарные комплексы (КОК) *in vitro* способствовало созреванию ооцитов, что дает основание предположить его положительное действие на ооциты [63].

Положительное влияние кисспептина на овуляцию в основном достигается благодаря повышению уровня ЛГ и ФСГ. В эксперименте на 25-дневных самках крыс подкожное введение пептида приводило к повышению уровня этих гормонов в плазме крови [64].

Введение КП-10 приводит к увеличению концентрации ГнРГ в спинномозговой жидкости и повышению концентрации ЛГ в плазме овец и коров. Кроме того, КП-10 повышает концентрацию ЛГ в крови у телят перед достижением возраста полового созревания [41]. У коров джерсейской породы чувствительность ЛГ к стимуляции КП-10 возрастает при лактации [36]. Антагонист (*KISS1R*) ингибирует концентрацию ЛГ у овариэктомированных овец [65].

Г. В. Ширяев с коллегами изучали динамику гормонального фона в первый триместр стельности коров, в том числе концентрацию кисспептина. Его содержание возрастало практически на протяжении всего периода эксперимента и только в конце наблюдали уменьшение. При этом эмбриональная смертность у коров сопровождалась повышением концентрации эстрадиола и понижением кисспептина [66].

У млекопитающих отличительной чертой репродуктивной функции можно считать способность эпизодически высвобождать ооциты, пригодные для оплодотворения под точным контролем каскада гормональных регуляторов, которые циклически взаимодействуют с гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью (ГГЯО). Созревание яйцеклеток и циклические процессы в яичниках на протяжении репродуктивного периода жизни полностью зависят от координированного действия нейрогормональных элементов ГГЯО [67].

Доказано, что ген кисспептина отвечает за многоплодность самок [67]. Полиморфизм гена *KiSS1* связан с такими репродуктивными признаками самок, как

высокая плодовитость, раннее половое созревание и круглогодичная течка [68, 69, 70].

Открытие репродуктивного аспекта кисспептинов произвело революцию в понимании основных механизмов, отвечающих за контроль репродуктивной оси женских особей, представляющих собой незаменимые элементы функционирования ГГЯО. Основное место действия кисспептинов – нейроны ГнРГ в гипоталамусе, где они благодаря обратной связи со стероидами яичников могут вызывать мощное возбуждение, необходимое для нормального начала полового созревания, секреции и овуляции [71].

Мутации и заболевания, связанные с пептидом кисспептин. Мутации в гене кисспептина могут приводить к идиопатическому гипогонадотропному гипогонадизму (ИГГ), преждевременному половому созреванию, связанному с повышенной активацией пептида, а также женскому бесплодию [72].

Мутации в генах *KISS1* и *KISS1R* встречаются довольно редко. У грызунов к их числу относится гипогонадотропный гипогонадизм с нулевыми мутациями генов *KISS1R* и *KISS1*. На генетические дефекты *KISS1R* и *KISS1* приходится около 2 % от общего количества случаев заболевания [73]. Они характеризуются недостаточностью репродуктивной функции организма из-за низкого уровня циркулирующих гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ), вызывающих уменьшение содержания таких половых стероидов, как эстрадиол, тестостерон и прогестерон [16]. Мутации чаще выявляют у мужских особей и в основном они врожденные (частота от 1 до 10 % на 100 000 живорожденных) [73].

Интерес к кисспептину особенно возрос после нескольких публикаций ученых, которые выявили делеции или инактивирующие мутации в рецепторе гена *KISS1R*, сопровождающиеся потерей функции гена *GPR54* [74, 75].

Мутации гена кисспептина связаны с высокой плодовитостью мелких жвачных [76]. Доказано, что у коз несколько генов *KISS1* (893G>C, 973C>A и 979T>G). Полиморфизм гена *KISS1* в локусе G893C достоверно ($p<0,05$) ассоциируется с размером помета коз и крупного рогатого скота [76].

Выводы. Роль кисспептина очень важна для репродуктивной системы как мужских (регуляция клеток Лейдига, сперматогенез и др.), так и женских (фолликулярное развитие, преждевременное созревание ооцитов, бесплодие и др.) особей сельскохозяйственных животных. Необходимо продолжать изучение не только пептида (и его рецепторов), участвующего в ГГГС, но и заболеваний, ассоциированных с ним, которые в дальнейшем приводят к нарушениям репродуктивной функции сельскохозяйственных животных.

Литература.

1. Fink G. Neuroendocrine regulation of pituitary function // Conn P. M., Freeman M. E. *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Totowa: Humana Press, 2000. P. 107–133.
2. Schwartz N. B. Neuroendocrine regulation of reproductive cyclicity // Conn P. M., Freeman M. E. *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Totowa: Humana Press, 2000. P. 135–145.
3. Steiner R. A. Kisspeptin: Past, present, and prologue // *Advance in Experimental Medicine and Biology*. 2013. Vol. 784. P. 3–7. doi: 10.1007/978.4614.6199.9_1.
4. Ярмолинская М. И., Ганбарли Н. Ф., Айламазян Э. К. Значение кисспептина в регуляции функции репродуктивной системы // *Актуальные проблемы здравоохранения*. 2016. Т. 15. № 6. С. 4–18. doi: 10.17816/JOWD6564-18.
5. Kisspeptin stimulates the pulsatile secretion of luteinizing hormone (Lh) during postpartum anestrus in ewes undergoing continuous and restricted suckling / J. Hernandez-Hernandez, G. Martin, C. Becerril-Perez, et al. // *Animals (Basel)*. 2021. Vol. 11. No. 9. Article 2656. URL: <https://www.mdpi.com/2076-2615/11/9/2656/> (дата обращения: 14.08.2023). doi: 10.3390/ani11092656.
6. The roles of kisspeptin in the mechanism underlying reproductive functions in mammals / Y. Uenoyama, N. Inoue, K. Maeda, et al. // *Journal of Reproduction and Development*. 2018. Vol. 64. No. 6. P. 469–476. doi: 10.1262/jrd.2018-110.
7. Ozawa H. Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation: Observation of reproductive function based on a new concept of reproductive regulatory nervous system // *Reproductive Medicine and Biology*. 2022. Vol. 21. No. 1. Article

