

Формулы Фармации. 2022. Т. 4, № 1. С. 10-17

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзорная статья

УДК 577.112.6:615.014.412 (045)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf108266>

Фармакологический потенциал лигандов к рецепторам нейропептидной системы RF амидов

© 2022. О. А. Яковлев¹, Н. Г. Венгерович^{1,2}, А. С. Никифоров¹, М. С. Вахвияйнен¹¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку:

Олег Александрович Яковлев, gniiivm_15@mil.ru

АННОТАЦИЯ. Системы нейропептидов оказывают значительное влияние на множество функций центральной нервной системы, выступая в качестве плацдарма для разработки препаратов нового поколения, оказывающих комплексное терапевтическое действие при расстройствах настроения, ноцицепции, репродуктивного поведения с минимумом побочных эффектов, что подтверждается данными ряда доклинических исследований. В обзоре рассмотрены перспективная нейропептидная система семейства RF-амидов, которая может стать основой для разработки новых лекарственных средств, дополняя терапевтические возможности физиологически активных веществ с более селективным действием на отдельные патологические процессы. В качестве основных групп нейропептидов системы RF-амидов были определены: нейропептиды FF, 26 RF-амиды, кисспептины, пролактин-релизинг и гонадотропин-ингибирующие пептиды. Для каждой из указанных групп представлено описание биологических эффектов, включающих антиноцицептивное действие, влияние на регуляцию энергетического гомеостаза, воздействие на репродуктивное поведение и др. Определен ряд разработанных и доступных для исследований лигандов к рецепторам RF-амидов непептидной природы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: RF-амид; пептиды; кисспептин; пролактин-релизинг пептид; нейропептид FF; NPFF; нейропсихиатрия; тревожно-депрессивные расстройства; аннорексигенный эффект

СОКРАЩЕНИЯ:

ГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая;
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер;
КРГ – кортикотропин-релизинг-гормон;
ЦНС – центральная нервная система;
ADME – абсорбция, распределение, метаболизм и выведение;
GnIG – гонадотропин-ингибирующий гормон;
KISS1 – ген кисспептина;
KND – кисспептин, нейрокинин В и динорфин;
NPFF – нейропептид FF;
NPY – нейропептид тирозин;
VIP – вазоактивный интестинальный пептид.

ВВЕДЕНИЕ

Нейропептиды – это соединения белковой природы, вырабатываемые нейронами и оказывающие широкий спектр психотропных, эндокринных и сенсотропных эффектов. В нейросихофармакологии нейропептиды рассматриваются как альтернатива лекарственным средствам с моноаминергическим действием. Пептидный континуум, предложенный И. П. Ашмариним, указывает на комплексность, эволюционную логичность и сбалансированность эффектов нейропептидов, что опосредовано их местом в системе межмедиаторных взаимодействий [1].

Среди нейропептидов выделяют различные семейства, такие как гипоталамические гормоны, рилизинг-гормоны гипоталамуса, тахикинины, опиоидные пептиды, нейропептид тирозин (NPY) и связанные с NPY пептиды, вазоактивный интестинальный пептид-глюкагон (VIP) и другие. В последнее время отдельно стали выделять семейство нейропептидов RF-амидной природы, объединенных по особенностям строения, – оканчивающихся карбокситерминальным мотивом аргинина (R) и амидированным фенилаланином (F), которые более полно исследованы на беспозвоночных в сравнении с млекопитающими [2]. Однако сведения о биологической активности пептидов данной группы неоднородны и противоречивы, что затрудняет не только их внедрение в качестве лекарственных средств, но и доклинические исследования эффективности в качестве физиологически активных субстанций.

Цель исследования – обобщить информацию об известных биологических эффектах различных нейропептидов семейства RFамидов и других лигандов пептидной природы, полученных в ходе исследований с использованием фармакологических зондов, и определить их место и перспективность синтеза оптимальных молекул-кандидатов для разработки нейротропных лекарственных средств.

СЕМЕЙСТВО RF-АМИДОВ

Эволюция, нейроанатомия и генетика пептидов семейства RF-амидов на сегодняшний день достаточно подробно обобщена и разработаны структурные формулы непептидных лигандов (рис. 1) [2, 3].

Нейропептидная система семейства RF-амидов у позвоночных представлена различными пептидами и их

рецепторами и по данным литературы характеризуется различными биологическими эффектами в зависимости от группы.

