

ИЗМЕНЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРНОЙ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ N-КОНЦЕВЫХ АНАЛОГОВ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА

С. А. Додонова¹✉, И. И. Бобынцев¹, А. Е. Бельих¹, Л. А. Андреева², Н. Ф. Мясоедов²

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

² Институт молекулярной генетики, Москва, Россия

Меланокортины (МК) — один из активно исследуемых классов пептидных регуляторов с широким спектром биологических эффектов. В структуре всех природных МК присутствует общий фрагмент — His-Phe-Arg-Trp (HFRW), соответствующий последовательности с 6-го по 9-й аминокислотный остаток молекулы адrenoкортicotропного гормона (АКТГ₆₋₉) и являющийся ее активным центром. Показано, что присоединение к С-концу аминокислотной последовательности Pro-Gly-Pro (PGP) приводит к пролонгации действия пептидов. Целью работы было изучить влияние эффектов АКТГ₆₋₉-PGP (HFRWPGP) на спинальные и супраспинальные механизмы формирования болевой чувствительности у крыс, а также сравнить их с эффектами его структурного аналога — АКТГ₄₋₇-PGP (MEHFPGP). Эффекты АКТГ₆₋₉-PGP были исследованы при его внутрибрюшинном введении в дозах 0,5, 1,5, 5, 15, 50, 150 и 450 мкг/кг за 15 мин до начала опыта по изучению температурной болевой чувствительности у крыс с использованием тестов «горячая пластина» и «отдергивание хвоста». Эффекты АКТГ₄₋₇-PGP были исследованы в аналогичных условиях в дозах 50; 150 и 450 мкг/кг. Показано, что АКТГ₆₋₉-PGP в дозах 5 и 150 мкг/кг вызывал выраженное снижение температурной болевой чувствительности через 15 и 45 мин после его внутрибрюшинного введения ($p = 0,04$), реализованного на супраспинальном уровне. В тесте «отдергивание хвоста» АКТГ₆₋₉-PGP в дозе 150 мкг/кг повышал температурную болевую чувствительность с участием сегментарных спинальных механизмов ($p = 0,04$). АКТГ₄₋₇-PGP не оказывал влияния на исследованные механизмы болевой чувствительности. Таким образом, установлено, что АКТГ₆₋₉-PGP, в отличие от АКТГ₄₋₇-PGP, способен обладать как анальгетическими, так алгическими эффектами.

Ключевые слова: регуляторный пептид, АКТГ, боль, горячая пластина, отдергивание хвоста

Информация о вкладе авторов: С. А. Додонова, А. Е. Бельих — сбор, обработка материала и статистический анализ данных; И. И. Бобынцев, Л. А. Андреева, Н. Ф. Мясоедов — концепция и дизайн исследования; С. А. Додонова, А. Е. Бельих, И. И. Бобынцев — написание текста.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (протокол № 3 от 27 октября 2015 г.). Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г.

✉ **Для корреспонденции:** Светлана Александровна Додонова
ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, 305004; dodonovasveta@mail.ru

Статья получена: 02.12.2019 **Статья принята к печати:** 16.12.2019 **Опубликована онлайн:** 20.12.2019

DOI: 10.24075/vrgmu.2019.085

CHANGES IN THE NOCICEPTIVE RESPONSE TO THERMAL STIMULATION IN RATS FOLLOWING ADMINISTRATION OF N-TERMINAL ANALOGS OF THE ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE

