

УДК 615.214.22:577.112.6

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1509>**А. Л. Загайко, І. О. Гаврилов, Д. В. Литкін**

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОГО АНАЛОГА НЕЙРОПЕПТИДУ Y НА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ ЩУРІВ

Відомо, що поряд з основними стрес-адаптивними системами організму одне з вирішальних місць посідає біологічно активний пептид – нейропептид Y (NPY). NPY – біологічно активна сполука пептидної природи, здатна активувати 4 різних підтипи NPY-рецепторів у ссавців. Широка розповсюдженість NPY-рецепторів обумовлює те, що система NPY і NPY-рецепторів бере участь у регулюванні багатьох фізіологічних функцій, серед яких відчуття насичення та голоду, циркадні ритми, реакція організму на стрес, навчання, регуляція судинного тону, сну, сексуальної поведінки тощо.

Мета. Дослідження впливу низькомолекулярного аналога нейропептиду Y на поведінкову реакцію щурів у тестах «відкрите поле» та «піднесений хрестоподібний лабіринт».

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження був модифікований кінцевий фрагмент NPY, що містить 9 амінокислотних залишків. Дослідні тварини отримували інтраназально розчин досліджуваного пептиду у дозуванні 0,02 мг/кг, 0,05 мг/кг та 0,1 мг/кг. Фармакологічне вивчення впливу сполуки на поведінкові реакції щурів проводилося в тестах «відкрите поле» та «піднесений хрестоподібний лабіринт».

Результати. Експерименти на щурах показали наявність анксиолітичних властивостей у сполуки без супутнього седативного ефекту. В тестах «відкрите поле» і «піднесений хрестоподібний лабіринт» спостерігався активуючий вплив сполуки на локомоторну активність та зниження вегетативних проявів.

Висновки. Дані експерименту вказують на те, що модифікований фрагмент нейропептиду Y здатен впливати на рівень тривожності та дослідницької активності щурів, що обґрунтовує доцільність подальшого дослідження цієї експериментальної сполуки.

Ключові слова: нейропептид Y; стрес; відкрите поле; піднесений хрестоподібний лабіринт; поведінкові розлади

A. L. Zagayko, I. O. Havrylov, D. V. Lytkin*National University of Pharmacy*

The study of the effect of the low molecular analog of neuropeptide Y on behavioral reactions in rats

It is known that along with the main stress-adaptive systems, one of the decisive places is occupied by the biologically active peptide – neuropeptide Y (NPY). NPY is a biologically active compound of peptide nature, which is capable to activate 4 different subtypes of NPY receptors in mammals. The prevalence of NPY receptors determines that the system of NPY and NPY receptors is involved in the regulation of many physiological functions, including the feeling of satiety and hunger, circadian rhythms, response to stress, learning, regulation of the vascular tone, sleep, sexual behavior, etc.

Aim. To study the effect of the low molecular analog of neuropeptide Y on the behavioral response of rats in the tests “open field” and “elevated plus-maze”.

Materials and methods. The study object was a modified terminal NPY fragment containing 9 amino acid residues. The experimental animals received intranasally a solution of the peptide studied in the dose of 0.02 mg/kg, 0.05 mg/kg and 0.1 mg/kg. The pharmacological study of the effect of the compound on the behavioral reactions of rats was performed using the tests “open field” and “elevated plus-maze”.

Results. Experiments in rats showed the presence of anxiolytic properties of the compound without the associated sedative effect. In the tests “open field” and “elevated plus-maze”, the activating effect of the compound on the locomotor activity and a decrease in vegetative manifestations were observed.

Conclusions. The data obtained indicate that the neuropeptide Y modified fragment is able to affect the anxiety level and research activity of rats; it substantiates the feasibility of further studies of this experimental compound.

Key words: neuropeptide Y; stress; open field; elevated plus-maze; behavioral disorders

А. Л. Загайко, І. А. Гаврилов, Д. В. Литкін*Национальный фармацевтический университет*

Исследование влияния низкомолекулярного аналога нейропептида Y на поведенческие реакции крыс

Известно, что наряду с основными стресс-адаптивными системами организма одно из ведущих мест занимает биологически активный пептид – нейропептид Y (NPY). NPY – биологически активное соединение пептидной природы, способное активировать 4 различных подтипа NPY-рецепторов у млекопитающих. Широкая распространенность NPY-рецепторов обуславливает то, что система NPY и NPY-рецепторов участвует в регулировании многих физиологических функций, среди которых чувствование насыщения и голода, циркадные ритмы, реакция организма на стресс, обучение, регуляция сосудистого тону, сна, сексуального поведения и т. д.

