Биомедицинская химия, 2026 том 72, вып. 4, с. 267–278.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРА ИЗАТИНА НА ИНДУЦИРОВАННУЮ ГАЛОПЕРИДОЛОМ КАТАЛЕПСИЮ И ПРОТЕОМНЫЙ ПРОФИЛЬ МОЗГА МЫШЕЙ

О.А. Бунеева[1]*, И.Г. Капица[2], М.Г. Завьялова[1], С.А. Калошина[1], В.Г. Згода[1], А.Е. Медведев[1]

[1]Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, 119121, Москва, Погодинская ул., 10; *эл. почта: olbuneeva@gmail.com
[2]Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, 125315, Москва, Балтийская ул., 8

Изатин (индол-2,3-дион) — эндогенный регулятор, присутствующий в организме человека и животных. Благодаря способности взаимодействовать с многочисленными белками-мишенями, изатин демонстрирует широкий спектр биологической активности, в том числе проявляет нейропротекторное действие в моделях болезни Паркинсона (БП) у грызунов с использованием нейротоксинов МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина) и ротенона. Антипсихотический препарат галоперидол, нарушая баланс нейромедиаторов в нигростриатном пути, моделирует дефицит дофамина и способствует развитию двигательных нарушений, свойственных БП. В данной работе исследовали действие двух доз изатина (10 мг/кг и 80 мг/кг) на индуцированную галоперидолом каталепсию и на протеомный профиль мозга мышей. Предварительное введение изатина (за 1 ч до введения галоперидола) снижало выраженность галоперидоловой каталепсии. Введение галоперидола и изатина совместно с галоперидолом оказывало влияние на относительное содержание ряда белков, ассоциированных с БП и другими нейродегенеративными заболеваниями.

Ключевые слова: изатин; нейропротектор; нейродегенерация; болезнь Паркинсона; галоперидол; мозг; протеомное профилирование

DOI: 10.18097/PBMCR1718

ВВЕДЕНИЕ

Изатин (индол-2,3-дион) — эндогенный регулятор, присутствующий в мозге, периферических тканях и биологических жидкостях человека и животных и обладающий широким спектром биологической активности благодаря способности связываться с многочисленными белками-мишенями [1, 2]. Нейропротекторные свойства изатина продемонстрированы в моделях паркинсонизма у мышей и крыс с использованием нейротоксинов 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) и ротенона [3–5]. В обоих случаях изатин снижал выраженность симптоматики, характерной для болезни Паркинсона (БП), и влиял на протеомный спектр мозга животных. Исследование профиля изатин-связывающих белков мозга у крыс с индуцированным ротеноном паркинсоническим синдромом (ПС) в сравнении с соответствующими параметрами МФТП-индуцированного паркинсонизма у мышей показало, что молекулярные механизмы действия этих нейротоксинов различаются. Сравнение изатин-связывающих белков, специфичных для животных с МФТП-индуцированным и с ротенон-индуцированным ПС (по сравнению с контрольными животными), выявило полное отсутствие белков, общих для этих двух моделей БП [6]. Несмотря на то, что в случае воздействия обоих нейротоксинов развитие ПС обусловлено митохондриальной дисфункцией, в основе её лежат разные механизмы. В случае МФТП-индуцированного ПС нейротоксин при участии моноаминоксидазы Б (МАО Б) превращается в ион метилфенилпиридиния $МФП^+$, ответственный за первичные нарушения в дыхательной цепи митохондрий [7]. В случае ротенон-индуцированного ПС развитие митохондриальной дисфункции происходит независимым от МАО путём и осуществляется при участии других белков. Однако наши наблюдения показывают, что в обоих случаях введение изатина оказывает нейропротекторный эффект [4, 5, 8, 9].

В контексте проверки универсальности нейропротекторного действия изатина важным представляется исследование этого вещества на различных моделях ПС. Одной из таких моделей, в которой действие изатина до сих пор не изучено, может служить так называемая галоперидоловая каталепсия [10]. Антипсихотический препарат галоперидол является антагонистом дофаминовых рецепторов в нигростриатном пути; особенность галоперидола — его способность вызывать каталептогенное состояние (мышечную ригидность и отсутствие реакции на внешние раздражители). На этом свойстве основано использование галоперидола для изучения двигательных нарушений, наблюдаемых при паркинсонизме, а также для скрининга потенциальных противопаркинсонических препаратов в моделях на животных [10–15].

© 2026 Коллектив авторов. Лицензиат ИБМХ, Москва. Статья открытого доступа, распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY-SA 4.0) (http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

Целью данной работы было изучение действия изатина на индуцированную галоперидолом каталепсию, а также на протеомный профиль мозга мышей.

МЕТОДИКА

Реактивы

В работе использовали следующие реактивы: изатин, гидрокарбонат аммония, дитиотреитол, Трис (гидроксиметил)аминометан, мочевину, гуанидин гидрохлорид, хлористый натрий, тритон X-100, 4-винилпиридин, Кумасси бриллиантовый синий G-250, глицерин (“Merck”, США); муравьиную кислоту, едкий натр (“Acros Organics”, США); ацетонитрил (“Fisher Chemical”, Великобритания); изопропанол, трифторуксусную кислоту (“Fluka”, США); трис-(2-карбоксиэтил)-фосфин (“Pierce”, США); модифицированный трипсин (mass spectrometry grade, “Promega”, США); галоперидол (“Sigma-Aldrich”, Германия). Остальные реактивы были отечественного производства максимально доступной чистоты.

Экспериментальные животные

Исследование выполняли на самцах аутбредных белых мышей SHK массой тела 26–30 г, полученных из питомника филиала “Столбовая” Научного центра биомедицинских технологий ФМБА России. Животных содержали в соответствии с ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014 в стандартных условиях вивария при 12-часовом цикле свет/темнота, при температуре 20–24°C, относительной влажности 45–65%, в пластиковых клетках с подстилкой из опилок по 10 мышей в клетке с доступом к корму и воде *ad libitum*.

Моделирование экспериментального паркинсонизма у мышей

Моделирование каталептогенного состояния у мышей проводили с помощью введения галоперидола согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [16]. Животные случайным образом были разделены на четыре группы по 7–8 мышей в каждой:

1) группа “Контроль” (животным вводили физиологический раствор внутрибрюшинно (в/б) в эквивалентном объёме — 1 мл на 100 г веса тела животного, n=7);

2) группа “Галоперидол” (животным вводили в/б галоперидол в дозе 1 мг/кг, n=8);

3) группа “Изатин 10 мг/кг + Галоперидол” (животным вводили изатин в дозе 10 мг/кг подкожно и через 1 ч галоперидол в дозе 1 мг/кг в/б, n=8);

4) группа “Изатин 80 мг/кг + Галоперидол” (животным вводили изатин в дозе 80 мг/кг подкожно и через 1 ч галоперидол в дозе 1 мг/кг в/б, n=8).

