

# Dojrzwianie płciowe ssaków i kisspeptyna

Andrzej Max

Ssaki rodzą się z wykształconymi gonadami, które podczas rozwoju płodowego w zależności od kariotypu ...,XY lub ...,XX formują się jako jądra lub jajniki. Gonady przejawiają pewną aktywność hormonalną w życiu płodowym, co wpływa na rozwój właściwych dla płci narządów rozrodczych wewnętrznych i zewnętrznych, podczas gdy struktury typowe dla płci przeciwnej ulegają zanikowi. Po narodzinach zwierzęcia jądra i jajniki pozostają nieczynne aż do czasu pokwitania, inaczej dojrzwiania płciowego (*pubertas*), kiedy rozpoczynają swoje działanie. U samic jajniki są następnie aktywne albo przez całe życie, albo do okresu przekwitania lub stopniowego zanikania czynności (wyrażającego się znaczną nieregularnością i wydłużeniem odstępów pomiędzy rujami) w wyniku starzenia się. Aktywność płciowa u osobników żeńskich przejawia się wystąpieniem pierwszej rui i owulacji. Jajniki w chwili porodu są wyposażone w gamety żeńskie (oocyty), które formują się podczas życia płodowego i są zawarte w pęcherzykach jajnikowych, głównie pierwotnych. Ich liczba jest ustalona już na etapie prenatalnym na poziomie od kilkudziesięciu do kilkuset tysięcy i nie rośnie podczas całego życia. Do swojego dalszego rozwoju pęcherzyki jajnikowe wraz z obecnymi w nich gametami wymagają stymulacji hormonalnej uwarunkowanej dojrzałości płciową. Inaczej przedstawia się to u samców, które podczas życia płodowego nie wytwarzają stałej puli gamet, a tylko komórki gametotwórcze (prekursorowe) zwane spermatogoniami, o zdolności do podziałów mitotycznych. Dopiero pod działaniem hormonów, u osobników dojrzałych płciowo, część tych komórek różnicuje się w przyszłe gamety w procesie spermatogenezy, która w większości przypadków jest utrzymana do końca życia. Plemniki są produkowane w sposób ciągły, ich liczba nie jest zdeterminowana. Wraz z dojrzwianiem u samców rozwijają się też odruchy płciowe.

Początek okresu dojrzwiania podlega sterowaniu genetycznemu. Niedawno w ludzkim genomie zidentyfikowano geny istotne dla tego procesu, który jest jednocześnie prawdopodobnie sterowany z poziomu epigenetycznego (1). Pokwitanie jest skorelowane z ogólnym rozwojem fizycznym, wyrażanym często masą ciała. Na przykład u jałówek ras mlecznych początek dojrzwiania spodziewany jest przy

osiągnięciu około 30–40%, a u jałówek mięsnych 45–55% masy dorosłego zwierzęcia, co jest oczywiście związane z wiekiem (2). Obserwuje się przy tym duże zróżnicowanie rasowe. Na przykład jałówki ras jersey, charolais i hereford dojrzwiają płciowo odpowiednio w wieku 8–10 miesięcy, przy wadze 160–180 kg, 12–13 miesięcy i 320–355 kg oraz 14–15 miesięcy i 300–310 kg (3). Znaczące zróżnicowanie obserwuje się też u innych gatunków zwierząt, co przedstawia **tabela 1**.