Цель. Исследование влияния низкомолекулярного аналога нейропептида Y на поведенческую реакцию крыс в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Материалы и методы. Объектом исследования был модифицированный конечный фрагмент NPY, содержащий 9 аминокислотных остатков. Экспериментальные животные получали интраназально раствор исследуемого

пептида в дозі 0,02 мг/кг, 0,05 мг/кг і 0,1 мг/кг. Фармакологічне дослідження впливу соединения на поведінкові реакції крыс проводилось в тестах «открытое поле» і «приподнятый крестообразный лабиринт».

Результаты. Эксперименты на крысах показали наличие анксиолитических свойств в соединениях без сопутствующего седативного эффекта. В тестах «открытое поле» і «приподнятый крестообразный лабиринт» наблюдалось активирующее влияние соединения на локомоторную активность і снижение вегетативных проявлений.

Выводы. Результаты исследований указывают на то, что модифицированный фрагмент нейропептида Y способен влиять на уровень тревожности і исследовательской активности крыс, что обосновывает целесообразность дальнейшего исследования этого экспериментального соединения.

Ключевые слова: нейропептид Y; стресс; открытое поле; приподнятый крестообразный лабиринт; поведенческие расстройства

Рецептори NPY експресуються у багатьох ділянках центральної нервової системи і на периферії. Картографічні дослідження, в яких досліджувались утворення РНК NPY в мозку гризунів, визначили 4 області як основні джерела синтезу церебрального NPY. Це такі регіони: дугоподібне ядро гіпоталамусу, блакитна пляма, ядро одиночного шляху та ядро септогіпокампу [1]. Крім того, NPY присутній у багатьох кортикальних інтернейронах, мигдалині, гіпокампі, прилеглому ядрі, периакведуктальній сірій речовині, базальних гангліях і таламусі [2-3].

NPY-імунореактивні нейрони у великій кількості були виявлені в лімбічних структурах переднього мозку. Такі ділянки лімбічної системи як мигдалина, гіпоталамус і гіпокамп беруть участь в контролі емоційних реакцій у відповіді на стрес [4].

Фармакологічні досліді на NPY-рецепторах підтвердили суттєвий анксиолітичний і антидепресивний ефекти, що реалізуються через рецептори-Y1, локалізовані у мигдалині [3, 5] та гіпокампі [1]. Введення агоністів рецепторів NPY або Y1 до базолатерального комплексу мигдалини, бічної перегородки або блакитної плями викликає анксиолітичний та антидепресивний ефект, що частково пояснюється антагонізмом щодо стрес-активуючих сполук, таких як кортиколиберин [3].

Був підтверджений анксиолітичний вплив NPY в ділянці *bed nucleus of stria terminalis* [6]. Активація рецептора-Y2 призводить, навпаки, до анксиогенного ефекту [7].

При введенні екзогенного NPY дослідним тваринам спостерігається анксиолітичний ефект у широкому переліку експериментів на поведінкові реакції і тривожність, зокрема піднесений хрестоподібний лабіринт, тест Geller, Seifter, тест Vogel на покарання споживання води, тест на соціальну взаємодію та страх-потенційований тест на стрес [5], темно-світла камера, також підвищувалася рухова активність у тесті «відкрите поле» [8]. Крім того, мутантні миші, в яких не вистачає NPY, показують підвищену тривожність, а трансгенні щури з підвищеною експресією NPY у гіпокампі виявились стійкішими до посилення стресу, спричиненого тривожною поведінкою [5].

Враховуючи наявність у NPY впливу на різні поведінкові процеси, метою дослідження було дослідження впливу сполуки з імовірною активністю даного регулятора на поведінкову реакцію щурів у загальних нейрофармакологічних тестах «відкрите поле» та «піднесений хрестоподібний лабіринт».

NPY складається з 36 амінокислотних залишків, амідованих на C-кінці. В експерименті проводилося дослідження біологічної активності модифікованого кінцевого фрагмента NPY, що містить 9 амінокислотних залишків. Досліджувана вкорочена пептидна молекула простіша та економічно більш вигідна для впровадження в фармацевтичну промисловість. Також короткий пептид має потенційні фармакокінетичні переваги перед цілою молекулою NPY. Наприклад, невеликі розміри молекули дозволяють припустити здатність до транснейронального транспорту в нейронах головного мозку за інтраназального введення. Інтраназальне застосування пептидних засобів обґрунтовано уникненням гідролізу протеазами шлунка, сироватки крові тощо. Безпосереднє потрапляння засобу в центральну нервову систему, минаючи гематоенцефалічний бар'єр, робить такий шлях застосування привабливим для вивчення біологічної активності тест-зразка. Всмоктування відбувається екстрацелюлярним шляхом по ходу трійчастого і нюхового нервів [9]. За такого режиму введення вже через 10-15 хвилин пептидні молекули виявляються в головному мозку. За літературними даними флуоресцентний аналіз виявляє мічений NPY в ділянках, відповідальних за стрес, вже через 30 хвилин після інтраназального введення [6].