Dodonova SA¹✉, Bobytsev II¹, Belykh AE¹, Andreeva LA², Myasoedov NF²

¹ Kursk State Medical University, Kurks, Russia

² Institute of Molecular Genetics, Moscow, Russia

Melanocortins (MCs) are an increasingly studied class of regulatory peptides exerting a wide range of biological effects. All naturally occurring MCs share a His-Phe-Arg-Trp fragment (HFRW) corresponding to the sequence of amino acid residues 6–9 of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH₆₋₉), which is also a central active component of ACTH. Attaching the Pro-Gly-Pro (PGP) sequence to the C-end of the peptide extends the duration of the peptide's effect. The aim of this study was to investigate the effects of ACTH₆₋₉-PGP (HFRWPGP) on the spinal and supraspinal mechanisms involved in the nociceptive response in rats and to compare them to those of its structural analog ACTH₄₋₇-PGP (MEHFPGP). ACTH₆₋₉-PGP effects were studied following the intraperitoneal administration of the peptide at doses 0.5, 1.5, 5, 15, 50, 150, or 450 µg/kg 15 minutes before the hot plate and tail flick tests. ACTH₄₋₇-PGP effects were studied under the same conditions at the following doses: 50, 150 and 450 µg/kg. We found that ACTH₆₋₉-PGP administered intraperitoneally at 5 or 150 µg/kg induced a pronounced reduction in pain sensitivity 15 and 45 minutes after the injection ($p = 0.04$); this effect was implemented via supraspinal mechanisms. In the tail flick test, 150 µg/kg ACTH₆₋₉-PGP increased pain sensitivity, with the participation of segmental spinal mechanisms ($p = 0.04$). ACTH₄₋₇-PGP did not have any effect on the studied mechanisms of pain sensitivity. Thus, unlike ACTH₄₋₇-PGP, ACTH₆₋₉-PGP can both increase pain sensitivity and exert an analgesic effect.

Keywords: regulatory peptide, ACTH, pain, hot plate, tail flick

Author contribution: Dodonova SA, Belykh AE — collected processed and analyzed the data; Bobytsev II, Andreeva LA, Myasoedov NF — conceived and designed the study; Dodonova SA, Belykh AE, Bobytsev II — wrote this manuscript.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Kursk State Medical University (Protocol № 3 dated October 27, 2015). The animals were treated in strict compliance with the Declaration of Helsinki, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council (September 22, 2010) on the protection of animals used for scientific purposes, and Good Laboratory Practice guidelines established by the Order 708n of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (August 23, 2010).

✉ **Correspondence should be addressed:** Svetlana A. Dodonova
K. Marx, 3, Kursk, 305004; dodonovasveta@mail.ru

Received: 02.12.2019 **Accepted:** 16.12.2019 **Published online:** 20.12.2019

DOI: 10.24075/brsmu.2019.085

Известно, что регуляторные пептиды семейства меланокортинов и их фрагменты обладают широким спектром биологических эффектов, что послужило основанием для создания ряда синтетических аналогов с целью структурно-функционального анализа молекул и разработки фармакологических препаратов [1, 2]. Известно, что N-концевые участки аденокортикотропного гормона (АКТГ) оказывают нейротропное действие, в том числе на болевую чувствительность [3]. При этом последовательность His-Phe-Arg-Trp, соответствующая участку АКТГ₆₋₉, необходима для активации всех видов меланокортиновых рецепторов [4]. Показано, что после присоединения трипептида Pro-Gly-Pro (PGP) к С-концу АКТГ₆₋₉ для повышения устойчивости к действию карбоксипептидаз ряд его нейротропных эффектов сохранялся [5]. Однако влияние пептида АКТГ₆₋₉-PGP на болевую чувствительность до настоящего времени не было изучено. В то же время структурно близкий синтетический фрагмент АКТГ₄₋₇-PGP, являющийся активной субстанцией фармакологического препарата «семакс», обладает подобными эффектами [3]. Поэтому с целью структурно-функционального анализа N-концевых фрагментов АКТГ представлялось необходимым исследовать данный вид нейротропной активности у молекулы АКТГ₆₋₉-PGP.

Целью данной работы было изучить влияние пептида АКТГ₆₋₉-PGP на спинальные и супраспинальные механизмы формирования болевой чувствительности у крыс и сравнить с эффектами АКТГ₄₋₇-PGP.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполняли на крысах-самцах Вистар массой 150–190 г (всего 121 животное). Крыс содержали в клетках по 10 особей в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом режиме (12 ч — свет, 12 ч — темнота) и контролируемой температуре (22 ± 2 °С); животные получали стандартный гранулированный корм и воду в свободном доступе. Исследования проводили в промежутки времени с 9 до 15 ч.

