

## РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ СЕМЕЙСТВА МЕЛАНКОРТИНОВ: БИОСИНТЕЗ, РЕЦЕПЦИЯ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

© Додонова С.А., Белых А.Е., Бобынцев И.И.

Кафедра патофизиологии, НИИ общей патологии  
Курского государственного медицинского университета, Курск  
E-mail: [bobig@mail.ru](mailto:bobig@mail.ru)

В обзоре выполнен анализ данных литературы о биосинтезе, рецепции, деградации и физиологических эффектах регуляторных пептидов семейства меланокортинов. Представлены данные о взаимодействии меланокортинов с нейромедиаторами головного мозга, а также их влиянии на функциональное состояние регуляторных систем организма. Отражены нейротропные и иммунотропные эффекты пептидов семейства меланокортинов, а также их влияние на отдельные органы и системы, в частности: печень, сердечно-сосудистую систему и гемостаз. Описаны основные фармакологические эффекты и механизмы действия созданного на основе синтетического фрагмента АКТГ препарата «Семакс». Приведенные в обзоре данные отражают обоснованные значительным количеством исследований представления о высокой физиологической активности и полифункциональности регуляторных пептидов семейства меланокортинов, а также перспективность создания на их основе новых фармакологических препаратов.

**Ключевые слова:** меланокортины, АКТГ, рецепция, биосинтез, биологические эффекты, семакс.

### REGULATORY PEPTIDES OF THE MELANOCORTIN FAMILY: BIOSYNTHESIS, RECEPTION, BIOLOGICAL EFFECTS

*Dodonova S.A., Belykh A.E., Bobyntsev I.I.*

**Department of Pathophysiology, Institute of General Pathology of Kursk State Medical University, Kursk**

The survey analyzes the literature data on biosynthesis, reception, degradation, and physiological effects of the melanocortin family regulatory peptides. Information on the interaction of melanocortins with neurotransmitters of the brain, as well as their effect on the functional state of the organism regulatory systems, is presented. The neurotropic and immunotropic effects of peptides of the melanocortin family are reflected, as well as their effect on separate organs and systems, in particular: liver, cardiovascular system and hemostasis. The main pharmacological effects and mechanisms of action of the "Semax" drug created on the basis of the ACTH synthetic fragment are described. The data presented in the survey reflect the significant physiological activity and polyfunctionality of regulatory peptides of the melanocortin family, substantiated by a considerable number of studies, as well as the prospects of creating new pharmacological melanocortin-based preparations.

**Keywords:** melanocortins, ACTH, reception, biosynthesis, biological effects, Semax.

Со времени открытия первых регуляторных пептидов (РП) прошло более полувека и к настоящему времени в различных областях науки накоплен значительный материал об их участии в регуляции различных процессов в организме. При этом по результатам многочисленных исследований установлен полифункциональный характер их биологических эффектов вследствие прямого или опосредованного вовлечения во множество физиологических и патологических реакций [1, 2]. Накопленный объем информации также позволил разработать различные структурно-функциональные классификации, согласно большинству которых к РП относятся вещества белковой природы, содержащие не более 45 аминокислотных кислотных, вырабатывающиеся практически во всех органах и имеющие плейотропность действия [2, 3]. В настоящее время известно около 25 семейств и более 6000 видов РП, к числу которых относятся и меланокортины (МК): АКТГ, МСГ, их фрагменты и синтетические аналоги [2]. Многостороннее исследование эффектов

пептидов данной группы позволило не только глубоко изучить их роль в регуляции функций организма в норме и при патологии, но и разработать фармакологический препарат семакс [26]. Кроме известного всем влияния на синтез гормонов в коре надпочечников, МК имеют нейропротективный и противовоспалительный эффекты, влияют на процессы памяти, обучения, мотивации, поведения, оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему, взаимодействуют с опиоидной системой [15].

Учитывая вышеизложенное, представлялось целесообразным провести анализ и обобщение данных литературы о биологических и фармакологических эффектах пептидов семейства меланокортинов.

### БИОСИНТЕЗ

МК образуются из одного общего белка-предшественника – пропiomеланокортина (ПОМК), который включает в себя аминокислотные после-

довательности АКТГ, МСГ,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -эндофинов, мет-энкефалина, липотропина [43]. Основными клетками, содержащими ПОМК, являются нейроны вентромедиальной части гипоталамуса, ядра солитарного тракта в стволе головного мозга, амигдалы [16].

В результате ряда биохимических трансформаций и протеолитических расщеплений из прекурсорной молекулы ПОМК образуются активные метаболиты. На сегодняшний день хорошо изучены ферменты, ответственные за внутриклеточный процессинг ПОМК из семейства сериновых протеиназ субтилизин/кексинового типа [51]. У млекопитающих известны семь пропротеиновых конвертаз (PC), осуществляющих посттрансляционный процессинг ПОМК и его производных: PC1 (также известная как PC3 и SPC3 – subtilisin-like proprotein convertase), PC2/SPC2, фурин (SPC1), PACE4 (paired basic amino acid cleaving enzyme)/SPC4, PC4/SPC5, PC5 (синонимы: PC6 и SPC6) и PC7 (синонимы: SPC7, LPC или PC8) [60]. Сохранение каталитических доменов и их вариабельность предполагает, что гены PC эволюционируют из общего гена-предшественника.

Протеолитический процессинг ПОМК происходит путем расщепления молекулы прогормона PC1- и PC2-конвертазами, которые распознают пару основных остатков (лизин и аргинин) и расщепляют связь между ними. Затем следует отщепление основных остатков с С-конца при помощи карбоксипептидазы E. В результате действия PC1 генерируется АКТГ,  $\beta$ -липотропин, а PC2 необходима для продукции  $\alpha$ -МСГ, и  $\beta$ -эндорфина [45]. PACE4 и фурин могут также генерировать АКТГ и  $\beta$ -липотропин одновременно как в гипофизе, так и экстрагипофизарно. Производные ПОМК находятся в секреторных гранулах и выделяются в кровь под действием факторов внешней среды [16]. Однако, несмотря на то что указанные пептиды образуются из одной общей прекурсорной молекулы, их концентрация в крови различается, что связано с различной устойчивостью к действию протеолитических ферментов [46].

## РЕЦЕПЦИЯ

Со времени открытия меланокортиновых рецепторов (MCRs) прошло уже около 30 лет, но информация об их локализации и значении постоянно расширяется. В настоящее время известно пять типов рецепторов, обозначаемых как MCR1–MCR5. Известно их участие в реализации различных физиологических функций, включая регуляцию пигментации, стероидогенеза, поведения, питания, энергетического гомеостаза, а так-

же влияние на экзокринную функцию. Меланокортиновые рецепторы принадлежат к семейству рецепторов серпантинного типа и являются семи-доменными трансмембранными белками, сопряженными с G-протеинами [23, 55].