C-кінцева ділянка NPY є функціонально активним сайтом пептиду згідно з літературними джерелами [10] й, імовірно, що обраний нами тест-зразок володіє принаймні частковим спектром біологічних активностей, притаманних цілому нейропептиду, або ж він здатен впливати на систему NPY.

Матеріали та методи

Фармакологічне вивчення впливу сполуки на поведінкові реакції щурів проводилося в тестах «відкрите поле» (ВП) та «піднесений хрестоподібний лабіринт» (ПХЛ).

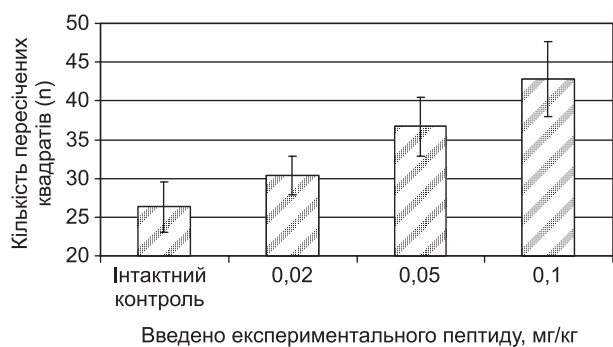


Рис. 1. Горизонтальна активність щурів у тесті ВП

Експерименти проводили на 24 щурах-самцях масою 220 ± 20 г, розділених на 4 групи (перша група – контрольна і три дослідні – 2-га, 3-тя, 4-та) по 6 тварин. Тварини утримувались до проведення експерименту у стандартних умовах віварію з дотриманням 12-годинного режиму освітлення (темнота/світло) з вільним доступом до їжі і води. Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей» від 18.03.1986 р., Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики у Києві 2001 р.

Дослідним тваринам другої групи вводили інтраназально розчин досліджуваного пептиду з розрахунку 0,02 мг/кг, тваринам третьої – 0,05 мг/кг, четвертої – 0,1 мг/кг. Інтактні тварини першої групи отримували розчинник (воду очищену) в еквівалентному об'ємі. Зразки вводили одноразово за 40 хв перед проведенням тестування впродовж двох днів експерименту. На першу добу експерименту проводили тест «відкрите поле», на другу – «піднесений хрестоподібний лабіринт». Психофармакологічні тести виконували згідно з методичними рекомендаціями за допомогою стандартних установок для проведення відповідних досліджень.

Тест «відкрите поле» (ВП) базується на природній дослідницькій поведінці тварин і відмінності його інтенсивності у тварин з різним рівнем емоційності. У тесті використовували експериментальну установку, що являє собою пластикову коробку квадратної форми 80x80 см з висотою бокових стінок 40 см. Дно установки було поділене 16 однакових за площею квадратів. Обладнання було розташоване в тихій кімнаті з постійною температурою $22 \pm 2^\circ$. Тестування кожної тварини проводили впродовж 3 хв. Реєстрували локомоторні (кількість пересічених квадратів) та орієнтовно-дослідницькі показники (кількість вертикальних стійок та кількість зазирань у отвори) і вегетативні реакції (акти грумінгу, дефекації та уринації).

