

І. О. Гаврилов, С. Ю. Штриголь

## **Фармакодинамічна взаємодія модифікованого аналога кінцевого фрагмента нейропептиду Y з речовинами, що пригнічують або збуджують центральну нервову систему**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

*Ключові слова:* нейропептид Y, етанол, тіопентал, пентилентетразол, тіосемікарбазид

Нейропептид Y (NPY) – регулятор на сполука, що є одним з найпоширеніших нейропептидів в організмі людини. NPY та його рецептори мають важливе значення в регуляції енергетичного обміну, афективних розладів, вживання наркотиків/алкоголю тощо. Численні ефекти NPY пов'язані з його експресією в багатьох ділянках мозку [1]. Природний NPY складається з 36 амідованих на С-кінці амінокислот, тому привертають увагу його модифіковані фрагменти. Ми запропонували економічно прийнятний пептид, що складається з 9 амінокислотних залишків (H-L-Ile-L-Asn-L-Leu-L-Nle-L-Ser-L-Arg-L-Asn-L-Arg-L-Tyr-NH<sub>2</sub>), під лабораторним шифром NP9. Ця послідовність є модифікованим аналогом С-кінцевого фрагмента NPY, важливого для зв'язування з рецепторами [2]. NP9 має інтраназальний (і/н) шлях введення, оптимальний для сполук такої будови завдяки відсутності руйнування пептидазами шлунка [3]. Він чинить виразну анксиолітичну дію, яка на відміну від ефекту більшості класичних транквілізаторів не супроводжується седацією тварин, має ноотропні та антидепресивні властивості [4, 5]. Постає питання щодо можливої взаємодії NP9 з речовинами депримуальної та збуджувальної дії.

*Мета дослідження* – вивчити взаємодію пептиду NP9 з речовинами, що пригнічують (етанол, тіопентал-натрій) або стимулюють (пентилентетразол, тіосемікарбазид) центральну нервову систему (ЦНС).

*Матеріали та методи.* Дослідження виконано на 90 білих нелінійних мишах-самках масою 22–26 г. Тварини отримані з віварію ЦНДЛ (НФаУ, Харків), до проведення експерименту їх утримували в стандартних умовах з 12-год режимом освітлення (день/ніч) і вільним доступом до їжі та води. Усі маніпуляції з ними проводили відповідно до Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001 р.).

Пептид NP9 синтезовано за нашим замовленням компанією Shanghai Apeptide Co., Ltd. (China). Анксиолітичний ефект у щурів виявляла доза 0,1 мг/кг [4], для мишей шляхом міжвидового перерахунку [6] визначено дозу 0,2 мг/кг. Як референтний препарат використовували синтетичний аналог АКТГ<sub>4–10</sub> – семакс («Семакс», «Пептоген», Росія) у дозі 0,1 мг/кг і/н. Його обрано з урахуванням пептидної будови (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), ноотропного впливу на ЦНС та і/н шляху введення [7]. Обидва пептиди, як і розчинник (0,9 % розчин NaCl) у контролі,

© Колектив авторів, 2021

вводили мишам і/н в об'ємі 0,01мл за допомогою інсулінового шприца з затупленою голкою.

Взаємодію пептиду NP9 зі сполуками, що пригнічують ЦНС, характеризували за латентним періодом настання в мишей бічного положення та тривалістю наркозного сну, викликаного етанолом або тіопентал-натрієм [8, 9]. Тварин рандомізували на групи таким чином: контрольна група етанолу (n = 8); контрольна група тіопенталу (n = 8); NP9 + етанол (n = 7); Семакс + етанол (n = 7); NP9 + тіопентал (n = 6); Семакс + тіопентал (n = 6). Спирт етиловий у дозі 5,5 г/кг у вигляді 12,5 % розчину та тіопентал-натрію (70 мг/кг, дозу протестовано в попередніх дослідях) [9] вводили внутрішньоочеревинно (в/о) через 30–35 хв після і/н введення ізотонічного розчину NaCl, пептиду NP9 (0,2 мг/кг і/н) або Семаксу (0,1 мг/кг і/н).