- e12419. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmb2.12419> (дата обращения: 08.09.2023). doi: 10.1002/rmb2.12419.
8. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction / Q. Xie, Y. Kang, C. Zhang, et al. // *Journal Frontiers in Endocrinology*. 2022. Vol. 13. Article 925206. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.925206/full/> (дата обращения: 17.08.2023). doi: 10.3389/fendo.2022.925206.
9. Vaziri H., Rafeie A., Siapoosh Z. Q36R (rs 35431622) poly-morphism in KISS1 gene and idiopathic female infertility in a Northern Iranian population // *Gene, Cell and Tissue*. 2017. Vol. 4. No. 3. Article e12355. URL: <https://brieflands.com/articles/gct-12355> (дата обращения: 04.07.2023). doi: 10.5812/gct.12355.
10. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders / A. Abbata, P. Eng, S. Clarke, et al. // *The Journal of Clinical Investigation*. 2020. Vol. 130. P. 6739–6753. doi: 10.1172/JCI139681.
11. Горбунова О. Л., Ширшев С. В. Роль кисспептина в регуляции репродуктивной и иммунной функций // *Биохимия*. 2020. Т. 85. Вып. 8. С. 987–1003. doi: 10.31857/S0320972520080011.
12. Kisspeptin in female reproduction: from physiology to pathophysiology / A. D. Genazzani, A. Podfigurna, A. Szeliga, et al. // *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism*. 2021. Vol. 2. No. 3. P. 148–155. doi: 10.53260/GREM.212033.
13. Horikoshi Y., Matsumoto H., Takatsu Y. Dramatic elevation of plasma metastatin concentrations in human pregnancy: Metastatin as a novel placenta-derived hormone in humans // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003. Vol. 88. P. 914–919. doi: 10.1210/jc.2002-021235.
14. Влияние блокады кисспептиновых рецепторов на показатели поведения крыс в стандартных тестах / М. А. Ткачева, Е. М. Инюшкина, А. Ю. Шарафутдинова и др. // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019. № 1. С. 103–109. doi: 10.34014/2227-1848-2019-1-103-109.
15. Profile of LH release in response to intramuscular treatment with kisspeptin in *Bos indicus* and *Bos taurus* prepubertal heifers / G. G. Macedo, R. D. Mingoti, E. O. S. Batista, et al. // *Theriogenology*. 2019. Vol. 125. P. 64–70. doi: 10.1016/j.therio.2018.10.011.
16. Application of kisspeptin in domestic animal reproduction / S. Singh, A. Kumar, M. Sahu, et al. // *The Pharma Innovation Journal*. 2021. Vol. 10. No. 3S. P. 01–04. URL: <https://www.thepharmajournal.com/special-issue?year=2021&vol=10&issue=3S&ArticleId=5767> (дата обращения: 11.09.2023).
17. Oestrogen-induced activation of preoptic kisspeptin neurones may be involved in the luteinising hormone surge in male and female Japanese monkeys / Y. Watanabe, Y. Uenoyama, J. Suzuki, et al. // *Journal of Neuroendocrinology*. 2014. Vol. 26. P. 909–917. doi: 10.1111/jne.12227.
18. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms / L. Pinilla, E. Aguilar, C. Dieguez, et al. // *Physiological Reviews*. 2012. Vol. 92. No. 3. P. 1235–1316. doi: 10.1152/physrev.00037.2010.
19. Zeydabadi Nejad S., Ramezani Tehrani F., Zadeh-Vakili A. The role of kisspeptin in female reproduction // *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017. Vol. 15. No. 3. Article e44337. URL: <https://brieflands.com/articles/ijem-17749> (дата обращения: 07.08.2023). doi: 10.5812/ijem.44337.
20. Response to kisspeptin and gonadotropin-releasing hormone agonist administration in Holstein-Friesian dairy heifers with positive or negative genetic merit for fertility traits / H. E. Flay, C. B. Reed, B. Kuhn-Sherlock, et al. // *Journal of Dairy Science*. 2022. Vol. 105. No. 4. P. 3601–3614. doi:10.3168/jds.2021-21394.
21. Herbison A. E. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin releasing hormone neurons // *Nature Reviews Endocrinology*. 2016. Vol. 12. No. 8. P. 452–466. doi: 10.1038/nrendo.2016.70.
22. Kisspeptin/kisspeptin receptor system in the ovary / K. L. Hu, H. Zhao, H. M. Chang, et al. // *Journal Frontiers in Endocrinology*. 2017. Vol. 8. Article 365. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2017.00365/full> (дата обращения: 15.08.2023). doi: 10.3389/fendo.2017.00365.
23. Современная концепция нейроэндокринной и эпигенетической регуляции старта пубертата и полового развития. Трансляционные исследования роли лиганд-рецепторной системы кисспептина KISS/KISS1R / И. Л. Никитина, Ю. Н. Юхлина, Л. П. Саракаева и др. // *Трансляционная медицина*. 2020. № 7 (5). С. 62–80. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-62-80.
24. Kisspeptin and attributes of infertile males and females: A cross-sectional study in a subset of Pakistani population / R. Rehman, S. Fatima, F. Alam, et al. // *Andrologia*. 2019. Vol. 51. No. 9. Article e13370. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.13370> (дата обращения: 14.09.2023). doi: 10.1111/and.13370.
25. Meccariello R., Fasano S., Pierantoni R. Kisspeptins, new local modulators of male reproduction: a comparative overview // *General and Comparative Endocrinology*. 2020. Vol. 299. Article 113618. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016648020303713?via%3Dihub> (дата обращения: 05.07.2023). doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113618.
26. Okamura H., Yamamura T., Wakabayashi Y. Mapping of KNDy neurons and immunohistochemical analysis of the interaction between KNDy and substance P neural systems in goat // *Journal of Reproduction and Development*. 2017. Vol. 63. P. 571–580. doi: 10.1262/jrd.2017-103.
27. Immunohistochemical characterization of the arcuate kisspeptin/ neurokinin B/dynorphin (KNDy) and preoptic kisspeptin neuronal populations in the hypothalamus during the estrous cycle in heifers / A. Hassaneen, Y. Naniwa, Y. Suetomi, et al. // *Journal of Reproduction and Development*. 2016. Vol. 62. P. 471–477. doi: 10.1262/jrd.2016-075.
28. Distribution and regulation of gonadotropin-releasing hormone, kisspeptin, RF-amide related peptide-3, and dynorphin in the bovine hypothalamus / V. M. Tanco, B. K. Whitlock, M. A. Jones, et al. // *Peer J*. 2016. Vol. 4. Article e1833. URL: <https://peerj.com/articles/1833/> (дата обращения: 15.09.2023). doi: 10.7717/peerj.1833.
29. The kisspeptin analog C6 is a possible alternative to PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) for triggering synchronized and fertile ovulations in the Alpine goat / C. Decourt, V. Robert, D. Lomet, et al. // *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14. No. 3. Article e0214424. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214424> (дата обращения: 19.09.2023). doi: 10.1371/journal.pone.0214424.
30. McGrath B. M. Characterisation of the neuroanatomy of kisspeptin and RFRP-3 in the mare, and determination of the effect of kisspeptin on LH release and ovulation. PhD Thesis. Australia: Charles Sturt University, 2015. 180 p.
31. The luteinising hormone surge-generating system is functional in male goats as in females: involvement of kisspeptin neurones in the medial preoptic area / F. Matsuda, K. Nakatsukasa, Y. Suetomi, et al. // *Journal of Neuroendocrinology*. 2015. Vol. 27. P. 57–65. doi: 10.1111/jne.12235.
32. Kisspeptin neurons mediate reflex ovulation in the musk shrew (*Suncus murinus*) / N. Inoue, K. Sasagawa, K. Ikai, et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011. Vol. 108. P. 17527–17532. doi: 10.1073/pnas.1113035108.
33. Kisspeptin and the regulation of the reproductive axis in domestic animals / C. J. Scott, J. L. Rose, A. J. Gunn, et al. // *Journal of Endocrinology*. 2019. Vol. 240. No. 1. P. 1–16. URL: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/240/1/JOE-18-0485.xml> (дата обращения: 05.08.2023). doi: 10.1530/JOE-18-0485.
34. Association of an SNP in KISS1 gene with reproductive traits in goats / S. S. Sahoo, C. Mishra, R. Kaushik, et al. // *Biological Rhythm Research*. 2019. Vol. 52. No. 6. P. 922–933. doi: 10.1080/09291016.2019.1608730.
35. Physiology of GnRH and gonadotropin secretion / P. Marques, K. Skorupskaite, K. S. Rozario, et al. South Dartmouth,

