

ОЦІНКА ПСИХОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АНАЛОГА ФУНКЦІОНАЛЬНО АКТИВНОЇ ДІЛЯНКИ НЕЙРОПЕПТИДУ Y

Гаврилов І.О.¹, Штриголь С.Ю.¹

¹Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Нейропептид Y (NPY) відіграє важливу роль у регуляції багатьох фізіологічних і патологічних процесів у організмі людини. NPY долучений до контролю енергетичного обміну, відповіді організму на стрес, емоційної поведінки, пам'яті тощо. Нонапептид, який є аналогом функціонально активної ділянки NPY, був синтезований за нашим замовленням компанією Shanghai Apeptide Co., Ltd. (Китай). Амінокислотна послідовність нонапептиду: H-Ile-Asn-Leu-Nle-Ser-Arg-Asn-Arg-Tyr-NH₂.

Вважається, що саме С-кінцева ділянка NPY відповідає за зв'язування з рецепторами. Тому нонапептид повинен мати, принаймні частково, властивості нативного пептиду. Нонапептид вводили інтраназально, тому що цей шлях введення робить можливим високу церебральну біодоступність, дозволяє запобігти швидкого руйнування протеазами шлунка та крові й уникнути небажаної дії на периферійні органи. Метою наших досліджень було оцінити психотропні властивості нонапептиду та його взаємодію зі сполуками, що збуджують та пригнічують центральну нервову систему.

Дослідження проводили на мишах та щурах. Були використані психофармакологічні тести: відкрите поле, піднесений хрестоподібний лабіринт, тест конфліктної ситуації за Вогелем, умовний рефлекс пасивного уникнення (УРПУ) в інтактних тварин і на моделі скополамінової амнезії, тест примусового плавання з навантаженням, тест підвішування за хвості тест екстраполяційного вивільнення. Взаємодію зі збуджувальними сполуками вивчали з використанням кофеїну у дозах 10 мг/кг та 120 мг/кг, пентилентетразолу 90 мг/кг та тіосемікарбазиду 25 мг/кг. Взаємодію з пригнічувальними сполуками визначали на впливом на наркозну дію етанолу з розрахунку 5,5 г абсолютного спирту на 1 кг маси тварини та тіопенталу 70 мг/кг. Як референтні препарати використовували пептидний ноотроп «Семакс» 0,1 мг/кг, бензодіазепіновий анксиолітик гідазепам 15 мг/кг та трициклічний антидепресант іміпрамін 25 мг/кг. Пептид розчиняли у фізіологічному розчині та вводили у дозах 0,02-0,4 мг/кг інтраназально за 30 хв. до тестування. У тесті УРПУ на скополаміновій моделі для оцінки впливу на фази пам'яті вводили до формування УРПУ (I фаза), після формування (II фаза) та перед перевіркою пам'ятного сліду через 24 год (III фаза).

У тесті відкритого поля спостерігали збільшення загальної активності, зменшення грумінгу та суми емоційних реакцій. Тест піднесеного хрестоподібного лабіринту продемонстрував значне

збільшення кількості переходів відкритий відсік та часу у відкритому відсіку порівняно з «Семаксом», що вказує на виразні протитривожні властивості пептиду. У конфліктній ситуації за Вогелемнона пептид продемонстрував значне збільшення кількості караних спроб взяття водита за анксиолітичним ефектом не поступався гїдазепаму. Тест УРІУ показав виразний дозозалежний вплив нонапептиду на пам'ять інтактних тварин. За кількістю тварин зі сформованим рефлексом досліджуваний пептид був краще ніж «Семакс». У дослідженні на моделі скополамінової амнезії виявлена здатність нонапептид уполіпшувати набуття та первину обробку інформації (І фаза пам'яті) не гірше за референс-препарат та, на відміну від «Семаксу», здатність прискорювати згасання негативного досвіду навчання при введенні після стресу. У тесті екстраполяційного вивільнення доведено здатність нонапептиду впливати на когнітивні функції в умовах гострої стресової ситуації за критерієм збільшення кількості тварин, що успішно виконали тест. У тесті примусового плавання з навантаженням нонапептид виразно підвищував витривалість тварин, перевершуючи «Семакс». Антидепресантна активність була продемонстрована у тесті підвішування мишей за хвіст, де пептид достовірно збільшував латентний час першої іммобілізації порівняно з показниками групи інтактних тварин та мишей групи іміпраміну. При взаємодії нонапептиду з пентил ентетразоломітіосемікарбазидом він не виявив проконвульсантну активність. Пептид підсилював орієнтовно-дослідну активність кофеїну (10 мг/кг) без збільшення емоційності та тривожності, типової для кофеїну. Також він знижував тривожність тварин щодо показника групи, що отримувала лише кофеїн (120 мг), та повертав рухову активність до рівня інтактних тварин. Нонапептид не збільшував тривалість ані тіопенталового, ані етанолового наркозу.

Отримані дані свідчать про нетривіальне поєднання психотропних властивостей нонапептиду. Пептид має експериментально доведені анксиолітичні, ноотропні, антидепресантні та актопротекторні властивості. Нонапептид виявляє виразну ноотропну дію не гірше за «Семакс», який є подібним як за хімічною будовою, так й за шляхом введення. Але, на відміну від референс-препарату, досліджуваний пептид має виразні анксиолітичні та актопротекторні властивості. При цьому його протитривожна, стимулювальна та позитивна мнемотропна дія не супроводжується загальнопригнічувальною (седативною) або збуджувальною (проконвульсантною) активністю. Це робить його перспективним для подальших поглиблених фармакологічних досліджень як сполуки для лікування тривожності, когнітивних порушень, посттравматичного стресового розладу та депресії.