Wśród czynników odpowiedzialnych za termin dojrzwiania płciowego są też wpływy środowiskowe związane z szerokością geograficzną, klimatem i porą roku. Odgrywa tu rolę temperatura, a przede wszystkim światło – jego natężenie i długość oddziaływania – noszące nazwę fotoperiodu. Dotyczy to tych gatunków zwierząt, które są zaliczane do fotowrażliwych, przejawiających zatem sezonowość czynności rozrodczych. Gruczołem dokrewnym odpowiadającym na zróżnicowane bodźce świetlne jest szyszynka, która wydziela melatoninę, gdy jest ciemno, podczas gdy światło hamuje to wydzielanie. U pewnych gatunków zwierząt melatonina blokuje oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadową, powodując ustanie czynności rozrodczych (konie, koty), natomiast u innych ją stymuluje, co przejawia się aktywnością płciową, a także przyspieszonym dojrzwianiem płciowym (małe przeżuwače). I tak, owce płci żeńskiej urodzone na wiosnę uzyskują stopień rozwoju fizycznego sprzyjający dojrzwianiu jesienią, gdy dzień się skraca (rośnie wydzielanie melatoniny), co sprzyja wczesnej dojrzałości płciowej – w wieku około 6 miesięcy. Z kolei te urodzone w okresie jesienno-zimowym, będąc w podobnym wieku natrafiają na okres dnia długiego i u nich dojrzwianie opóźnia się do czasu skracanie się

## Puberty in mammals and kisspeptin

Max A.

This article aims at the presentation of current knowledge on the puberty in mammals. Mammals are born with formed gonads, that during fetal development are established as ovaries or testicles, depending on the karyotype. The pubertal period is approaching puberty, when gonadal function, accessory sex glands function and behavior develop to the point where reproduction is possible. Gonadal function starts from the puberty initiated according to the species-dependent pattern. The kisspeptin, a neurohormone released naturally by specific neurons in the hypothalamus, plays a critical role in this process. Upon binding to its receptor, kisspeptin stimulates pulsatile release of GnRH, activating hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Deficits of this peptide or its receptor insufficiency, following gene mutations, may result in hypogonadotropic hypogonadism and delayed or suspended sexual maturation. Kisspeptin also comes into interaction with other factors, like leptin and melatonin, in the regulation of the onset of puberty. This knowledge may be helpful in differential diagnosis of reproductive disorders.

**Keywords:** puberty, GnRH, kisspeptin, leptin, melatonin.

dnia, co następuje dopiero, gdy są w wieku 8–12 miesięcy (2, 4).

Znany jest także wpływ biostymulatorów na czynności rozrodcze i dojrzwianie płciowe. Odgrywają tu rolę feromony – substancje zapachowe płci przeciwnej. W szczególności u samic przeżuwačy i świń obecność samca w zasięgu ich receptorów przyspiesza dojrzwianie płciowe (2), a także stymuluje czynność jajników u samic dojrzałych (tzw. efekt samca). Na przykład wykazano eksperymentalnie, że obecność aktywnych płciowo (niepłodnych po wazektomii) tryków przyspieszyła wystąpienie rui i owulacji u jarek urodzonych jesienią (5).

Jak wiadomo, czynności rozrodcze podlegają regulacji neurohormonalnej w drodze sprzężeń zwrotnych na osi

**Tabela 1.** Wiek dojrzwiania płciowego u wybranych gatunków ssaków

Gatunki zwierząt	Wiek dojrzwiania płciowego (w miesiącach)
Bydło	6–18
Konie	10–24
Owce	4–14
Kozy	3–9
Świnie	5–8
Psy	5–24
Koty	4–21
Króliki	3–8

podwzgórze-przysadka-gonady. Naczelnym ośrodkiem regulacyjnym jest podwzgórze (*hypothalamus*), stanowiące część międzymózgowia. W podwzgórzu znajdują się skupiska neuronów zwane jądrami, które są wyspecjalizowane w wydzielaniu specyficznych substancji, takich jak neuropeptydy i neurohormony, a wśród nich gonadoliberyna (GnRH). Wyrzuty gonadoliberyny stymulują przysadkę do wydzielania gonadotropin regulujących czynność gonad męskich oraz żeńskich i właśnie pojawienie się pulsacyjnych wyrzutów GnRH uważane jest za początek dojrzewania płciowego. Naturalne jest zatem pytanie, co wpływa na rozpoczęcie aktywności podwzgórza w tym zakresie u poszczególnych osobników i dlaczego dzieje się to właśnie w takim, a nie innym czasie.