Взаємодію пептиду NP9 зі сполуками, що збуджують ЦНС, досліджували на моделях пентилентетразолових і тіосемікарбазидних судом [10, 11] у мишей. У першому випадку використовували 4 групи по 6 тварин, які отримували пентилентетразол (PTZ) 75 мг/кг підшкірно через 30 хв після і/н введення відповідно ізотонічного розчину NaCl (контрольна група), NP9 0,2 мг/кг, Семаксу 0,1 мг/кг і/н

і класичного антиконвульсанта вальпроату натрію (Депакін, Sanofi, Франція) 300 мг/кг внутрішньошлунково [12]. На другій моделі розподіл тварин на групи був аналогічним, конвульсанти тіосемікарбазид (ТСК) 25 мг/кг [10] вводили в/о через 30 хв після фізіологічного розчину, NP9, Семаксу та вальпроату натрію у вищезазначених дозах. Протягом 60 хв для PTZ та 240 хв для ТСК реєстрували латентний період судом, кількість нападів у кожній тварини, відсоток мишей із клонічними та тонічними нападами, тривалість судомного періоду, час загибелі та летальність.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми STATISTICA 12.0 з використанням непараметричного U-критерію Манна-Вітні, а також критерію Фішера в разі обліку результатів в альтернативній формі. Кількісні дані наведено у вигляді Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Відмінності вважали статистично значущими за p < 0,05.

**Результати та їх обговорення.** Результати дослідження впливу пептиду NP9 на депримувальну дію етанолу наведено в таблиці 1. Латентний час настання етанолового наркозу складав 153 с. Пептид NP9 та Семакс тенденційно зменшували цей час на 7 % і 23 % відповідно. Тривалість

Таблиця 1

*Взаємодія пептиду NP9 та Семаксу з етанолом і тіопентал-натрієм, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]*

Група, кількість тварин	Латентний час бічного положення, с	Тривалість бічного положення, хв
<i>Етаноловий наркоз</i>		
Контроль (етанол), n = 8	153,0 [126,5; 192,5]	78,5 [65,8; 85,7]
Пептид NP9 0,2 мг/кг + етанол, n = 7	143,0 [119; 404]	54,5 [34,3; 123,3]
Семакс 0,1 мг/кг + етанол, n = 7	118,0 [84; 139]	67,5 [60,8; 95,5]
<i>Тіопенталовий наркоз</i>		
Контроль (тіопентал), n = 8	166,0 [155,5; 186,5]	12,8 [7,2; 21,4]
Пептид NP9 0,2 мг/кг + тіопентал, n = 6	129,0 [124; 136]*	21,4 [16,4; 23,9]
Семакс 0,1 мг/кг + тіопентал, n = 6	121,5 [110; 131]*	13,5 [9,8; 38,3]

Примітка. \*Статистично значущі відмінності з контролем (p < 0,05).

етанолового наркозу складала 78,5 хв. Пептид NP9 та Семакс зменшували її у вигляді тенденції на 31 і 14 % відповідно.

Латентний час настання бічного положення після введення тіопенталу на тлі NP9 зменшувався на 22 % ( $p < 0,05$ ), Семаксу – на 27 % ( $p < 0,05$ ), а тривалість тіопенталового наркозу тенденційно збільшувалась відповідно на 67 і 5 % проти контролю (табл. 1).

Проте розподіл тварин за досліджуваними показниками суттєво відрізнявся. Привертає увагу (табл. 2), що на моделі етанолового наркозу бічне положення в 2 мишей (29 %) настало на тлі пептиду NP9 пізніше, ніж у контролі ( $p < 0,01$ ) і в групі Семаксу ( $p < 0,05$ ). У групі Семаксу, навпаки, у 2 тварин (29 %) наркоз настав раніше, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ) і на тлі пептиду NP9 ( $p < 0,05$ ). На моделі тіопенталового наркозу бічне положення в більшості мишей, які отримували пептид NP9 або Семакс, наставало в проміжку 120–

150 с (83 і 50 % відповідно) проти 150–180 с (63 %) у групі контролю ( $p < 0,01$ ).