Группа нейропептида FF

Нейропептид FF (NPFF) вместе с холицистокенином, Tug-MIF₁-связанными пептидами и ноцицептином/орфанином FQ объединяют в категорию антиопиоидных пептидов по их способности противостоять интенсивной активации опиоидной системы с помощью отрицательной обратной связи, что с практической точки зрения может быть использовано при терапии труднокупируемой боли [4]. Такое свойство нейропептида FF обусловлено повышенной экспрессией в участках центральной нервной системы (ЦНС), регулирующих опиоид-зависимую анальгезию (задние корешки спинного мозга и околоводопроводное серое вещество). В экспериментах показано, что антиопиоидное действие NPFF реализуется преимущественно на супраспинальном уровне через оба типа рецепторов NPFF₁ и NPFF₂, в свою очередь, интратекальное введение приводит к развитию анальгезии и потенциации морфиновой анальгезии [4, 5].

Описывая значение нейропептидной системы для дальнейшего дизайна лекарственных средств привычно акцентироваться на рецепторе, однако в случае семейства RF-амидных пептидов это осложняется сложной перекрывающейся сетью взаимодействия между группами пептидов и их мишенями, что по-видимому, является эволюционным механизмом увеличения надежности (табл. 1) [4].

Табл. 1.

Варианты кросс-взаимодействия пептидов семейства RF-амидов млекопитающих с различными рецепторами

Table 1.

Variants of cross-interaction of peptides of RF-amide family in mammals with various receptors

Группы пептидов семейства RF-амидов	Рецепторы и их подтипы
NPFF, NPAF	NPFF ₁ /OT7T022, NPFF ₂ /HLWAR77
PrRp	HGR3/GPR10, NPFF ₂
RFRP ₁ , RFRP-3	NPFF ₁ , NPFF ₂
Кисспептин	GPR54, NPFF ₂
QRFP/26RF-амиды	AQ27/GPR103, NPFF ₂

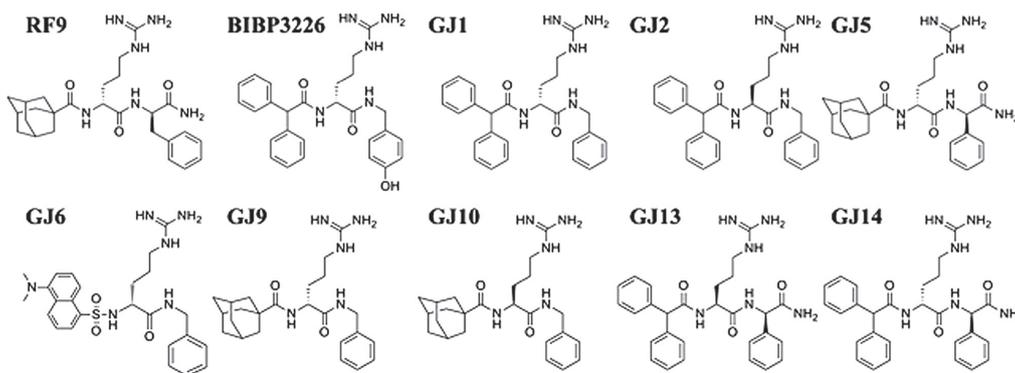


Рис. 1. Структурные формулы лигандов нейропептидной системы семейства RF-амидов
 Fig. 1. Structural formulae of ligands of neuropeptide system of RF-amide family

Как видно, NPFF₂ выступает рецептором ко всем нейропептидам семейства, что делает его плейотропной мишенью с потенциально широким спектром целевых и побочных эффектов.

Достаточно обособленным эффектом активации NPFF₂-рецептора, в сравнении с другими рецепторами пептидов семейства RF-амидов, следует считать анксиогенный эффект с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. При интраперитонеальном введении агонист NPFF₂ рецептора AC-263093 в дозе 10 мг/кг, эффективно проникающий через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), активировал ГГН ось, что проявлялось в повышении секреции кортикостерона до 300 и более процентов спустя 50 минут после введения, а также в активации паравентрикулярных нейронов гипоталамуса. При увеличении дозы до 30 мг/кг индуцировались тревожно-подобные состояния без проявлений локомоторной расторможенности, что позволяет рассматривать агонисты NPFF₂-рецептора как новые соединения для моделирования расстройств тревожно-депрессивного спектра, сопровождающихся дизрегуляцией ГГН оси [6], таких как депрессия при нейродегенеративных заболеваниях [7] (рис. 2).