Тест проводили через 60 мин, 120 мин и 180 мин после в/б инъекции галоперидола в дозе 1,0 мг/кг. Антагонизм нейропротектора изатина с галоперидолом оценивали по способности изатина уменьшать время каталептогенного состояния животных [10, 14].

Животных помещали в установку (TS1601-RM, “НПК Открытая наука”, Россия) и давали акклиматизироваться в течение 2–3 мин, затем обе передние лапы аккуратно клали на перекладину (“поза лектора”), поднятую на высоту 4 см, и фиксировали время пребывания животного в неподвижном состоянии. Максимальное время наблюдения составляло 2 мин. При изменении позы или перемещении животного в течение установленного для наблюдения времени его снова ставили в “позу лектора” и отсчитывали время заново. Суммарно за одну временную точку делалось не более 5 попыток [16].

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (“GraphPad Software”/“Dotmatics”, США/Великобритания). Оценку данных на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий — по Левену. При нормальном распределении групп и равенстве дисперсий между ними для дальнейшей обработки использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим использованием апостериорного (post hoc) критерия Даннетта. При отклонении распределения от нормального использовали непараметрические методы анализа — критерий Краскела-Уоллиса с последующей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Результаты представлены в виде среднего арифметического ± стандартной ошибки среднего. Критический уровень значимости ошибки первого рода принят равным $p = 0{,}05$.

Подготовка проб для масс-спектрометрического анализа

После проведения тестов на каталептогенное состояние животных декапитировали под лёгким эфирным наркозом, получали лизаты гомогенатов мозга и готовили пробы для масс-спектрометрического анализа.

Получение лизатов гомогенатов мозга и подготовка проб для масс-спектрометрического анализа (экстракция белков, алкилирование и трипсинолиз) подробно описаны ранее [4, 9].

Масс-спектрометрический (МС) анализ

МС анализ осуществляли с использованием оборудования центра коллективного пользования “Протеом человека” (ИБМХ) — системы высокоэффективного жидкостного разделения пептидов Ultimate 3000 RSLCnano (“Thermo Scientific”, США) в нанопотоковом режиме масс-спектрометрического детектора Q-Exactive HFX (“Thermo Scientific”) как описано ранее [6]. Биоинформатическую обработку данных проводили согласно [6]. Каждый из представленных в таблицах белков был идентифицирован, по меньшей мере, в трёх независимых экспериментах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние изатина на двигательные нарушения у мышей, вызванные введением галоперидола

Введение галоперидола сопровождалось развитием каталепсии, которая сохранялась и нарастала на протяжении всего времени наблюдения (табл. 1). Изатин снижал выраженность галоперидоловой каталепсии у мышей. Динамика изменений галоперидоловой каталепсии зависела от дозы изатина. На первом часу наблюдения (после введения галоперидола) длительность каталептогенного состояния у мышей, получавших изатин в дозах 10 мг/кг и 80 мг/кг, была соответственно в 1,3 и 1,7 ($p < 0,05$) раза меньше, чем у животных группы "Галоперидол" (табл. 1). В ходе дальнейшего наблюдения выявленный эффект изатина снижался, но и к окончанию эксперимента не исчезал совсем. Это выразилось в уменьшении в 1,4 раза ($p < 0,05$) длительности каталепсии у мышей, получавших соединение в дозе 80 мг/кг через 2 ч после введения галоперидола, и в 1,4 раза ($p < 0,01$) в дозе 10 мг/кг через 3 ч после введения нейролептика (табл. 1).

Влияние галоперидола и изатина на протеомный спектр белков мозга мышей

Введение мышам галоперидола (внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг) вызывало достоверные изменения относительного содержания в мозге 14 белков, подавляющее большинство из которых связано с нейродегенеративными заболеваниями (табл. 2). Наибольшее увеличение относительного содержания (почти в 10 раз) было отмечено для митохондриальной карбамоилфосфатсинтазы — фермента, играющего ключевую роль в детоксикации аммиака путём синтеза карбамоилфосфата. Дефицит этого фермента вызывает гипераммониемию, что влечёт за собой множественные нарушения, в том числе нейродегенерацию [17–19]. Более чем в 5 раз повышалось содержание фруктозобисфосфатальдолазы. Наряду с некоторыми другими гликолитическими ферментами, альдолаза является прямой мишенью дофамина. Модификация ферментов гликолиза при взаимодействии с дофамином обуславливает их значение для БП [20]. Уровень бетаин-гомоцистеин метилтрансферазы при введении галоперидола повышается в 4,6 раза. Этот фермент участвует в метаболизме гомоцистеина, тем самым снижая его содержание в крови. Повышенный уровень гомоцистеина в крови характерен для больных БП [21–23].

Среди белков, содержание которых уменьшается при введении галоперидола в 2,2–2,6 раза, — биомаркер болезни Альцгеймера нейронный пентраксин 1, тетраспанин, синаптотагмин, белок eS17 малой рибосомной субъединицы. Все эти белки ассоциированы с нейродегенерацией (ссылки в таблице 2).

Введение изатина в дозе 10 мг/кг перед введением галоперидола приводило к изменению относительного содержания 30 белков. Функции большинства из них — участие в образовании цитоскелета и экзоцитозе и участие в передаче сигнала и регуляции активности ферментов. Уровень большинства из них снижался, и только у 9 белков повышался (табл. 3). Среди них, помимо уже упомянутых карбамоилфосфатсинтазы и бетаин-гомоцистеин метилтрансферазы (относительное содержание повышалось более чем в 15 раз и более чем в 3 раза соответственно), — митохондриальная алкогольдегидрогеназа, плектин, альфа- и бета-глобины, 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, синаптический Ras GTPаза-активирующий белок 1 (synGAP1), моноаминоксидаза B (МАО B). Относительное содержание этих белков при введении изатина и галоперидола увеличивалось в 2–3 раза по сравнению с контролем. Наиболее интересным представляется изменение относительного содержания МАО B, непосредственно вовлечённого в обмен дофамина фермента, ингибиторы которого широко используются для лечения БП [3, 24, 25]. Однако и остальные белки, увеличение относительного содержания которых обнаружено в мозге, так или иначе связаны с нейродегенерацией, в том числе с болезнями Паркинсона и Альцгеймера (табл. 3). То же самое относится и к белкам, уровень которых снижался в 2–4 раза у животных данной группы. Это альфа- и бета-синуклеины, нейронный пентраксин 1, основной белок миелина, митохондриальный ингибитор АТРазы, тимозин бета 4, астроцитарный фосфопротеин PEA-15, статмин, нейромодулин, А-киназа якорный белок 5, белки, ассоциированные с микротрубочками и другие, — все они имеют отношение к нейродегенерации, большинство конкретно к БП (таблица 3 и приведённые там ссылки).