Крысы были разделены на 11 групп (10 опытных и 1 контрольная) по 11 особей в каждой. Каждая опытная группа животных получала АКТГ₆₋₉-PGP или АКТГ₄₋₇-PGP (семакс) в одной из исследуемых доз. В работе применяли пептиды, синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН. АКТГ₆₋₉-PGP растворяли в физиологическом растворе 0,9% натрия хлорида и вводили животным первых семи опытных групп внутривенно в дозах 0,5, 1,5, 5, 15, 50, 150 и 450 мкг/кг однократно за 15 мин до начала эксперимента (одна доза на одну опытную группу). АКТГ₄₋₇-PGP также растворяли в физиологическом растворе и вводили животным из трех оставшихся опытных групп однократно внутривенно за 15 мин до начала опыта в дозах 50, 150 и 450 мкг/кг по аналогичной схеме. Группе контрольных животных вводили эквивалентные объемы физиологического раствора из расчета 1 мл на 1 кг массы.

Изучение болевой чувствительности при термическом воздействии проводили с использованием тестов «горячая пластина» и «отдергивание хвоста» [6] на специальном оборудовании (PanLab Harvard Apparatus; Испания): приборе «Hot plate» (модель LE7406), приборе «Tail-flick» (модель LE7106). В тесте «горячая пластина» при температуре 53 °С проводили четыре испытания с интервалом 15 мин: однократное измерение исходного болевого порога до введения пептидов и три измерения болевого

порога после введения пептидов. Регистрировали время с момента помещения животного на горячую пластину до появления поведенческого ответа на ноцицептивный стимул (облизывание задних лап, выпрыгивание). В тесте «отдергивание хвоста» болевое раздражение наносили на середину хвоста локально тепловым излучением интенсивностью 50 ед. по шкале прибора и регистрировали латентный период реакции избавления от болевого раздражителя (отдергивание хвоста). Проводили пять измерений: дважды до введения пептида (с вычислением среднего значения исходного болевого порога) и три измерения болевого порога после введения пептида. Все измерения проводили с интервалом в 15 мин. При обработке полученных результатов рассчитывали величину максимально возможного эффекта (МВЭ) по формуле [6]:

$$\text{МВЭ} = \frac{\text{ЛП}_{\text{оп}} - \text{ЛП}_{\text{контр}}}{\text{МАХ}_{\text{время}} - \text{ЛП}_{\text{контр}}} \times 100\%,$$

где ЛП_{оп} — латентный период реакции после введения вещества, ЛП_{контр} — латентный период реакции до введения вещества, МАХ_{время} — максимальное время нанесения раздражителя (45 с — для теста «горячая пластина» и 9 с — для теста «отдергивание хвоста»).

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения «MS Excel 2016» (Microsoft; USA), программы «Stasticica 13.3» (StatSoft; USA) и программной среды вычислений R (The R Foundation for Statistical Computing; Austria). Характер распределения признаков в статистической выборке определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, оценку равенства дисперсий — с помощью критерия Левене (пакет lawstat). Полученные результаты выражали в виде медианы (Me), нижнего (25) и верхнего (75) перцентилей (Q1 и Q3). Значимость данных оценивали с применением непараметрического однофакторного дисперсионного анализа с помощью критерия Краскела–Уоллиса, для выявления межгрупповых различий в качестве *post-hoc*-анализа использовали критерий Манна–Уитни (*U*-тест) с поправкой Бенджамини–Хохберга. Критический уровень значимости (*p*-value) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение пептида АКТГ₆₋₉-PGP дозозависимо влияло на изменение величины максимально возможного эффекта в тесте «горячая пластина» (см. табл.). Так, после введения пептида в дозе 5 мкг/кг на 15-й и 45-й минутах наблюдали наиболее выраженный анальгетический эффект с достоверным увеличением болевого порога в 2,5 и 7 раз соответственно (*p* = 0,04 и *p* = 0,02). При уменьшении вводимой дозы до 1,5 мкг/кг пептид не оказывал существенного влияния на болевую чувствительность. Однако дальнейшее снижение дозы до 0,5 мкг/кг привело к смене направленности эффекта: через 30 мин после введения АКТГ₆₋₉-PGP наблюдали тенденцию к алгическому эффекту — снижению величины МВЭ на 193% (*p* = 0,15), которое сохраняется до 45-й мин эксперимента (*p* = 0,07).