Меланокортиновые рецепторы всех 5 типов имеют общее строение: на С-конце присутствует цистеиновый остаток, который является возможным сайтом для ацетилирования жирных кислот, а на N-конце рецептора находится фрагмент, способный к N-гликолизированию [16]. Для МС-рецепторов была показана активация внутриклеточного сигнального пути через связь с  $\alpha$ -субъединицей гетеротримерного G-протеина ( $G\alpha$ ), который также включает в свою структуру  $\beta$  и  $\gamma$  субъединицы [31].

Все типы МС-рецепторов функционально сопряжены с аденилатциклазой, которая, в свою очередь, увеличивает внутриклеточное содержание ц-АМФ и активирует ц-АМФ-зависимый сигнальный путь [31]. Также имеются данные об активации фосфоинозитолового пути рецепторами MCR3 и системы Jак/STAT рецепторами MCR5 [27]. МС-рецепторы, за исключением MCR5, характеризуются высокой степенью собственной лиганд-независимой активности, проявляющейся способностью стимулировать синтез ц-АМФ в отсутствие агониста. Анализ аминокислотного состава показал, что все меланокортины имеют общую последовательность АКТГ<sub>6-9</sub>, которая является активным центром и необходима для связывания со всеми изученными типами MCR [16, 28]. Последовательность His-Phe-Arg-Trp (HFRW) в положениях 6-9 индуцирует конформационные изменения, необходимые для активации рецептора, является базовой для стимуляции всех рецепторов меланокортинов и может рассматриваться как активный центр пептида [31]. Важно отметить, что природная человеческая мутация Arg 8 в последовательности HFRW приводит к потере биологической активности АКТГ [50], а N-концевая область АКТГ (Ser-Tyr-Ser), усиливает действие последовательности HFRW [31]. Также известно, что для МС-рецепторов характерна медленная диссоциация комплекса «рецептор-лиганд» и после интернализации он может быть достаточно длительно включен в передачу внутриклеточного сигнала [16].

При наличии достаточно большого количества общих свойств между МС-рецепторами имеются существенные различия, которые и определили их разделение на отдельные типы.

Впервые MCR1 были идентифицированы в клетках меланомы. Последующие эксперименты показали, что данный тип рецепторов присутствует на мембранах нормальных меланоцитов, в которых MCR1 контролирует синтез мелатони-

на [41]. Наибольшей аффинностью к MCR1 обладает  $\alpha$ -МСГ, менее выраженной – АКТГ [31]. Взаимодействие АКТГ с MCR1 вызывает гиперпигментацию, например, у пациентов с семейной глюкокортикоидной недостаточностью [47]. Очевидно, что функции MCR1 выходят за пределы регуляции меланогенеза: он экспрессируется макрофагами/моноцитами, лимфоцитами с антиген-презентирующими и цитотоксическими функциями, нейтрофилами, эндотелиальными клетками, астроцитами, нейронами околоводопроводного серого вещества, клетками Лейдинга, клетками желтого тела, трофобластными клетками плаценты, фибробластами и др. [59].

Рецепторы типа MCR2 преимущественно экспрессируются в коре надпочечников и стимулируют продукцию стероидных гормонов в ответ на выброс АКТГ в кровь [47]. Для данного типа характерна высокая селективность и аффинность исключительно к АКТГ с последующей стимуляцией стероидогенеза [31]. MCR2 рецепторы действуют совместно с MC2 добавочным протеином (MRAP), который абсолютно необходим для связывания с АКТГ и передачи сигнала [44]. MRAP имеет отдельный трансмембранный домен и форму антипараллельного гомодимера, стабильно ассоциированного с MCR2 в плазматической мембране [35, 44]. Для активации MCR2 рецепторов особенно важны два участка АКТГ: His-Phe-Arg-Trp (АКТГ<sub>6-9</sub>) и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro (АКТГ<sub>16-20</sub>). Вначале АКТГ<sub>16-20</sub> «включает» рецептор и вызывает в нем конформационные изменения, которые дают возможность для связывания АКТГ<sub>6-9</sub> с G-белком [44]. Мутации MCR2 рецептора приводят к возникновению семейной глюкокортикоидной недостаточности [47].

Рецепторы типа MCR3 имеют наибольшее сродство к  $\gamma$ -МСГ, однако аффинностью к этому подтипу рецепторов также обладает АКТГ и, в меньшей степени,  $\alpha$ -МСГ и  $\beta$ -МСГ. Экспрессия MCR3 наблюдается в структурах головного мозга (кора, таламус, вентромедиальные ядра гипоталамуса), а также в его задней части, в медиальной преоптической зоне, в обонятельном бугорке, прозрачной оболочке, гиппокампе, передней миндалине [40, 42]. MCR3 также идентифицируются в сердце в человеческих моноцитах и в мышечных перитонеальных макрофагах. Предполагается, что MCR3 регулируют высвобождение меланокортинов из ПОМК-содержащих нейронов, функционируя при этом как ауторецепторы [49].

Кроме того, MCR3 принимают участие в модуляции автономных функций, пищедобывательном поведении [24], их активация оказывает противовоспалительное действие и влияет на сердечно-сосудистую систему, энергетический обмен и терморегуляцию [59].

Рецепторы типа MCR4 широко экспрессируются в центральной нервной системе, включая паравентрикулярные ядра гипоталамуса и ствол головного мозга, а также определяются в структурах спинного мозга [38]. Аффинность MCR4 к природным лигандам распределяется следующим образом:  $\alpha$ -МСГ > АКТГ >  $\gamma$ -МСГ [31]. MCR4 играет наиболее важную роль в опосредовании катаболических эффектов  $\alpha$ -МСГ [37]. Селективное удаление MCR4 в экспериментальной модели на мышах приводило к развитию выраженного ожирения с гиперфагией и снижением энергетического расхода. Мутации гена MCR4 также вели к тяжелым наследственным формам ожирения у пациентов [47]. Установлено, что MCR4 имеют ключевую роль в регуляции чувствительности мозга и периферических тканей к инсулину, а при их блокировании нарушается углеводный обмен, что ведет к метаболическому синдрому и сахарному диабету 2 типа [23]. Также известно, что MCR4 могут увеличивать количество ГАМК, выделяемое нейронами паравентрикулярных ядер гипоталамуса [38].