При введении мышам изатина в дозе 80 мг/кг перед введением галоперидола у 26 белков наблюдалось изменение относительного содержания. Подавляющее большинство из них так же, как и в случае введения изатина в дозе 10 мг/кг перед введением галоперидола, участвует в образовании

Таблица 1. Влияние изатина на каталептогенное состояние у мышей, вызванное введением галоперидола

Группы мышей, дозы веществ, способы введения	Длительность каталептогенного состояния, с		
	1 ч после введения галоперидола	2 ч после введения галоперидола	3 ч после введения галоперидола
Контроль, физ.р-р в/б	1,7±1,4***	9,0±3,8***	6,3±3,7***
Галоперидол 1 мг/кг в/б	91,8±11,6	108,1±4,9	118,1±1,9
Изатин 10 мг/кг п/к + Галоперидол 1 мг/кг в/б	70,6±14,2	89,9±9,7	**84,3±12,1****
Изатин 80 мг/кг п/к + Галоперидол 1 мг/кг в/б	**54,1±5,9***	**78,4±12,4***	105,8±6,9

Примечание. Результаты представлены как среднее ± ошибка среднего (M ± SEM); * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, соответственно, — статистически значимые различия относительно группы "Галоперидол".

цитоскелета и экзоцитозе, либо в передаче сигнала и регуляции активности ферментов (по 10 белков). Увеличение относительного содержания наблюдалось лишь для 6 белков. Помимо уже упоминавшихся карбамоилфосфатсинтазы, 17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы (их относительное содержание повышается почти в 14 и в 2,5 раза соответственно), стоит обратить внимание на такие белки, как субъединица 5А цитохром *c* оксидазы, кальциевая АТРаза, субъединица f митохондриальной АТР синтазы. Их содержание увеличивается в 2–3 раза (табл. 4). Нарушения работы цитохром *c* оксидазы, скорость-лимитирующего фермента митохондриальной дыхательной цепи, приводят к окислительному стрессу и являются “визитной карточкой” болезней Паркинсона и Альцгеймера [26]. Пониженный уровень кальциевой АТРазы был обнаружен в модели БП на *Drosophila melanogaster* [27]. Окислительные модификации АТР синтазы характерны для болезней Паркинсона, Альцгеймера и Гентингтона, и этот фермент рассматривается как потенциальная фармакологическая мишень для лечения этих заболеваний [28].

У большинства белков группы животных, получавших дозу изатина 80 мг/кг, относительное содержание уменьшается в 2–5 раз (табл. 4). Практически все они ассоциированы с нейродегенерацией. Это уже встречавшиеся в группе животных, получавших изатин в более низкой дозировке, альфа-синуклеин, нейронный пентраксин 1, астроцитарный фосфопротеин PEA-15, статмин, якорный белок 5 А-киназы, белки, ассоциированные

Таблица 2. Изменение относительного содержания белков мозга мышей, получавших галоперидол (1 мг/кг внутрибрюшинно), по сравнению с контролем

№	Номер в базе Uniprot	Ген по Uniprot	Название белка по Uniprot	Функции	Локализация	-LOG(P-значение)	Кратность изменения	Связь с нейродегенерацией
1	Q8C196	*Cps1*	Carbamoyl-phosphate synthase [ammonia], mitochondrial	6	Я, МХ, М	7,90	9,67	[17–19]
2	Q3UER1	*Aldob*	Fructose-bisphosphate aldolase	1	Ц,	5,33	5,60	[20]
3	O35490	*Bhmt*	Betaine-homocysteine S-methyltransferase 1	6	Я, Ц	4,63	4,60	[21–23]
4	A8DUV1	*Hbat1*	Alpha-globin	2	Вне	4,59	3,82	[31, 32]
5	Q6P8Q0	*Gsta13*	Glutathione S-transferase	4	Ц	2,70	3,24	[33]
6	A0A338P799	*Syngap1*	Synaptic Ras GTPase activating protein 1 homolog (rat)	3	М	4,49	2,45	[34]
7	Q3UWG5	*Cd81*	Tetraspanin	2	М	4,55	0,46	[35]
8	Q62443	*Nptx1*	Neuronal pentraxin-1	3	В, ЭПР	3,47	0,44	[36, 37]
9	Q5DTI3	*Syt2*	Synaptotagmin	2	В	2,88	0,40	[38, 39]
10	Q9CRB	*Tppp3*	Tubulin polymerization-promoting protein family member 3	2	Ц	5,70	0,40	[40–42]
11	Q5M9J2	*Hint2*	Histidine triad nucleotide binding protein 2	3	Мх	5,18	0,40	—
12	Q5M9L7	*Rps17*	Small ribosomal subunit protein eS17	6	Ц	5,58	0,39	[43, 44]
13	Q6ZQA0	*Nbeal2*	Neurobeachin-like protein 2	4	ЭПР	3,31	0,19	—
14	P11881	*Itpr1*	Inositol 1,4,5-trisphosphate-gated calcium channel ITPR1	2	Ц, В, ЭПР	2,74	0,18	[45]

Примечание. Здесь и в остальных таблицах:
Функции белков:
1. Белки/ферменты, участвующие в процессах генерации энергии и углеводного обмена;
2. Белки, участвующие в образовании цитоскелета и экзоцитозе;
3. Белки, участвующие в передаче сигнала и регуляции активности ферментов;
4. Антиоксидантные и защитные белки/ферменты;
5. Белки-регуляторы экспрессии генов, клеточного деления и дифференцировки;
6. Ферменты, участвующие в метаболизме белков, аминокислот и других азотистых соединений;
7. Ферменты, участвующие в метаболизме липидов.
Локализация:
Ц – цитоплазма, Я – ядро, М – мембраны, ПМ – плазматическая мембрана, ЭПР – эндоплазматический ретикулум, П – пероксисомы, Мх – митохондрии, Л – лизосомы, Э – эндосомы, В – везикулы, Вне – внеклеточное пространство.

