

## ОГЛЯДИ

УДК 615.31.08:547.964.4

DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v0.i1.10015

І. О. Гаврилов, А. Л. Загайко

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

## ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОПЕПТИДУ Y ТА ЙОГО ФРАГМЕНТІВ

**Вступ.** У статті представлено огляд сучасних літературних даних про біологічно активний пептид – нейропептид Y (NPY), систему його рецепторів, їх роль в організмі людини і досліджень з вивчення їх терапевтичної та профілактичної ефективності. Вивчення ендогенних сполук, що мають біологічну активність, відкриває шлях до створення нових відносно безпечних лікарських засобів для терапії і профілактики різних патологічних станів. Нейропептид Y – біологічно активний пептид, який поширений в організмі людини і виконує різноманітні функції, зокрема регулює стрес, тривогу, когнітивні процеси, харчову поведінку та ін. Він активує 4 власних рецептори в людини, розташовані в головному мозку та різних внутрішніх органах, що зумовлює широкий спектр його біологічної активності. Наведено дослідження, які показують терапевтичний потенціал нейропептиду Y і сполук, що активують його рецептори для корекції ожиріння, лікування алкогольної залежності, терапії депресії, стресу, посттравматичного стресового розладу, показано здатність NPY впливати на перебіг нейродегенеративних захворювань. Розробляють лікарські засоби – агоністи й антагоністи до рецепторів NPY, а також сполуки-онкомаркери. У ході розробок досліджують сполуки як пептидної, так і непептидної природи, які могли б активувати рецептори NPY. Одним із напрямків розробок є модифікація молекули NPY, при якій скорочують ланцюг, з використанням функціонально важливих ділянок і заміщення амінокислотних залишків.

**Мета дослідження** – вивчити сучасні джерела літератури щодо властивостей та застосування нейропептиду Y для розгляду потенційної користі розробки його лікарських засобів.

**Висновки.** Вивчивши літературні джерела, можна зробити припущення, що дослідження системи нейропептиду Y відкриває перспективний напрямок цілеспрямованої розробки лікарських засобів для корекції ряду метаболічних розладів. З огляду на широке розташування точок прикладання нейропептиду Y в організмі, можливий терапевтичний вплив на різноманітні органи і системи.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** нейропептид Y; біологічно активний пептид; стрес; посттравматичний стресовий розлад; ожиріння.

Нейропептид Y (NPY) – біологічно активний пептид, що складається із 36-ти амінокислотних залишків, амідований на C-кінці [1, 2].

Нижче наведено амінокислотну послідовність NPY:

Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Leu-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>.

Нейропептид Y було виділено з гіпоталаму-са свині в 1982 р. [3], а амінокислотну послідовність повністю розшифровано в 1985 р. [4]. Він є представником родини панкреатичних пептидів, таких, як пептид YY, панкреатичний поліпептид (PP) [1, 2]. Родині цих пептидів властива особлива PP-складчаста тривимірна структура. Для даної структури характерна спіраль проліну II типу з подальшим циклом з амінокислотних

© І. О. Гаврилов, А. Л. Загайко, 2019.

залишків 1–8, на ділянці 9–13 відбувається поворот ланцюга β-вигину, із залишків 15–32 утворюється α-спіраль [5, 6], а 4 амінокислоти у C-кінці утворюють гнучку конформацію петлі, яка відповідає за зв'язування з рецептором і необхідна для прояву біологічної активності [5]. Сам пептид складається з 2-х спіральних країв, розташованих антипаралельно один до одного [2, 5], і містить гідрофобне ядро, яке утримує N- і C-кінці близько один до одного [5].

Нейропептид Y є одним із найпоширеніших в організмі людини, розповсюджений як у периферичній, так і в центральній нервовій системі [7]. Він має властивості нейротрансмітерів, тоді як для пептидів YY і PP більш характерні ефекти гормонів екзо- й ендогенної секреції [2, 7].