Massachusetts: Endotext, 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/> (дата обращения: 07.08.2023).

36. The role of sexual steroid hormone in the direct stimulation by Kisspeptin10 of the secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin from bovine anterior pituitary cells / A. Ezzat, H. Saito, T. Sawada, et al. // *Animal Reproduction Science*. 2010. Vol. 121. P. 267–272. doi: 10.1016/j.anireprosci.2010.06.002.

37. Rahawy M. A., AL-Mutar H. A. Association of the KISS1 gene with litter size in Cyprus and Iraqi black goats // *Veterinary World*. 2021. Vol. 14. No. 8. P. 1995–2001. doi: 10.14202/vetworld.2021.1995-2001.

38. Кисспептин и репродуктивная система / Г. Е. Чернуха, Г. И. Табеева, Д. В. Гусев и др. // *Гинекология. Эндокринология*. 2017. № 3 (132). С. 73–78.

39. Reproduction and beyond, kisspeptin in ruminants / J. A. Daniel, C. D. Foradori, B. K. Whitlock, et al. // *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2015. Vol. 6. Article 23. URL: <https://jasbsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40104-015-0021-4> (дата обращения: 11.09.2023). doi: 10.1186/s40104-015-0021-4.

40. Characteristics of the stimulatory effect of kisspeptin-10 on the secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and growth hormone in prepubertal male and female cattle / A. Ezzat Ahmed, H. Saito, T. Sawada, et al. // *Journal of Reproduction and Development*. 2009. Vol. 55. P. 650–654. doi: 10.1262/jrd.20255.

41. Physiology of GnRH and gonadotropin secretion / P. Marques, K. Skorupskaitė, K. S. Rozario, et al. // Grossman A., Korbonits M. *Pituitary disease and neuroendocrinology*. South Dartmouth, Massachusetts: Endotext, 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/> (дата обращения: 11.09.2023).

42. Kisspeptin-neuron control of LH pulsatility and ovulation / H. Stevenson, S. Bartram, M. M. Charalambides, et al. // *Frontiers Endocrinology*. 2022. Vol. 13. Article 951938. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.951938/full> (дата обращения: 17.08.2023). doi: 10.3389/fendo.2022.951938.

43. Local expressions and function of Kiss1/GPR54 in goats' testes / Y. Han, X. Peng, W. Si, et al. // *Gene*. 2020. Vol. 738. Article 144488. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111920301578?via%3Dihub> (дата обращения: 15.09.2023). doi: 10.1016/j.gene.2020.144488.

44. Role of the Kisspeptin/KISS1 receptor system in the testicular development of mice / C. M. Chiang, H. Y. Chiu, D. S. Jong, et al. // *Journal of the Chinese Medical Association*. 2021. Vol. 84. No. 2. P. 203–211. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000443f.