Последним идентифицированным типом меланокортиновых рецепторов являются MCR5, которые экспрессируются в периферических тканях [47] и обладают наибольшим сродством к  $\alpha$ -МСГ, в наименьшей степени – к  $\gamma$ -МСГ [31]. MCR5 в большом количестве локализованы в экзокринных железах (сальных, слезных, семенных), а также в простате и участвуют в регуляции выделения соответствующих секретов [47, 57]. Кроме того, MCR5 представлены в центральной нервной системе, включая гипофиз, стриатум, черную субстанцию. Известно участие MCR5 рецепторов в процессах терморегуляции и выработки феромонов [47].

Следует заметить, что до настоящего времени вопрос о действии аналогов АКТГ через меланокортиновые рецепторы до сих пор остается открытым и предполагается наличие как минимум еще одного неопisanного подтипа рецепторов [9].

## МЕХАНИЗМЫ ПРОТЕОЛИЗА

Особенностью всех регуляторных пептидов является их быстрое разрушение под действием эндогенных протеаз с образованием продуктов, также обладающих физиологической активностью. Так, при изучении деградации семакса была подтверждена версия о преимущественном отщеплении N-концевых аминокислот от первоначальной пептидной последовательности, при этом основным продуктом протеолиза является пентапептид HFPGP [9]. Пентапептид и гаптапептид являются мощными ингибиторами энкефалинрасщепляющих ферментов, таким образом,

семакс и его метаболит способны регулировать процесс своей биodeградации [10].

При проведении гидролиза АКТГ<sub>(6-9)</sub>-PGP лейцинаминопептидазой и карбоксипептидазой Y было выявлено, что если гидролиз АКТГ<sub>(6-9)</sub>-PGP происходит под действием лейцинаминопептидазы, то главным продуктом является Trp-Pro-Gly-Pro. Также установлено, что в плазме крови гидролиз АКТГ<sub>(6-9)</sub>-PGP происходит преимущественно под влиянием ферментов, действие которых аналогично действию лейцинаминопептидазы [22].

### НЕЙРОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Известно, что N-концевые фрагменты АКТГ, как и другие представители семейства меланокортинов, обладают нейротрофическим, нейротропным и ноотропным эффектами [9, 54]. Доказано влияние меланокортинов на регуляцию эмоционального состояния и реакции организма на стресс [14]. В условиях повышенного уровня тревожности и депрессивности АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP способен оказывать антидепрессантное и анксиолитическое действие [14] за счет его влияния на функциональную активность серотонинергической системы. Пептид способствует активации этой системы и ускоряет обмен серотонина в мозге [34]. При этом, в отличие от природных меланокортинов, АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP не имеет анксиогенной активности. Вероятной аминокислотной последовательностью в структуре АКТГ, определяющей его анксиогенные свойства, является фрагмент АКТГ<sub>7-10</sub> (FRWG) [14].

Важным аспектом нейротропной активности меланокортинов является их адаптивное действие за счет влияния на память, обучение и внимание. Фрагменты АКТГ, как и другие пептиды семейства меланокортинов, оказывают ноотропное действие и стимулируют вышеуказанные процессы [6]. Минимальным фрагментом, полностью сохраняющим поведенческие эффекты целой молекулы АКТГ, является АКТГ<sub>4-10</sub>. У фрагмента АКТГ<sub>4-7</sub> данный вид активности проявляется в несколько меньшей степени [32]. АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP также обладает ноотропной активностью [15, 48].

При этом установлено, что минимальной последовательностью, необходимой для сохранения ноотропной активности, является АКТГ<sub>5-7</sub> (Glu-His-Phe) [13]. Синтетический аналог данной последовательности гексапептид АКТГ<sub>5-7</sub>-PGP обладает выраженным нейротропным действием и является агонистом природных фрагментов АКТГ в отношении поведенческих эффектов. При исследовании поведенческой активности АКТГ<sub>5-7</sub>-PGP и АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP было показано, что гексапептид улучшает обучение животных эффективнее,

чем семакс [13]. В отношении аналогов АКТГ Lys4-АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP, R-Met4-АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP (где R – остаток глюконовой кислоты) также получены данные об их нейротропной активности. Данные аналоги являются агонистами нативных фрагментов АКТГ в отношении их влияния на процессы обучения. Установлена выраженная активность Lys4-АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP, R-Met4-АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP при обучении животных в условиях стресса (в тестах с отрицательным подкреплением). Также показано, что N-концевой метионин не является необходимым для поддержания ноотропной активности фрагментов АКТГ [13].

В литературе имеются данные о влиянии семакса на циркадианные ритмы. Так, пептид при хроническом введении оказывает ритмоорганизующее действие на циркадную подвижность крыс [25], увеличивая при этом границы акрофаз [5]. Механизм данного действия может быть обусловлен влиянием семакса на активность серотонинергической системы, которая участвует в организации циркадианных ритмов [14-13].

В многочисленных исследованиях установлено влияние фрагментов и аналогов АКТГ на формирование боли, которые, однако, являются достаточно противоречивыми. В частности, показано повышение порога болевой чувствительности при системном введении АКТГ как животным, так и человеку. Однако внутрижелудочковое введение АКТГ<sub>1-24</sub> приводило к гиперальгезии у крыс, и данный эффект потенцировался введением налоксона [16]. Доказанным является наличие анальгетического эффекта у гептапептида аналога АКТГ<sub>4-10</sub>, который при периферическом введении снижает болевую чувствительность у животных [12]. При исследовании других фрагментов АКТГ кроме семакса анальгетической активностью обладали его аналоги с заменой N-концевого метионина на лизин и с модификацией N-концевого метионина присоединением остатка глюконовой кислоты [39]. Однако замена метионина на глицин приводила к исчезновению влияния пептида на болевую чувствительность. Аналоги семакса, укороченные с N-конца (EHFPGP и HFPGP), так же не оказывают влияния на болевую чувствительность, как и трипептид АКТГ<sub>5-7</sub> [39]. Анальгетическое действие фрагментов и аналогов АКТГ частично ослабевает при предварительной блокаде опиоидных рецепторов и отсутствует на фоне блокады серотониновых рецепторов.

Нейротропные эффекты семакса во многом обусловлены его взаимодействием с медиаторными системами, в частности, с серотонинергической и норадреналинергической. Иллюстрацией данных эффектов пептида могут являться данные о том, что в нисходящей системе контроля болевой чувствительности медиаторами антиноцицеп-

тивных импульсов служат серотонин и норадреналин, поэтому семакс может потенцировать антиноцицептивный поток нисходящих влияний, активируя эти системы [15]. АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP может оказывать положительный модулирующий эффект и на дофаминергическую систему [10].