Для NPY та його рецепторів характерний такий ефект, як регуляція настрою, тривоги і страху [2, 8], енергетичного гомеостазу та цир-

кадних ритмів [1, 8], процесів споживання їжі, сексуальної поведінки, засвоєння і обробки інформациї, навчання та пам'яті [9]. Крім цього, він здатний викликати довготривалу вазоконстрикцію в скелетних м'язах, серці, нирках, головному мозку. Впливаючи на власні пресинаптичні рецептори, модулює своє вивільнення, а також інгібує вивільнення норадреналіну, дофаміну, ГАМК і глутамату. Знижує гальмівний вплив, зумовлений ГАМК-рецепторами, покращує процеси запам'ятовування [1]. Бере участь у регуляції вживання і стійкості до етанолу [2]. Залучений у процеси контролю артеріального тиску і симпатичної активності [9].

Ділянка, що кодує NPY, розміщена на 7 хромосомі людини в локусі 7p15.1 [6]. Нейропептид Y вважають одним із найконсервативніших пептидів. Наприклад, амінокислотна послідовність NPY ссавців на 92 % збігається з послідовністю NPY хрящової риби (*Torpedo marmorata*). Еволюційна різниця між цими видами становить близько 400 млн років [6]. Це може свідчити про принципове фізіологічне значення даного нейропептиду [4, 6]. Було виявлено, що амінокислотна послідовність NPY однакова для таких видів, як людина, щур, морська свинка, свиня [4].

При синтезі NPY утворюється попередник, який складається з 97 амінокислот. Далі він протеолітично обробляється в С-кінцевий NPY за рахунок 4-х послідовних посттрансляційних перетворень, поліпептидний ланцюг зменшується до 36-ти амінокислотних залишків. У результаті першої реакції від молекули попередника протеази відривають сигнальний пептид і залишається пронеуропептид Y, який складається із 60-ти амінокислотних залишків і має N-кінець, що відповідає N-кінцю остаточного NPY. Далі за допомогою прогормонконвертази PC2 або PC1/3 від'єднується кінцевий пептидний фрагмент, що містить 30 амінокислот, залишається пептид із 39-ти амінокислот. Карбоксипептидаза E відриває ще 2 амінокислоти, а пептидил-гліцин- $\alpha$ -амідуюча монооксигеназа закінчує формування пептиду [5–7]. Амідування в С-кінці необхідне для отримання біологічно активної форми [5].

Як і інші гормональні пептиди, нейропептид Y виробляється в нейронах на ендоплазматичному ретикулумі апарату Гольджі, де далі по аксону транспортується в специфічні везикули. На відміну від норадреналіну, який знаходиться в малих електронно-щільних везикулах, NPY міститься у великих електронно-щільних везикулах, що вивільняються при високочастотних стимуляціях [5, 10].

Рецептори нейропептиду Y належать до класу A родопсिनподібних рецепторів, пов'язаних з білком G, та в основному пов'язані з білком

G<sub>i</sub> або G<sub>0</sub>, і при активації рецепторів пригнічується аденілатциклаза, що призводить до зниження накопичення внутрішньоклітинного цАМФ [2, 3, 5, 7]. Крім цього, спостерігають інгібування та індукування K<sup>+</sup>- і Ca<sup>2+</sup>-каналів у нейронах та кровоносних судинах [3]. Активація може так само проходити через систему фосфоліпаза C/інозитолтрифосфат/діацилгліцерол, яка спричиняє активацію протеїнкінази C. Вплив на протеїнкіназу призводить до зниження активності кальцієвих каналів L- і P-типів та, крім цього, калієвих каналів затриманого вирівнювання [3, 5]. Було описано, що рецептори Y<sub>2</sub> і Y<sub>4</sub> також зв'язуються білком G<sub>q</sub>, збільшують вироблення інозитолу 1,4,5-фосфату шляхом активації фосфоліпази C- $\beta$  у м'язовій клітині кролика [2, 3]. Кальцієві канали N-типу здатні інгібувати і без впливу на протеїнкіназу C при впливі на рецептори Y<sub>2</sub>. У цьому випадку кальцій накопичується в клітинах міоцитів при стимуляції рецепторів до NPY [5].