Антагонисты NPFF₂ рассматриваются как мишени для разработки анксиолитиков, что было экспериментально апробировано с использованием высокоселективного NPFF₁/NPFF₂ антагониста GJ14 на модели RFRP-3 индуцированного анксиогенеза [8].

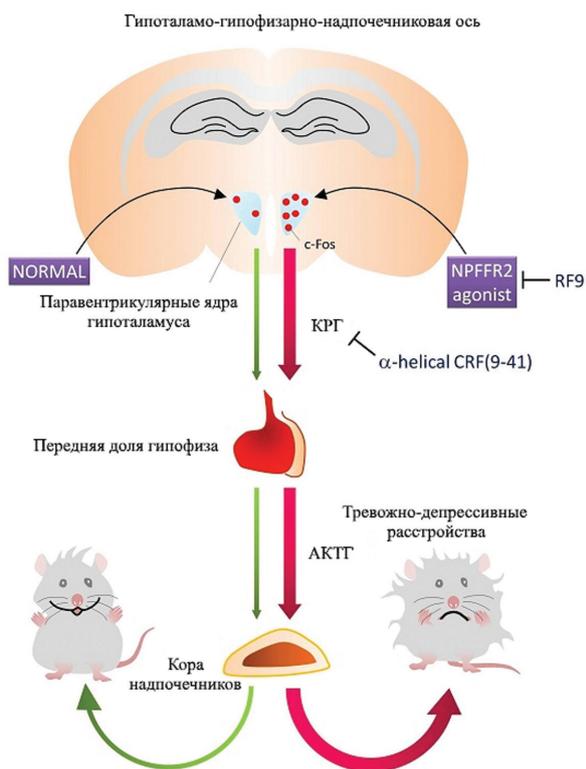


Рис. 2. Место NPFF-рецептора 2 подтипа в патогенезе тревожно-депрессивных расстройств, связанных с дизрегуляцией ГГН оси
 Fig. 2. The role of 2-subtype NPFF-receptor in pathogenesis of depressive disorders, connected with dysregulation of hypophyseal portal system axis

Тесное взаимопереплетение эффектов нейропептидов семейства RF-амидов на репродуктивную функцию, регуляцию стресса и тревоги создает патогенетическую основу для более пристального рассмотрения этих систем в контексте патогенеза стресс-индуцированного бесплодия [9].

Группа 26 RF-амидов

Один из наиболее изученных нейропептидов данной группы – QRFP26 – упоминается в контексте модуляции ноцицептивной системы. При его интратекальном введении развивается антиаллодинический эффект на модели нейропатической боли, а в модели воспалительной боли снижается механическая аллодиния. При интрацеребровентрикулярном введении QRFP26 снижается температурный ноцицептивный порог, а также угнетаются поведенческие проявления болевой ажитации в формалиновом тесте. Накопленные экспериментальные данные позволяют заключить, что данный пептид вовлечен в спинальную сенситизацию [10].

Интрацеребровентрикулярное введение пептидов из группы 26RF-амидов мышам снижает тревожно-подобное поведение в тесте приподнятого крестообразного лабиринта, однако некоторые представители группы (QRFP26) не оказывают такого эффекта. Данное несоответствие может быть обусловлено разностью в аффинности к NPFF₂ [11].

Поскольку рецепторы к 26 RF-амидам экспрессируются в гипоталамических ядрах, вовлеченных в контроль над пищевым поведением, становится возможным объяснить мощные анорексигенные эффекты у грызунов и птиц. На периферии QRFP26 оказывает инсулин-миметическое действие, что объясняется антагонизмом к соответствующим рецепторам. У ряда селективных периферических агонистов также проявляется остеотропное действие, что позволяет рассматривать их как перспективные средства для лечения остеопороза [11].

Группа кисспептина

Кисспептин играет важную роль в стимуляции секреции и продукции в клетках паравентрикулярного ядра гипоталамуса гонадолиберина (гонадотропин-релизинг гормон), регулирующего половое созревание и поведение. При введении кисспептина мышам они начинают активнее взаимодействовать с противоположным полом. Также было выяснено, что введение кисспептина молодым мужчинам повышает активность лимбических структур, ответственных за обработку и реагирование на сексуальные стимулы, что коррелирует с психометрическими измерениями подкрепления, настроения и сексуального отвращения [12, 13].