Увеличение вводимой дозы АКТГ₆₋₉-PGP до 15 мкг/кг не сопровождалось достоверным эффектом. При использовании пептида в дозе 50 мкг/кг отмечена тенденция к алгическому эффекту через 45 минуты (*p* = 0,1). Последующее повышение дозы до 150 мкг/кг вновь сопровождалось достоверным увеличением болевого

порога на 15-й ($p = 0,04$) и 45-й ($p = 0,04$) минутах после введения пептида. В дозе 450 мкг/кг АКГГ₆₋₉-PGP не оказывал достоверного влияния на исследованные показатели.

Введение АКГГ₄₋₇-PGP на протяжении всего теста «горячая пластина» не приводило к достоверным различиям между животными опытными групп во всех используемых дозах по сравнению с контрольной.

При исследовании влияния АКГГ₆₋₉-PGP на величину болевого порога у крыс в тесте «отдергивание хвоста» в группах животных, получавших пептид в дозах 0,5, 1,5, 15, 50 и 450 мкг/кг, достоверных изменений порогов болевой чувствительности выявлено не было (см. табл.).

Важно отметить, что при отсутствии достоверных эффектов пептида в тесте «горячая пластина» в дозах 5 и 150 мкг/кг через 30 мин после введения в тесте «отдергивание хвоста» АКГГ₆₋₉-PGP оказывал влияние на температурную болевую чувствительность в аналогичном интервале времени: в дозе 150 мкг/кг наблюдали достоверное снижение болевого порога ($p = 0,04$), а в дозе 5 мкг/кг — тенденцию к алгическому эффекту ($p = 0,1$).

При исследовании влияния АКГГ₄₋₇-PGP на болевую чувствительность в тесте «отдергивание хвоста» достоверных изменений зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Биологические эффекты меланокортинов реализуются через различные типы меланокортиновых рецепторов (MCR). В частности, MCR1 экспрессируется в нейронах околосерозного серого вещества, MCR3 — в коре и таламусе, MCR4 — в стволе головного мозга. Активация указанных структур играет важную роль в формировании

боли, ограничивая ее развитие [7, 8]. Учитывая, что болевые реакции в тесте «горячая пластина» формируются с участием супраспинальных структур [6], взаимодействие АКГГ₆₋₉-PGP с тем или иным типом рецепторов в головном мозге может оказывать влияние на исследованный вид болевой чувствительности.

Кроме того, MCR4 обнаруживаются в структурах спинного мозга [3, 8] и изменение их активности после введения АКГГ₆₋₉-PGP может оказывать влияние на функционирование сегментарных механизмов боли, наблюдавшееся в тесте «отдергивание хвоста». При этом вопрос о действии аналогов АКГГ через меланокортиновые рецепторы остается открытым и можно предполагать наличие как минимум еще одного неопisanного подтипа рецепторов [9, 10].

Отмеченные различия в выраженности и направленности эффектов пептида при использовании различных доз могут быть обусловлены как взаимодействием пептида с теми или иными типами MCR по пути его распространения по структурам мозга, так и с возможными особенностями внутриклеточных механизмов реализации его действия. В частности, трансмембранная и последующая внутриклеточная передача сигнала с одного и того же MCR в зависимости от концентрации лиганда может быть осуществлена различными путями: за счет активации цАМФ, инозитолфосфатной системой [1, 11], а также Ca²⁺ и протеинкиназами [1]. Данные особенности установлены для всех типов меланокортиновых рецепторов [1]. Активация того или иного механизма передачи сигнала влияет на направленность, силу и продолжительность эффекта, вызванного соответствующим стимулом [1, 2]. Указанные выше факты согласуются с установленными в нашей работе дозозависимыми и разнонаправленными

Таблица. Влияние пептидов АКГГ₆₋₉-PGP и АКГГ₄₋₇-PGP на болевую чувствительность крыс в тестах «горячая пластина» и «отдергивание хвоста», МВЭ (Ме (Q1; Q3))