В настоящее время значительный интерес представляют данные о нейротрофических и нейротрофических эффектах меланокортинов [48]. Так, в случае повреждения периферического нерва короткая последовательность АКТГ<sub>1-24</sub> являлась эффективным ростовым фактором, ускоряющим регенерацию нерва [16]. Механизм нейротрофических и нейротрофических влияний может быть реализован за счет увеличения под действием семакса экспрессии генов нейротрофинов (BDNF, NGF) в клетках ряда структур мозга [20], в том числе в базальных ядрах переднего мозга и гиппокампе [8, 33]. Нейротрофины, в свою очередь, предотвращают дегенерацию нейронов, стабилизируют цитоскелет, стимулируют нейрогенез, защищают клетку от окислительного стресса, регулируют баланс нейротрансмиттеров [7]. BDNF также принимает участие в регуляции состояний, связанных со стрессом, страхом, депрессией, тревожностью. Поэтому увеличение экспрессии нейротрофинов в гиппокампе под действием фрагментов аминокислотных последовательностей АКТГ может находиться в основе их анксиолитического и антидепрессивного действия [15]. Кроме того, повышение уровня BDNF в гиппокампе может являться механизмом реализации ноотропных эффектов семакса, так как показано вовлечение нейротрофинов в процессы обучения [4-24], исследовательское поведение [21].

## ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Многосторонние структурно-функциональные взаимосвязи между регуляторными системами организма (нервной, иммунной и эндокринной) показаны в многочисленных современных исследованиях. Изменения состояния нервной и эндокринной систем сопровождаются сдвигами в функциональном состоянии иммунной системы. Важным механизмом в процессах взаимодействия регуляторных систем в процессе интеграции систем организма и в осуществлении его адаптивных реакций является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Поэтому большое внимание как компоненту данного нейроэндокринного механизма уделяется АКТГ, который рассматривается в качестве противовоспалительного пептида с иммуносупрессивным действием [28], и другим меланокортиновым пептидам. Противовоспалительные влияния данных

пептидов проявляются через ингибирование синтеза воспалительных медиаторов, снижение миграции иммунных клеток к очагу воспаления, стимуляцию выброса противовоспалительных агентов, которые реализуются за счет их связывания с МС-рецепторами на иммунокомпетентных и глиальных клетках, а также включения нисходящих противовоспалительных влияний центральных меланокортинов. В экспериментах на мышцах установлены ингибирующие эффекты АКТГ<sub>1-24</sub> на синтез TNF- $\alpha$ , IL-6 и NO, обладающих выраженным провоспалительным действием. Также показан антипиретический эффект АКТГ<sub>1-24</sub> при центральном и периферическом введении [28].

Кроме того, под действием АКТГ происходит ингибирование антителопродукции, ингибируется продукция  $\gamma$ -интерферона Т-лимфоцитами, снижается интерферонзависимая противоопухолевая активность макрофагов, но усиливается синтез ФНО активированными макрофагами. Большинство иммунотропных эффектов АКТГ, вероятно, обусловлено взаимодействием пептида с MCR3 на поверхности макрофагов и лимфоцитов [13].

В экспериментах на мышцах показано влияние АКТГ<sub>15-18</sub> на клеточный иммунитет со стороны в виде модулирующего эффекта на адгезию, распластывание и миграцию макрофагов. В низких концентрациях АКТГ<sub>15-18</sub> стимулировал данные процессы, а в физиологических более высоких дозах, напротив, ингибировал распластывание и миграцию клеток [13].

Важное значение для выяснения механизмов противовоспалительного действия меланокортинов имело доказательство их ингибирующего влияния на ядерный фактор роста (NF-kB – nuclear factor kB), который индуцирует транскрипцию многих вовлеченных в воспалительный процесс молекул (цитокинов и их рецепторов, хемокинов, факторов роста, молекул адгезии). NF-kB присутствует практически во всех типах эукариотических клеток. На данный фактор ингибирующее влияние оказывает  $\alpha$ -МСГ (например, в клетках человеческой глиомы, макрофагах, фибробластах, эндотелиальных клетках, кератиноцитах, меланоцитах, шванновских клетках и др.). В отношении подобных эффектов АКТГ информация ограничена [29].

## ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ, ПЕЧЕНЬ И ГЕМОСТАЗ

Влияние меланокортинов на сердечно-сосудистую систему зависит от структуры и способа их введения. Так, внутривенное введение  $\gamma$ -МСГ, а также его аналогов des-Gly12 ( $\gamma$ 1-МСГ) и Lys- $\gamma$ 2-МСГ, вызывает выраженный прессорный

эффект и тахикардию [56], тогда как после введения АКТГ<sub>4-10</sub> их выраженность была в 5-10 раз меньше. Предполагается, что для полноценного получения данных эффектов *in vivo* необходима последовательность АКТГ<sub>6-9</sub> (His-Phe-Arg-Trp) с С-конца молекулы [58]. Данные эффекты пептидов, по-видимому, обусловлены увеличением симпатических влияний на сосудистую стенку и сердце, а также активацией серотонинергической системы. Вторичное значение, как полагают авторы, имеет активация централизованных механизмов регуляции артериального давления через МС-рецепторы. Эти рецепторы, вероятно, локализуются в области переднего желудочка (AV3V) – области головного мозга, расположенной вне гематоэнцефалического барьера, к которой имеют доступ циркулирующие пептиды. Возможно, данные рецепторы могут быть меланокортиновыми рецепторами подтипа, который еще не идентифицирован. Кроме того, пептиды могут связываться с другими рецепторами, для которых с С-концевой последовательностью Arg-Phe имеют сродство, например, FMRF-рецептор [58].

Напротив, АКТГ<sub>1-24</sub> обладает депрессорным эффектом в сочетании с рефлекторной тахикардией, при этом действие пептида не зависит от присутствия надпочечников. Депрессорное влияние, наблюдаемое после внутривенного введения АКТГ<sub>1-24</sub>, может быть обусловлено активацией MCR2, расположенных в периферических сосудах. Меланокортины улучшают сердечно-сосудистую функцию и выживаемость при экспериментальном геморрагическом шоке у разных видов животных. АКТГ<sub>1-24</sub> является наиболее мощным меланокортином в этой экспериментальной модели, однако α-МСГ и [Nle4, D-Phe7] α-МСГ и АКТГ<sub>4-10</sub> также весьма эффективны. Поскольку АКТГ<sub>4-10</sub> является довольно слабым агонистом всех типов рецепторов меланокортина, вызывает затруднение определение подтипа, участвующего в реализации данного эффекта [58].