Следует упомянуть взаимосвязь кисспептина с лептином в контексте патологического функционирования репродуктивной системы. Показано, что при недостаточности жировой ткани (являющейся основным продуцентом гормона лептина), выражающейся в снижении массы тела в период полового созревания на 10%, регистрируется развитие гипогонадотропного гипогонадизма и задержке запуска пубертата. Как оказалось, лептин выступает в качестве положительного модулятора кисспептиновой системы и его дисбаланс изменяет экс-

прессию гена KISS, [14]. Следует упомянуть, что тесная функциональная взаимосвязь между нейрохимическими системами нейрокина В, динорфина и кисспептина привела к появлению термина KNDу-содержащие нейроны, что диктует необходимость в изучении влияния модуляторов кисспептиновой системы на динорфин и нейрокин В.

Пациенты с гомозиготными или гетерозиготными мутациями в генах кисспептиновой системы характеризуются тяжелыми формами гипогонадотропного гипогонадизма [14], в свою очередь, активирующие мутации являются причиной преждевременного полового созревания [15].

Существенная роль кисспептина в положительной и отрицательной регуляции гонадолиберин-секретирующих нейронов позволяет рассматривать кисспептиновую систему для разработки терапевтических инструментов для помощи пациентам с центральными вариантами гипогонадизма/гипергонадизма. Антагонисты кисспептиновых рецепторов рассматриваются как средства для предотвращения преждевременной лютеинизации с сохранением базального уровня лютеинизирующего гормона, что может иметь значение для коррекции суперовуляции у женщин. Подавление стимуляции секреции половых гормонов потенциально может быть эффективно при лечении таких заболеваний как эндометриоз, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, миома матки, синдром поликистозных яичников и бесплодие вследствие овариальной дисфункции на фоне гиперпролактинемии [16].

Пролактин-релизинг пептиды

Пролактин-релизинг пептиды (PrRPR) названы так в связи с их способностью регулировать секрецию пролактина, однако экспрессия гена происходит не только в области пролактин-продуцирующих клеток, но и в областях контролирующей ноцицепцию: продолговатый мозг, ядро одиночного пути, дорсомедиальное гипоталамическое ядро, базолатеральное миндалевидное ядро, ядро ложа конечной полоски, а также парабрахияльное ядро (Кёлликера-Фюзе). Поскольку пролактин-релизинг пептиды PrRPR действуют через рецепторы NPFF /NPFF₂, их профиль эффектов схож с системой нейропептида FF и определяется как антиопиоидный [10].

Регуляция потребления пищи и энергорасхода осуществляется при участии огромного числа нейротрансмиттеров и нейрогормонов. Пролактин-релизинг пептиды оказывают сильный анорексигенный эффект, улучшают толерантность к глюкозе, снижают потребление пищи и усиливают энергетический метаболизм, что рассматривается как новый инструмент для лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа [17]. Учитывая, что нейроны ассоциированные с пролактин-релизинг пептидами колокализуются с норадренергическими, можно предположить, что данные нейропептиды выступают в качестве ко-трансммиттера норадреналина [18].

Гонадотропин-ингибирующие пептиды

Гонадотропин-ингибирующий гормон (GnIH) – гипоталамический нейропептид, ингибирующий секрецию гонадотропина через GnIH-рецепторы, действуя на гонадотропы и гонадотропин-релизинг содержащие нейроны. GnIH может быть использован для лечения репродуктивной дисфункции. Важным аспектом работы данной группы семейства RF-амидов считается не только контроль над репродуктивными функциями, но и репродуктивным поведением путем воздействия на синтез нейроэстрогена E2 в преоптической области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволили обобщить основные группы семейства RF-амидов и сформулировать их биологические эффекты (табл. 2).

Наиболее убедительные эффекты по влиянию на гипофизарные функции получены для NPFF и пролактин-релизинг гормонов. NPFF продуцируются гигантоклеточными нейронами в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах и секретируются нейронами в нейрогипофиз вместе с вазопрессином, в свою очередь пролактин-релизинг гормоны действуют на аденогипофиз и работают по принципу аутокринного/паракринного регулятора.

Семейство пептидов RF-амидной природы открывает широкий потенциал для создания новых лекарственных средств для терапии метаболических (сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром), репродуктивных (эндометриоз, метастатический рак простаты), ноцицептивных и аффективных расстройств. Локализация подобных

Основные группы семейства нейропептидов RF-амидов и их эффекты

Табл. 2.