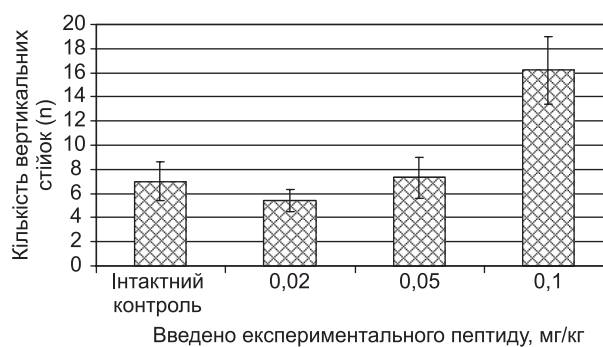


Рис. 2. Вертикальна активність щурів у тесті ВП

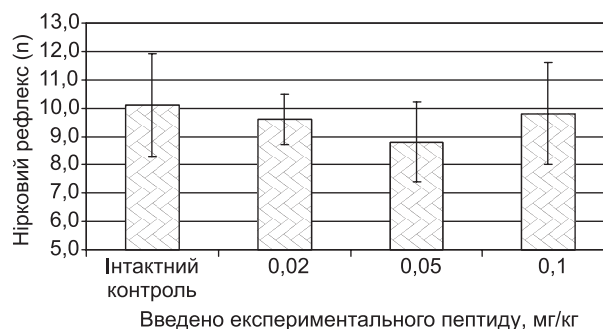


Рис. 3. Дослідницька активність щурів у тесті ВП

Піднесений хрестоподібний лабіринт (ПХЛ) – це фармакологічно верифікована модель визначення тривожних станів. Пристрій складався з центральної частини (5x5 см), двох протилежних відкритих рукавів (30x5 см) та двох протилежних закритих рукавів (того ж розміру) з непрозорими стінками заввишки 15 см. Лабіринт був піднятий на 70 см над підлогою і піддавався інтенсивності світла 100 лк. На початку кожного випробування щурів розміщували на центральній платформі, відкритій доступу руки. Реєстрації підлягали показники латентного періоду входу в темний рукав, тривалості перебування в темному рукаві та кількості переходів між рукавами лабіринту.

Отримані дані були оброблені методами дескриптивної статистики. Для визначення наявності відмінностей між групами використовували алгоритм ANOVA. Попарний порівняльний аналіз між групами проводили із використанням t-критерію Стьюдента з рівнем достовірності $P \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

В даному дослідженні було вивчено вплив експериментальної сполуки на поведінкові реакції щурів. У тесті ВП серед показників дослідницької активності дозозалежно збільшувалась горизонтальна активність щодо контрольної групи на 15,5 % для другої, 39,5 % – 3-ої, 62,7 % – 4-ої групи (рис. 1). Показник вертикальної активності вірогідно збільшувався лише при застосуванні максимальної скринінгової дози розчину пептиду на 131 % (рис. 2). За показником «ніркового рефлексу» статистично значущої різниці не виявили (рис. 3).

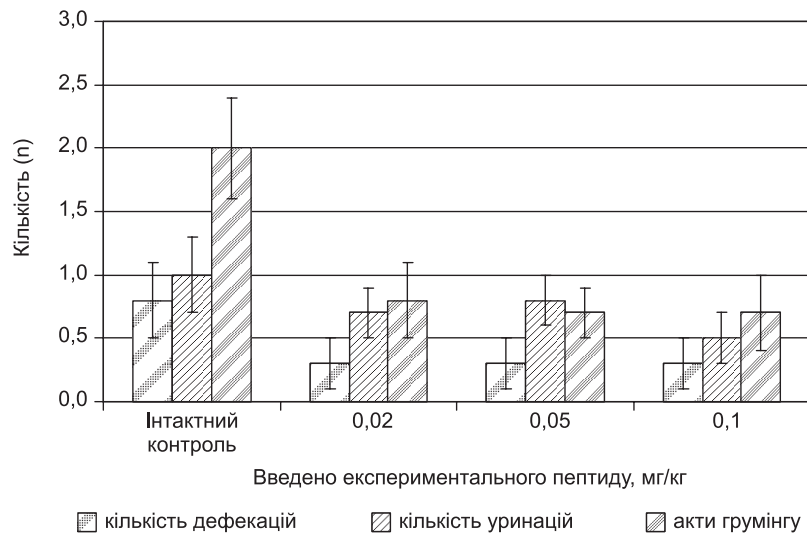


Рис. 4. Показники тривожності щурів у тесті ВП

Зменшення показників тривожності не мало кореляції від введеної дози, але суттєво відрізнялося від інтакту. Таким чином, показники вегетативної активності показали наявність вірогідного зменшення кількості дефекацій (до 62 %), уринацій (до 50 %) та актів грумінгу (65 %) (рис. 4).

За результатами тесту «піднесений хрестоподібний лабіринт» під дією досліджуваної сполуки в різних дозах відмічалось збільшення латентного періоду входу до темного рукава лабіринту майже в 4 рази (рис. 5). Середній час перебування у світлому рукаві для тварин, які отримали досліджувану сполуку, в кожній групі вірогідно збільшився більш ніж на 30 с проти інтакту незалежно від отриманої дози (рис. 6). Проте кількість переходів між рукавами статистично значуще збільшувалася лише при застосуванні максимальної дози засобу (на 61 %).