В литературе имеются данные о влиянии синтетических аналогов АКТГ на печень, в которой может возникнуть широкий спектр патологических изменений под действием стресса [11, 52]. При этом на фоне введения пептида в условиях как однократного, так и многократного эмоционально-болевого воздействия и иммобилизации наблюдалось восстановление протеинсинтетической функции печени, нормализация активности сывороточных трансаминаз, коррекция свободно-радикального окисления, а также снижение выраженности дистрофических изменений гепатоцитов и активация репаративных процессов [4].

В настоящее время в литературе имеются данные о механизмах взаимодействия АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP с компонентами системы гемостаза. Так, показано усиление антикоагулянтного и фибринолитического потенциала плазмы (общая фибринолитическая активность, активность активатора плазминогена) и снижение концентрации антиплазмина на фоне интраназального введения семакса [30, 36]. Подобные эффекты семакса, в том числе антиагрегационный в отношении тромбоцитов, были продемонстрированы в условиях однократного и многократного стрессорного воздействия путем иммобилизации. [17]. Известно, что под действием стрессора в системе гемостаза могут наблюдаться сдвиги в виде как активации, так и угнетения отдельных ее звеньев [17], в частности, угнетение антикоагулянтной и фибринолитической активности крови с одновременной активацией тромбоцитарного звена гемостаза в условиях продолжительного стресса [53].

Также установлена фибриндеполимеризационное и антикоагулянтное действие *in vitro* комплексного соединения гепарин-семакс [19], а также его фибринстабилизирующая активность на фоне снижения активности фактора VIIa [18]. Однако следует отметить, что данные эффекты семакса являются неспецифичными, так как они характерны и для других пептидов, содержащих глипролины [17]. Например, пролинсодержащие пептиды Gly-Pro и Gly-Pro-Arg, также обладают антикоагулянтной и фибринолитической активностью. Поэтому представляет интерес изучение влияния отдельных N-концевых фрагментов АКТГ на состояние гемостаза в условиях исключения эффектов пролинсодержащих молекул.

Таким образом, в настоящее время на основании значительного количества исследований показана физиологическая полифункциональность и высокая биологическая активность регуляторных пептидов семейства меланокортинов. Важным достижением ученых, работающих в данном направлении, явилось создание и широкое внедрение в клиническую практику высокоэффективного нейротропного препарата семакс. Результаты продолжающихся исследований позволяют предполагать возможность создания и других фармакологических препаратов на основе пептидов данного семейства для коррекции не только неврологической патологии, но целого ряда других видов расстройств функций организма.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ашмарин И.П., Королева С.В. Закономерности взаимодействия и функциональный континуум нейропептидов (на пути к единой концепции) // Вестн. Рос. академии мед. наук. – 2002. – № 6. – С. 40-48. [Ashmarin I.P., Koroleva S.V. The patterns

- of interaction and the functional continuum of neuropeptides (on the way to a unified concept). *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2002; (6): 40-48. (in Russ.).
2. *Ашмарин И.П., Королева С.В., Мясоедов Н.Ф.* Синактоны – функционально связанные комплексы эндогенных регуляторов // *Экспер. и клин. фармакол.* – 2006. – Т. 69, № 5. – С. 3-6. [*Ashmarin I.P., Koroleva S.V., Myasoedov N.F.* Synactones – functionally conjugated complexes of endogenous regulators. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2006; 69 (5): 3-6 (in Russ.).]
  3. *Ашмарин И.П.* Структурно-функциональная классификация регуляторных пептидов. Что включать в нее для минимальной ориентации широкого круга нейрохимиков и нейрофизиологов, аспирантов и студентов старших курсов? // *Нейрохимия.* – 2007. – Т. 24, № 2. – С. 180-185. [*Ashmarin I.P., Danilova R.A., Belopolskaya M.V., Rudko O.I., Obukhova M.F., Shmalgausen E.V.* Induction of autoimmunity against endogenous neuroregulators isatin and cholecystokinin as a method of modeling and correction of depressive behavior. *Neurochemical Journal.* 2007; 1 (2): 133-137].
  4. *Бобынцев И.И., Шепелева О.М., Крюков А.А., Иванов А.В., Белых А.Е.* Влияние пептида АКТГ<sub>4-7</sub>-ППП на функциональное состояние гепатоцитов крыс при остром и хроническом эмоционально-болевым стрессе // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* – 2015. – Т. 101, № 2. – С. 171-179. [*Bobyntsev I.I., Shepeleva O.M., Kryukov A.A., Ivanov A.V., Belykh A.E.* The effect of peptide ACTH 4-7-PGP on functional hepatocyte state in rats in acute and chronic foot-shock stress. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2015: 101 (2): 171-179 (in Russ.).]
  5. *Будкевич Р.О., Евдокимов И.А., Будкевич Е.В.* Влияние фрагмента АКТГ(4-10) на циркадные ритмы гормонов в плазме крови крыс при употреблении хлорида кадмия с питьевой водой // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* – 2012. – Т. 112, № 5. – С. 80-83. [*Budkevich R.O., Evdokimov I.A., Budkevich E.V.* Effect of ACTH(4-10)-fragment on circadian rhythms of hormones in blood plasma of rats under influence of cadmium chloride in drinking water. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2012; 112 (5): 80-83 (in Russ.).]
  6. *Глазова Н.Ю., Атанов М.С., Пызгарева А.В., Андреева Л.А., Манченко Д.М., Марков Д.Д., Иноземцева Л.С., Долотов О.В., Левицкая Н.Г., Каменский А.А., Гривенников И.А., Мясоедов Н.Ф.* Исследование нейротропной активности аналога фрагмента АКТГ – АКТГ<sub>7-10</sub>PGP // *Доклады Академии наук.* – 2011. – Т. 440, № 4. – С. 544-549. [*Glazova N.YU., Atanov M.S., Pyzgareva A.V., Andreeva L.A., Manchenko D.M., Markov D.D., Inozemtseva L.S., Dolotov O.V., Levitskaya N.G., Kamenskiy A.A., Grivennikov I.A., Myasoyedov N.F.* Study of the neurotropic activity of the analogue of the ACTH fragment – ACTH<sub>7-10</sub>PGP. *Doklady Akademii nauk.* 2011; 440 (4): 544-549 (in Russ.).]
  7. *Гомазков О.А.* Нейротрофины: терапевтический потенциал // *Природа.* – 2012. – № 5. – С. 62-70. [*Gomazkov O.A.* Neurotrofiny: terapevticheskiy potentsial. *Priroda.* 2012; (5): 62-70 (in Russ.).]
  8. *Долотов О.В., Дубынина Е.В., Марков Д.Д., Иноземцева Л.С., Яценко К.А., Гривенников И.А.* Влияние меланокортинов на экспрессию ряда нейротрофических факторов в клетках гиппокампа крысы // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 10-16. [*Dolotov O.V., Dubynina E.V., Inozemtseva L.S., Markov D.D., Yatsenko K.A., Grivennikov I.A.* Melanocortins Modulate Expression of Several Neurotrophic Factors in Rat Hippocampal Cells *in Vitro.* *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii.* 2011; 9 (4): 10-16 (in Russ.).]
  9. *Долотов О.В., Золотарев Ю.А., Дорохова Е.М., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Гривенников И.А., Мясоедов Н.Ф.* Связывание аналога АСТН-(4-10)-гептапептида семакс с плазматическими мембранами базальных ядер переднего мозга крысы и его биодegradация // *Биоорганическая химия.* – 2004. – Т. 30, № 3. – С. 241-246. [*Dolotov O.V., Zolotarev Yu.A., Dorokhova E.M., Andreeva L.A., Alfeeva L.Yu., Grivennikov I.A., Myasoedov N.F.* The binding of Semax, ACTH 4-10 heptapeptide, to plasma membranes of the rat forebrain basal nuclei and its biodegradation. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2004; 30 (3): 213-217].
  10. *Еремин К.О., Сарансаари П., Ойя С., Раевский К.С.* Семакс усиливает эффекты D-амфетамина на уровень внеклеточного дофамина в стриатуме крыс спрег-доули и на локомоторную активность мышей C57BL/6 // *Эксперим. и клин. фармакология.* – 2004. – Т. 67, № 2. – С. 8-11. [*Eremin K.O., Saransaari P., Oja S., Raevskii K.S.* Semax potentiates the effect of d-amphetamine on the level of extracellular dopamine in the striatum of sprague-dawley rats and on the locomotor activity of C57BL/6 mice. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2004; 67 (2): 8-11 (in Russ.).]
  11. *Иванов А.В., Бобынцев И.И., Шепелева О.М., Крюков А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф.* Морфологические изменения печени крыс при стрессе и их особенности при введении семакса // *Морфология.* – 2017. – Т. 151, № 1. – С. 39-43. [*Ivanov A.V., Bobyntsev I.I., Shepeleva O.M., Kryukov A.A., Andreeva L.A., Myasoyedov N.F.* Morphological changes in the liver of rats exposed to stress and their peculiarities after administration of Semax. *Morfologiya.* 2017; 151 (1): 39-43 (in Russ.).]
  12. *Иванова Д.М., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф.* Сравнительное исследование анальгетической активности фрагмента АКТГ 4-10 и его аналога семакса // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 2007. – Т. 143, № 1. – С. 8-12. [*Ivanova D.M., Kamenskii A.A., Levitskaya N.G., Andreeva L.A., Myasoedov N.F.* Comparative study of analgesic potency of ACTH4-10 fragment and its analog semax. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2007; 143 (1): 5-8].
  13. *Ковалицкая А.Ю., Фунтикова А.Н., Садовников В.Б., Наволоцкая Е.В.* Действие АКТГ-подобных пептидов на миграцию и расплавление перитонеальных макрофагов мыши *in vitro* // *Рос-*