На даний момент виявлено 7 видів рецепторів Y (Y<sub>1</sub>, Y<sub>8</sub>) у хребетних, 5 з яких було описано у ссавців. При цьому рецептори Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>4</sub> і Y<sub>5</sub> функціонують у всіх ссавців, рецептор Y<sub>6</sub> не активний у приматів і більшості ссавців [3], втрачений у щурів. Рецептор, який при відкритті ідентифікували як Y<sub>3</sub>, в подальших дослідженнях було описано як хемокіновий 4-го типу і віднесено до родини хемокінових рецепторів. Для рецепторів Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> і Y<sub>5</sub> характерна сильна спорідненість до NPY, тоді як для рецептора Y<sub>4</sub> – до PP. Рецептори Y умовно поділяють на 2 родини: перша – Y<sub>1</sub>, Y<sub>4</sub>, Y<sub>6</sub>, Y<sub>8</sub> (Y<sub>5</sub>), друга – Y<sub>2</sub>, Y<sub>7</sub>. Перші значно виражені в нейронній тканині, другі – у вісцеральних органах, зокрема в нирках і кишечнику [1].

Рецептори Y виявлено в різних органах і тканинах. Основними ділянками експресії NPY в ЦНС є інтернейрони гіпокампа, неокортексу, мигдалини, стріатума. Він присутній у стовбурі мозку в дугоподібному відділі гіпоталамуса [8].

Нейрони, для яких характерна NPY-подібна імунореактивність, у великій кількості містяться в ЦНС, особливо в лімбічних структурах переднього мозку і стовбурі мозку. Ділянками лімбічної системи є мигдалина, гіпокамп, кора, опорне ядро термінального тяжа, які відіграють важливу роль у контролі емоційної поведінки і стресової відповіді. У ряді досліджень показано присутність NPY в ядрах головного мозку, таких, як A1-група у вентролатеральному мозку, блакитне місце, ядро самотнього шляху [9].

Рецептори Y<sub>1</sub> експресуються, головним чином, на периферії, в гіпокампі, гіпоталамусі, таламусі, неокортексі. Вони відповідають за регуляцію харчової поведінки [3], регуляцію су-

динного тону, вживання етанолу, мають антиноцицептивні ефекти [11]. Крім цього, через рецептори Y1 опосередковуються процеси контролю тривоги і депресії [3, 11].

Рецептори Y2 експресуються в гіпоталамусі, таламусі, гіпокампі [2], як пресинаптичні рецептори регулюють вивільнення NPY, глутамату і ГАМК [1, 8]. Їх агоністи мають анксиогенний ефект. Також рецептори відповідають за регуляцію кров'яного тиску, циркадних ритмів, формування кісток [3, 11], процеси запам'ятовування [3].

Для рецепторів Y4 характерне те, що їх активує, крім NPY, ще й PP. Вони розташовуються здебільшого в мозку, підшлунковій і передміхуровій залозах, шлунково-кишковому тракті [3]. Імовірно, рецептори Y4 регулюють репродуктивну функцію [11], беруть участь у контролі енергетичного гомеостазу [3].

Рецептори Y5 розташовуються переважно в гіпоталамусі й гіпокампі. Вплив на них стимулює споживання їжі, знижує енергетичні потреби, контролює збудливість мозку, уповільнює вивільнення лютеїнізуючого гормону, регулює циркадні ритми [3, 11].

При застосуванні NPY в здорових добровольців відзначали поліпшення якості сну, зменшення часу, витраченого на сон [12, 13], зниження рівня кортизолу та адренкортикотропного гормону. В пацієнтів з депресією NPY підвищував вироблення пролактину, зменшував латентність сну і фази сну зі швидким рухом очей, покращував суб'єктивну якість і глибину сну [12].