Таблица 3. Изменение относительного содержания белков мозга мышей, получавших изатин в дозе 10 мг/кг подкожно и через 1 ч галоперидол в дозе 1 мг/кг внутрибрюшинно, по сравнению с контролем

№	Номер в базе Uniprot	Ген по Uniprot	Название белка по Uniprot	Функции	Локализация	-LOG(P-значение)	Кратность изменения	Связь с нейродегенерацией
1	Q8C196	*Cps1*	Carbamoyl-phosphate synthase [ammonia], mitochondrial	6	Я, Мх, М	8,93	15,74	[17–19]
2	Q54AH9	*Hbb-b2*	Beta-2-globin	2	Вне	4,01	9,09	[31, 32]
3	O35490	*Bhmt*	Betaine-homocysteine S-methyltransferase 1	6	Я, Ц	1,97	3,74	[46, 47]
4	A8DUV1	*Hbat1*	Alpha-globin	2	Вне	4,06	3,01	[31, 32]
5	Q9CZS1	*Aldh1b1*	Aldehyde dehydrogenase X, mitochondrial	4	Мх	1,71	2,65	[48]
6	E9Q3W4	*Plec*	Plectin	2	Ц	3,53	2,31	[49]
7	Q8BW75	*Maob*	Amine oxidase [flavin-containing] B	6	Мх	3,71	2,23	[3, 24, 25]
8	A0A338P799	*Syngap1*	Synaptic Ras GTPase activating protein 1 homolog (rat)	3	М	6,06	2,20	[34]
9	Q3UHW2	*Hsd17b4*	Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 4	7	П	11,17	2,06	[50]
10	Q91ZZ3	*Sncb*	Beta-synuclein	3	Ц	2,36	0,49	[51, 52]
11	Q3UNH4	*Gprin1*	G protein-regulated inducer of neurite outgrowth 1	3	ПМ	6,20	0,48	—
12	E9PV44	*Atp5if1*	ATPase inhibitor, mitochondrial	3	Мх	3,99	0,48	[53]
13	Q6ZWX2	*Tmsb4x*	Thymosin beta	3	Ц	4,24	0,47	[54, 55]
14	Q62048	*Pea15*	Astrocytic phosphoprotein PEA-15	3	Ц	4,75	0,47	[56]
15	Q3UST4	*Nptx1*	Neuronal pentraxin-1	3	В, ЭПР	2,06	0,46	[37, 53]
16	Q543N3	*Lasp1*	LIM and SH3 domain protein 1	2	Ц	7,06	0,45	[57, 58]
17	B6ZHC9	*Epb41l1*	Erythrocyte protein band 4.1-like 1	2	Ц	6,56	0,44	[59]
18	Q5M9L7	*Rps17*	Small ribosomal subunit protein eS17	6	Ц	3,29	0,44	[43, 44]
19	Q3UY00	*S100b*	Protein S100	3	Ц, Я, Вне	2,34	0,42	[60, 61]
20	P26645	*Marcks*	Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate	2	ПМ, Ц	6,13	0,40	[62, 63]
21	D3Z1Z8	*Stmn1*	Stathmin	2	Ц	5,76	0,40	[64, 65]
22	D3YVF0	*Akap5*	A-kinase anchor protein 5	3	М	7,76	0,39	[66–68]
23	P06837	*Gap43*	Neuromodulin	3	Ц, М	7,01	0,37	[69]
24	O55042	*Snca*	Alpha-synuclein	3	Ц, М, Я	5,70	0,37	[70, 71]
25	A0A411P8U6	*Mbp*	Myelin basic protein	4	М	5,37	0,33	[72, 73]
26	A0A0A6YVU8	*Adrm1b*	Adhesion regulating molecule 1B	6	Ц, Я	2,07	0,31	[74]
27	Q8R5J9	*Arl6ip5*	PRA1 family protein 3	2	ПМ, Ц	2,36	0,27	[75, 76]
28	Q7TSJ2	*Map6*	Microtubule-associated protein 6	2	Ц, В	8,88	0,26	[77–80]
29	Q547J4	*Mapt*	Microtubule-associated protein	2	Ц	7,38	0,25	[77–79]
30	P20357	*Map2*	Microtubule-associated protein 2	2	Ц	6,37	0,15	[77–79]

Таблица 4. Изменение относительного содержания белков мозга мышей, получавших изатин в дозе 80 мг/кг подкожно и через 1 ч галоперидол в дозе 1 мг/кг внутрибрюшинно, по сравнению с контролем

№	Номер в базе Uniprot	Ген по Uniprot	Название белка по Uniprot	Функции	Локализация	-LOG(P-значение)	Кратность изменения	Связь с нейродегенерацией
1	Q8C196	*Cps1*	Carbamoyl-phosphate synthase [ammonia], mitochondrial	6	Я, Мх, М	6,91	13,94	[17–19]
2	P12787	*Cox5a*	Cytochrome *c* oxidase subunit 5A, mitochondrial	1	Мх	3,23	3,07	[26]
3	S4R1C4	*Atp2b2*	Calcium-transporting ATPase	2	ПМ, М	2,52	2,64	[27]
4	Q3UHW2	*Hsd17b4*	Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 4	7	П	5,91	2,47	[50]
5	P56135	*Atp5mf*	ATP synthase subunit f, mitochondrial	1	Мх	2,49	2,33	[28]
6	S4R286	*Anks1b*	Ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 1B	3	Ц, Я	3,40	2,12	—
7	D3YVF0	*Akap5*	A-kinase myristoylated protein 5	3	М	5,04	0,50	[66–68]
8	P26645	*Marcks*	Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate	2	ПМ, Ц	3,49	0,49	[62, 63]
9	O55042	*Snca*	Alpha-synuclein	3	Ц, М, Я	3,95	0,47	[70, 71]
10	Q8BG51	*Rhot1*	Mitochondrial Rho GTPase 1	3	Мх	1,64	0,47	[29]
11	Q5M8N0	*Cnrip1*	CB1 cannabinoid receptor-interacting protein 1	3	М	2,91	0,46	[81]
12	Q9Z0P5	*Twf2*	Twinfilin-2	2	Ц	4,50	0,45	[30]
13	Q6ZWR0	*Rap2b*	Ras-related protein Rap-2	3	Э, М	2,09	0,39	[82]
14	Q547J4	*Mapt*	Microtubule-associated protein	2	Ц	4,06	0,38	[77–79]
15	Q9D8B4	*Ndufa11*	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 11	1	Мх	6,04	0,37	[83]
16	D3Z1Z8	*Stmn1*	Stathmin	2	Ц	6,38	0,36	[64, 65]
17	Q3UWG5	*Cd81*	Tetraspanin	4	М	3,24	0,34	[35, 84]
18	Q7TSJ2	*Map6*	Microtubule-associated protein 6	2	Ц, В	7,65	0,30	[77–80]
19	C9K0Y6	*Gria3*	Glutamate receptor	3	ПМ	4,45	0,28	[85]
20	Q62048	*Pea15*	Astrocytic phosphoprotein PEA-15	2	Ц	7,66	0,27	[86]
21	Q8BHZ0	*Cyria*	CYFIP-related Rac1 interactor A	3	М	2,24	0,25	[87]
22	Q62443	*Nptx1*	Neuronal pentraxin-1	3	В, ЭПР	3,34	0,21	[37, 53]
23	P20357	*Map2*	Microtubule-associated protein 2	2	Ц	5,10	0,18	[77–79]
24	P68181	*Prkacb*	cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit beta	3	Ц, ПМ, М, Я	5,74	0,18	[88, 89]
25	Q6ZQA0	*Nbeal2*	Neurobeachin-like protein 2	2	ЭПР	2,82	0,18	—
26	Q9JKD3	*Scamp5*	Secretory carrier-associated membrane protein 5	2	ПМ, М, В	4,25	0,17	[90]