Ponieważ fotoperiod i melatonina regulują sezonowość czynności rozrodczych u osobników dorosłych gatunków fotowrażliwych, warto zastanowić się, czy ten hormon szyszynki wpływa stymulująco lub hamująco także na pokwitanie. Byłoby to oczekiwane przede wszystkim u gatunków o sezonowości rozrodu, ale nie jest wykluczone także u tych, które w wyniku udomowienia i selekcji tę sezonowość utraciły.

### Melatonina

U niektórych gryzoni wykazano, że skrócony fotoperiod i egzogenna melatonina opóźniają, podczas gdy długi fotoperiod (niskie stężenie melatoniny) przyspiesza dojrzewanie płciowe (6). U kotów, które są zaliczane do zwierząt sezonowo poliestralnych, wprowadzenie podskórnego implantu zawierającego 18 mg melatoniny doprowadziło do wstrzymania rui na 2–4 miesiące, nie spowodowało natomiast opóźnienia dojrzewania płciowego (7, 8). Podobnie, u loszek zastosowanie implantów z melatoniną, które spowodowało 5–10-krotny wzrost jej stężenia we krwi, nie wpłynęło jednak na termin pokwitania (9), chociaż wcześniejsze badania z doustnym zastosowaniem melatoniny spowodowały dojrzewanie wcześniejsze i przy niższej masie ciała niż u zwierząt kontrolnych (10). Natomiast u samic jelenia szlachetnego postraktowanie melatoniną stymulowało dojrzewanie płciowe, ale tylko u łań o niskiej masie ciała, która okazała się głównym czynnikiem limitującym ten proces (11).

W doświadczeniu przeprowadzonym u jałówek udomowionego gatunku bawołów mlecznych rasy murrh część z nich poddano zimą (3 mies.) dodatkowemu oświetleniu przez 4 godziny po zachodzie słońca (12). Zaowocowało to pewnym przyspieszeniem dojrzewania płciowego w porównaniu do grupy utrzymanej w warunkach normalnych, jednak bez statystycznie znamiennych różnic w średnim

stężeniu melatoniny, co autorzy logicznie wiążą z procesem udomowienia tych zwierząt i zanikaniem sezonowości. Za to stwierdzono u zwierząt doświetlanych istotnie wyższe stężenie leptyny, o której będzie mowa poniżej.

U ludzi najwyższe stężenie melatoniny notuje się u dzieci, natomiast obniża się ono w okresie dojrzewania płciowego, indukując pokwitanie, kiedy wzrastają stężenia gonadotropin (13).

Reasumując, melatonina może wykazywać wpływ zarówno stymulujący, jak i hamujący lub nie mieć takiego wpływu na wydzielanie hormonów tropowych przysadki. Działanie to jest zależne od gatunku, wieku, płci oraz sposobu podawania podczas eksperymentów. Odgrywają przy tym rolę także czynniki środowiskowe, jak temperatura, pora roku, dostępność pokarmu i stan odżywienia (14). Bierze się też pod uwagę pozytywne lub negatywne interakcje z innymi substancjami, w tym także natury hormonalnej. Jedną z tych substancji jest, podlegająca również wpływowi fotoperiodu, leptyna.

### Leptyna

Za jeden z głównych czynników sygnalizujących gotowość organizmu do pokwitania uważa się odpowiedni zapas tkanki tłuszczowej. Sygnałem biochemicznym tej tkanki jest leptyna, uchodząca także za substancję biorącą udział w procesie dojrzewania płciowego, przy czym osobniki pozbawione leptyny lub niewrażliwe na nią pozostają niedorozwinięte płciowo (15). Leptyna jest hormonem tkankowym należącym do adipokin, czyli substancji wydzielanych przez komórki tkanki tłuszczowej białej (zwanej też żółtą). Uważana jest za istotny łącznik między statusem metabolicznym organizmu a czynnością osi neuroendokrynej. Stężenie leptyny we krwi obniża się podczas głodu, co wzmacnia apetyt, podczas gdy u zwierząt nakarmionych wzrasta, powodując poczucie sytości. Receptory dla leptyny stwierdzono w mózgu oraz przysadce i przypisano jej rolę jednego z czynników biorących udział w uruchomieniu pulsacyjnych wyrzutów GnRH. Zmiany w jej stężeniu i ekspresji mRNA leptyny są między innymi związane z początkiem dojrzewania u jałówek i loszek (16).