The main groups of RF-amide neuropeptide family and their effects

Table 2.

Группа	Представители	Биологический эффект
Нейропептид FF	Нейропептид FF Нейропептид AF	Ослабляют морфин индуцированную антиноцицепцию; анорексическое, локомоция и подкрепление, адипогенез
26RF-амиды	43Rfa (QRFP26) 26RF	Регуляция энергетического гомеостаза (аппетит и энергетические расходы), активация гонадотропной оси, локомоторная активация, анальгетический (анти-аллодинический) эффект
Пролактин-релизинг пептиды	PrRP31 PrRP20	Анорексический эффект без воздействия на локомоцию, исследовательское поведение, груминг, регуляция стресс ответа и ноцицепции
Кисспептины	Кисспептин-54 Кисспептин-14 Кисспептин-13 Кисспептин-10	Регуляция репродукции, стимуляция высвобождения гонадолиберина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона. Гипогонадотропный гипогонадизм, сексуальное созревание
Ингибиторы гонадотропина	GnIH RFRP-1 RFRP-3	Регуляция работы нейронов гонадолиберина, питание и сексуальное поведение, энергетический баланс, ослабление морфин-индуцированной антиноцицепции

систем преимущественно в гипоталамусе может объяснить природу влияния на ГГН ось и перекрываемость спектров эффектов. Вероятно, для разработки препаратов следует отталкиваться от лигандов к рецепторам, а не от самих нейропептидов.

На нейропептиды возлагали большие надежды в плане лечения нейropsychиатрических расстройств, однако большинство из них не показали убедительных результатов в клинической практике и в настоящее время их рассматривают лишь с позиции аугментации лекарственных средств, не воздействующих на системы нейропептидов. К причинам неудачи внедрения нейропептидов в клиническую практику можно отнести неразработанность оптимальных фармакофоров, способных эффективно воздействовать на рецепторы нейропептидов.

На сегодняшний день несколькими фармкомпаниями предложены лиганды к рецепторам RF-амидов непептидной природы с различными фармакофорами. Компанией Actelion Pharmaceuticals предложен тетрагидробензотиазоловый фармакофор, где некоторые представители демонстрируют наномолярный аффинитет по отношению к NPFF₁ рецептору, достигающий у лучших образцов 0,2 нМ, но с неизвестной степенью селективности NPFF₁/NPFF₂. Данной компанией также был предложен гидразин-гуанидиновый фармакофор с хорошей связываемостью с NPFF₁ рецептором. В свою очередь Acadia

Pharmaceuticals и Synaptic Pharmaceuticals использовали подобный фармакофор с небольшими модификациями и разработали селективные парциальные агонисты для NPFF₂ и NPFF₁ рецептора, однако из всех представителей только два образца продемонстрировали дозозависимое снижение гипералгезии в различных *in vivo* тестах на грызунах и представляют интерес для дальнейшего изучения в доклинике. Компания Kuowa Nakko Kogyo разработала фармакофор на основе индола, соединенного через углеводородный линкер с пирролидином. Один из опытных образцов был настолько эффективен в плане характеристик связывания с рецептором, что в нем определили молекулу-кандидата для клинических исследований, но из-за высокой липофильности его фармакокинетический профиль оказался неудовлетворительным. В патенте компания Taisho Pharmaceutical был представлен фармакофор из сращенного имидазол-пиразинового и пиперидинового кольца с широкой вариацией аффинитета к рецептору NPFF (подтип не указан). При этом отсутствие убедительных данных, хотя бы *in vitro*, доказывающих значимое сродство к рецептору, его селективность и ADME-свойства, не позволяют рекомендовать данную группу для дальнейшего изучения в доклинике [19].

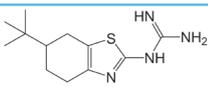
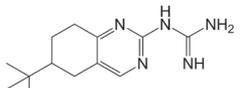
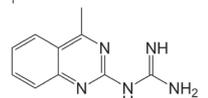
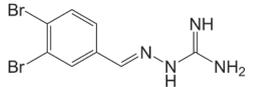
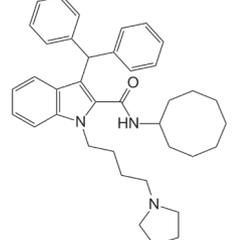
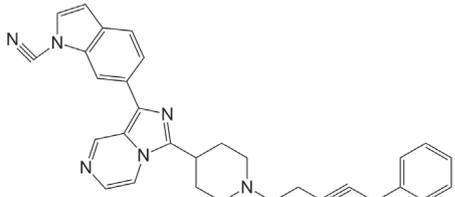
Структурные формулы наиболее перспективных молекул-кандидатов для разработки лекарственных средств тропных к рецепторам RF-амидов представлены в табл. 3.