Группа животных \ МВЭ, %	15-я минута	30-я минута	45-я минута	15-я минута	30-я минута	45-я минута
	Тест «горячая пластина»			Тест «отдергивание хвоста»		
Контроль	12,92 (-6,05; 26,83)	1,9 (-6,93; 5,84)	3,58 (-3,18; 9,53)	15,53 (-22,91; 29,78)	15,69 (-5,07; 28,69)	-17,81 (-46,16; 25,12)
АКГГ ₆₋₉ -PGP 0,5 мкг/кг (n = 11)	4,41 (-16,20; 7,73)	-18,11 (-38,62; -0,72)	-18,73 (-31,94; -7,92)	17,08 (6,06; 50,00)	0,05 (-30,59; 23,43)	-14,31 (-41,03; 5,79)
АКГГ ₆₋₉ -PGP 1,5 мкг/кг (n = 11)	8,98 (-0,59; 19,74)	16,28 (8,43; 23,68)	-9,05 (-26,00; 11,33)	11,68 (8,08; 38,79)	22,42 (-3,37; 54,11)	-5,95 (-7,98; 19,13)
АКГГ ₆₋₉ -PGP 5 мкг/кг (n = 11)	45,44* (23,88; 54,69)	28,05 (-1,46; 42,62)	31,11* (27,57; 36,58)	-7,73 (-28,83; 16,98)	-8,76 (-19,43; 12,29)	8,6 (-8,97; 41,44)
АКГГ ₆₋₉ -PGP 15 мкг/кг (n = 11)	16,48 (11,57; 48,20)	11,75 (-0,76; 29,79)	10,83 (-11,48; 46,64)	0,62 (-8,11; 22,87)	-6,11 (-17,38; 12,50)	1,96 (-3,77; 22,24)
АКГГ ₆₋₉ -PGP 50 мкг/кг (n = 11)	3,57 (-9,45; 23,48)	-4,09 (-32,97; 7,96)	-10,42 (-23,20; 2,20)	11,65 (-13,77; 40,37)	19,97 (9,45; 40,40)	15,73 (-5,16; 20,34)
АКГГ ₆₋₉ -PGP 150 мкг/кг (n = 11)	41,02* (16,37; 66,96)	10,06 (2,88; 29,73)	30,40* (19,13; 37,31)	-18,04 (-44,05; 6,37)	-31,67* (-36,45; -21,85)	-20,85 (-43,43; 8,58)
АКГГ ₆₋₉ -PGP 450 мкг/кг (n = 11)	24,15 (9,36; 26,39)	6,61 (-7,00; 17,15)	4,56 (-2,13; 6,92)	3,77 (-21,28; 23,96)	11,16 (-28,31; 40,84)	-5,78 (-22,03; 38,22)
АКГГ ₄₋₇ -PGP 50 мкг/кг (n = 11)	0,45 (-14,1; 37,27)	11,01 (-18,57; 23,17)	10,23 (-0,03; 42,15)	1,21 (-22,86; 38,97)	22,7 (-58,53; 32,46)	-4,63 (-47,24; 25,36)
АКГГ ₄₋₇ -PGP 150 мкг/кг (n = 11)	12,07 (-5,06; 34,59)	12,48 (0,64; 31,16)	1,52 (-5,75; 16,44)	10 (-43,69; 26,44)	0,1 (-44,11; 27,93)	-3,91 (-40,36; 21,57)
АКГГ ₄₋₇ -PGP 450 мкг/кг (n = 11)	20,37 (8,63; 27,69)	12,19 (-9,18; 32,12)	21,9 (-9,19; 35,83)	25,78 (1,54; 80,88)	-16,71 (-35,19; 25,67)	11,83 (-27,97; 26,38)

Примечание: * — достоверные различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с аналогичным временным интервалом контрольной группы с использованием критерия Манна-Уитни (U-тест) с поправкой Бенджамини-Хохберга.

изменениями болевой чувствительности после введения АКТГ₆₋₉-PGP, что характерно для регуляторных пептидов как особого класса биологически активных веществ [11, 12].