- сийский иммунологический журнал. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 3-10. [Kovalitskaya Yu.A., Funtikova A.N., Sadovnikov V.B., Navolotskaya E.V. The influence of ACTH-like peptides on migration, adhesion and spreading of mouse peritoneal macrophages in vitro. Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal. 2011; 5 (1): 3-10 (in Russ.).]
14. Левицкая Н.Г., Виленский Д.А., Себенцова Е.А., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние семакса на эмоциональное состояние белых крыс в норме и на фоне действия холецистокинина-тетрапептида // Известия РАН. Серия биологическая. – 2010. – № 2. – С. 231-237. [Levitskaya N.G., Sebentsova E.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Vilenskii D.A., Kamenskiy A.A. Influence of semax on the emotional state of white rats in the norm and against the background of cholecystokinin-tetrapeptide action. Biology Bulletin. 2010; 37 (2): 186-192].
  15. Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Виленский Д.А., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. Исследование спектра физиологической активности аналога АКГГ<sub>4-10</sub> гептапептида семакса // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, № 1-2. – С. 111-118. [Levitskaya N.G., Glazova N.Yu., Sebentsova E.A., Manchenko D.M., Vilenskiy D.A., Andreeva L.A., Kamenskiy A.A., Myasoedov N.F. Study of Spectrum of Physiological Effects of ACTH<sub>4-10</sub> Analog Heptapeptide Semax. Neurokhimiya. 2008; 25 (1-2): 111-118. (in Russ.).]
  16. Левицкая Н.Г., Каменский А.А. Меланокортиновая система // Успехи физиол. наук. – 2009. – Т. 40, № 1. – С. 44-65. [Levitskaya N.G., Kamenskiy A.A. Melanocortin System. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2009; 40 (1): 44-65. (in Russ.).]
  17. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Защитные противотромботические эффекты пролинсодержащих пептидов при стрессогенных воздействиях на организм животных // Известия РАН. Серия биологическая. – 2010. – № 4. – С. 462-467. [Lyapina L.A., Grigor'eva M.E., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Protective antithrombotic effects of proline-containing peptides under the influence of stress on the animal organism. Biology Bulletin. 2010; 37 (4): 392-396].
  18. Ляпина Л.А., Оберган Т.Ю., Пасторова В.Е. Регуляторная роль соединений гепарина с низкомолекулярными лигандами крови в плазменном и тромбоцитарном гемостазе // Известия РАН. Серия биологическая. – 2011. – № 2. – С. 208-219. [Lyapina L.A., Obergan T.Y., Pastorova V.E. Regulatory role of heparin compounds with low molecular ligands of blood in plasma and thromocyte hemostasis. Biology Bulletin. 2011; 38 (2): 165-175].
  19. Ляпина Л.А., Пасторова В.Е., Оберган Т.Ю. Функциональное состояние противосвертывающей системы при воздействии на организм регуляторных пептидов Pro-Gly, Pro-Gly-Pro, семакса и тафцина в соединении с природным гепарином // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, № 1-2. – С. 23-29. [Lyapina L.A., Pastorova V.E., Obergan T.Yu. Functional Condition Anticoagulation Systems at Influence on an Organism Regulatory Peptides Pro-Gly, Pro-Gly-Pro, Semax and Taftzin in Connection with Natural Heparin. Neurokhimiya. 2008; 25 (1-2): 23-29 (in Russ.).]
  20. Ставчанский В.В., Творогова Т.В., Боцина А.Ю., Скворцова В.И., Лимборская С.А., Мясоедов Н.Ф., Дергунова Л.В. Семакс и его С-концевой фрагмент ргр влияют на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов в условиях неполной глобальной ишемии мозга крыс // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 6. – С. 1026-1035. [Stavchanskiy V.V., Tvorogova T.V., Botsina A.Y., Skvortsova V.I., Limborskaya S.A., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. Effect of semax and its C-terminal peptide PGP on expression of neurotrophins and their receptors in rat brain during incomplete global ischemia. Molecular Biology. 2011; 45 (6): 941-949.].
  21. Фирстова Ю.Ю., Долотов О.В., Кондрахин Е.А., Дубынина Е.В., Гривенников И.А., Ковалев Г.И. Влияние ноотропных препаратов на уровень BDNF в гиппокампе и коре мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, № 6. – С. 3-6. [Firstova Yu.Yu., Dolotov O.V., Kondrakhin E.A., Dubynina E.V., Grivennikov I.A., Kovalev G.I. Effects of Nootropic Drugs on Hippocampal and Cortical BDNF Levels in Mice with Different Exploratory Behavior Efficacy. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2009; 72 (6): 3-6 (in Russ.).]
  22. Шевченко К.В., Дулов С.А., Андреева Л.А., Нагаев И.Ю., Шевченко В.П., Радилов А.С., Мясоедов Н.Ф. Устойчивость His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro к действию лейцинаминопептидазы, карбоксипептидазы у и ферментным системам назальной слизи, крови и плазмы крови крыс // Биоорганическая химия. – 2015. Т. 42, № 2. – С. 171-181. – DOI: 10.7868/S0132342316020123. [Shevchenko K.V., Andreeva L.A., Nagaev I.Yu., Shevchenko V.P., Myasoedov N.F., Dulov S.A., Radilov A.S. Stability of His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro to Leucine Aminopeptidase, Carboxypeptidase Y, and Rat Nasal Mucus, Blood, and Plasma. Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2016; 42 (2): 153-161].
  23. Шпак А.О., Деркач К.В. Пептидергические сигнальные системы мозга при сахарном диабете // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 10. – С. 733-740. [Shpakov A.O., Derkach K.V. The brain peptidergic signaling systems in diabetes mellitus. Tsitologiya. – 2012; 54 (10): 733-740 (in Russ.).]
  24. Abdel-Malek Z.A. Melanocortin receptors: their functions and regulation by physiological agonists and antagonists // Cell Mol Life Sci. – 2001. – Vol. 58, N 3. – P. 434-441. – DOI: 10.1007/PL00000868.
  25. Arushanian E.B., Popov A.V. Chronotropic activity of semax // Eksp Klin Farmakol. – 2008. – Vol. 71, N 2. – P. 14-16.
  26. Ashmarin I.P. Anticipated and unexpected physiological effects of oligopeptides (glyprolines, ACTH (4-10) analogs, taftsin, and thyroliberin) // Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. – 2001. – Vol. 87, N 11. – P. 1471-1476.
  27. Buggy J.J. Binding of alpha-melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-