Структурные формулы лигандов рецепторов RF-амидов, предложенные различными фармацевтическими компаниями

Табл. 3.

Table 3.

Structural formulae of ligands of RF-amides recommended by different pharmaceutical companies

Фармакофоры лигандов рецепторов RF-амидов	Структурная формула образца
Тетрагидробензотиазоловый фармакофор	
Гидразин-гуанидиновый фармакофор	
Гидразин-гуанидиновый фармакофор	
Гидразин-гуанидиновый фармакофор	
Фармакофор на основе индола, соединенного через углеводородный линкер с пирролидином	
Фармакофор из сращенного имидазол-пиразинового и пиперидинового кольца	

Таким образом, определяя место RF-амидов в разработке будущих лекарственных средств, следует сделать акцент на комплексности их действия, проявляющегося антиопиоидным потенциалом, тропностью к ГН-оси, сцепленному эффекту на репродуктивные функции и метаболический гомеостаз, а также влиянию на аффективный фон. Одним из наиболее перспективных направлений следует считать разработку неопиоидных

лигандов к рецепторам семейства RF-амидов, целесообразность которого обусловлена контекстом лечения генетически детерминированных дефектов данной системы, либо сложными расстройствами, включающими метаболические, репродуктивные и аффективные нарушения и характеризующиеся определенной патофизиологической связью на уровне гипоталамической регуляции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Koroleva S. V., Ashmarin I. P. A functional continuum of regulatory anxiety-enhancing peptides. The search for complexes providing of the optimal basis for developing inhibitory therapeutic agents // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2006. Vol. 36. P. 157–162. <https://doi.org/10.1007/s11055-005-0174-2>.
2. Findeisen M., Rathmann D., Beck-Sickingler A. RFamide peptides: structure, function, mechanism and pharmaceutical potential // *Pharmaceuticals*. 2011. Vol. 4, no. 9. P. 1248–1280. <https://doi.org/10.3390/ph4091248>.
3. Quillet R., Ayachi S., Bihel S., et al. RF-amide neuropeptides and their receptors in Mammals: Pharmacological properties, drug development and main physiological functions // *Pharmacology & Therapeutics*. 2016. P. 84–132. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.02.005>.
4. Wang J. Q., Fibuch E. E., Sakurada S., et al. Anti-opioid peptides. In: *Handbook of Biologically Active Peptides* / ed. A.-J. Kastin. Cambridge, MA: Academic Press; 2006. 1641 p.
5. Fang Q., Jiang T. N., Li N., et al. Central administration of neuropeptide FF and related peptides attenuate systemic morphine analgesia in mice // *Protein Pept Lett*. 2011. Vol. 18. P. 403–409.
6. Lin Y. T., Yu Y. L., Hong W. C., et al. NPFFR2 activates the HPA axis and induces anxiogenic effects in rodents // *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18, no. 8. P. 1810–1821. <https://doi.org/10.3390/ijms18081810>.
7. Du X., Pang T. Y. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating co-morbid depression in neurodegenerative diseases? // *Frontiers in psychiatry*. 2015. Vol. 6. P. 32. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00032>.
8. Kim J. S., Brownjohn P. W., Dyer B. S., et al. Anxiogenic and stressor effects of the hypothalamic neuropeptide RFRP-3 are overcome by the NPFFR antagonist GJ14 // *Endocrinology*. 2015. Vol. 156, no. 11. P. 4152–4162. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1532>.
9. Geraghty A. C., Muroy S. E., Zhao S., et al. Knockdown of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption // *eLife*. 2015. Vol. 4. e04316. <https://doi.org/10.7554/eLife.04316>.
10. Ayachi S., Simonin F. Involvement of mammalian RF-amid peptides and their receptors in the modulation of nociception in rodents // *Frontiers in endocrinology*. 2014. Vol. 5. P. 158. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00158>.
11. Leprince J., Bagnol D., Bureau R., et al. The Arg-Phe-amide peptide 26RFA/glutamine RF-amide peptide and its receptor: IUPHAR Review 24 // *British journal of pharmacology*. 2017. Vol. 174, no. 20. P. 3573–3607. <https://doi.org/10.1111/bph.13907>.
12. Cominos A. N., Wall M. B., Demetriou L., et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans // *The Journal of clinical investigation*. 2017. Vol. 127, no. 2. P. 709–719. <https://doi.org/10.1172/JCI89519>.
13. Субботина С. Н. Влияние нейропептидов – дельта-сон-индуцирующего пептида, кисспептина-10 и PT-141 – на половое поведение самцов крыс / С. Н. Субботина, М. А. Юдин, А. А. Парфёнова [и др.] // *Биомедицина*. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 43–56. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-1-43-56>.
14. Никитина И. Л. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития – новые диагностические и терапевтические возможности / И. Л. Никитина, А. А. Байрамов, Ю. Н. Ходулева [и др.] // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 3–12. <https://doi.org/10.17816/RCF1243-12>.
15. Tales M. G., Bianco S. D., Brito V. N., et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358. P. 709–715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073443>.
16. Durnein C. I., Erb K., Flemming R., et al. Effects of recombinant LH treatment on folliculogenesis and responsiveness to FSH stimulation // *Hum. Reprod*. 2008. Vol. 23, no. 2. P. 421–426. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem388>.
17. Kunes J., Prazienkova V., Popelova A., et al. Prolactin-releasing peptide: a new tool for obesity treatment // *J Endocrinol*. 2016. Vol. 230, no. 2. P. 51–58. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0046>.
18. Prazienkova V., Popelova A., Kunes J., et al. Prolactin-releasing peptide: physiological and pharmacological properties // *International journal of molecular science*. 2019. Vol. 20, no. 21. P. 5297. <https://doi.org/10.3390/ijms20215297>.
19. Mankus J. V., McCurdy C. R. Nonpeptide ligands of neuropeptide FF: current status and structural insights // *Future Med Chem*. 2012. Vol. 4, no. 9. P. 1085–1092. <https://doi.org/10.4155/fmc.12.67>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Яковлев Олег Александрович – научный сотрудник научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniiivm_15@mil.ru