Дослідження показали, що NPY бере участь у регуляції проліферації нервових стовбурових клітин у 2-х конститутивних нейрогенних нішах дорослого мозку. Як нейромодулятор у ЦНС він впливає на вивільнення ряду нейротрансмітерів, таких, як глутамат, дофамін, і, таким чином, може відігравати роль у патофізіологічних шляхах деяких хронічних розладів у ЦНС [8, 14], що пояснює експериментальне запобігання епілептичним нападам і нейропротекторні властивості [8, 15]. Було виявлено зміну рівня NPY в сироватці крові й гіпокампі при таких нейродегенеративних захворюваннях, як хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона, епілепсія, а також при синдромі Дауна [15]. Система NPY запобігає загибелі нейронів, зумовленій стресом ендоплазматичного ретикула через шлях PI3K-XBP1s. Відповідно, вплив на систему NPY може бути перспективною метою для терапії захворювань, в етіології яких лежать механізми, опосередковані стресом ендоплазматичного ретикула [15].

Дослідження із застосуванням трансгенних тварин, експериментальних моделей і експресії генів показали наявність анксиолітичного і анти-

депресивного ефектів NPY на рівні мигдалини [2, 7, 11]. Відзначено пряму залежність від рівня NPY в плазмі крові й стійкості за умов екстремального психологічного стресу. Підвищений рівень пептиду було виявлено у ветеранів, які брали участь у бойових діях, без посттравматичного стресового розладу і військових елітних спецпідрозділів [11, 16]. Тоді як низький рівень медіатора в спинномозковій рідині й плазмі крові спостерігали при цьому розладі [12]. Нейропептид й агоністи Y1R є потенційно новими сполуками для терапії стресових розладів [16].

Низький рівень NPY-імунореактивності було виявлено під час посмертного аналізу головного мозку самогубців, показано значне зменшення у фронтальній корі й хвостатому ядрі. Зниження NPY-імунореактивності в цих же відділах головного мозку спостерігали в осіб з біполярним розладом [11].

Дослідження показали, що порушення регуляції системи NPY відіграє важливу роль у патогенезі депресії, а приймання антидепресивних препаратів підвищує рівень NPY [12]. В експериментах щури зі збільшеною кількістю гіпокампіального NPY проявляли поведінкову нечутливість до стресу і страху, а при зниженні рівня NPY в гіпокампі – навпаки [12, 16].

Зниження рівня NPY спостерігали в мозку індивідумів, які вживали алкоголь, порівняно з контрольною групою. Вплив на рецептори Y2 відіграє роль у механізмах виникнення алкогольної залежності [13].

Нейропептид Y потенційно можна застосувати в терапії остеопорозу, тому що дослідження показали його вплив на гомеостаз кісток. Рецептори Y2R гіпоталамуса контролюють активність остеокластів, а Y1R спостерігають на остеобластах. Застосування антагоністів рецепторів Y2 може призвести до збільшення щільності кісток [13].

Нейропептид Y відіграє роль посередника в передачі больових сигналів. Рецептори Y1R і Y2R беруть участь в опосередкованій передачі болю в мозок. Було виявлено анальгетичний ефект при підшкірному введенні NPY. Далі він відіграє роль посередника в передачі болю в ганглії дорсального кореня. Також NPY відповідає за відчуття болю [13].

Показано, що нейропептид Y бере участь у ряді механізмів, що сприяють прогресуванню раку, включаючи проліферацію клітин, ангиогенез і метастазування. Він індукує проліферацію нейронних попередників та гладких м'язів, опосередковану Y1R, і може індукувати проліферацію пухлин нервового гребеня через Y1R і Y2R. Антагоністи Y1R чи Y2R або навіть неселектив-

ний антагоніст обох рецепторів можуть запобігти прогресуванню раку [13].