с микротрубочками (табл. 3 и 4). Другие белки, также имеющие отношение к нейродегенеративным нарушениям, специфичны для группы мышей, получавших изатин в дозе 80 мг/кг перед введением галоперидола. Это митохондриальная Rho GTPаза 1 (MIRO1), кодируемая геном-кандидатом БП [29], твинфилин-2 [30].

В случае ротенон-индуцированного ПС у крыс мы наблюдали характерные для паркинсонизма двигательные нарушения и изменение относительного содержания 86 белков, относящихся к различным функциональным группам. Введение нейропротектора изатина приводило к уменьшению выраженности ПС и к изменению уровня этих белков, среди которых значительная доля принадлежала митохондриальным белкам [9, 91].

Подытожив данные о функциях и локализации белков, относительное содержание которых значимо изменяется в модели галоперидоловой каталепсии, мы видим, что среди них не так много митохондриальных белков: всего 2 из 14, представленных в таблице 2, 4 из 30 — в таблице 3 и 5 из 26 — в таблице 4. Ни в одной из исследованных групп животных не отмечено изменения относительного содержания белков, участвующих в регуляции экспрессии генов, клеточного деления и дифференцировки. Подавляющее большинство белков, уровень которых значимо менялся во всех трёх описываемых группах животных по сравнению с контрольной группой, относилось к белкам цитоскелета и экзоцитоза и к белкам, участвующим в передаче сигнала и регуляции активности ферментов (табл. 2–4).

Сравнение МС-данных в экспериментах с использованием ротенона [9, 91] и галоперидола (в настоящем исследовании) показало снижение относительного содержания только одного белка в обеих экспериментальных моделях (табл. 5, 6). Это тетраспанин, трансмембранный белок, принимающий участие во многих клеточных процессах: миграции клеток, транспорте белков, целостности мембран, регуляции передачи сигнала [92]. Он играет важную роль в метаболизме белка-предшественника бета-амилоида, ключевого игрока в патогенезе болезни Альцгеймера [93]. Тетраспанин также защищает дофаминергические нейроны от дегенерации в модели БП, вызванной 6-гидроксидофамином, у нематоды *Caenorhabditis elegans* [35].

Сопоставление белков, относительное содержание которых изменяется при введении изатина животным с ротеноновым паркинсонизмом и вызванной галоперидолом каталепсией, выявило совпадение 5 белков. Это альфа-синуклеин, статмин, астроцитарный фосфопротеин PEA-15, тетраспанин, ассоциированный с микротрубочками протеин 6. Все они (прежде всего альфа-синуклеин) в той или иной степени связаны с нейродегенерацией (таблица 6 и литература к ней).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изатин — эндогенный регулятор, присутствующий в организме человека и животных, проявляющий многочисленные биологические и фармакологические эффекты, взаимодействуя с многочисленными

Таблица 5. Изменение относительного содержания белков мозга животных по сравнению с контролем в экспериментах с ротеноном и галоперидолом

Номер в базе Uniprot	Ген по Uniprot	Название белка по Uniprot	Функции	Локализация	Изменение относительного содержания		Связь с нейродегенерацией
					Ротенон	Галоперидол	
Q6P9V1	*Cd81*	Tetraspanin	4	М	3,25	0,46	[35]

Таблица 6. Изменение относительного содержания белков мозга животных по сравнению с контролем под действием нейропротектора изатина в случае экспериментов с ротеноном и галоперидолом

№	Номер в базе Uniprot	Ген по Uniprot	Название белка по Uniprot	Функции	Локализация	Изменение относительного содержания			Связь с нейродегенерацией
						Ротенон и изатин	Галоперидол и изатин 10 мг/кг	Галоперидол и изатин 80 мг/кг	
1	Q62048	*Pea15*	Astrocytic phosphoprotein PEA-15	2	Ц	3,25	0,47	0,27	[86]
2	D3Z1Z8	*Stmn1*	Stathmin	2	Ц	2,46	0,40	0,36	[64, 65]
3	O55042	*Snca*	Alpha-synuclein	3	Ц, М, Я	64,00	0,37	0,47	[70, 71]
4	Q7TSJ2	*Map6*	Microtubule-associated protein 6	2	Ц, В	5,66	0,26	0,30	[77–80]
5	Q6P9V1	*Cd81*	Tetraspanin	4	М	3,48	—	0,34	[35]

белками-мишенями. Его нейропротекторная активность проявляется на разных экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний, включая МФТП-индуцированный ПС у мышей и ротенон-индуцированный ПС у крыс [3–5]. В данном исследовании мы показали, что изатин снижал проявления галоперидоловой каталепсии и влиял на относительное содержание и профиль белков, ассоциированных с нейродегенерацией (с БП и др. заболеваниями). При этом результаты исследования подтверждают ранее полученные данные о реализации нейропротекторного эффекта изатина в разных экспериментальных моделях БП посредством взаимодействия с разными наборами белков-мишеней.