Венгерович Николай Григорьевич – д-р мед. наук, доцент, заместитель начальника научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Никифоров Александр Сергеевич – д-р биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniiivm_15@mil.ru

Вахвиайнен Мария Сергеевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniiivm_15@mil.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.04.2022 г., одобрена после рецензирования 15.04.2022 г., принята к публикации 30.04.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 1. P. 10-17

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Review article

Pharmacological potential of ligands to receptors of RF-amide neuropeptide system

© 2022. Oleg A. Yakovlev¹, Nikolai G. Vengerovich^{1,2}, Alexander S. Nikiforov¹, Maria S. Vakhviaynen¹

¹State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Oleg A. Yakovlev, gniiivm_15@mil.ru

ABSTRACT. The system of neuropeptides has a significant impact on different functions of the central nervous system, acting as a launching ground for the development of new generation drugs that have a complex therapeutic effect in mood disorders, nociception, reproductive behavior with minimal side effects, which is confirmed by the data of a number of preclinical studies. The review considers a promising neuropeptide system of the RF-amide family, which can become the basis for the development of new drugs, complementing the therapeutic possibilities of physiologically active substances with a more selective effect on certain pathological processes. The main groups of neuropeptides of the RF-system were identified: neuropeptides FF, 26 RF-amides, kisspeptins, prolactin-releasing and gonadotropin-inhibiting peptides. For each of these groups descriptions of biological effects are presented, including antinoceptive action, influence on the regulation of energy homeostasis, influence on reproductive behavior, etc. A number of non-peptide ligands for RF-amide receptors developed and available for research have been identified.

KEYWORDS: RF-amide; peptides; kisspeptin; prolactin-releasing peptide; neuropeptide FF; NPFF; neuropsychiatry, anxiety-depressive disorders; anorexigenic effect

REFERENCES

1. Koroleva S. V., Ashmarin I. P. A functional continuum of regulatory anxiety-enhancing peptides. The search for complexes providing of the optimal basis for developing inhibitory therapeutic agents. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2006;36;157–162. <https://doi.org/10.1007/s11055-005-0174-2>.