45. Kisspeptin regulates steroidogenesis and spermiogenesis in Anuran amphibian / R. Chianese, V. Ciaramella, S. Fasano, et al. // *Reproduction*. 2017. Vol. 154. No. 4. P. 403–414. doi: 10.1530/REP-17-0030.

46. Kisspeptin/GnRH1 system in leydig cells of horse (*Equus caballus*): Presence and function / L. Petrucci, M. Maranesi, A. Verini Supplizi, et al. // *Theriogenology*. 2020. Vol. 152. P. 1–7. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093691X20302259?via%3Dihub> (дата обращения: 05.09.2023). doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.04.006.

47. Differential expression of kisspeptin system and kisspeptin receptor trafficking during spermatozoa transit in the epididymis / E. Mele, R. D'Auria, M. Scafuro, et al. // *Genes*. 2022. Vol. 13. No. 2. Article 295. URL: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/2/295> (дата обращения: 08.08.2023). doi: 10.3390/genes13020295.

48. Wang L., Moenter S. M. Differential roles of hypothalamic AVPV and arcuate kisspeptin neurons in estradiol feedback regulation of female reproduction // *Neuroendocrinology*. 2020. Vol. 110. No. 3–4. P. 172–184. doi: 10.1159/000503006.

49. Existence and functions of a kisspeptin neuropeptide signaling system in a nonchordate deuterostome species / T. Wang, Z. Cao, Z. Shen, et al. // *Evolutionary Biology*. 2020. Vol. 9. Article e53370. URL: <https://elifesciences.org/articles/53370> (дата обращения: 11.07.2023). doi: 10.7554/eLife.53370.

50. Heifers with positive genetic merit for fertility traits reach puberty earlier and have a greater pregnancy rate than heifers with negative genetic merit for fertility traits / S. Meier, L. R. McNaughton, R. Handcock, et al. // *Journal of Dairy Science*. 2021. Vol. 104. P. 3707–3721. doi: 10.3168/jds.2020-19155.

51. The effect of kisspeptin on spermatogenesis and apoptosis in rats / N. Ayturk, T. Firat, A. Kukner, et al. // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2017. Vol. 47. No. 1. P. 334–342. doi: 10.3906/sag-1505-69.

52. Investigation the mRNA expression of KISS1 and localization of kisspeptin in the testes of Shiba goats and its relationship with the puberty and steroidogenic enzymes / H. Samir, K. Nagaoka, A. Karen, et al. // *Small Ruminant Research*. 2015. Vol. 133. P. 1–6. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0921448815300948?via%3Dihub> (дата обращения: 05.07.2023). doi: 10.1016/j.smallrumres.2015.10.024.

53. Reproductive functions of kisspeptin/ KISS1R systems in the periphery / Y. Cao, Z. Li, W. Jiang, et al. // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019. Vol. 17. Article 65. URL: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-019-0511-x> (дата обращения: 14.08.2023). doi: 10.1186/s12958-019-0511-x.

54. Kisspeptin/GPR54 system: What do we know about its role in human reproduction? / C. M. Trevisan, E. Montagna, R. de Oliveira, et al. // *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018. Vol. 49. No. 4. P. 1259–1276. doi: 10.1159/000493406.

55. Association of miRNA-320 expression level and its target gene endothelin-1 with the susceptibility and clinical features of polycystic ovary syndrome / N. M. Rashad, M. A. Ateya, Y. S. Saraya, et al. // *Journal of Ovarian Research*. 2019. Vol. 12. Article 39. URL: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-019-0513-5> (дата обращения: 14.09.2023). doi: 10.1186/s13048-019-0513-5.

56. Expression of the anti-Müllerian hormone, kisspeptin 1, and kisspeptin 1 receptor in polycystic ovary syndrome and controlled ovarian stimulation rat models / A. Risvanli, H. Ocal, N. Timurkaan, et al. // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2020. Vol. 20. No. 1. P. 37–43. URL: <https://www.bjbm.org/ojs/index.php/bjbm/article/view/4281> (дата обращения: 10.09.2023). doi: 10.17305/bjbm.2019.4281.

57. Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats / D. Fernandois, E. Na, F. Cuevas, et al. // *Journal of Endocrinology*. 2016. Vol. 228. No. 3. P. 161–170. doi: 10.1530/JOE-15-0429.

58. Fleming R. Anti-Müllerian hormone: A personal view of the empowering analyte // *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2020. Vol. 13. No. 4. P. 257–260. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_231_20.

59. Role of Kisspeptin on the reproductive system of livestock and pet animals / S. Rajendar, S. Bera, V. Shah, et al. // *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*. 2023. Vol. 8. No. 2. P. 76–80. doi: 10.22271/veterinary.2023.v8.i2b.493.

60. Effect of kisspeptin-10 on plasma luteinizing hormone concentrations and follicular dynamics during the luteal phase in cattle / C. E. P. Leonardi, F. C. F. Dias, G. P. Adams, et al. // *Theriogenology*. 2018. Vol. 119. P. 268–274. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.06.023.

61. Kisspeptin in prepubertal heifers. I Effects of age on the response of LH, FSH and GH to kisspeptin-10 and its association with IGF-I, leptin and estradiol / M. Rodriguez, R. C. Calderon Robles, J. V. Rosete Fernandez, et al. // *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*. 2017. Vol. 8. P. 375–385. doi: 10.22319/rmcp.v8i4.4644.

62. Positive genetic merit for fertility traits is associated with superior reproductive performance in pasture-based dairy cows with seasonal calving / S. Meier, B. Kuhn-Sherlock, P. A. Amer, et al. // *Journal of Dairy Science*. 2021. Vol. 104. P. 10382–10398. doi: 10.3168/jds.2021-20195.

63. Samir H., Nagaoka K., Watanabe G. Effect of kisspeptin antagonist on goat in vitro Leydig cell steroidogenesis //

Theriogenology. 2018. Vol. 121. P. 134–140. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.07.038.