БЛАГОДАРНОСТИ

Масс-спектрометрический анализ белков выполнен с использованием оборудования ЦКП “Протеом человека” Научно-исследовательского института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 122030100170-5).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Содержание животных и работа с ними были проведены в соответствии с ГОСТ 33215-2014 “Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур” (Переиздание), ГОСТ 33216-2014 “Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами” (Переиздание) и рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33 “Руководство по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Medvedev A.*, *Buneeva O.*, *Glover V.* (2007) Biological targets for isatin and its analogues: implications for therapy. Biologics, **1**(2), 151–162.
2. *Medvedev A.*, *Buneeva O.*, *Gnedenko O.*, *Ershov P.*, *Ivanov A.* (2018) Isatin, an endogenous nonpeptide biofactor: a review of its molecular targets, mechanisms of actions, and their biomedical implications. Biofactors, **44**(2), 95–108. DOI: 10.1002/biof.1408
3. *Buneeva O.*, *Medvedev A.* (2025) Monoamine oxidase inhibitors in toxic models of parkinsonism. Int. J. Mol. Sci., **26**(3), 1248. DOI: 10.3390/ijms26031248
4. *Бунеева О.А., Капица И.Г., Казиева Л.Ш., Вавилов Н.Э., Згода В.Г., Медведев А.Е.* (2024) Отсроченное действие ротенона на относительное содержание изатин-связывающих белков мозга у крыс с экспериментальным паркинсонизмом. Биомедицинская химия, **70**(1), 25–32. [*Buneeva O.A.*, *Kapitsa I.G.*, *Kazieva L.Sh.*, *Vavilov N.E.*, *Zgoda V.G.*, *Medvedev A.E.* (2024) The delayed effect of rotenone on the relative content of brain isatin-binding proteins of rats with experimental parkinsonism. Biomeditsinskaya Khimiia, **70**(1), 25–32.] DOI: 10.18097/PBMC20247001025
5. *Buneeva O., Kopylov A., Kapitsa I., Ivanova E., Zgoda V., Medvedev A.* (2018) The effect of neurotoxin MPTP and neuroprotector isatin on the profile of ubiquitinated brain mitochondrial proteins. Cells, **7**(8), 91. DOI: 10.3390/cells7080091
6. *Капица И.Г., Казиева Л.Ш., Вавилов Н.Э., Згода В.Г., Копылов А.Т., Медведев А.Е., Бунеева О.А.* (2023) Особенности поведенческих реакций и профиля изатин-связывающих белков мозга у крыс с индуцированным ротеноном экспериментальным паркинсонизмом. Биомедицинская химия, **69**(1), 46–54. [*Kapitsa I.G.*, *Buneeva O.A.*, *Kazieva L.Sh.*, *Vavilov N.E.*, *Zgoda V.G.*, *Kopylov A.T.*, *Medvedev A.E.* (2023) Characteristics of behavioral reactions and the profile of brain isatin-binding proteins of rats with the rotenone-induced experimental parkinsonism. Biomeditsinskaya Khimiya, **69**(1), 46–54.] DOI: 10.18097/PBMC20236901046
7. *Singer T.P., Ramsay R.R.* (1990) Mechanism of the neurotoxicity of MPTP: an update. FEBS Lett., **274**(1–2), 1–8. DOI: 10.1016/0014-5793(90)81315-F
8. *Бунеева О.А., Капица И.Г., Казиева Л.Ш., Вавилов Н.Э., Згода В.Г., Медведев А.Е.* (2024) Нейропротекторное действие изатина в ротеноновой модели паркинсонизма у крыс: исследование отсроченных эффектов. Биомедицинская химия, **70**(4), 231–239. [*Buneeva O.A.*, *Kapitsa I.G.*, *Kazieva L.Sh.*, *Vavilov N.E.*, *Zgoda V.G.*, *Medvedev A.E.* (2024) The neuroprotective effect of isatin in the rotenone-induced model of parkinsonism in rats: the study of delayed effects. Biomeditsinskaya Khimiya, **70**(4), 231–239.] DOI: 10.18097/pbmc20247004231
9. *Бунеева О.А., Капица И.Г., Казиева Л.Ш., Вавилов Н.Э., Згода В.Г.* (2023) Количественные изменения изатин-связывающих белков мозга у крыс с индуцированным ротеноном экспериментальным паркинсонизмом. Биомедицинская химия, **69**(3), 188–192. [*Buneeva O.A.*, *Kapitsa I.G.*, *Kazieva L.Sh.*, *Vavilov N.E.*, *Zgoda V.G.* (2023) Quantitative changes of brain isatin-binding proteins of rats with the rotenone-induced experimental parkinsonism. Biomeditsinskaya Khimiya, **69**(3), 188–192.] DOI: 10.18097/PBMC20236903188
10. *Waku I.*, *Magalhães M.S.*, *Alves C.O.*, *de Oliveira A.R.* (2021) Haloperidol-induced catalepsy as an animal model for parkinsonism: a systematic review of experimental studies. Eur. J. Neurosci., **53**(11), 3743–3767. DOI: 10.1111/ejn.15222
11. *Sharma A.K.*, *Gupta S.*, *Patel R.K.*, *Wardhan N.* (2018) Haloperidol-induced parkinsonism is attenuated by varenicline in mice. J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., **29**(4), 395–401. DOI: 10.1515/jbcpp-2017-0107
12. *Kabra A.*, *Baghel U.S.*, *Hano C.*, *Martins N.*, *Khalid M.*, *Sharma R.* (2020) Neuroprotective potential of *Myrica esculenta* in haloperidol induced Parkinson’s disease. J. Ayurveda Integr. Med., **11**(4), 448–454. DOI: 10.1016/j.jaim.2020.06.007