Receptory dla leptyny w podwzgórze mają wspólną lokalizację z neuronami oreksygenicznymi (pobudzające łaknienie) i anoreksygenicznymi (hamujące łaknienie), przy czym niektóre z nich kontaktują się z komórkami wydzielającymi GnRH (17). Zablockowanie działania leptyny u młodych szczurów płci męskiej (przy podaniu im swoistego antagonisty) spowodowało opóźnienie wystąpienia

zewnątrznych objawów początku pokwitania (18).

Odwrotne do leptyny działanie wykazuje neuropeptyd Y, który w zakresie łaknienia wzmacnia je, a w zakresie rozrodu hamuje dojrzewanie płciowe. Jego egzogenne podanie powoduje opóźnienie pokwitania, zaś zablokowanie swoistych dlań receptorów ten proces przyspiesza (19).

Doświadczenie przeprowadzone u owiec wykazało, że leptyna podana do komory mózgu zmniejszała uwalnianie GnRH/LH zarówno podczas długiego, jak i krótkiego fotoperiodu, czego nie obserwowano po podaniu dożylnym. Natomiast stopień przenikania leptyny z krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego był wyższy podczas długiego dnia. Uznano zatem, że fotoperiod wpływa na transport leptyny do mózgu (20). Z kolei u buhajków stwierdzono, że stężenie leptyny w osoczu krwi w wieku 6–7 miesięcy (przed dojrzewaniem) było wyższe niż w czasie dojrzewania (8–9 mies.) i po dojrzewaniu (10–11 mies.). Malało ono wraz ze wzrostem stężenia testosteronu (21). Pewną rolę leptyny potwierdzono także w dojrzewaniu płciowym u jałówek, jednak nie jako czynnika wiodącego (22). U ludzi wykazano czasową zależność między wzrostem stężenia leptyny a pokwitaniem, co było skorelowane ze wzrostem rozmiarów ciała i akumulacją tłuszczu. Jednocześnie nie stwierdzono w tym procesie korelacji między leptyną i melatoniną ani też, by pełniły one kluczową rolę w dojrzewaniu płciowym (23). Wydaje się, że stężenie leptyny jest związane z przyspieszonym dojrzewaniem płciowym u osobników o dużej wartości tkanki tłuszczowej, co wydaje się być bodźcem stymulującym czynniki neuroendokryne i indukującym pokwitanie (24). Przeczyłoby to więc roli leptyny jako czynnika wprost wyzwalającego dojrzewanie płciowe. Leptyna jest natomiast prawdopodobnym regulatorem podwzgórzowego systemu kisspeptyny.

### Kisspeptyna

Kisspeptynę (Kp), a dokładniej ekspresję jej genu, po raz pierwszy wykryto w 1996 r. jako czynnik blokujący przerzuty czerniaka człowieka (25), stąd nadano jej początkowo nazwę metastyna. Jest ona naturalnym neurohormonem kodowanym przez gen *Kiss-1*, a wydzielanym przez neurony podwzgórza. Mianem kisspeptyna określa się grupę neuroaktywnych peptydów z rodziny RF-amidowej, pochodzących od wspólnego 145-aminokwasowego prekursora, z którego w wyniku proteolizy powstają produkty o różnej liczbie aminokwasów, przy czym głównym jest peptyd 54-aminokwasowy (Kp54), jako forma aktywna cechująca się właśnie