64. Kisspeptin as a potential biomarker throughout pregnancy / K. L. Hu, H. Zhao, Y. Yu, et al. // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019. Vol. 240. P. 261–266. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.016.

65. DNA characterization and polymorphism of KiSS1 gene in Egyptian small ruminant breeds / O. E. Othman, H. R. Darwish, A. Abou-Eisha, et al. // *African Journal of Biotechnology*. 2015. Vol. 14. No. 30. P. 2335–2340. doi: 10.5897/AJB2015.14637.

66. Концентрация кисспептина, 17 β -эстрадиола, прогестерона и кортизола в первый триместр стельности коров / Г. В. Ширяев, А. О. Прутжалова, Г. С. Никитин и др. // *Международный вестник ветеринарии*. 2023. № 3. С. 251–257. doi: 10.52419/issn2072-2419.2023.3.251.

67. Coutinho E., Kauffman A. The role of the brain in the pathogenesis and physiology of polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Medical Sciences*. 2019. Vol. 7. No. 8. Article 84. URL: <https://www.mdpi.com/2076-3271/7/8/84> (дата обращения: 15.10.2023). doi: 10.3390/medsci7080084.

68. Association analysis between variants in KISS1 gene and litter size in goats / T. An, T. Ma, J. Hou, et al. // *BMC Genetics*. 2013. Vol. 14. No. 63. P. 2156–2161.

69. Kisspeptin overcomes GnRH neuronal suppression secondary to hyperprolactinemia in the human / K. Hoskova, N. K. Bryant, M. E. Chen, et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022. Vol. 107. No. 8. P. 3515–3525. doi: 10.1210/clinem/dgac166.

70. Estrogen differentially regulates transcriptional landscapes of preoptic and arcuate kisspeptin neuron populations / B. Gocz, S. Takacs, K. Skrapits, et al. // *Frontiers Endocrinology*. 2022. Vol. 13. Article 960769. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.960769/full> (дата обращения: 02.09.2023). doi: 10.3389/fendo.2022.960769.

71. Expression of genes for kisspeptin (KISS1), neurokinin B (TAC3), prodynorphin (PDYN), and gonadotropin inhibitory hormone (RFRP) across natural puberty in ewes / Q. Li, J. T. Smith, B. Henry, et al. // *Physiological Reports*. 2020. Vol. 8. No. 5. Article e14399. URL: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.14399> (дата обращения: 15.08.2023). doi: 10.14814/phy2.14399.

72. Assessing sex steroid influence on kisspeptin responsiveness in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / M. F. Lippincott, K. Nguyen, A. Delaney, et al. // *Journal of the Endocrine Society*. 2018. Vol. 2. P. 1293–1305. doi: 10.1210/je.2018-00183.

73. The GPR54 gene as a regulator of puberty / S. B. Seminara, S. Messager, E. E. Chatzidaki, et al. // *The New England Journal of Medicine*. 2003. Vol. 349. No. 17. P. 1614–1627. doi: 10.1056/NEJMoa035322.

74. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system / S. Funes, J. Hedrick, G. Vassileva, et al. // *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2003. Vol. 312. No. 4. P. 1357–1363. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.11.066.

75. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty / M. Teles, S. D. C. Bianco, V. N. Brito, et al. // *The New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 358. No. 7. P. 709–715. doi: 10.1056/NEJMoa073443.

76. Polymorphism analysis of kisspeptin [KiSS1] gene and its association with litter size in Ethiopian indigenous goat populations / G. Mekuriaw, J. M. Mwacharo, T. Dessie, et al. // *African Journal of Biotechnology*. 2017. Vol. 16. No. 22. P. 1254–1264. doi: 10.5897/AJB2016.15750.

References

1. Fink G. Neuroendocrine regulation of pituitary function. In: Conn PM, Freeman ME. *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Totowa (USA): Humana Press; 2000. p. 107–33.

2. Schwartz NB. Neuroendocrine regulation of reproductive cyclicity. In: Conn PM, Freeman ME. *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Totowa (USA): Humana Press; 2000. p. 135–45.

3. Steiner RA. Kisspeptin: Past, present, and prologue. *Advance in Experimental Medicine and Biology*. 2013;784:3–7. doi: 10.1007/978.4614.6199.9_1.

4. Yarmolinskaya MI, Ganbarli NF, Ailamazyan EK. [The importance of kisspeptin in regulating the function of the reproductive system]. *Aktual'nye problemy zdoravookhraneniya*. 2016;15(6):4–18. Russian. doi: 10.17816/JOWD6564-18.

5. Hernandez-Hernandez J, Martin G, Beceril-Perez C, et al. Kisspeptin stimulates the pulsatile secretion of luteinizing hormone (LH) during postpartum anestrus in ewes undergoing continuous and restricted suckling. *Animals (Basel) [Internet]*. 2021 [cited 2023 Aug 14];11(9): Article 2656. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2615/11/9/2656/>. doi: 10.3390/ani11092656.

6. Uenoyama Y, Inoue N, Maeda K, et al. The roles of kisspeptin in the mechanism underlying reproductive functions in mammals. *Journal of Reproduction and Development*. 2018;64(6):469–76. doi: 10.1262/jrd.2018-110.

7. Ozawa H. Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation: Observation of reproductive function based on a new concept of reproductive regulatory nervous system. *Reproductive Medicine and Biology [Internet]*. 2022 [cited 2023 Sep 8];21(1): Article e12419. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmb2.12419>. doi: 10.1002/rmb2.12419.

8. Xie Q, Kang Y, Zhang C, et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Journal Frontiers in Endocrinology [Internet]*. 2022 [cited 2023 Aug 17];13: Article 925206. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.925206/full>. doi: 10.3389/fendo.2022.925206.