Як видно з таблиці 3, після ранжування тварин групи пептиду NP9 за тривалістю етанолової інтоксикації виокремлюються дві підгрупи. Перша – це 4 миші (57 %), що перебували в стані наркозу до 60 с – менше переважних значень (60–90 с) груп контролю (63 %,  $p < 0,01$ ) і Семаксу (51 %,  $p < 0,05$ ). Другу підгрупу склали 3 миші (43 %) на тлі пептиду NP9, що перебували в бічному положенні 120–150 с – більше, ніж тварини груп контролю ( $p < 0,01$ ) і Семаксу ( $p < 0,05$ ).

Ранжування за тривалістю тіопенталового наркозу (табл. 4) демонструє, що на тлі Семаксу відбувається бімодальний розподіл тварин в інтервалах 0–20 і 30–50 хв за виключенням інтервалу 20–30 хв. Пептид NP9 достовірно зменшував до 0 кількість мишей, які перебували в стані наркозу до 10 хв, проти показників контролю (50 %,  $p < 0,01$ ) і Семаксу

Таблиця 2

*Кількість тварин з бічним положенням, ранжована за часом настання етанолового та тіопенталового наркозу, під впливом пептиду NP9 і Семаксу*

Група, кількість тварин	Латентний час бічного положення, с						
	60–90	90–120	120–150	150–180	180–210	210–240	> 240
<i>Етаноловий наркоз</i>							
Контроль (етанол), n = 8	0/8	2/8 (25 %)	2/8 (25 %)	1/8 (13 %)	2/8 (25 %)	1/8 (13 %)	0/8
Пептид NP9 0,2 мг/кг + етанол, n = 7	0/7 <sup>#</sup>	2/7 (29 %)	2/7 (29 %)	0/7	1/7 (14 %)	0/7	2/7 (29 %) <sup>*,#</sup>
Семакс 0,1 мг/кг + етанол, n = 7	2/7 (29 %) <sup>*</sup>	2/7 (29 %)	2/7 (29 %)	1/7 (14 %)	0/7 <sup>*</sup>	0/7	0/7
<i>Тіопенталовий наркоз</i>							
Контроль (тіопентал), n = 8	0/8	1/8 (13 %)	0/8	5/8 (63 %)	1/8 (13 %)	0/8	1/8 (13 %)
Пептид NP9 0,2 мг/кг + тіопентал, n = 6	0/6	1/6 (17 %)	5/6 (83 %) <sup>**</sup>	0/6 <sup>**</sup>	0/6	0/6	0/6
Семакс 0,1 мг/кг + тіопентал, n = 6	0/6	3/6 (50 %)	3/6 (50 %) <sup>**</sup>	0/6 <sup>**</sup>	0/6	0/6	0/6

Примітка. Статистично значущі відмінності з контролем: <sup>\*</sup> $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup> $p < 0,01$ ; з показниками групи Семаксу: <sup>#</sup> $p < 0,05$ .

**Кількість тварин у бічному положенні, ранжована за тривалістю етанолового наркозу, під впливом пептиду NP9 і Семаксу**

Група, кількість тварин	Тривалість бічного положення, хв				
	0–30	30–60	60–90	90–120	120–150
Контроль (етанол), n = 8	0/8	2/8 (25 %)	5/8 (63 %)	1/8 (13 %)	0/8
Пептид NP9 0,2 мг/кг + етанол, n = 7	1/7 (14 %)	3/7 (43 %)	0/7 <sup>**,#</sup>	0/7	3/7 (43 %) <sup>**,#</sup>
Семакс 0,1 мг/кг + етанол, n = 7	0/7	1/7 (14 %)	4/7 (57 %)	2/7 (29 %)	0/7

Примітка. <sup>\*\*</sup>Статистично значущі відмінності з контролем ( $p < 0,01$ ), <sup>#</sup>з показниками групи Семаксу ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4

**Кількість тварин у бічному положенні, ранжована за тривалістю тіопенталового наркозу, під впливом пептиду NP9 і Семаксу**