przeciwdziałaniem przerzutom nowotworowym. Poza tym występują także krótsze peptydy naturalne (będące efektem fragmentacji nietrwałej Kp54) i syntetyczne. W szczególności zidentyfikowane są Kp14, Kp13 i Kp10. Wszystkie one mają zdolność wiązania się ze swoistym receptorem KISS1R, nazywanym wcześniej GPR54 i KPR54 (26, 27, 28). Po związaniu się z receptorami system kisspeptyny stymuluje w podwzgórzu uwalnianie gonadoliberyny. Brak tej ścieżki sygnałowej, np. wskutek mutacji genu *Kiss-1* lub receptora KISS1R, skutkuje hipogonadyzmem wskutek niedoboru gonadotropin i niepłodnością. Prawdopodobne jest też bezpośrednie działanie Kp na gonady, jako że jej receptory stwierdzono w jądrach i jajnikach (także w trzustce i jelicie). Wydzielanie kisspeptyny wydaje się podlegać regulacji zależnej między innymi od stanu odżywienia (26). Ciekawe doświadczenie w tym zakresie przeprowadzono na modelu szczurzym. Samice poddawano mianowicie 50% ograniczeniu żywienia podczas późnej ciąży, laktacji oraz późnej ciąży i laktacji łącznie. Wszystkie modele doświadczalne spowodowały u potomstwa obu płci pochodzącego od tych samic wyraźną redukcję zawartości tłuszczu oraz stężenia leptyny przy odsadzeniu, a także opóźnione dojrzewanie płciowe na poziomie morfologicznym i czynnościowym (29). Ponadto młode płci żeńskiej od matek niedożywionych podczas ciąży cechowały się obniżoną ekspresją mRNA Kp w podwzgórzu oraz wzmożoną opornością systemu kisspeptyny na leptynę (30).

Kisspeptyna jest wydzielana przez wyspecjalizowane neurony podwzgórza znajdujące się w sąsiedztwie neuronów wydzielających GnRH. Kisspeptyna nie jest jednak osamotniona w swoim działaniu regulującym uwalnianie GnRH. Współdziałają z nią inne neuropeptydy, a wśród nich takie, które są uwalniane przez tę samą subpopulację neuronów. Są to mianowicie neurokini- na B i dynorfina. Neurony kisspeptynowo-neurokininowo-dynorfinowe stwierdzono u różnych gatunków zwierząt, co wskazuje na ich zintegrowany wpływ na uwalnianie gonadoliberyny, przy czym poszczególne elementy tego układu mogą mieć działanie stymulujące lub hamujące, co pozwala na precyzyjne sterowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadową (26).

Mechanizm zapobiegający przedwczesnemu dojrzewaniu oraz stymulujący jego rozpoczęcie jest sterowany przy udziale rozmaitych neuroprzekazników i neuromodulatorów, których działanie jest zróżnicowane wobec różnych grup komórek. Nieustannie trwają badania tego interesującego i złożonego procesu, dostarczając z roku na rok coraz nowszych odkryć. Wydaje się przy tym, że pobudzenie

neuronów kisspeptynowych w jądrze łukowatym podwzgórza odgrywa kluczową rolę w rozpoczęciu dojrzewania (1). Jednocześnie okres dojrzewania jest tym, kiedy system kisspeptyny osiąga pełną funkcjonalność. U myszy ekspresja tego neuropeptydu w pewnych rejonach podwzgórza (przednio-brzusze jądro przykomorowe) wzrastała wykładniczo od początku pokwitania do dorosłości. Zarazem w tym czasie rosła czułość neuronów GnRH na kisspeptynę (28).