9. Vaziri H, Rafeie A, Siapoosh Z. Q36R (rs 35431622) poly-morphism in KISS1 gene and idiopathic female infertility in a Northern Iranian population. *Gene, Cell and Tissue [Internet]*. 2017 [cited 2023 Jul 4];4(3): Article e12355. Available from: <https://brieflands.com/articles/gct-12355>. doi: 10.5812/gct.12355.

10. Abbara A, Eng P, Clarke S, et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020;130:6739–53. doi: 10.1172/JCI139681.

11. Gorbunova OL, Shirshov SV. [Role of kisspeptin in the regulation of reproductive and immune functions]. *Biokhimiya*. 2020;85(8):987–1003. Russian. doi: 10.31857/S0320972520080011.

12. Genazzani AD, Podfigurna A, Szeliga A, et al. Kisspeptin in female reproduction: from physiology to pathophysiology. *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism*. 2021;2(3):148–55. doi: 10.53260/GREM.212033.

13. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y. Dramatic elevation of plasma metastatin concentrations in human pregnancy: Metastatin as a novel placenta-derived hormone in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88:914–9. doi: 10.1210/jc.2002-021235.

14. Tkacheva MA, Inyushkina EM, Sharafutdinova AY, et al. [Effect of blockade of kisspeptin receptors on the behavioral performance of rats in standard tests]. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2019;(1):103–9. Russian. doi: 10.34014/2227-1848-2019-1-103-109.

15. Macedo GG, Mingoti RD, Batista EOS, et al. Profile of LH release in response to intramuscular treatment with kisspeptin in *Bos indicus* and *Bos taurus* prepubertal heifers. *Theriogenology*. 2019;125:64–70. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.10.011.

16. Singh S, Kumar A, Sahu M, et al. Application of kisspeptin in domestic animal reproduction. *The Pharma Innovation Journal [Internet]*. 2021 [cited 2023 Sep 11];10(3S):01–04. Available from: <https://www.thepharmajournal.com/special-issue?year=2021&vol=10&issue=3S&ArticleId=5767>.

17. Watanabe Y, Uenoyama Y, Suzuki J, et al. Oestrogen-induced activation of preoptic kisspeptin neurones may be involved in the