- lymphocytes activates the Jak/STAT pathway // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 331, N 1. – P. 211-216.
28. Catania A., Gatti S., Colombo G., Lipton J.M. Targeting melanocortin receptors as a novel strategy to control inflammation // *Pharmacol Rev.* – 2004. – Vol. 56, N 1. – P. 1-29. – DOI: 10.1124/pr.56.1.1.
  29. Catania A., Lonati C., Sordi A., Carlin A., Leonardi P., Gatti S. The melanocortin system in control of inflammation // *ScientificWorldJournal.* – 2010. – Vol. 10. – 1840-1853. – DOI: 10.1100/tsw.2010.173.
  30. Cherkasova K.A., Lyapina L.A., Ashmarin I.P. Comparative study of modulatory effects of Semax and primary proline-containing peptides on hemostatic reactions // *Bull Exp Biol Med.* – 2001. – Vol. 132, N 1. – P. 625-626.
  31. Clark A.J., Forfar R., Hussain M., Jerman J., McIver E., Taylor D., Chan L. ACTH Antagonists // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2016. – Vol. 7. – P. 101. – DOI: 10.3389/fendo.2016.00101.
  32. de Wied D., Witter A., Greven H.M. Commentary: behaviourally active ACTH analogues // *Biochem. Pharmacol.* – 1975. – Vol. 24, N 16. – P. 1463-1468.
  33. Dolotov O.V., Karpenko E.A., Inozemtseva L.S., Seredenina T.S., Levitskaya N.G., Rozyczka J., Dubynina E.V., Novosadova E.V., Andreeva L.A., Alfeeva L.Y., Kamensky A.A., Grivennikov I.A., Myasoedov N.F., Engele J. Semax, an analog of ACTH(4-10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1117, N 1. – P. 54-60. – DOI: 10.1016/j.brainres.2006.07.108
  34. Eremin K.O., Kudrin V.S., Saransaari P., Oja S.S., Grivennikov I.A., Myasoedov N.F., Rayevsky K.S. Semax, an ACTH(4-10) analogue with nootropic properties, activates dopaminergic and serotonergic brain systems in rodents // *Neurochem Res.* – 2005. – Vol. 30, N 12. – P. 1493-500. – DOI: 10.1007/s11064-005-8826-8
  35. Fridmanis D., Roga A., Klovins J. ACTH Receptor (MC2R) Specificity: What Do We Know About Underlying Molecular Mechanisms? // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2017. – Vol. 8. – P. 13. – DOI: 10.3389/fendo.2017.00013.
  36. Grigorjeva M.E., Lyapina L.A. Anticoagulation and antiplatelet effects of semax under conditions of acute and chronic immobilization stress // *Bull Exp Biol Med.* – 2010. – Vol. 149, N 1. – P. 44-46.
  37. Hallschmid M., Benedict C., Born J., Fehm H.L., Kern W. Manipulating central nervous mechanisms of food intake and body weight regulation by intranasal administration of neuropeptides in man // *Physiol Behav.* – 2004. – Vol. 83, N 1. – P. 55-64. – DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.07.023
  38. Hill J.W., Faulkner L.D. The Role of the Melanocortin System in Metabolic Disease: New Developments and Advances // *Neuroendocrinology.* – 2017. – Vol. 104, N 4. – P. 330-346. – DOI: 10.1159/000450649.
  39. Ivanova D.M., Vilenskii D.A., Levitskaia N.G., Andreeva L.A., Alfeeva L.Iu., Kamenskii A.A., Myasoedov N.F. Study of the relationship between analgesic activity and structure of synthetic melanocortin analogs // *Izv Akad Nauk Ser Biol.* – 2006. – N 2. – P. 204-210.
  40. Krude H., Biebermann H., Schnabel D., Tansek M.Z., Theunissen P., Mullis P.E., Grüters A. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH<sub>4-10</sub> // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88, N 10. – P. 4633-4640. – DOI: 10.1210/jc.2003-030502.
  41. Loir B., Pérez Sánchez C., Ghanem G., Lozano J.A., García-Borrón J.C., Jiménez-Cervantes C. Expression of the MC1receptor gene in normal and malignant human melanocytes. A semiquantitative RT-PCR study // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* – 1999. – Vol. 45, N 7. – P. 1083-1092.
  42. Low M.J., Simerly R., Cone R.D. Receptors for the melanocortin peptides in the central nervous system // *Current Opinion in Endocrinol. Diab.* – 1994. – Vol. 1. – P. 79-88.
  43. Lowry P. 60 YEARS OF POMC: Purification and biological characterisation of melanotrophins and corticotrophins // *J Mol Endocrinol.* – 2016. – Vol. 56, N 4. – P. T1-T12. – DOI: 10.1530/JME-15-0260.
  44. Malik S., Dolan T.M., Maben Z.J., Hinkle P.M. Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Responses Require Actions of the Melanocortin-2 Receptor Accessory Protein on the Extracellular Surface of the Plasma Membrane // *J Biol Chem.* – 2015. – Vol. 290, N 46. – P. 27972-27985. – DOI: 10.1074/jbc.M115.668491.
  45. Marcinkiewicz M., Day R., Seidah N.G., Chrétien M. Ontogeny of the prohormone convertases PC1 and PC2 in the mouse hypophysis and their colocalization with corticotropin and alpha-melanotropin // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1993. – Vol. 90, N 11. – P. 4922-4926.
  46. Raffin-Sanson M.L., de Keyser Y., Bertagna X. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions // *Eur J Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149, N 2. – P. 79-90.
  47. Ramachandrapa S., Gorrigan R.J., Clark A.J., Chan L.F. The melanocortin receptors and their accessory proteins // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2013. – Vol. 4. – P. 9. – DOI: 10.3389/fendo.2013.00009
  48. Romanova G.A., Silachev D.N., Shakova F.M., Kvashennikova Y.N., Viktorov I.V., Shram S.I., Myasoedov N.F. Neuroprotective and anti-amnesic effects of Semax during experimental ischemic infarction of the cerebral cortex // *Bull Exp Biol Med.* – 2006. – Vol. 142, N 6. – P. 663-666.
  49. Roselli-Rehffuss L., Mountjoy K.G., Robbins L.S., Mortrud M.T., Low M.J., Tatro J.B., Entwistle M.L., Simerly R.B., Cone R.D. Identification of a receptor for gamma melanotropin and other proopiomelanocortin peptides in the hypothalamus and limbic system // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1993. – Vol. 90, N 19. – P. 8856-8860.
  50. Samuels M.E., Gallo-Payet N., Pinard S., Hasselmann C., Magne F., Patry L., Chouinard L., Schwartztruber J., René P., Sawyer N., Bouvier M., Djemli A., Delvin E., Huot C., Eugene D., Deal C.L., Van Vliet G., Majewski J., Deladoëy J.; FORGE Canada Consortium. Bioinactive ACTH causing glucocorticoid deficiency // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. –