Група, кількість тварин	Тривалість бічного положення, хв				
	0–10	10–20	20–30	30–40	40–50
Контроль (тіопентал), n = 8	4/8 (50 %)	2/8 (25 %)	2/8 (25 %)	0/8	0/8
Пептид NP9 0,2 мг/кг + тіопентал, n = 6	0/6 <sup>**,#</sup>	3/6 (50 %)	3/6 (50 %) <sup>#</sup>	0/8	0/6
Семакс 0,1 мг/кг + тіопентал, n = 6	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	0/6 <sup>*</sup>	1/6 (17 %)	1/6 (17 %)

Примітка. Статистично значущі відмінності з контролем: <sup>\*</sup> $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup> $p < 0,01$ ; з показниками групи Семаксу: <sup>#</sup> $p < 0,05$ .

(33 %,  $p < 0,05$ ). Тіопенталовий наркоз у всіх тварин на тлі NP9 тривав від 10 до 30 хв.

Наркозний ефект етанолу зумовлений переважно невибірковою порушенням міжнейрональних комунікацій внаслідок високої тропності до ліпідів нейрональних мембран, обговорюється також можлива роль активації етанолом метаболічних ГАМК<sub>B2</sub>-рецепторів. Тіопентал діє шляхом впливу на ГАМК<sub>A</sub>-бензодіазепін-барбітуровий комплекс з підвищенням афінітету до ГАМК [7]. Пептид NP9, на відміну від Семаксу, не пришвидшує настання етанолового наркозу. Але за впливом на тривалість наркозу він демонструє бімодальний розподіл, що ускладнює однозначну інтерпретацію результатів і може пояснюватися особливістю індивідуальних реакцій тварин на пептид NP9. Тому навіть не зважаючи на тенденційне зниження медіанного значення тривалості етанолового нар-

козу, можна вважати, що суттєвого впливу на невибірковою депримувану дію етанолу пептид NP9 не чинить. Але пептид NP9, як і Семакс, посилює дію тіопенталу, достовірно пришвидшуючи час входу в наркоз і тенденційно збільшуючи його тривалість за рахунок відсутності випадків короткотривалого (до 10 хв) бічного положення. Така дія є характерною для анксиолітичних засобів, яким є пептид NP9 [4], і може свідчити на користь його ГАМК-позитивних властивостей.

Проконвульсивна дія PTZ обумовлена блокадою або зміною структури ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів [8]. Тіосемікарбазидна модель судом дозволяє дослідити наявність антиглутаматних властивостей пептиду NP9, оскільки механізм судомної дії цієї сполуки полягає в інгібуванні глутаматдекарбоксілази з пригніченням утворення ГАМК і ГАМК-ергічних гальмівних процесів, посиленням залежного від глутамату збудження. З урахуванням

даних про вплив нативного NP9 на систему ГАМК/глутамат [13] та анкіолітичні властивості його аналога NP9 було доцільно з'ясувати взаємодію NP9 з цими конвульсантами.

Як видно з таблиці 5, пептид NP9 і Семакс мало впливали на перебіг PTZ- і ТСК-індукованих судом, не змінювали летальність, тим часом як вальпроат натрію спричиняв типовий антиконвульсивний ефект, особливо виразний у дослідах з PTZ. Пептид NP9 на PTZ-індукованій моделі достовірно зменшував тривалість судомного періоду, а Семакс на ТСК-індукованій моделі – час життя тварин до загибелі ( $p < 0,05$ ). Останнє може вказувати на посилення Семаксом проконвульсивної дії ТСК. Пептид NP9 суттєво не змінив ефект обох сполук, що збуджують ЦНС. Отже, він не компенсував викликану PTZ блокаду ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів і не вплинув на зумовлене ТСК глутамат-опосередковане збудження.

Таким чином, пептид NP9 – оригінальний модифікований аналог кінцевого фрагмента нейропептиду Y, який є перспективним психотропним засобом, не чинить суттєвого впливу на загальнопригнічувальну дію етанолу, але прискорює настання та продовжує тривалість тіопенталового наркозу, що може свідчити про ГАМК-позитивні властивості NP9 та обґрунтовує необхідність обережного ставлення до його поєднання з потужними ГАМК-ергічними депримувальними засобами з можливою корекцією дози останніх. Невибірковий стимулювальний вплив PTZ та ТСК пептид NP9 практично не змінює, що вказує на безпеку його одночасного застосування зі стимуляторами ЦНС із різними механізмами дії. Доцільне поглиблене дослідження нейрохімічних механізмів психотропних ефектів пептиду NP9.

