

ВПЛИВ МОДИФІКОВАНОГО ФРАГМЕНТА НЕЙРОПЕПТИДУ Y НА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ ЩУРІВ ЗА ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Загайко А. Л., Гаврилов І. О., Литкін Д. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра біологічної хімії

gavrilov.i.ok@gmail.com

Нейропептид Y (NPY) – біологічно активна сполука пептидної природи, що складається з 36 амінокислотних залишків й виконує в організмі людини багато різноманітних функцій. Пептид бере участь у процесах регулювання харчової поведінки, розвитку адиктивного потенціалу до етанолу, контролю проявів тривоги і депресії, стійкості до стресу, формування пам'яті та складних когнітивних функцій тощо [2, 4].

Для ссавців було виявлено 4 типи рецепторів до NPY поширених як у відділах центральної нервової системи так і у периферичних органах [5]. У головному мозку рецептори експресуються переважно в гіпокампі, гіпоталамусі, неокортексі, стріатумі та стовбурі мозку [1].

У значній кількості рецептори NPY були знайдені в лімбічних структурах переднього мозку. Такі ділянки лімбічної системи як мигдалина, гіпоталамус і гіпокамп приймають участь в контролі емоційних реакцій й відповіді на стрес, процесах запам'ятовування та навчання, що ймовірно й обумовлює регуляцію нейропептидом відповідних процесів [2].

В нашій роботі було досліджено біологічну активність зміненого кінцевого фрагменту нейропептиду Y, що складається з 9 амінокислотних залишків. Коротша пептидна молекула простіша й економічно ґрунтовніша для впровадження в фармацевтичну промисловість. Крім того, невеликі розміри молекули дозволяють припустити здатність до подальшого транснейронального транспорту в нейронах головного мозку за інтраназального введення. Важливою перевагою інтраназального шляху введення є уникнення гідролізу шлунковими протеазами, що актуально для білкових сполук й безпосереднє потрапляння засобу до ЦНС. Всмоктування відбувається екстрацелюлярним шляхом по ходу трійчастого і нюхового нервів [3]. За такого режиму введення вже через 10-15 речовина хвилин виявляється в головному мозку.

Функціонально активним сайтом в NPY є саме кінцева ділянка, тому ймовірно, що обрваний нами тест-зразок володіє принаймні частково біологічною активністю, притаманною цілому нейропептиду. Виходячи з цього, метою нашого експерименту було фармакологічне вивчення впливу сполуки на поведінкові реакції щурів в тестах «відкрите поле» та «піднесений хрестоподібний лабіринт».

Експеримент проводили на 24 щурах масою 220 ± 20 г розділених на 4 групи по 6 тварин. Тварини утримувались до проведення експерименту у стандартних умовах віварію з вільним доступом до їжі і води. Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.). Тварини першої групи отримували розчинник (вода очищена), другої – розчин досліджуваного пептиду у дозі 0,02 мг/кг, третьої – в дозі 0,05 мг/кг, четвертої – 0,1 мг/кг. 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». Психонейрологічні тести виконували згідно до стандартних рекомендацій за допомогою установок для проведення відповідних досліджень. В тесті «відкрите поле» реєстрували локомоторні та орієнтовно-дослідницькі показники (кількість пересічених квадратів, кількість

вертикальних стійок та кількість зазирань у отвори) й вегетативні реакції (акти грумінгу, дефекації та уринації). При виконанні тесту «піднесений хрестоподібний лабіринт» реєстрації підлягали показники латентного період входу у темний рукав, тривалості перебування в темному рукаві та кількості переходів між рукавами лабіринту. Отримані дані були оброблені методами описативної статистики. Для визначення наявності відмінностей між групами використовували алгоритм ANOVA. Попарний порівняльний аналіз між групами проводили із використанням t-критерію Стьюдента з рівнем достовірності $P \leq 0,05$.

В тесті «відкрите поле» було продемонстровано, що під дією пептиду дозозалежно збільшувалася горизонтальна рухова активність тварин (до 62% проти інтакту). Разом з цим горизонтальна рухова активність вірогідно збільшувалася лише при застосуванні максимальної скринінгової дози тест-зразку (на 131%). За показником «норкового рефлексу» поміж групами статистичної різниці виявлено не було. При цьому нейропептид призводив до вірогідного дозозалежного зменшення кількості дефекацій (до 62%), уринацій (до 50%) та актів грумінгу (65%).

За результатами тесту «піднесений хрестоподібний лабіринт» під дією засобу в різних дозах відмічалася збільшення латентного періоду входу до темного рукаву лабіринту майже в 4 рази. Середній час перебування в світлому рукаві для тварин в кожній групі вірогідно збільшився більш ніж на 30 с (проти інтакту). Проте кількість переходів між рукавами статистично значуще збільшувалася лише при застосуванні максимальної дози засобу.

Отримані результати вказують на наявність у NPY істотних анксиолітичних властивостей, які на відміну від транквілізаторів реалізуються не через седацію тварини, а посилюють пошукові та орієнтовно-дослідницькі поведінкові реакції. Доцільно також припустити наявність антидепресивних властивостей пептиду, що потрібно підтвердити в наступних поглиблених дослідженнях. Дані експерименту вказують на те, що модифікований фрагмент нейропептиду Y здатен впливати на рівень тривожності та дослідницької активності шурів й передумовлює подальше дослідження цієї експериментальної сполуки.

Література

1. Benarroch E. E. Neuropeptide Y: its multiple effects in the CNS and potential clinical significance / E. E. Benarroch // *Neurology*. – 2009. – 72. – P. 1016-1020.
2. 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.
3. Meredith M.E., Salameh T.S., Banks W.A. Intranasal Delivery of Proteins and Peptides in the Treatment of Neurodegenerative Diseases // *AAPS J.* – 2015. – 17(4). – P. 780-787. doi:10.1208/s12248-015-9719-7
4. Pedragosa-Badia X. Neuropeptide Y receptors: how to get subtype selectivity / X. Pedragosa-Badia, J. Stichel, A.G. Beck-Sickinger // *Front. Endocrinol.* – 2013. – 4. – P. 5.
5. Sundström G. Evolution of the Neuropeptide Y and Opioid Systems and their Genomic Regions / Sundström Görel. – Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis, 2010. – P. 68.