2. Findeisen M., Rathmann D., Beck-Sickinger A. RFamide peptides: structure, function, mechanism and pharmaceutical potential. *Pharmaceuticals*. 2011;4(9): 1248–1280. <https://doi.org/10.3390/ph4091248>.
3. Quillet R., Ayachi S., Bihel S., et al. RF-amide neuropeptides and their receptors in Mammals: Pharmacological properties, drug development and main physiological functions. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016;160:84–132. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.02.005>.
4. Wang J. Q., Fibuch E. E., Sakurada S., et al. Anti-opioid peptides. In: Kastin A.-J., ed. *Handbook of Biologically Active Peptides*. Cambridge, MA: Academic Press; 2006. 1641 p.
5. Fang Q., Jiang T. N., Li N., et al. Central administration of neuropeptide FF and related peptides attenuate systemic morphine analgesia in mice. *Protein Pept Lett*. 2011;18:403–409.
6. Lin Y. T., Yu Y. L., Hong W. C., et al. NPFFR2 activates the HPA axis and induces anxiogenic effects in rodents. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(8): 1810–1821. <https://doi.org/10.3390/ijms18081810>.
7. Du X., Pang T. Y. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating co-morbid depression in neurodegenerative diseases? *Frontiers in psychiatry*. 2015;6:32. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00032>.
8. Kim J. S., Brownjohn P. W., Dyer B. S., et al. Anxiogenic and stressor effects of the hypothalamic neuropeptide RFRP-3 are overcome by the NPFFR antagonist GJ14. *Endocrinology*. 2015;156(11):4152–4162. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1532>.
9. Geraghty A. C., Muroy S. E., Zhao S., et al. Knockdown of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption. *eLife*. 2015;4: e04316. <https://doi.org/10.7554/eLife.04316>.
10. Ayachi S., Simonin F. Involvement of mammalian RF-amid peptides and their receptors in the modulation of nociception in rodents. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:158. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00158>.
11. Leprince J., Bagnol D., Bureau R., et al. The Arg-Phe-amide peptide 26RFa/glutamine RF-amide peptide and its receptor: IUPHAR Review 24. *British journal of pharmacology*. 2017;174(20):3573–3607. <https://doi.org/10.1111/bph.13907>.
12. Comninou A. N., Wall M. B., Demetriou L., et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(2):709–719. <https://doi.org/10.1172/JCI89519>.
13. Subbotina S.N., Yudin M.A., Parfyonova A.A., et al. Effects of Delta-sleep-inducing, Kisspeptin-10 and pt-141 Neuropeptides on Sexual Behaviour in Male Rats. *Journal Biomed*. 2021;17(1):43–56. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-1-43-56>. (In Russ.).
14. Nikitina I. L., Yuchlina Y. N., Sarakaeva L. R., et al. Modern concept of neuroendocrine and epigenetic regulation of the onset of puberty and sexual development. Translational studies on the role of the KISS/KISS1R system. *Translational Medicine*. 2020;7(5):62. <https://doi.org/10.17816/RCF1243-12>. (In Russ.).
15. Tales M. G., Bianco S. D., Brito V. N., et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N. Engl. J. Med*. 2008;358:709–715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073443>.
16. Durnein C. I., Erb K., Flemming R., et al. Effects of recombinant LH treatment on folliculogenesis and responsiveness to FSH stimulation. *Hum. Reprod*. 2008;23(2): 421–426. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem388>.
17. Kunes J., Prazienkova V., Popelova A., et al. Prolactin-releasing peptide: a new tool for obesity treatment // *J Endocrinol*. 2016. Vol. 230, no. 2. P. 51–58. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0046>.
18. Prazienkova V., Popelove A., Kunes J., et al. Prolactin-releasing peptide: physiological and pharmacological properties. *International journal of molecular science*. 2019;20(21):5297. <https://doi.org/10.3390/ijms20215297>.
19. Mankus J. V., McCurdy C. R. Nonpeptide ligands of neuropeptide FF: current status and structural insights. *Future Med Chem*. 2012;4(9):1085–1092. <https://doi.org/10.4155/fmc.12.67>.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Oleg A. Yakovlev – Researcher at the Research Department of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniivm_15@mil.ru

Nikolai G. Vengerovich – Doctor of Medicine (MD), Associate Professor, Deputy Head of the Research Department, State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Alexander S. Nikiforov – Doctor of Biol. Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniivm_15@mil.ru

Maria S. Vakhviaynen – Junior Researcher at the Research Department of the State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniivm_15@mil.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted April 01, 2022; approved after reviewing April 15, 2022; accepted for publication April 30, 2022.