Оскільки досліджувана сполука, найімовірніше, діє через рецептори до природного NPY, у тлумаченні отриманих результатів необхідно враховувати специфічність цих рецепторів. Так, окрім постсинаптичних рецепторів Y1 та Y5 на емоційну поведінку і стрес-відповідь впливає

й пресинаптичний рецептор Y2, але протилежним шляхом, тобто його активація призводить до анксиогенного ефекту, а зв'язування з антагоністами і його блокада – до вираженого зменшення тривожності [7]. Разом з тим ефекти агоністів та антагоністів Y2 можуть бути різноспрямованими залежно від локалізації рецептора. Так, введення агоністів Y2 у ділянку блакитної плями призводить до анксиолізу в тестах ПХЛ та соціальної взаємодії [11]. Тому отримані ефекти від введення NPY або його агоністів можуть залежати від ділянки головного мозку, типу рецептора, з яким відбулась взаємодія, та балансу у взаємодії Y1R/Y2R, що може залежати від концентрації пептиду в цільовій ділянці. Вплив NPY на регулювання поведінкових розладів підтверджений і описаний в багатьох джерелах, але точний механізм дії ще достеменно не знайдено, тому важко напевне вказувати механізми дії досліджуваної сполуки, навіть у порівнянні з вихідним пептидом.

У наших дослідженнях результати тестів ВП та ПХЛ показали наявність впливу сполуки на локомоторну активність. Це узгоджується з даними, отриманими в дослідженнях з введенням

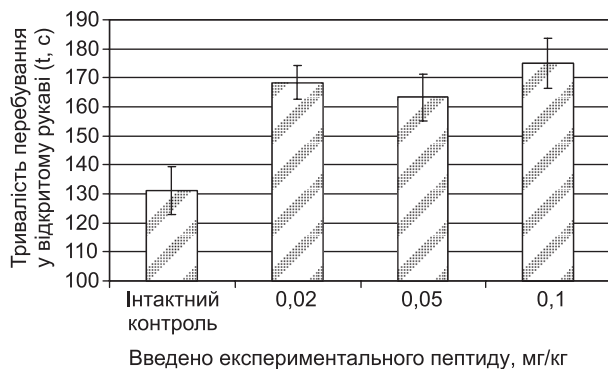


Рис. 5. Латентний період входу в закритий рукав у тесті ПХЛ

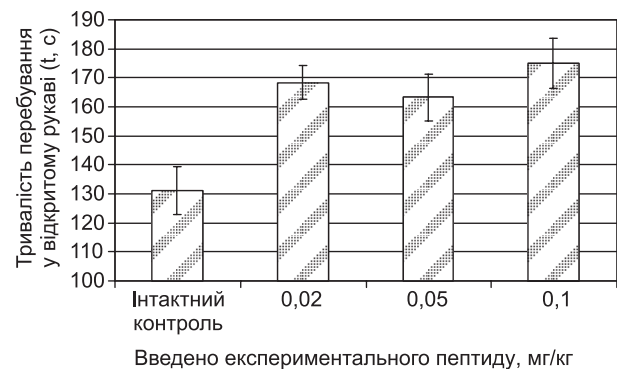


Рис. 6. Тривалість перебування дослідних тварин у відкритому рукаві в тесті ПХЛ

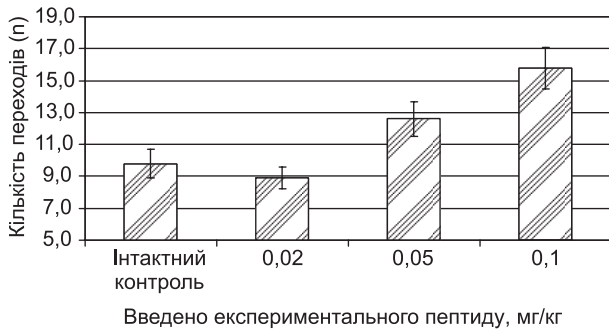


Рис. 7. Кількість переходів між відкритим та закритим рукавом у тесті ПХЛ

цілого пептиду, де було показано, що маніпулювання рівнями NPY приводять до результатів, які варіюють від гіполокомоції або седації, до нормальної активності та гіперлокомоції [12].

Як відомо з літературних джерел стосовно взаємодії NPY та парасимпатичної нервової системи, екзогенний NPY здатен зв'язуватися з Y2R, які присутні на парасимпатичних нервових закінченнях, й інгібувати вивільнення ацетилхоліну. Фізіологічна роль ендогенного NPY полягає в тому, що він інгібує вивільнення ацетилхоліну та його зв'язування з мускариновими рецепторами 2 типу, обмежуючи серцеву релаксацію та брадикардію [13]. Також вважають, що NPY діє на постгангліональні парасимпатичні нейрони і впливає на зниження активності блукаючого нерва. Таким чином, він здатен інгібувати реакцію серцевого ритму на стимуляцію блукаючого нерва через пресинаптичний механізм, що викликало в експериментах зниження вагусної брадикардії [14]. Було показано, що екзогенний NPY здатен інгібувати передачу адренергічного та холінергічного характеру в уретрі та тілі сечового міхура відповідно [15].

Враховуючи ці дані, ми очікували виявити вплив досліджуваної сполуки на локомоторну активність, оскільки зміни рухової активності відбуваються за участі холінергічних медіаторних систем.