Відзначено ритмічність рівня NPY в супрахізматичному ядрі в дослідженнях на хом'яках. Це свідчить про можливе регулювання циркадних ритмів через систему мелатоніну [13].

Нейропептид Y потенціює норадреналін [6, 13] і відповідає за вазоконстрикцію та симпатичну іннервацію в серцево-судинній системі. Агоністи Y1R можуть підвищувати кров'яний тиск, тоді як антагоністи Y2R – збільшити частоту серцевих скорочень. Рецептор Y5R бере участь у розвитку гіпертрофії міокарда [13].

Розроблено різні сполуки на основі NPY або ж сполуки непептидної природи, що мають властивості як агоністів, так і антагоністів. Одна з таких сполук, яку розробляли як онкомаркер, – GR231118 (GW1229 або 1229U91) є агоністом Y1R. Але незабаром було виявлено її вплив і на Y4R, що обмежило застосування, але при цьому сполука GR231118 стала важливою відправною точкою для синтезу інших коротких пептидів на основі NPY [17, 18], основою для розробок високоселективних сполук до Y1R [18].

Сполуку BIIE0246 розроблено як непептидний антагоніст Y2R. Було показано її анксиолітичний ефект на щурах, але молекула виявилася полярною і занадто великою, щоб проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Крім цього, молекула зв'язується з рецептором необоротно, що призводить до повного тривалого виключення рецептора [18].

Розроблений антагоніст Y5R – LuAA 33810 досліджують на наявність антидепресивного й анксиолітичного ефектів [18].

Розроблено антагоністи NPY як препарати для терапії ожиріння – похідні бензімідазолу і спіроліндолінів, уреїдопохідні. Перспективними вважають похідні імідазоліну, що мають хорошу фармакокінетику і проникають через гематоенцефалічний бар'єр, але антагоніст MK-0557 не підтвердив у клінічних випробуваннях своєї ефективності як анорексигенний препарат [18, 19], а препарат "Velneperit" (S-2367) як вибірково-селективний антагоніст рецепторів Y5 проходив II стадію клінічних випробувань і вважався перспективним [19], проте наразі клінічні випро-

бування призупинено. Потенційно ефективними повинні виявитися об'єднані антагоністи рецепторів Y1/Y5 [19].

Було синтезовано такі сполуки, як JNJ-31020028 і GSK 141, ряд інших сполук на основі діамінів, циннамідів, індолінів, арилпіперазинових та анілідних аналогів виявляє антагонізм до Y2R [20].

Розроблено кілька селективних пептидних агоністів для Y2R, таких, як NPY (13–36) і PYY (3–36). Сполуку 1229U91 (Roche) було спочатку ідентифіковано як антагоніст Y1R, але він також є потужним агоністичним пептидом Y4R. З відносно нових сполук особливу увагу приділяють сполуці під назвою "Obinipitide" (TM30338), що впливає як на Y2R, так і на Y4R та повинна мати анорексигенний ефект [13].

Враховуючи важливу роль С-кінцевої ділянки, було синтезовано такі сполуки, як T-241 і T-190, та 19 коротких модифікованих фрагментів NPY (28–36), але лише [Pro30, Nle31, Bra32, Leu34] NPY(28–36) здатен активувати рецептори NPY [2].

Також розроблено такі сполуки [15]: агоністи Y1R: Leu31, Pro34-NPY [Pro30, Nle31, Bra32, Leu34] NPY (28–36); антагоністи Y1R: BIBP3226, BIBO3304, 1229U91 (GR231118), J-104870, J-115814, BW1911U90, BMS193885; агоністи Y2R: PYY (3–36), NPY (13–36), Obinipitide (TM30338); антагоністи Y2R: BIIE0246, SF-11, JNJ-5207787, JNJ-31020028; агоністи Y4R: 1229U91 (GR231118), Obinipitide (TM30338); антагоніст Y4R: UR-AK49; агоніст Y5R: [Ala31, Aib32] NPY; антагоністи Y5R: MK-0557, S-2367 (Velneperit), L152,804, 2-36 [K4, RYSA (19–23)] PP.