Установленная в ряде случаев разнонаправленность эффектов АКТГ₆₋₉-PGP также согласуется с данными литературы о противоречивости влияния фрагментов и аналогов АКТГ на формирование боли [3, 13]. При этом можно предположить, что механизмы влияния на боль АКТГ₆₋₉-PGP могут иметь сходство с таковыми для его структурно близкого аналога — АКТГ₄₋₇-PGP (семакса), который при периферическом введении снижает болевую чувствительность, реализуя свои эффекты в том числе через опиоидные и серотониновые рецепторы [3].

В связи с тем, что последовательность АКТГ₆₋₉ необходима для активации всех видов меланокортиновых рецепторов [4], отмеченное в работе влияние АКТГ₆₋₉-PGP на болевую чувствительность в сравнении с АКТГ₄₋₇-PGP может быть следствием возможности его взаимодействия со всеми типами MCR в структурах ЦНС, участвующих в ноцицептивных и антиноцицептивных механизмах. При этом обращают на себя внимание полученные в нашей работе данные об отсутствии противоболевых эффектов у АКТГ₄₋₇-PGP, описанных ранее другими авторами [3]. Учитывая, что межлинейные и межпородные особенности

могут оказывать значительное влияние на характер болевой реакции [14, 15], одной из причин указанных выше различий в полученных эффектах может служить использование в предыдущих исследованиях беспородных животных, тогда как настоящее исследование выполнено на крысах Вистар.

ВЫВОДЫ

В тесте «горячая пластина» введение АКТГ₆₋₉-PGP в дозах 5 и 150 мкг/кг вызывало выраженное снижение температурной болевой чувствительности с участием супраспинальных механизмов через 15 и 45 мин после внутрибрюшного введения. В остальных использованных дозах эффекты отсутствовали. В тесте «отдергивание хвоста» в дозе 150 мкг/кг пептид повышал температурную болевую чувствительность с участием сегментарных спинальных механизмов. Влияния АКТГ₄₋₇-PGP на исследованные механизмы болевой чувствительности установлено не было. Результаты проведенных исследований расширяют данные о физиологических эффектах N-концевых аналогов АКТГ и могут служить теоретическим обоснованием для создания на их основе фармакологических препаратов с нейротропным спектром действия.

Литература

1. Catania A, Lonati C, Sordi A, Carlin A, Leonardi P, Gatti S. The melanocortin system in control of inflammation. *Scientific World Journal*. 2010; (10): 1840–53.
2. Catania A. Neuroprotective actions of melanocortins: a therapeutic opportunity. *Trends Neurosci*. 2008. 31 (7): 353–60.
3. Koroleva SV, Myasoedov NF. Semax as a Universal Drug for Therapy and Research. *Biology Bulletin*. 2018; 45 (6): 589–600.
4. Clark AJ, Forfar R, Hussain M, Jerman J, McIver E, Taylor D, et al. ACTH Antagonists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; (7): 101.
5. Андреева Л. А., Гривенников И. А., Гаврилова С. А., Долотов О. В., Каменский А. А., Кошелев В. Б., Левицкая Н. Г., Мясоедов Н. Ф., авторы. Учреждение Российской академии наук Институт молекулярной генетики РАН, патентообладатель. Пептид, обладающий нейротропными свойствами. Патент РФ № 2443711. 27.02.2012.
6. Миронов А. Н., редактор. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012; 944 с.
7. 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*. *Российский иммунологический журнал*. 2011; 5 (1): 3–10.
8. Hill JW, Faulkner LD. The Role of the Melanocortin System in Metabolic Disease: New Developments and Advances. *Neuroendocrinology*. 2017; 104 (4): 330–46.
9. Wikberg JE, Muceniece R, Mandrika I, Prusis P, Lindblom J, Post C, et al. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol Res*. 2000; 42 (5): 393–420.
10. Fridmanis D, Roga A, Klovinis J. ACTH Receptor (MC2R) Specificity: What Do We Know About Underlying Molecular Mechanisms? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; (8): 13.
11. Акмаев И. Г., Гривенчик В. В. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2001; 131 (1): 22–32.
12. Ашмарин И. П., Каразеева Е. П., Лелекова Т. В. Эффективность ультрамалых доз эндогенных биорегуляторов и иммуноактивных соединений. *Журнал микробиологии*. 2005; (3): 109–16.
13. Левицкая Н. Г., Каменский А. А. Меланокортиновая система. *Успехи физиол. наук*. 2009; 40 (1): 44–65.
14. Hestehave S, Abelson KSP, Pedersen TB, Munro G. The analgesic efficacy of morphine varies with rat strain and experimental pain model: implications for target validation efforts in pain drug discovery. *Eur J Pain*. 2019; 23 (3): 539–54. PubMed PMID: 30318662.
15. Hestehave S, Abelson KSP, Pedersen TB, Munro G. Stress sensitivity and cutaneous sensory thresholds before and after neuropathic injury in various inbred and outbred rat strains. *Behavioural Brain Research*. 2019; (375): 112149.