У тесті ВП щури, які отримали найбільшу дозу (100 мг/кг) досліджуваного пептиду, показали статистично ймовірне збільшення горизонтальної активності (рис. 1), що відповідає реакції у тесті ПХЛ збільшенням латентного часу переходу в закритий рукав (рис. 5) і різниці з інтактною групою у 3,7 рази, а кількість переходів між рукавами збільшилася на 61 % (рис. 7). Результати, отримані в наших експериментах, вказують на наявність активуючого впливу на локомоцію, що вірогідно збільшився у групи щурів, які отримали максимальну дозу сполуки. Збільшення рухової активності може пояснюватися зниженням рівня стресу та тривожності у дослідних тварин, що вказує на анксиолітичні властивості сполуки. Крім того, в наших експе-

риментах спостерігалось дозозалежне збільшення кількості перетнутих квадратів як показника рухової активності (рис. 1).

У тестах ВП та ПХЛ поведінку дослідних тварин вивчають у ситуації конфлікту між орієнтовно-дослідницькою мотивацією та неприємним подразником («небезпекою» відкритого рукава у ПХЛ та віддалених центральних квадратів ВП). В обох тестах досліджуваний пептид знижує пригнічувальний вплив стресора. Таким чином, NPY змінив поведінку так, як і добре встановлені анксиолітики, і, відповідно, його дія може бути визначена як анксиолітична.

З літературних джерел відомі різні функціональні докази того, що система NPY взаємодіє з моноаміновими системами [16]. Так, введення NPY до вентромедіальної частини гіпоталамусу знижує оборот норадреналіну, дофаміну та серотоніну [17]. Вважається, що саме рецептор Y2 відповідає за регуляцію вивільнення NPY, моноамінів, зокрема й дофаміну [11]. Введення NPY та селективних агоністів NPY-Y5 рецепторів змінює швидкість реакції організму на кокаїн, героїн та алкоголь, що є сполуками, які регулюють поведінку, діючи переважно на систему дофаміну [16].

Дослідницька активність у тварин залучає дофамінову систему, що у тесті відкрите поле відповідає зареєстрованим параметрам пошукової поведінки. За наших досліджень статистично значущого впливу сполуки на дослідну активність (рис. 2, рис. 3), а, отже, очевидно, й на дофамінову систему не було виявлено за результатами тесту ВП.

Серед показників, які відображають рівень тривожності тварин, таких як дефекація, уринація та грумінг, спостерігалось невелике (30-50 % відносно контрольної групи), але стійке зменшення вегетативних проявів при застосуванні досліджуваної сполуки в усіх дозах (рис. 4). За такий показник як тривожність відповідає серотонінова медіаторна система. Відомо, що NPY, активуючи пресинаптичний рецептор Y2, здатен інгібувати вивільнення моноамінів, серед яких є й серотонін. NPY може чинити вплив на вивільнення серотоніну як у вентромедіальному, так і в латеральному гіпоталамусі [17]. Отримані результати вказують на наявність помірного активуючого впливу дослідної сполуки на серотонінергічну систему.

ВИСНОВКИ

Отримані результати вказують на наявність у досліджуваної сполуки істотних анксиолітичних властивостей, які на відміну від транквілізаторів реалізуються не через седацію тварини, а через активацію пошукових та орієнтовно-дослідницьких поведінкових реакцій. Доцільно також припустити наявність антидепресивних властивостей пептиду, які характерні для NPY,

що потрібно підтвердити в наступних поглиблених дослідженнях. Дані експерименту вказують на те, що модифікований фрагмент нейропептиду Y здатен впливати на рівень тривож-