ВИСНОВКИ. Вивчивши літературні джерела, можна зробити припущення, що дослідження системи нейропептиду Y відкриває перспективний напрямок цілеспрямованої розробки лікарських засобів для корекції ряду метаболічних розладів. З огляду на широке розташування точок прикладання нейропептиду Y в організмі, можливий терапевтичний вплив на різноманітні органи і системи.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Reichmann F. Neuropeptide Y: A stressful review / F. Reichmann, P. Holzer // *Neuropeptides*. – 2015. – **55**. – P. 99–109

2. 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.

3. Yi M. 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.
4. Thorsell A. Neuropeptide Y in alcohol addiction and affective disorders / A. Thorsell, A. A. Mathé // *Front. Endocrinol.* – 2017. – **8**. – P.178.
5. Ноздрачев А. Д. Нейропептид Y и автономная нервная система / А. Д. Ноздрачев, П. М. Маслюков // *Журн. эволюционной физиологии и биохимии.* – 2011. – **47**, № 2. – С. 105–112.
6. Ruscica M. NPY (neuropeptide Y) / M. Ruscica, E. Dozio, P. Magni // *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* – 2010. – **14**. – P. 404–408.
7. Sundström G. Evolution of the neuropeptide Y and opioid systems and their genomic regions / G. Sundström. – Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis, 2010. – P. 68.
8. Benarroch E. E. Neuropeptide Y: its multiple effects in the CNS and potential clinical significance / E. E. Benarroch // *Neurology.* – 2009. – **72**. – P.1016–1020.
9. 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
10. van den Pol A. N. Neuropeptide transmission in brain circuits / A. N. van den Pol // *Neuron.* – 2012. – **76**. – P. 98–115
11. 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
12. A randomized dose-ranging study of neuropeptide Y in patients with posttraumatic stress disorder / S. Sayed, N. T. Van Dam, S. R. Horn [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2017. – **21**. – P. 3–11.
13. Brothers S. P. Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands / S. P. Brothers, C. Wahlestedt // *EMBO Mol. Med.* – 2010. – **2**. – P. 429–439.
14. Decressac M. Neuropeptide Y and its role in CNS disease and repair / M. Decressac, R. A. Barker // *Exp. Neurol.* – 2012. – **238**. – P. 265–272.
15. Neuropeptide Y mitigates ER stress-induced neuronal cell death by activating the PI3K–XBP1 pathway / D. Y. Lee, S. H. Hong, B. Kim [et al.] // *European Journal of Cell Biology.* – 2018. – **97**. – P. 339–348
16. Cohen H. The neuropeptide Y (NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of post-traumatic stress disorder / H. Cohen // *Neuropsychopharmacology.* – 2012. – **37**. – P. 350–363.
17. First selective agonist of the neuropeptide Y1-receptor with reduced size / D. Zwanziger, I. Bohme, D. Lindner, A. G. Beck-Sickinger // *J. Pept. Sci.* – 2012. – **15**. – P. 856–866.
18. Walther C. Neuropeptide Y receptors: ligand binding and trafficking suggest novel approaches in drug development / C. Walther, K. Morl, A. G. Beck-Sickinger // *J. Pept. Sci.* – 2011. – **17**. – P. 233–246.
19. New molecular targets for the pharmacotherapy of obesity [Electronic resource] / L. Konstantinos, M. Karavis, G. Mastorakos, G. Valsamakis // *Endotext.* South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc; updated – 2015. – Mode access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279143/>
20. Mittapalli G. K. Ligands of the neuropeptide Y Y2 receptor / G. K. Mittapalli, E. Roberts // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – **24**. – P. 430–441.