Таблиця 5

Вплив пептиду NP9 та Семаксу на пентилентетразолові та тіосемікарбазидні судоми ( $Me [Q_i; Q_s]$ )

Група, кількість тварин	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	Відсоток мишей з судомами		Тривалість судомного періоду, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
			клонічними	тонічними			
<i>Пентилентетразолові судоми</i>							
Контроль (PTZ), n = 6	2,8 [2,3; 4,6]	2,0 [2; 3]	100	83	6,5 [3,8; 8]	10,2 [8,3; 16,7]	83
NP9 0,2 мг/кг + PTZ, n = 6	3,7 [2,2; 4,9] <sup>#</sup>	1,5 [1; 2] <sup>#</sup>	83	83 <sup>##</sup>	0,5 [0,3; 2,3] <sup>*,#</sup>	6,0 [5; 7,7] <sup>#</sup>	83 <sup>##</sup>
Семакс 0,1 мг/кг + PTZ, n = 6	3,9 [2,5; 5,5] <sup>##</sup>	2,0 [1; 3] <sup>##</sup>	100 <sup>#</sup>	67 <sup>##</sup>	4,4 [0,5; 15,3] <sup>##</sup>	8,2 [5,2; 21,3] <sup>#</sup>	83 <sup>##</sup>
Вальпроат 300 мг/кг + PTZ, n = 6	60 [60; 60] <sup>**</sup>	0 [0; 0] <sup>**</sup>	17 <sup>**</sup>	0 <sup>**</sup>	0,0 [0; 0] <sup>**</sup>	60,0 [60; 60] <sup>*</sup>	0 <sup>**</sup>
<i>Тіосемікарбазидні судоми</i>							
Контроль (ТСК), n = 6	64,8 [60,1; 77,3]	2,0 [2; 2]	100	100	16,5 [5,0; 22,0]	82,6 [77,9; 83,8]	100
NP9 0,2 мг + ТСК, n = 6	54,9 [51,2; 62,2] <sup>##</sup>	2,0 [2; 3] <sup>#</sup>	100	100	17,1 [13,0; 19,7]	71,2 [63,4; 77,9] <sup>#</sup>	100
Семакс 0,1 мг/кг + ТСК, n = 6	60,2 [48,6; 61] <sup>##</sup>	1,5 [1; 2]	100	100	2,4 [0,6; 9,0]	64,4 [52,7; 68,6] <sup>*,#</sup>	100
Вальпроат 300 мг/кг + ТСК, n = 6	99,4 [72,2; 240] <sup>*</sup>	1,0 [0; 2]	67 <sup>*</sup>	50 <sup>**</sup>	0,6 [0; 17,2]	88,6 [87,1; 98,9]	50

Примітка. Статистично значущі відмінності з контролем: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ; з вальпроатом натрію: # $p < 0,05$ ; ## $p < 0,01$ .