ності та дослідницької активності щурів, що може зумовлювати подальше дослідження цієї експериментальної сполуки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Reichmann, F. Neuropeptide Y: A stressful review / F. Reichmann, P. Holzer // *Neuropeptides*. – 2015. – Vol. 55. – P. 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.09.008>
2. A Promising Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Neuropeptide Y Receptors in Humans / M. Yi, H. Li, Z. Wu et al. // *Cell. Physiol. Biochem*. – 2018. – № 45. – P. 88–107. <https://doi.org/10.1159/000486225>
3. Benarroch, E. E. Neuropeptide Y: its multiple effects in the CNS and potential clinical significance / E. E. Benarroch // *Neurol*. – 2009. – № 72. – P. 1016–1020. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345258.18071.54>
4. Eaton, K. Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry / K. Eaton, F. R. Sallee, R. Sah // *Curr. Top Med. Chem*. – 2007. – № 7. – P. 1645–1659. <https://doi.org/10.2174/156802607782341037>
5. Thorsell, A. Neuropeptide Y in Brain Function / A. Thorsell, C. L. Ehlers // *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiol*. – 2006. – P. 523–543. https://doi.org/10.1007/978-0-387-30381-9_23
6. Sabban, E. Potential of neuropeptide Y for preventing or treating post-traumatic stress disorder / E. Sabban, L. Alaluf, L. Serova // *Neuropeptides*. – 2016. – № 56. – P. 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.11.004>
7. Kash, T. Neuropeptide Y and corticotropin-releasing factor bi-directionally modulate inhibitory synaptic transmission in the bed nucleus of the stria terminalis / T. Kash, D. Winder // *Neuropharmacol*. – 2006. – № 51. – P. 1013–1022. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.06.011>
8. A Novel Integrative Mechanism in Anxiolytic Behavior Induced by Galanin 2/Neuropeptide Y Y1 Receptor Interactions on Medial Paracapsular Intercalated Amygdala in Rats / M. Narváez, D. Borroto-Escuela, L. Santfín et al. // *Frontiers in Cellular Neurosci*. – 2018. – № 12. – P. 119. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00119>
9. Meredith, M. E. Intranasal Delivery of Proteins and Peptides in the Treatment of Neurodegenerative Diseases / M. E. Meredith, T. S. Salameh, W. A. Banks // *AAPS J*. – 2015. – № 17. – P. 780–787. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9719-7>
10. Complete L-Alanine Scan of Neuropeptide Y Reveals Ligands Binding to Y1 and Y2 Receptors with Distinguished Conformations / A. Beck-Sickinger, H. Weland, H. Wittneben et al. // *European J. of Biochemistry*. – 1994. – № 225. – P. 947–958. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.0947b.x>
11. Neuropeptide Y2 receptor knockout mice: influence of genetic background on anxiety-related behaviors / E. Zambello, L. Zanetti, G. Hédou et al. // *Neurosci*. – 2011. – № 176. – P. 420–430. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.075>
12. Lach, G. Role of NPY Y1 receptor on acquisition, consolidation and extinction on contextual fear conditioning: Dissociation between anxiety, locomotion and non-emotional memory behavior / G. Lach, T. Lima // *Neurobiol. of Learning and Memory*. – 2013. – № 103. – P. 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.04.005>
13. The Role of Neuropeptide Y in Cardiovascular Health and Disease / C. Tan, P. Green, N. Tapoulal et al. // *Frontiers in Physiol*. – 2018. – № 9. – P. 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01281>
14. Neuropeptide Y reduces acetylcholine release and vagal bradycardia via a Y2 receptor-mediated, protein kinase C-dependent pathway / N. Herring, M. Lokale, E. Danson et al. // *J. of Molecular and Cellular Cardiol*. – 2008. – № 44. – P. 477–485. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.10.001>
15. Tran, L. Inhibitory effect of neuropeptide Y on adrenergic and cholinergic transmission in rat urinary bladder and urethra / L. Tran, G. Somogyi, W. De Groat // *American J. of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiol*. – 1994. – № 266. – P. 1411–1417. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.266.4.r1411>
16. Central administration of NPY or an NPY-Y5 selective agonist increase in vivo extracellular monoamine levels in mesocorticolimbic projecting areas / D. Quarta, C. Leslie, R. Carletti et al. // *Neuropharmacol*. – 2011. – № 60. – P. 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.09.016>
17. Serotonin release in the rat brain cortex is inhibited by neuropeptide Y but not affected by ACTH1-24 angiotensin II, bradykinin and delta-sleep-inducing peptide / E. Schlicker, G. Groß, K. Fink et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol*. – 1991. – № 343. – P. 117–122. <https://doi.org/10.1007/bf00168597>

References

1. Reichmann, F., & Holzer, P. (2016). Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides*, 55, 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.09.008>
2. Yi, M., Li, H., Wu, Z., Yan, J., Liu, Q., Ou, C., & Chen, M. (2017). A Promising Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Neuropeptide Y Receptors in Humans. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 45(1), 88–107. <https://doi.org/10.1159/000486225>
3. Benarroch, E. E. (2009). Neuropeptide Y: Its multiple effects in the CNS and potential clinical significance. *Neurology*, 72(11), 1016–1020. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345258.18071.54>
4. Eaton, K., Sallee, F., & Sah, R. (2007). Relevance of Neuropeptide Y (NPY) in Psychiatry. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 7(17), 1645–1659. <https://doi.org/10.2174/156802607782341037>
5. Thorsell, A., & Ehlers, C. L. (2006). Neuropeptide Y in Brain Function. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*, 523–543. https://doi.org/10.1007/978-0-387-30381-9_23
6. Sabban, E. L., Alaluf, L. G., & Serova, L. I. (2016). Potential of neuropeptide Y for preventing or treating post-traumatic stress disorder. *Neuropeptides*, 56, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.11.004>
7. Kash, T. L., & Winder, D. G. (2006). Neuropeptide Y and corticotropin-releasing factor bi-directionally modulate inhibitory synaptic transmission in the bed nucleus of the stria terminalis. *Neuropharmacology*, 51(5), 1013–1022. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.06.011>