#### REFERENCES

1. Reichmann, F., & Holzer, P. (2015). Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides.*, 55, 99-109
2. Pedragosa-Badia, X., Stichel, J., & Beck-Sickinger, A.G. (2013). Neuropeptide Y receptors: how to get subtype selectivity. *Frontiers in Endocrinology*, 4. doi:10.3389/fendo.2013.00005
3. Yi, M., Li, H., Wu, Z., Yan, J., Liu, Q., Ou, C., & Chen, M. (2018). A promising therapeutic target for metabolic diseases: Neuropeptide Y receptors in humans. *Cell. Physiol. Biochem.*, 45, 88-107.
4. Thorsell, A., & Mathé, A.A. (2017). Neuropeptide Y in alcohol addiction and affective disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 178. doi:10.3389/fendo.2017.00178
5. Nozdrachev, A.D., & Maslyukov, P.M. (2011). Neuropeptid Y i avtonomnaya nervnaya sistema [Neuropeptide Y and the autonomic nervous system]. *Zhurnal evolyutsionnoy fiziologii i biokhimii – Journal of Evolution and Biochemistry*, 2, 105-112 [in Russian].
6. Ruscica, M., Dozio, E., & Magni, P.(2010). NPY (neuropeptide Y). *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.*, 14, 404-408.
7. Sundström, G. (2010). *Evolution of the neuropeptide Y and opioid systems and their genomic regions.* Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis.
8. Benarroch, E.E. (2009). Neuropeptide Y: its multiple effects in the CNS and potential clinical significance *Neurology*, 72, 1016-1020.
9. Eaton, K., Sallee, F.R., & Sah, R. (2007). Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry. *Curr. Top Med. Chem.*, 7, 1645-1659
10. van den Pol, A.N. (2012). Neuropeptide transmission in brain circuits. *Neuron.*, 76, 98-115
11. Wu, G., Feder, A., & Wegener, G. (2011). Central functions of neuropeptide Y in mood and anxiety disorders. *Expert Opin. Ther. Targets.*, 15, 1317-1331.
12. Sayed, S, Van Dam, N.T., Horn, S.R., Kautz, M.M., Parides, M., & Costi, S., et al. (2017). A randomized dose-ranging study of neuropeptide Y in patients with posttraumatic stress disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 21, 3-11.
13. Brothers, S.P., & Wahlestedt, C. (2010). Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands *EMBO Mol. Med.*, 2, 429-439.
14. Decressac, M., & Barker, R.A. (2012). Neuropeptide Y and its role in CNS disease and repair. *Exp. Neurol.*, 238, 265-272.
15. Lee, D.Y., Hong, S.H., Kim, B., Lee, D.S., Yu, K., & Lee, K.S. (2018). Neuropeptide Y mitigates ER stress-

induced neuronal cell death by activating the PI3K–XBP1 pathway. *European Journal of Cell Biology*, 97, 339-348.

16. Cohen, H. (2012). The neuropeptide Y (NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 37, 350-363.

17. Zwanziger, D., Bohme, I., Lindner, D., & Beck-Sickinger, A.G. (2012). First selective agonist of the neuropeptide Y1-receptor with reduced size. *J. Pept. Sci.*, 15, 856-866.

18. Walther, C., Morl, K., & Beck-Sickinger, A.G. (2011). Neuropeptide Y receptors: ligand binding and trafficking suggest novel approaches in drug development. *J. Pept. Sci.*, 17, 233-246

19. Konstantinos, L., Karavis, M., Mastorakos, G., & Valsamakis, G. (2015). New molecular targets for the pharmacotherapy of obesity. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279143/>

20. Mittapalli, G.K., & Roberts, E. (2014). Ligands of the neuropeptide Y Y2 receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 430-441.