- luteinising hormone surge in male and female Japanese monkeys. *Journal of Neuroendocrinology*. 2014;26:909-17. doi: 10.1111/jne.12227.
18. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological Reviews*. 2012;92(3):1235-316. doi: 10.1152/physrev.00037.2010.
19. Zeydabadi Nejad S, Ramezani Tehrani F, Zadeh-Vakili A. The role of kisspeptin in female reproduction. *International Journal of Endocrinology and Metabolism [Internet]*. 2017 [cited 2023 Aug 7];15(3): Article e44337. Available from: <https://brieflands.com/articles/ijem-17749>. doi: 10.5812/ijem.44337.
20. Flay HE, Reed CB, Kuhn-Sherlock B, et al. Response to kisspeptin and gonadotropin-releasing hormone agonist administration in Holstein-Friesian dairy heifers with positive or negative genetic merit for fertility traits. *Journal of Dairy Science*. 2022;105(4):3601-14. doi:10.3168/jds.2021-21394.
21. Herbison AE. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin releasing hormone neurons. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(8):452-66. doi: 10.1038/nrendo.2016.70.
22. Hu KL, Zhao H, Chang HM, et al. Kisspeptin/kisspeptin receptor system in the ovary. *Journal Frontiers in Endocrinology [Internet]*. 2017 [cited 2023 Aug 15];8: Article 365. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2017.00365/full>. doi: 10.3389/fendo.2017.00365.
23. Nikitina IL, Yuchlina YuN, Sarakaeva LR, et al. [Modern concept of neuroendocrine and epigenetic regulation of the onset of puberty and sexual development. Translational studies of the role of the kisspeptin ligand-receptor system KISS/KISS1R]. *Translyatsionnaya meditsina*. 2020;(7):62-80. Russian. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-62-80.
24. Rehman R, Fatima S, Alam F, et al. Kisspeptin and attributes of infertile males and females: A cross-sectional study in a subset of Pakistani population. *Andrologia [Internet]*. 2019 [cited 2023 Sep 14];51(9): Article e13370. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.13370>. doi: 10.1111/and.13370.
25. Meccariello R, Fasano S, Pierantoni R. Kisspeptins, new local modulators of male reproduction: a comparative overview. *General and Comparative Endocrinology [Internet]*. 2020 [cited 2023 Jul 5];299: Article 113618. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016648020303713?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113618.
26. Okamura H, Yamamura T, Wakabayashi Y. Mapping of KNDy neurons and immunohistochemical analysis of the interaction between KNDy and substance P neural systems in goat. *Journal of Reproduction and Development*. 2017;63:571-80. doi: 10.1262/jrd.2017-103.
27. Hassaneen A, Naniwa Y, Suetomi Y, et al. Immunohistochemical characterization of the arcuate kisspeptin/ neurokinin B/dynorphin (KNDy) and preoptic kisspeptin neuronal populations in the hypothalamus during the estrous cycle in heifers. *Journal of Reproduction and Development*. 2016;62:471-7. doi: 10.1262/jrd.2016-075.
28. Tanco VM, Whitlock BK, Jones MA, et al. Distribution and regulation of gonadotropin-releasing hormone, kisspeptin, RF-amide related peptide-3, and dynorphin in the bovine hypothalamus. *Peer J [Internet]*. 2016 [cited 2023 Sep 15];4: Article e1833. Available from: <https://peerj.com/articles/1833/>. doi: 10.7717/peerj.1833.
29. Decourt C, Robert V, Lomet D, et al. The kisspeptin analog C6 is a possible alternative to PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) for triggering synchronized and fertile ovulations in the Alpine goat. *PLoS ONE [Internet]*. 2019 [cited 2023 Sep 19];14(3): Article e0214424. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214424>. doi: 10.1371/journal.pone.0214424.
30. McGrath BM. Characterisation of the neuroanatomy of kisspeptin and RFRP-3 in the mare, and determination of the effect of kisspeptin on LH release and ovulation [PhD thesis]. Australia: Charles Sturt University; 2015. 180 p.
31. Matsuda F, Nakatsukasa K, Suetomi Y, et al. The luteinising hormone surge-generating system is functional in male goats as in females: involvement of kisspeptin neurones in the medial preoptic area. *Journal of Neuroendocrinology*. 2015;27:57-65. doi: 10.1111/jne.12235.
32. Inoue N, Sasagawa K, Ikai K, et al. Kisspeptin neurons mediate reflex ovulation in the musk shrew (*Suncus murinus*). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108:17527-32. doi: 10.1073/pnas.1113035108.
33. Scott CJ, Rose JL, Gunn AJ, et al. Kisspeptin and the regulation of the reproductive axis in domestic animals. *Journal of Endocrinology [Internet]*. 2019 [cited 2023 Aug 5];240(1):1-16. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/240/1/JOE-18-0485.xml>. doi: 10.1530/JOE-18-0485.
34. Sahoo SS, Mishra C, Kaushik R, et al. Association of an SNP in KISS1 gene with reproductive traits in goats. *Biological Rhythm Research*. 2019;52(6):922-33. doi: 10.1080/09291016.2019.1608730.
35. Marques P, Skorupskaitė K, Rozario KS, et al. Physiology of GnRH and gonadotropin secretion [Internet]. South Dartmouth, Massachusetts: Endotext; 2018 [cited 2023 Aug 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>.
36. Ezzat A, Saito H, Sawada T, et al. The role of sexual steroid hormone in the direct stimulation by Kisspeptin10 of the secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin from bovine anterior pituitary cells. *Animal Reproduction Science*. 2010;121:267-72. doi: 10.1016/j.anireprosci.2010.06.002.
37. Rahawy MA, AL-Mutar HA. Association of the KISS1 gene with litter size in Cyprus and Iraqi black goats. *Veterinary World*. 2021;14(8):1995-2001. doi: 10.14202/vetworld.2021.1995-2001.
38. Chernukha GE, Tabeeva GI, Gusev DV, et al. [Kisspeptin and the reproductive system]. *Ginekologiya. Endokrinologiya*. 2017;(3):73-8. Russian.
39. Daniel JA, Foradori CD, Whitlock BK, et al. Reproduction and beyond, kisspeptin in ruminants. *Journal of Animal Science and Biotechnology [Internet]*. 2015 [cited 2023 Sep 11];6: Article 23. Available from: <https://jasbsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40104-015-0021-4>. doi: 10.1186/s40104-015-0021-4.
40. Ezzat Ahmed A, Saito H, Sawada T, et al. Characteristics of the stimulatory effect of kisspeptin-10 on the secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and growth hormone in prepubertal male and female cattle. *Journal of Reproduction and Development*. 2009;55:650-4. doi: 10.1262/jrd.20255.
41. Marques P, Skorupskaitė K, Rozario KS, et al. Physiology of GnRH and gonadotropin secretion. In: Grossman A, Korbonits M. *Pituitary disease and neuroendocrinology [Internet]*. South Dartmouth, Massachusetts: Endotext; 2018 [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>.
42. Stevenson H, Bartram S, Charalambides MM, et al. Kisspeptin-neuron control of LH pulsatility and ovulation. *Frontiers Endocrinology [Internet]*. 2022 [cited 2023 Aug 17];13: Article 951938. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.951938/full>. doi: 10.3389/fendo.2022.951938.
43. Han Y, Peng X, Si W, et al. Local expressions and function of Kiss1/GPR54 in goats' testes. *Gene [Internet]*. 2020 [cited 2023 Sep 15];738: Article 144488. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111920301578?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.gene.2020.144488.
44. Chiang CM, Chiu HY, Jong DS, et al. Role of the Kisspeptin/KISS1 receptor system in the testicular development of mice. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2021;84(2):203-11. doi: 10.1097/JCMA.000000000000443f.
45. Chianese R, Ciaramella V, Fasano S, et al. Kisspeptin regulates steroidogenesis and spermiogenesis in Anuran amphibian. *Reproduction*. 2017;154(4):403-14. doi: 10.1530/REP-17-0030.