References

1. Catania A, Lonati C, Sordi A, Carlin A, Leonardi P, Gatti S. The melanocortin system in control of inflammation. *Scientific World Journal*. 2010; (10): 1840–53.
2. Catania A. Neuroprotective actions of melanocortins: a therapeutic opportunity. *Trends Neurosci*. 2008. 31 (7): 353–60.
3. Koroleva SV, Myasoedov NF. Semax as a Universal Drug for Therapy and Research. *Biology Bulletin*. 2018; 45 (6): 589–600.
4. Clark AJ, Forfar R, Hussain M, Jerman J, McIver E, Taylor D, et al. ACTH Antagonists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; (7): 101.
5. Andreeva LA, Grivennikov IA, Gavrilova SA, Dolotov OV, Kamenskij AA, Koshelev VB, Levickaya NG, Myasoedov NF, avtory. Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk Institut molekulyarnoj genetiki RAN, patentoobladatel'. Peptid, obladayushchij nejrotroпnymi svojstvami. Patent RF № 2443711. 27.02.2012. Russian.
6. Mironov AN, redaktor. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. CHast' pervaya. M.: Grif i K, 2012; 944 s. Russian.
7. Kovalitskaya YuA, Funtikova AN, Sadovnikov VB, Navolotskaya EV. The influence of ACTH-like peptides on migration, adhesion and spreading of mouse peritoneal macrophages in vitro. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2011; 5 (1): 3–10. Russian.
8. Hill JW, Faulkner LD. The Role of the Melanocortin System

- in Metabolic Disease: New Developments and Advances. *Neuroendocrinology*. 2017; 104 (4): 330–46.
9. Wikberg JE, Muceniece R, Mandrika I, Prusis P, Lindblom J, Post C, et al. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol Res*. 2000; 42 (5): 393–420.
 10. Fridmanis D, Roga A, Klovins J. ACTH Receptor (MC2R) Specificity: What Do We Know About Underlying Molecular Mechanisms? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; (8): 13.
 11. Akmaev IG, Grinevich VV. Ot nejroendokrinologii k nejroimmunoendokrinologii. *Byul eksperim biologii i mediciny*. 2001; 131 (1): 22–32. Russian.
 12. Ashmarin IP, Karazeeva EP, Lelekova TV. Effektivnost' ul'tramalyh doz endogennyh bioregulyatorov i immunoaktivnyh soedinenij. *ZHurn mikrobiol*. 2005; (3): 109–116. Russian.
 13. Levitskaya NG, Kamensky AA. Melanocortin System. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2009; 40 (1): 44–65. Russian.
 14. Hestehave S, Abelson KSP, Pedersen TB, Munro G. The analgesic efficacy of morphine varies with rat strain and experimental pain model: implications for target validation efforts in pain drug discovery. *Eur J Pain*. 2019; 23 (3): 539–54. PubMed PMID: 30318662.
 15. Hestehave S, Abelson KSP, Pedersen TB, Munro G. Stress sensitivity and cutaneous sensory thresholds before and after neuropathic injury in various inbred and outbred rat strains. *Behavioural Brain Research*. 2019; (375): 112149.