## Висновки

1. Досліджено взаємодію модифікованого аналога кінцевого фрагмента нейропептиду Y (NP9) з речовинами, що пригнічують (етанол, тіопентал-натрій) або стимулюють (пентилентетразол, тіосемікарбазид) ЦНС.
  2. Пептид NP9 не впливає на депримувальну дію етанолу, але пришвидшує настання та збільшує тривалість тіопенталового наркозу, що може вказувати на його ГАМК-позитивні властивості.
  3. Пептид NP9 не виявляє суттєвої взаємодії з судомними отрутами, пентилентетразолом і тіосемікарбазидом.
  4. Отримані дані вказують, що пептид NP9 не вступає в небезпечні фармакодинамічні взаємодії зі сполуками, що збуджують або пригнічують ЦНС за допомогою різних механізмів. Це експериментально обґрунтовує можливість його безпечного використання в комбінаціях з відповідними лікарськими препаратами.
1. Thorsell A., Mathé A. Neuropeptide Y in alcohol addiction and affective disorders. *Front. Endocrinol.* 2017. № 8. P. 17.
  2. Pedragosa-Badia X., Stichel J., Beck-Sickingler A. Neuropeptide Y receptors: how to get subtype selectivity. *Frontiers in endocrinology.* 2013. № 4.
  3. Meredith M., Salameh E., Banks W. Intranasal Delivery of Proteins and Peptides in the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *AAPSJ.* 2015. № 17. P. 780–787.
  4. Загайко А. Л., Гаврилов І. О., Литкін Д. В. Дослідження впливу низькомолекулярного аналога нейропептиду Y на поведінкові реакції щурів. *Клінічна фармація.* 2019. Т. 23. № 4. P. 30–36.
  5. Havrylov I. O., Shtrygol' S. Y. Assessment of the psychotropic properties of an analogue of a functionally active site of a neuropeptide Y. Issues, challenges and expectations autumn: International e-conference contemporary pharmacy. Каунас, 2020. 36 p.
  6. Nair A., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy.* 2016. № 7. P. 27.
  7. Исследование спектра физиологической активности аналога АКН4-10 гептапептидасемакс. Н. Левитская, Н. Глазова, Е. Себенцова Е. и др. *Нейрохимия.* 2008. Т. 25 (1–2). С. 111–118.
  8. Взаимодействие перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она с веществами, возбуждающими и угнетающими ЦНС. И. Н. Подольский, С. Ю. Штрыголь, В. А. Зубков и др. *Медицинский вестник Юга России.* 2014. № 1. С. 80–84.
  9. Цивунін В. В., Штрыголь С. Ю. Перспективні антиконвульсанти – сухі екстракти рутки Шлейхера та базиліку камфорного: гостра токсичність та взаємодія із пригнічувальними нейротропними речовинами. *Фітотерапія. Часопис.* 2015. № 4. С. 28–31.
  10. Erkes O. E. Pentylene tetrazol Kindling Epilepsy Model. *Journal of the Turkish Epilepsy Society.* 2015. № 21 (1). С. 6–12.
  11. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: методичні рекомендації; під ред. акад. М. Я. Головенка, проф. Л. О. Громова. Київ: ДЦ МОЗ України, 2003. 46 с.
  12. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Shtrygol' D. Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylene tetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Research.* 2020. 167 с.
  13. Central functions of neuropeptide Y in mood and anxiety disorders. G. Wu, A. Feder, G. Wegener et al. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2011. № 15. P. 1317–1331.

**І. О. Гаврилов, С. Ю. Штрыголь**

### **Фармакодинамічна взаємодія модифікованого аналога кінцевого фрагмента нейропептиду Y з речовинами, що пригнічують або збуджують центральну нервову систему**

Мета дослідження – вивчити взаємодію пептиду NP9 – оригінального модифікованого аналога кінцевого фрагмента нейропептиду Y – з речовинами, що пригнічують (етанол, тіопентал-натрій) або стимулюють (пентилентетразол, тіосемікарбазид) центральну нервову систему (ЦНС).

Експеримент проведено на 90 білих нелінійних мишах-самках. Нонапептид NP9 вводили тваринам інтраназально в дозі 0,2 мг/кг за 30 хв до експерименту. Досліджували взаємодію пептиду NP9 з етанолом

---

---

(5,5 г/кг у вигляді 12,5 % розчину), тiopентал-натрієм (70 мг/кг), пентилентетразолом (75 мг/кг) і тiосемікарбазидом (25 мг/кг). Як референтний препарат використовували Семакс у дозі 0,1 мг/кг інтраназально.

Показано, що пептид NP9 не виявляє суттєвого впливу на депримувальну дію етанолу, але пришвидшує настання та збільшує тривалість тiopенталового наркозу, що може вказувати на його ГАМК-позитивні властивості. Суттєвої взаємодії пептиду NP9 з пентилентетразолом і тiосемікарбазидом не було виявлено.