И. А. Гаврилов, А. Л. Загайко

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

## ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОПЕПТИДА Y И ЕГО ФРАГМЕНТОВ

### Резюме

**Вступление.** В статье представлен обзор современных литературных данных о биологически активном пептиде – нейропептиде Y (NPY), системе его рецепторов, их роли в организме человека и исследований по изучению их терапевтической и профилактической эффективности. Изучение эндогенных соединений, обладающих биологической активностью, открывает путь к созданию новых относительно безопасных лекарственных средств для терапии и профилактики различных патологических состояний. Нейропептид Y – биологически активный пептид, который распространен в организме человека и выполняет различные функции, в частности регулирует стресс, тревогу, когнитивные процессы, пищевое поведение и др. Он активирует 4 собственных рецептора у человека, расположенных в головном мозге и различных внутренних органах, что обуславливает широкий спектр его биологической активности. Приведены исследования, которые показывают терапевтический потенциал нейропептида Y и соединений, активирующих его рецепторы для коррекции ожирения, лечения алкогольной зависимости, терапии депрессии, стресса, посттравматического стрессового расстройства, показана способность NPY влиять на течение нейродегенеративных заболеваний. Разрабатываются лекарственные средства – агонисты и антагонисты к рецепторам NPY, а также соединения-онкомаркеры. В ходе разработок исследуют соединения как пептидной, так и непептидной природы, которые могли бы активировать рецепторы NPY. Одним из направлений разработок является модификация молекулы NPY, при которой сокращают цепь, с использованием функционально важных участков и замещение аминокислотных остатков.

**Цель исследования** – изучить современные источники литературы относительно свойств и применения нейропептида Y для рассмотрения потенциальной пользы разработки его лекарственных средств.

**Выводы.** Изучив литературные источники, можно сделать предположение, что исследование системы нейропептида Y открывает перспективное направление целенаправленной разработки лекарственных средств для коррекции ряда метаболических расстройств. Учитывая широкое расположение точек приложения нейропептида Y в организме, возможно терапевтическое воздействие на различные органы и системы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нейропептид Y; биологически активный пептид; стресс; посттравматическое стрессовое расстройство; ожирение.

## PROSPECTS OF PHARMACOLOGICAL APPLICATION OF NEUROPEPTIDE Y AND ITS FRAGMENTS

### Summary

**Introduction.** The article presents an overview of the literature data on the biologically active peptide – neuropeptide Y (NPY), the system of its receptors, their role in the human body and research on the study of their therapeutic and preventive effectiveness. The study of endogenous compounds with biological activity opens the way to the creation of new safe medicines for the therapy and prevention of various pathological conditions. Neuropeptide Y is a biologically active peptide widespread in the human body, and performs various functions, such as regulation stress, anxiety, cognitive processes, nutrition behavior, etc. NPY activates 4 of its own receptors in humans, located in the brain and various internal organs, which explains its wide range of biological activity. Studies showing the therapeutic potential of neuropeptide Y and NPY receptor activating compounds for the correction of obesity, the treatment of alcohol addiction, the treatment of depression, stress, and post-traumatic stress disorder are given, its ability to influence the course of neurodegenerative diseases is shown. The development of drugs agonists and antagonists to NPY receptors. Compounds tumor target are developed. The development of drugs agonists and antagonists to NPY receptors. During development, compounds of both peptide and non-peptide nature that can activate NPY receptors are investigated. One of the ways of development is the modification of the NPY molecule at which chain reduction is carried out, using functionally important sectors, and the replacement of amino acid residues.

**The aim of the study** – to learn modern sources of literature on the medical use and potential benefits of neuropeptide Y drugs.

**Conclusions.** Based on the studied literature, it can be assumed that the study of the NPY system opens up a promising direction of targeted drug development for the correction of a number of metabolic disorders. Given the wide location of the points of application of NPY in the body, perhaps a therapeutic effect on various organs and systems.

KEY WORDS: **neuropeptide Y; biologically active peptide; stress; post-traumatic stress disorder; obesity.**

Отримано 01.02.19

Адреса для листування: І. О. Гаврилов, Національний фармацевтичний університет, Пушкінська, 53, Харків, 61000, Україна, e-mail: gavrilov.i.ok@gmail.com.