Wpływ kisspeptyny na dojrzewanie rozumiano na podstawie przypadków klinicznych u ludzi, kiedy niedorozwój płciowy i towarzyszące mu niskie stężenia hormonów gonadotropowych powiązano z mutacją genu kodującego receptor dla kisspeptyny *GPR54* (27). Potwierdzono to w wyhodowanej linii myszy z defektem tego genu, w której osobniki męskie i żeńskie wykazywały niedorozwój gonad (31). Uważa się, że kisspeptyna jest czynnikiem niezbędnym dla pokwitania. Eksperymenty z udziałem zwierząt laboratoryjnych wykazały, że unieczynnienie receptora dla kisspeptyny powodowało niedorozwój czynnościowy i morfologiczny narządów rozrodczych. Ten hipogonadalny fenotyp został skorygowany za pomocą egzogennej podaży GnRH, przez co uzyskano dowód, że kisspeptyna działa właśnie za pośrednictwem gonadoliberyny. Z kolei podanie egzogennej Kp przyspieszało dojrzewanie płciowe. Stwierdzono także mutacje aktywujące receptor kisspeptynowy u osób z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym (26).

Ponadto kisspeptynę uważa się za substancję pośredniczącą pomiędzy biochemicznym sygnałem metabolicznym, jakim jest leptyna, a funkcją gonadoliberyny. Mianowicie w neuronach kisspeptyny stwierdzono obecność receptorów dla leptyny, a eksperymentalnie u otyłych myszy wykazano wzrost ekspresji genu *Kiss-1* w jądrze łukowatym podwzgórza w następstwie podania egzogennej leptyny. Wykazano więc, że te neurony podwzgórzowe są pod bezpośrednim wpływem regulacyjnym leptyny (32). Zależności między leptyną a systemem kisspeptyny potwierdzają też badania *in vitro* na komórkach owiec w wieku dojrzewania (33).

Wykazano także, że kisspeptyna odgrywa rolę w sezonowości rozrodu, zarówno u zwierząt dnia długiego, np. chomik syryjski (34), jak i dnia krótkiego, np. owca (35). Badania u chomików, zwierząt o sezonowości rozrodu, wskazują na sygnalizującą rolę kisspeptyny w regulacji czynności rozrodczych sterowanych fotoperiodem i melatoniną (34). Sugeruje się także ścisłą zależność działania kisspeptyny w tym zakresie od melatoniny, co wykazano w doświadczeniu u zwierząt z usuniętą szyszynką (36, 37). Oprócz

tego przypuszcza się, że kisspeptyna może pośredniczyć w oddziaływaniu feromonów na czynności rozrodcze i dojrzewanie płciowe u ssaków (38).

Badania przeprowadzone u ludzi i zwierząt wykazują, że system kisspeptyny jest kluczową substancją dla rozpoczęcia i prawidłowego przebiegu dojrzewania płciowego. Modulacja tego procesu zachodzi przy udziale sygnałów metabolicznych, których przedstawicielem jest leptyna oraz środowiskowych, w tym związanych z fotoperiodem, a reprezentowanych przez melatoninę. Wiedza w tym zakresie daje przesłanki do jej praktycznego wykorzystania w praktyce klinicznej, zwłaszcza u ludzi, jako elementu leczenia opóźnionego pokwitania lub jego skutków. W medycynie weterynaryjnej może znaleźć zastosowanie w diagnostyce różnicowej zaburzeń reprodukcyjnych, między innymi z wykorzystaniem technik molekularnych, takich jak genomika strukturalna i funkcjonalna.