Отримані результати вказують на відсутність небезпечних фармакодинамічних взаємодій пептиду NP9 зі сполуками, що збуджують або пригнічують ЦНС за допомогою різних механізмів. Це експериментально обґрунтовує можливість його безпечного використання в комбінаціях з відповідними лікарськими препаратами.

*Ключові слова: нейропептид Y, етанол, тiopентал, пентилентетразол, тiосемікарбазид*

**И. А. Гаврилов, С. Ю. Штрыголь**

### **Фармакодинамическое взаимодействие модифицированного аналога конечного фрагмента нейропептида Y с веществами, угнетающими или возбуждающими центральную нервную систему**

*Цель исследования* – изучить взаимодействие пептида NP9 – оригинального модифицированного аналога конечного фрагмента нейропептида Y – с веществами, угнетающими (этанол, тiopентал-натрия) или стимулирующими (пентилентетразол, тiосемікарбазид) центральную нервную систему (ЦНС).

Експеримент проведено на 90 белых нелинейных мышах-самках. Нонапептид NP9 вводили животным интраназально в дозе 0,2 мг/кг за 30 мин до эксперимента. Исследовали взаимодействие пептида NP9 с этанолом (5,5 г/кг в виде 12,5 % раствора), тiopенталом-натрия (70 мг/кг), пентилентетразолом (75 мг/кг) и тiосемікарбазидом (25 мг/кг). Как референтный препарат использовали Семакс в дозе 0,1 мг/кг интраназально.

Показано, что пептид NP9 не проявляет существенного влияния на депримирующее действие этанола, но ускоряет наступление и увеличивает продолжительность тiopенталового наркоза, что может указывать на его ГАМК-положительные свойства. Существенного взаимодействия пептида NP9 с пентилентетразолом и тiосемікарбазидом не выявлено.

Полученные результаты указывают на отсутствие опасных фармакодинамических взаимодействий пептида NP9 с соединениями, возбуждающими или угнетающими ЦНС с помощью различных механизмов. Это экспериментально обосновывает возможность его безопасного использования в комбинациях с соответствующими лекарственными препаратами.

*Ключевые слова: нейропептид Y, этанол, тiopентал, пентилентетразол, тiосемікарбазид*

**I. O. Havrylov, S. Yu. Shtrygol'**

### **Pharmacodynamic interaction of the modified analogue of the terminal fragment of neuropeptide Y with substances that depress or excite CNS**

*The aim of study* – to investigate the interaction of peptide NP9, an original modified analogue of the terminal fragment of neuropeptide Y, with substances that inhibit (ethanol, thiopental sodium) or stimulate (pentylentetrazole, thiosemicarbazide) the central nervous system.

The experiment was performed on 90 white female mice. Nonapeptide NP9 was administered intranasally to the animals at a dose of 0,2 mg/kg over 30 min before the experiment. The interaction of the NP9 peptide with ethanol (5,5 g / kg as a 12,5 % solution), thiopental sodium (70 mg/kg), pentylentetrazole (75 mg/kg), and thiosemicarbazide (25 mg/kg) was studied. Semax was used as a reference drug at a dose of 0,1 mg/kg intranasally.

Peptide NP9 does not show a significant effect on the depressant effect of ethanol, but accelerates the onset and increases the duration of thiopental narcosis, which may indicate its GABA-positive properties. No significant interaction of the NP9 peptide with pentylentetrazole and thiosemicarbazide was found.

Thus, the results obtained indicate the absence of dangerous pharmacodynamic interactions of the NP9 peptide with compounds that excite or depress the central nervous system through various mechanisms. This experimentally substantiates the possibility of its safe use in combination with appropriate drugs.

*Key words: neuropeptide Y, ethanol, thiopental, pentylentetrazole, thiosemicarbazide*

---

*Надійшла: 21 січня 2021 р.*

*Прийнята до друку: 23 лютого 2021 р.*

---

**Контактна особа:** Гаврилов Ігнат Олександрович, аспірант, кафедра фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Куликівська, м. Харків, 61003.  
Електронна пошта: gavrilov.i.ok@gmail.com