

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-367

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АГЕНТА
НА ОСНОВЕ ВИНДЕБУРНОЛА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ^{*}**

**PROSPECTS OF USING A NEW THERAPEUTIC AGENT BASED ON VINDEBURNOL
FOR THE CORRECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT**

В. М. Ушакова^{1,2}, Я. А. Зоркина^{1,2}, Е. А. Зубков^{1,2}, О. В. Абрамова^{1,2},
А. Ю. Морозова², О. И. Гурина², В. А. Макаров¹

¹ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва

²Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского, Москва

V. M. Ushakova^{1,2}, Ya. A. Zorkina^{1,2}, E. A. Zubkov^{1,2}, O. V. Abramova^{1,2},
A. Yu. Morozova², O. I. Gurina², V. A. Makarov¹

¹*Federal Research Centre “Fundamentals of Biotechnology” RAS, Moscow*

²*V. P. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow*

✉ ushakovavm@yandex.ru

Аннотация

Поиск средств для коррекции когнитивных нарушений является важной задачей. Основой для разработки подобных препаратов может стать соединение виндебурнол (VIND). В нашей работе было показано, что использование производного VIND приводит к изменению дифференциальной экспрессии генов в области голубого пятна и оказывает терапевтическое действие в экспериментальной модели болезни Альцгеймера.

Abstract

The search of new therapy methods for cognitive impairments treatment is an urgent task. The compound vindeburnol (VIND) may be the basis for the development of new drugs. In our research, we have shown that the VIND derivative changes differential gene expression signature in the locus coeruleus and produces a positive effect in an experimental model of Alzheimer's disease.

Когнитивные нарушения сопровождают многие психопатологии, включая депрессию, тревожные расстройства и различные деменции. При болезни Альцгеймера усугубляющееся нарушение когнитивных функций приводит к потере способности самостоятельно справляться с ежедневными задачами, необходимости постоянного ухода и увеличению финансовых затрат здравоохранения [1].

Виндебурнол (VIND) — синтетическое производное алкалоида винкамина, демонстрирует терапевтические свойства в ряде экспериментальных моделей на животных, таких как ишемия головного мозга, депрессия, болезнь Альцгеймера [2]. Предположительный механизм действия соединения связывают с активацией тирозин-гидроксилазы в области голубого пятна [3]. Положительные эффекты применения вещества указывают на перспективы исследования его производных в коррекции когнитивных нарушений, в том числе при нейродегенеративной патологии. В связи с этим целью работы стал поиск производного VIND, обладающего потенциалом в отношении коррекции когнитивных нарушений, анализ влияния на экспрессию генов в области голубого пятна и оценка эффективности выбранного вещества в модели болезни Альцгеймера.

На первом этапе работы был проведен скрининг 38 различных соединений в поведенческих тестах, направленных на оценку распознавания, рабочей и пространственной памяти, в результате которого было выбрано вещество-лидер ВБ-127.

РНК-секвенирование дифференциально экспрессируемых генов в образцах голубого пятна выявило изменение экспрессии ряда генов у грызунов, получавших ВБ-127, по сравнению с контрольной группой. Среди обнаруженных генов были определены гены, связанные с метаболизмом липидов (*Pla2g3, Fabp7, Pnpla2, Mfsd2a*), регуляцией энергетического обмена (*Vwa8, Atgap2, Selenot*), формированием цитоскелета (*Capn11*), клеточной адгезией нейронов (*Nlgn3*), передачей сигналов внутри клетки (*Map3k6, Metap2, Prkar1a*) и др. Эти данные указывают на влияние исследуемого вещества на функционирование и поддержание клеток, что особенно важно при деградации нервной ткани.

^{*} Исследование выполнено за счет гранта Министерства науки и высшего образования РФ № FFEN-2025-0001.

© В. М. Ушакова, Я. А. Зоркина, Е. А. Зубков, О. В. Абрамова, А. Ю. Морозова, О. И. Гурина, В. А. Макаров, 2025

Для подтверждения нейропротекторных свойств ВБ-127 эффективность соединения в дозе 20 мг/кг была исследован в модели болезни Альцгеймера на грызунах ($n = 31$), а также сравнена с клинически используемым препаратом мемантином (10 мг/кг). Моделирование нейродегенеративной патологии осуществлялось за счет билатерального стереотаксического введения стрептозотоцина (Abcam, США) в дозе 3 мг/кг, растворенного в 0,05%-м растворе аскорбиновой кислоты, в желудочки головного мозга самцов крыс Wistar (AP: -1; L: $\pm 1,5$; V: -4,3). В результате оценки поведения животных было показано, что применение ВБ-127 привело к восстановлению сниженной двигательной активности животных в teste «открытое поле» ($p < 0,05$). Кроме того, наряду с мемантином, использование ВБ-127 улучшило когнитивные показатели лабораторных животных в teste «распознавание нового объекта», что выражалось в значимом увеличении индекса дискриминации ($p < 0,05$ для группы «мемантин», $p < 0,001$ для группы «ВБ-127»). Более того, в отличие от мемантина, анализируемое соединение снизило депрессивно-подобные и тревожные проявления у крыс с индуцированной болезнью Альцгеймера. Было показано статистически значимое увеличение длительности социальных контактов с ювенильными самцами ($p < 0,001$), а также снижение длительности замирания в teste «приподнятый крестообразный лабиринт» ($p < 0,01$).

Таким образом, выбранное производное виндебурнола продемонстрировало потенциал в коррекции когнитивных нарушений, а также подтвердило предположительные нейропротекторные свойства. Дальнейшие исследования должны быть направлены на тщательный анализ нейрохимических эффектов использования ВБ-127 для понимания механизма действия соединения и углубления доклинических испытаний.

Литература

1. Tenchov R., Sasso J. M., Zhou Q. A. Alzheimer's Disease: Exploring the Landscape of Cognitive Decline // ACS Chemical Neuroscience. 2024. Vol. 15, No. 21. P. 3800–3827.
2. Egorova A., Zubkov E., Makarov V. Vindeburnol: A Natural Product-Inspired Chemical Tool for Central Nervous System Drug Design // European Journal of Medicinal Chemistry. 2024. Vol. 280. P. 116966.
3. Braun D., Feinstein D. L. The Locus Coeruleus Neuroprotective Drug Vindeburnol Normalizes Behavior in the 5xFAD Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease // Brain Research. 2019. Vol. 1702. P. 29–37.