8. Narváez, M., Borroto-Escuela, D. O., Santín, L., Millón, C., Gago, B., Flores-Burgess, A., ... Fuxe, K. (2018). A Novel Integrative Mechanism in Anxiolytic Behavior Induced by Galanin 2/Neuropeptide Y Y1 Receptor Interactions on Medial Paracapsular Intercalated Amygdala in Rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00119>
9. Meredith, M. E., Salameh, T. S., & Banks, W. A. (2015). Intranasal Delivery of Proteins and Peptides in the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *The AAPS Journal*, 17(4), 780–787. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9719-7>
10. Beck-Sickinger, A. G., Weland, H. A., Wittneben, H., Willim, K.-D., Rudolf, K., & Jung, G. (1994). Complete L-Alanine Scan of Neuropeptide Y Reveals Ligands Binding to Y1 and Y2 Receptors with Distinguished Conformations. *European Journal of Biochemistry*, 225(3), 947–958. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.0947b.x>
11. Zambello, E., Zanetti, L., Hédou, G. F., Angelici, O., Arban, R., Tasan, R. O., ... Caberlotto, L. (2011). Neuropeptide Y-Y2 receptor knockout mice: influence of genetic background on anxiety-related behaviors. *Neuroscience*, 176, 420–430. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.075>
12. Lach, G., & de Lima, T. C. M. (2013). Role of NPY Y1 receptor on acquisition, consolidation and extinction on contextual fear conditioning: Dissociation between anxiety, locomotion and non-emotional memory behavior. *Neurobiology of Learning and Memory*, 103, 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.04.005>
13. Tan, C. M. J., Green, P., Tapoulal, N., Lewandowski, A. J., Leeson, P., & Herring, N. (2018). The Role of Neuropeptide Y in Cardiovascular Health and Disease. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01281>
14. Herring, N., Lokale, M. N., Danson, E. J., Heaton, D. A., & Paterson, D. J. (2008). Neuropeptide Y reduces acetylcholine release and vagal bradycardia via a Y2 receptor-mediated, protein kinase C-dependent pathway. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 44(3), 477–485. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.10.001>
15. Tran, L. V., Somogyi, G. T., & De Groat, W. C. (1994). Inhibitory effect of neuropeptide Y on adrenergic and cholinergic transmission in rat urinary bladder and urethra. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 266(4), R1411–R1417. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.266.4.r1411>
16. Quarta, D., Leslie, C. P., Carletti, R., Valerio, E., & Caberlotto, L. (2011). Central administration of NPY or an NPY-Y5 selective agonist increase in vivo extracellular monoamine levels in mesocorticolimbic projecting areas. *Neuropharmacology*, 60(2-3), 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.09.016>
17. Schlicker, E., Groß, G., Fink, K., Glaser, T., & Göthert, M. (1991). Serotonin release in the rat brain cortex is inhibited by neuropeptide Y but not affected by ACTH1?24 angiotensin II, bradykinin and delta-sleep-inducing peptide. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 343(2), 117–122. <https://doi.org/10.1007/bf00168597>

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

Загайко А. Л., доктор біологічних наук, професор кафедри біологічної хімії, проректор з науково-педагогічної роботи, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>)

Zagayko A. L., Doctor of Biology (Dr. habil.), professor of the Biochemistry Department, vice-rector for Science and Education, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>)

Загайко А. Л., доктор биологических наук, профессор кафедры биологической химии, проректор по научно-педагогической работе, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-2226-976X>)

Гаврилов І. О., аспірант кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-3483-1729>)

Gavrilov I. O., PhD student of the Biochemistry Department, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0003-3483-1729>)

Гаврилов И. А., аспирант кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0003-3483-1729>)

Литкін Д. В., заступник директора ННІПФ, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>)

Lytkin D. V., deputy director of SEIAP, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>)

Лыткин Д. В., заместитель директора НУИПФ, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>)

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, кафедра біологічної хімії НФаУ. Тел. +380985423410.

E-mail: gavrilov.i.ok@gmail.com

Mailing address: 53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, National University of Pharmacy. +380985423410. E-mail: gavrilov.i.ok@gmail.com

Адрес для переписки: 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, кафедра биологической химии НФаУ. Тел. +380985423410.

E-mail: gavrilov.i.ok@gmail.com