13. *Valdman E.*, *Kapitsa I.*, *Ivanova E.*, *Voronina T.*, *Ardashov O.*, *Volcho K.*, *Khazanov V.*, *Salakhutdinov N.* (2017) Evolution of anti-parkinsonian activity of monoterpenoid (1R,2R,6S)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol in various *in vivo* models. Eur. J. Pharmacol., **815**, 351–363. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.09.022
14. *Hattori K.*, *Uchino S.*, *Isosaka T.*, *Maekawa M.*, *Iyo M.*, *Sato T.*, *Kohsaka S.*, *Yagi T.*, *Yuasa S.* (2006) Fyn is required for haloperidol-induced catalepsy in mice. J. Biol. Chem., **281**(11), 7129–7135. DOI: 10.1074/jbc.M511608200
15. *Иванова Е.А., Непоклонов А.В., Кокшенев И.И., Капица И.Г., Воронина Т.А., Вальдман Е.А.* (2012) Изучение антикаталептической активности гимантана при различных путях введения и в комбинации с леводопой. Биомедицина, 1, 74–81. [*Ivanova E.A., Nepoklonov A.V., Kokshenev I.I., Kapitsa I.G., Voronina T.A., Valdman E.A*. (2012) Study of anticataleptic activity of hemantane using different routes of drug administration and in combination with levodopa. Biomedicine, 1, 74–81.]
16. *Воронина Т.А., Вальдман Е.А., Неробкова Л.Н., Капица И.Г.* (2012) Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с противопаркинсонической активностью. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая (Миронов А.Н., ред.). М.: Гриф и К, с. 251–263. [*Voronina T.A., Valdman E.A., Nerobkova L.N., Kapitsa I.G.* (2012) Guidelines for preclinical studies of drugs with antiparkinsonian activity. In: Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Drugs. Part One (Mironov A.N., ed.), Moscow: Grif i K, pp. 251–263.]
17. *Volpe J.J.* (2008) Hyperammonemia and other disorders of amino acid metabolism. In: Neurology of the Newborn (Fifth Edition) (Volpe J.J., ed.). W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 652–685. DOI: 10.1016/B978-1-4160-3995-2.10014-7
18. *Zhang L.*, *Zou Y.*, *Lu Y.*, *Li Z.*, *Gao F.* (2023) Unraveling the therapeutic potential of carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) in human diseases. Bioorg. Chem., **130**, 106253. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.106253
19. *Häberle J.*, *Shchelochkov O.A.*, *Wang J.*, *Katsonis P.*, *Hall L.*, *Reiss S.*, *Eeds A.*, *Willis A.*, *Yadav M.*, *Summar S.*; *Urea Cycle Disorders Consortium; Lichtarge O.*, *Rubio V.*, *Wong L.-J.*, *Summar M.* (2011) Molecular defects in human carbamoyl phosphate synthetase I: mutational spectrum, diagnostic and protein structure considerations. Hum. Mutat., **32**(6), 579–589. DOI: 10.1002/humu.21406
20. *Chen B.*, *Zhang Q.*, *Zhong X.*, *Zhang X.*, *Liu X.*, *Wang H.*, *Yang F.*, *Zhang J.*, *Huang J.*, *Wong Y.-K.*, *Luo P.*, *Wang J.*, *Sun J.* (2024) Dopamine modification of glycolytic enzymes impairs glycolysis: possible implications for Parkinson's disease. Cell Commun. Signal., **22**, 75. DOI: 10.1186/s12964-024-01478-0
21. *Luo J.J., Zhang L., Dun N.J.* (2022) Homocysteine and dementia in Parkinson disease. In: Dementia in Parkinson's Disease — Everything You Need to Know. IntechOpen, 238 p. DOI: 10.5772/intechopen.100192
22. *Martignoni E.*, *Tassorelli C.*, *Nappi G.*, *Zangaglia R.*, *Pacchetti C.*, *Blandini F.* (2007) Homocysteine and Parkinson's disease: a dangerous liaison? J. Neurol. Sci., **257**(1–2), 31–37. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.028
23. *Zhou L.* (2024) Homocysteine and Parkinson's disease. CNS Neurosci. Ther., **30**(2), e14420. DOI: 10.1111/cns.14420
24. *Naoi M.*, *Maruyama W.*, *Inaba-Hasegawa K.* (2012) Type A and B monoamine oxidase in age-related neurodegenerative disorders: their distinct roles in neuronal death and survival. Curr. Top. Med. Chem., **12**(20), 2177–2188. DOI: 10.2174/156802612805219950
25. *Alborghetti M.*, *Bianchini E.*, *de Carolis L.*, *Galli S.*, *Pontieri F.E.*, *Rinaldi D.* (2024) Type-B monoamine oxidase inhibitors in neurological diseases: clinical applications based on preclinical findings. Neural Regen. Res., **19**(1), 16–21. DOI: 10.4103/1673-5374.375299
26. *Arnold S.* (2012) Cytochrome *c* oxidase and its role in neurodegeneration and neuroprotection. Adv. Exp. Med. Biol., **748**, 305–339. DOI: 10.1007/978-1-4614-3573-0_13
27. *Erhardt B.*, *Marcora M.S.*, *Frenkel L.*, *Bochicchio P.A.*, *Bodin D.H.*, *Silva B.A.*, *Farías M.I.*, *Allo M.Á.*, *Höcht C.*, *Ferrari C.C.*, *Pitossi F.J.*, *Leal M.C.* (2021) Plasma membrane calcium ATPase downregulation in dopaminergic neurons alters cellular physiology and motor behaviour in *Drosophila melanogaster*. Eur. J. Neurosci., **54**(6), 5915–5931. DOI: 10.1111/ejn.15401
28. *Ebanks B.*, *Chakrabarti L.* (2022) Mitochondrial ATP synthase is a target of oxidative stress in neurodegenerative diseases. Front. Mol. Biosci., **9**, 854321. DOI: 10.3389/fmolb.2022.854321
29. *Anvret A.*, *Ran C.*, *Westerlund M.*, *Sydow O.*, *Willows T.*, *Olson L.*, *Galter D.*, *Belin A.C.* (2012) Genetic screening of the mitochondrial Rho GTPases MIRO1 and MIRO2 in Parkinson's disease. Open Neurol. J., **6**, 1–5. DOI: 10.2174/1874205X01206010001
30. *Alberio T.*, *McMahon K.*, *Cuccurullo M.*, *Gethings L.A.*, *Lawless C.*, *Zibetti M.*, *Lopiano L.*, *Vissers J.P.C.*, *Fasano M.* (2014) Verification of a Parkinson's disease protein signature in T-lymphocytes by multiple reaction monitoring. J. Proteome Res., **13**(8), 3554–3561. DOI: 10.1021/pr401142p
31. *Santulli C.*, *Bon C.*, *de Cecco E.*, *Codrich M.*, *Narkiewicz J.*, *Parisse P.*, *Perissinotto F.*, *Santoro C.*, *Persichetti F.*, *Legname G.*, *Espinoza S.*, *Gustincich S.* (2022) Neuronal haemoglobin induces loss of dopaminergic neurons in mouse *substantia nigra*, cognitive deficits and cleavage of endogenous α-synuclein. Cell Death Dis., **13**(12), 1048. DOI: 10.1038/s41419-022-05489-y
32. *Graham J.*, *Hobson D.*, *Ponnampalam A.* (2014) High affinity hemoglobin and Parkinson's disease. Med. Hypotheses, **83**(6), 819–821. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.10.016
33. *Padhan P.*, *Simran*, *Kumar N.*, *Verma S.* (2025) Glutathione S-transferase: a keystone in Parkinson's disease pathogenesis and therapy. Mol. Cell. Neurosci., **132**, 103981. DOI: 10.1016/j.mcn.2024.103981
34. *Kim J.H.*, *Lee H.-K.*, *Takamiya K.*, *Huganir R.L.* (2003) The role of synaptic GTPase-activating protein in neuronal development and synaptic plasticity. J. Neurosci., **23**(4), 1119–1124. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-04-01119.2003
35. *Masoudi N.*, *Ibanez-Cruceyra P.*, *Offenburger S.-L.*, *Holmes A.*, *Gartner A.* (2014) Tetraspanin (TSP-17) protects dopaminergic neurons against 6-OHDA-induced neurodegeneration in *C. elegans*. PLOS Genet., **10**(12), e1004767. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004767
36. *Warth Perez Arias C.C.*, *Silbern I.*, *Caldi Gomes L.*, *Wartmann H.*, *Dambeck V.*, *Fanz J.*, *Neuenroth L.*, *Bähr M.*, *Outeiro T.F.*, *Bonn S.*, *Stadelmann-Nessler C.*, *Rizzoli S.O.*, *Lenz C.*, *Urlaub H.*, *Lingor P.* (2023) Proteomic analysis of the human hippocampus identifies neuronal pentraxin 1 (NPTX1) as synapto-axonal target in late-stage Parkinson's disease. J. Neurochem., **166**(5), 862–874. DOI: 10.1111/jnc.15924