46. Petrucci L, Maranesi M, Verini Supplizi A, et al. Kisspeptin/GnRH1 system in leydig cells of horse (*Equus caballus*): Presence and function. *Theriogenology* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 5];152:1-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093691X20302259?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.04.006.
47. Mele E, D'Auria R, Scafuro M, et al. Differential expression of kisspeptin system and kisspeptin receptor trafficking during spermatozoa transit in the epididymis. *Genes* [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 8];13(2): Article 295. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/2/295>. doi: 10.3390/genes13020295.
48. Wang L, Moenter SM. Differential roles of hypothalamic AVPV and arcuate kisspeptin neurons in estradiol feedback regulation of female reproduction. *Neuroendocrinology*. 2020;110(3-4):172-84. doi: 10.1159/000503006.
49. Wang T, Cao Z, Shen Z, et al. Existence and functions of a kisspeptin neuropeptide signaling system in a nonchordate deuterostome species. *Evolutionary Biology* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 11];9: Article e53370. Available from: <https://elifesciences.org/articles/53370>. doi: 10.7554/eLife.53370.
50. Meier S, McNaughton LR, Handcock R, et al. Heifers with positive genetic merit for fertility traits reach puberty earlier and have a greater pregnancy rate than heifers with negative genetic merit for fertility traits. *Journal of Dairy Science*. 2021;104:3707-21. doi: 10.3168/jds.2020-19155.
51. Ayturk N, Firat T, Kukner A, et al. The effect of kisspeptin on spermatogenesis and apoptosis in rats. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2017;47(1):334-42. doi: 10.3906/sag-1505-69.
52. Samir H, Nagaoka K, Karen A, et al. Investigation the mRNA expression of KISS1 and localization of kisspeptin in the testes of Shiba goats and its relationship with the puberty and steroidogenic enzymes. *Small Ruminant Research* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jul 5];133:1-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0921448815300948?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.smallrumres.2015.10.024.
53. Cao Y, Li Z, Jiang W, et al. Reproductive functions of kisspeptin/ KISS1R systems in the periphery. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 14];17: Article 65. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-019-0511-x>. doi: 10.1186/s12958-019-0511-x.
54. Trevisan CM, Montagna E, de Oliveira R, et al. Kisspeptin/GPR54 system: What do we know about its role in human reproduction? *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;49(4):1259-76. doi: 10.1159/000493406.
55. Rashad NM, Ateya MA, Saraya YS, et al. Association of miRNA-320 expression level and its target gene endothelin-1 with the susceptibility and clinical features of polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 14];12: Article 39. Available from: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-019-0513-5>. doi: 10.1186/s13048-019-0513-5.
56. Risvanli A, Ocal H, Timurkaan N, et al. Expression of the anti-Mullerian hormone, kisspeptin 1, and kisspeptin 1 receptor in polycystic ovary syndrome and controlled ovarian stimulation rat models. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 10];20(1):37-43. Available from: <https://www.bjbm.org/ojs/index.php/bjbm/article/view/4281>. doi: 10.17305/bjbm.2019.4281.
57. Fernando D, Na E, Cuevas F, et al. Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats. *Journal of Endocrinology*. 2016;228(3):161-70. doi: 10.1530/JOE-15-0429.
58. Fleming R. Anti-Mullerian hormone: A personal view of the empowering analyte. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2020;13(4):257-60. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_231_20.
59. Rajendar S, Bera S, Shah V, et al. Role of Kisspeptin on the reproductive system of livestock and pet animals. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*. 2023;8(2):76-80. doi: 10.22271/veterinary.2023.v8.i2b.493.
60. Leonardi CEP, Dias FCF, Adams GP, et al. Effect of kisspeptin-10 on plasma luteinizing hormone concentrations and follicular dynamics during the luteal phase in cattle. *Theriogenology*. 2018;119:268-74. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.06.023.
61. Rodriguez M, Calderon Robles RC, Rosete Fernandez JV, et al. Kisspeptin in prepubertal heifers. I Effects of age on the response of LH, FSH and GH to kisspeptin-10 and its association with IGF-I, leptin and estradiol. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*. 2017;8:375-85. doi: 10.22319/rmcp.v8i4.4644.
62. Meier S, Kuhn-Sherlock B, Amer PA, et al. Positive genetic merit for fertility traits is associated with superior reproductive performance in pasture-based dairy cows with seasonal calving. *Journal of Dairy Science*. 2021;104:10382-98. doi: 10.3168/jds.2021-20195.
63. Samir H, Nagaoka K, Watanabe G. Effect of kisspeptin antagonist on goat in vitro Leydig cell steroidogenesis. *Theriogenology*. 2018;121:134-40. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.07.038.
64. Hu KL, Zhao H, Yu Y, et al. Kisspeptin as a potential biomarker throughout pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;240:261-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.016.
65. Othman OE, Darwish HR, Abou-Eisha A, et al. DNA characterization and polymorphism of KiSS1 gene in Egyptian small ruminant breeds. *African Journal of Biotechnology*. 2015;14(30):2335-40. doi: 10.5897/AJB2015.14637.
66. Shiryayev GV, Prituzhalova AO, Nikitin GS, et al. [Concentration of kisspeptin, 17beta-estradiol, progesterone and cortisol in the first trimester of pregnancy in cows]. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii*. 2023;(3):251-7. Russian. doi: 10.52419/issn2072-2419.2023.3.251.
67. Coutinho E, Kauffman A. The role of the brain in the pathogenesis and physiology of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Medical Sciences* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 15];7(8): Article 84. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3271/7/8/84>. doi: 10.3390/medsci7080084.
68. An T, Ma T, Hou J, et al. Association analysis between variants in KISS1 gene and litter size in goats. *BMC Genetics*. 2013;14(63):2156-61.
69. Hoskova K, Bryant NK, Chen ME, et al. Kisspeptin overcomes GnRH neuronal suppression secondary to hyperprolactinemia in the human. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(8):3515-25. doi: 10.1210/clinem/dgac166.
70. Gocz B, Takacs S, Skrapits K, et al. Estrogen differentially regulates transcriptional landscapes of preoptic and arcuate kisspeptin neuron populations. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 2];13: Article 960769. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.960769/full>. doi: 10.3389/fendo.2022.960769.
71. Li Q, Smith JT, Henry B, et al. Expression of genes for kisspeptin (KISS1), neurokinin B (TAC3), prodynorphin (PDYN), and gonadotropin inhibitory hormone (RFRP) across natural puberty in ewes. *Physiological Reports* [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 15];8(5): Article e14399. Available from: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.14399>. doi: 10.14814/phy2.14399.
72. Lippincott MF, Nguyen K, Delaney A, et al. Assessing sex steroid influence on kisspeptin responsiveness in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Journal of the Endocrine Society*. 2018;2:1293-305. doi: 10.1210/je.2018-00183.
73. Seminara SB, Messager S, Chatzidakis EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(17):1614-27. doi: 10.1056/NEJMoa035322.
74. Funes S, Hedrick J, Vassileva G, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2003;312(4):1357-63. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.11.066.
75. Teles M, Bianco SDC, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(7):709-15. doi: 10.1056/NEJMoa073443.
76. Mekuriaw G, Mwacharo JM, Dessie T, et al. Polymorphism analysis of kisspeptin [KiSS1] gene and its association with litter size in Ethiopian indigenous goat populations. *African Journal of Biotechnology*. 2017;16(22):1254-64. doi: 10.5897/AJB2016.15750.