- Vol. 98, N 2. – P. 736-742. – DOI: 10.1210/jc.2012-3199.
51. *Seidah N.G., Chretien M.* Pro-protein convertases of subtilisin/kekin family // *Methods enzymol.* – 1994. – Vol. 244. – P. 175-188.
52. *Smakhtin M.Y., Konoplya A.I., Sever'yanova L.A., Shveinov I.A.* DSLET and ACTH(4-10) increase mitotic activity of hepatocytes and suppress antibody production // *Bull Exp Biol Med.* – 2003. – Vol. 135, N 5. – P. 428-429.
53. *Spiezia L., Tormene D., Pesavento R., Salmasso L., Simioni P., Prandoni P.* Thrombophilia as a predictor of persistent residual vein thrombosis // *Haematologica.* – 2008. – Vol. 93, N 3. – P. 479-480. – DOI: 10.3324/haematol.12205.
54. *Spruijt B.M.* Effects of the ACTH4-9 analog Org2766 on brain plasticity: modulation of excitatory neurotransmission? // *Psychoneuroendocrinology.* – 1992. – Vol. 17, N 4. – P. 315-325.
55. *Starowicz K., Przewlocka B.* The role of melanocortins and their receptors in inflammatory processes, nerve regeneration and nociception // *Life Sci* – 2003. – Vol. 73, N 7. – P. 823-847.
56. *Van Bergen P., Van Der Vaart J.G., Kasbergen C.M., Versteeg D.H., De Wildt D.J.* Structure-activity analysis for the effects of gamma-MSH/ACTH-like peptides on cerebral hemodynamics in rats // *Eur J Pharmacol.* – 1996. – Vol. 318, N 2-3. – P. 357-368.
57. *van der Kraan M., Adan R.A., Entwistle M.L., Gispen W.H., Burbach J.P., Tatro J.B.* Expression of melanocortin-5 receptor in secretory epithelia supports a functional role in exocrine and endocrine glands // *Endocrinology.* – 1998. – Vol. 139, N 5. – P. 2348-2355. – DOI: 10.1210/endo.139.5.6008
58. *Versteeg D.H., Van Bergen P., Adan R.A., De Wildt D.J.* Melanocortins and cardiovascular regulation // *Eur J Pharmacol.* – 1998. – Vol. 360, N 1. – P. 1-14.
59. *Wikberg J.E., Muceniece R., Mandrika I., Prusis P., Lindblom J., Post C., Skottner A.* New aspects on the melanocortins and their receptors // *Pharmacol. Res.* – 2000. – Vol. 42, N 5. – P. 393-420. – DOI: 10.1006/phrs.2000.0725
60. *Yuasa K., Futamatsu G., Kawano T., Muroshita M., Kageyama Y., Taichi H., Ishikawa H., Nagahama M., Matsuda Y., Tsuji A.* Subtilisin-like proprotein convertase paired basic amino acid-cleaving enzyme 4 is required for chondrogenic differentiation in ATDC5 cells // *FEBS J.* – 2012. – Vol. 279, N 21. – P. 3997-4009. – DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08758.x