## Piśmiennictwo

- Lomniczi A., Ojeda S.R.: The emerging role of epigenetics in the regulation of female puberty. *Endocr. Dev.* 2016, **29**, doi: 10.1159/000438840.
- <http://cms.cnr.edu.bt/cms/animalreproductionDIP/?Puberty>
- <http://www.partners-in-reproduction.com/reproduction-cattle/puberty-heifers.asp>
- <http://www.ontariosheep.org/LinkClick.aspx?fileticket=AUQkm-7TA-Y%3D&tabid=95>
- Abecia J.A., Chemineau P., Gómez A., Keller M., Forcada F., Delgado J.A.: Presence of photoperiod-melatonin-induced, sexually-activated rams in spring advances puberty in autumn-born ewe lambs. *Anim. Reprod. Sci.* 2016, **170**, 114–120.
- Max A.: Fotoperiod i melatonina w rozrodzie ssaków: gryzonia, króliki, koty. *Życie Wet.* 2015, **90**, 35–38.
- Gimenez F., Stornelli M.C., Tittarelli C.M., Savignone C.A., Dorna I.V., de la Sota R.L., Stornelli M.A.: Suppression of estrus in cats with melatonin implants. *Theriogenology* 2009, **72**, 493–499.
- Faya M., Carranza A., Priotto M., Graiff D., Zurbriggen G., Diaz J.D., Gobello C.: Long-term melatonin treatment prolongs interestrus, but does not delay puberty, in domestic cats. *Theriogenology* 2011, **75**, 1750–1754.
- Diekman M.A., Arthington J.A., Clapper J.A., Green M.L.: Failure of melatonin implants to alter onset of puberty in gilts. *Anim. Reprod. Sci.* 1997, **46**, 283–288.
- Diekman M.A., Clapper J.A., Green M.L., Stouffer D.K.: Reduction in age of puberty in gilts consuming melatonin during decreasing or increasing daylength. *J. Anim. Sci.* 1991, **69**, 2524–2531.
- Asher G.W., Archer J.A., Ward J.F., Scott I.C., Littlejohn R.P.: Effect of melatonin implants on the incidence and timing of puberty in female red deer (*Cervus elaphus*). *Anim. Reprod. Sci.* 2011, **123**, 202–209.
- Roy A.K., Singh M., Kumar P., Kumar B.S.: Effect of extended photoperiod during winter on growth and onset of puberty in Murrah buffalo heifers. *Vet. World* 2016, **9**, 216–221.
- Skrzypczak W.F.: Szyszynka, melatonina a rytmy biologiczne. *Med. Weter.* 1998, **54**, 586–589.
- Juszczak M., Michalska M.: Wpływ melatoniny na syntezę i wydzielanie prolaktyny, hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH). *Postępy Hig. Med. Dośw.* (online) 2006, **60**, 431–438.
- Wunsch H.: Link between leptin and puberty. *Nature* 1999, doi:10.1038/news990715-7.
- Barb C.R., Kraeling R.R.: Role of leptin in the regulation of gonadotropin secretion in farm animals. *Anim. Reprod. Sci.* 2004, **82–83**, 155–167.
- Adam C.L., Archer Z.A., Miller D.W.: Leptin actions on the reproductive neuroendocrine axis in sheep. *Reprod. Suppl.* 2003, **61**, 283–97.
- Mela V., Jimenez S., Freire-Regatillo A., Barrios V., Marco E.M., Lopez-Rodriguez A.B., Argente J., Viveros M.P.,

- Chowen J.A.: Blockage of neonatal leptin signaling induces changes in the hypothalamus associated with delayed pubertal onset and modifications in neuropeptide expression during adulthood in male rats. *Peptides* 2016, **86**, 63–71.
19. Pralong F.P., Voirol M., Giacomini M., Gaillard R.C., Grouzmann E.: Acceleration of pubertal development following central blockade of the Y1 subtype of neuropeptide Y receptors. *Regul. Pept.* 2000, **95**, 47–52.
  20. Adam C.L., Findlay P.A., Miller D.W.: Blood-brain leptin transport and appetite and reproductive neuroendocrine responses to intracerebroventricular leptin injection in sheep: influence of photoperiod. *Endocrinology* 2006, **147**, 4589–4598.
  21. Gholami H., Towhidi A., Zare Shahneh A., Dirandeh E.: The relationship of plasma leptin concentration and puberty in Holstein bull calves (*Bos taurus*). *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)* 2010, **94**, 797–802.
  22. Chelikani P.K., Ambrose D.J., Keisler D.H., Kennelly J.J.: Effects of dietary energy and protein density on plasma concentrations of leptin and metabolic hormones in dairy heifers. *J. Dairy Sci.* 2009, **92**, 1430–1441.
  23. Molina-Carballo A., Fernández-Tardáguila E., Uberos-Fernández J., Seiquer I., Contreras-Chova F., Muñoz-Hoyos A.: Longitudinal study of the simultaneous secretion of melatonin and leptin during normal puberty. *Horm. Res.* 2007, **68**, 11–19.
  24. Shalitin S., Kiess W.: Putative Effects of Obesity on Linear Growth and Puberty. *Horm. Res. Paediatr.* 2017, doi: 10.1159/000455968.
  25. Lee J.H., Miele M.E., Hicks D.J., Phillips K.K., Trent J.M., Weissman B.E., Welch D.R.: KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996, **88**, 1731–1737.
  26. Clarke H., Dhilló W.S., Jayasena C.N.: Comprehensive review on kisspeptin and its role in reproductive disorders. *Endocrinol. Metab.* 2015, **30**, 124–141.
  27. Polkowska J.: Kisspeptyna – nowy peptyd w procesach rozrodu. *Post. Biol. Kom.* 2010, **37**, 807–815.
  28. Putteeraj M., Soga T., Ubuka T., Parhar I.S.: A “Timed” Kiss Is Essential for Reproduction: Lessons from Mammalian Studies. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2016, **7**, doi: 10.3389/fendo.2016.00121.
  29. Léonhardt M., Lesage J., Croix D., Dutriez-Casteloot I., Beauvillain J.C., Dupouy J.P.: Effects of perinatal maternal food restriction on pituitary-gonadal axis and plasma leptin level in rat pup at birth and weaning and on timing of puberty. *Biol. Reprod.* 2003, **68**, 390–400.
  30. Iwasa T., Matsuzaki T., Murakami M., Fujisawa S., Kinouchi R., Gereltsetseg G., Kuwahara A., Yasui T., Irahara M.: Effects of intrauterine undernutrition on hypothalamic Kiss1 expression and the timing of puberty in female rats. *J. Physiol.* 2010, **588** (Pt 5), 821–829.
  31. Funes S., Hedrick J.A., Vassileva G., Markowitz L., Abbondanzo S., Golovko A., Yang S., Monsma F.J., Gustafson E.L.: The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, **312**, 1357–1363.
  32. Smith J.T., Acohidó B.V., Clifton D.K., Steiner R.A.: KiSS-1 neurons are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J. Neuroendocrinol.* 2006, **18**, 298–303.
  33. Radwańska P., Kosior-Korzecka U.: Relationships between leptin, KiSS-1/GPR54 expression and TSH secretion from pituitary cells of pubertal ewes in vitro. *Res. Vet. Sci.* 2016, **105**, 180–187.
  34. Revel F.G., Saboureau M., Masson-Pévet M., Pévet P., Mikkelsen J.D., Simonneaux V.: Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters. *Curr. Biol.* 2006, **16**(17), 1730–1735.
  35. Clarke I.J., Smith J.T., Caraty A., Goodman R.L., Lehman M.N.: Kisspeptin and seasonality in sheep. *Peptides* 2009, **30**, 154–163.
  36. Ansel L., Bolborea M., Bentsen A.H., Klosen P., Mikkelsen J.D., Simonneaux V.: Differential regulation of kiss1 expression by melatonin and gonadal hormones in male and female Syrian hamsters. *J. Biol. Rhythms* 2010, **25**, 81–91.
  37. Piekarski D.J., Jarjisian S.G., Perez L., Ahmad H., Dhanwan N., Zucker I., Kriegsfeld L.J.: Effects of pinealectomy and short day lengths on reproduction and neuronal RFRP-3, kisspeptin, and GnRH in female Turkish hamsters. *J. Biol. Rhythms* 2014, **29**, 181–191.
  38. Jouhannau M., Szymanski L., Martini M., Ella A., Keller M.: Kisspeptin: a new neuronal target of primer hormones in the control of reproductive function in mammals. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2013, **188**, 3–8.