37. *Gómez de San José N.*, *Massa F.*, *Halbgebauer S.*, *Oeckl P.*, *Steinacker P.*, *Otto M.* (2022) Neuronal pentraxins as biomarkers of synaptic activity: from physiological functions to pathological changes in neurodegeneration. J. Neural Transm., **129**(2), 207–230. DOI: 10.1007/s00702-021-02411-2
38. *Wang C.*, *Kang X.*, *Zhou L.*, *Chai Z.*, *Wu Q.*, *Huang R.*, *Xu H.*, *Hu M.*, *Sun X.*, *Sun S.*, *Li J.*, *Jiao R.*, *Zuo P.*, *Zheng L.*, *Yue Z.*, *Zhou Z.* (2018) Synaptotagmin-11 is a critical mediator of parkin-linked neurotoxicity and Parkinson's disease-like pathology. Nat. Commun., **9**, 81. DOI: 10.1038/s41467-017-02593-y
39. *Ho G.P.H.*, *Wilkie E.C.*, *White A.J.*, *Selkoe D.J.* (2023) Palmitoylation of the Parkinson's disease-associated protein synaptotagmin-11 links its turnover to α-synuclein homeostasis. Sci. Signal., **16**(772), eadd7220. DOI: 10.1126/scisignal.add7220
40. *Mazzetti S.*, *Giampietro F.*, *Calogero A.M.*, *Isilgan H.B.*, *Gagliardi G.*, *Rolando C.*, *Cantele F.*, *Ascagni M.*, *Bramerio M.*, *Giaccone G.*, *Isaias I.U.*, *Pezzoli G.*, *Cappelletti G.* (2024) Linking acetylated α-tubulin redistribution to α-synuclein pathology in brain of Parkinson's disease patients. NPJ Parkinsons Dis., **10**, 2. DOI: 10.1038/s41531-023-00607-9
41. *Ren Y.*, *Zhao J.*, *Feng J.* (2003) Parkin binds to α/β tubulin and increases their ubiquitination and degradation. J. Neurosci., **23**(8), 3316–3324. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-08-03316.2003
42. *Shi X.*, *Jiang X.*, *Chen C.*, *Zhang Y.*, *Sun X.* (2022) The interconnections between the microtubules and mitochondrial networks in cardiocerebrovascular diseases: implications for therapy. Pharmacol. Res., **184**, 106452. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106452
43. *Zhou X.*, *Liao W.-J.*, *Liao J.-M.*, *Liao P.*, *Lu H.* (2015) Ribosomal proteins: functions beyond the ribosome. J. Mol. Cell Biol., **7**(2), 92–104. DOI: 10.1093/jmcb/mjv014
44. *Wang W.*, *Nag S.*, *Zhang X.*, *Wang M.-H.*, *Wang H.*, *Zhou J.*, *Zhang R.* (2015) Ribosomal proteins and human diseases: pathogenesis, molecular mechanisms, and therapeutic implications. Med. Res. Rev., **35**(2), 225–285. DOI: 10.1002/med.21327
45. *Egorova P.A.*, *Bezprozvanny I.B.* (2018) Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and neurodegenerative disorders. FEBS J., **285**(19), 3547–3565. DOI: 10.1111/febs.14366
46. *Duan W.*, *Ladenheim B.*, *Cutler R.G.*, *Kruman I.I.*, *Cadet J.L.*, *Mattson M.P.* (2002) Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. J. Neurochem., **80**(1), 101–110. DOI: 10.1046/j.0022-3042.2001.00676.x
47. *Bhatt M.*, *di Iacovo A.*, *Romanazzi T.*, *Roseti C.*, *Bossi E.* (2023) Betaine — the dark knight of the brain. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., **133**(5), 485–495. DOI: 10.1111/bcpt.13839
48. *Chen C.-H.*, *Joshi A.U.*, *Mochly-Rosen D.* (2016) The role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in neuropathology and neurodegeneration. Acta Neurol. Taiwan., **25**(4), 111–123.
49. *Lee T.V.*, *Chen C.*, *Allison K.S.*, *Li Y.*, *Al-Ramahi I.*, *Bagchi P.*, *Levey A.I.*, *Botas J.*, *Seyfried N.T.*, *Shulman J.M.* (2023) The cytoskeletal protein plectin regulates Tau-induced neurotoxicity in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement., **19**(S12), e078952. DOI: 10.1002/alz.078952
50. *McMillan H.J.*, *Worthylake T.*, *Schwartzentruber J.*, *Gottlieb C.C.*, *Lawrence S.E.*, *Mackenzie A.*, *Beaulieu C.L.*, *Mooyer P.A.W.*; *FORGE Canada Consortium; Wanders R.J.A.*, *Majewski J.*, *Bulman D.E.*, *Geraghty M.T.*, *Ferdinandusse S.*, *Boycott K.M.* (2012) Specific combination of compound heterozygous mutations in 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 4 (HSD17B4) defines a new subtype of D-bifunctional protein deficiency. Orphanet J. Rare Dis., **7**, 90. DOI: 10.1186/1750-1172-7-90
51. *Li X., Yu L., Liu X., Shi T., Zhang Y., Xiao Y., Wang C., Song L., Li N., Liu X., Chen Y., Petersen R.B., Cheng X., Xue W., Yu Y.V., Xu L., Zheng L., Chen H., Huang K.* (2024) β-Synuclein regulates the phase transitions and amyloid conversion of α-synuclein. Nat. Commun., **15**, 8748. DOI: 10.1038/s41467-024-53086-8
52. *Barba L.*, *Paolini Paoletti F.*, *Bellomo G.*, *Gaetani L.*, *Halbgebauer S.*, *Oeckl P.*, *Otto M.*, *Parnetti L.* (2022) Alpha and beta synucleins: from pathophysiology to clinical application as biomarkers. Mov. Disord., **37**(4), 669–683. DOI: 10.1002/mds.28941
53. *Chung I.*, *Park H.-A*, *Kang J.*, *Kim H.*, *Hah S.M.*, *Lee J.*, *Kim H.S.*, *Choi W.-S.*, *Chung J.H.*, *Shin M.-J.* (2022) Neuroprotective effects of ATPase inhibitory factor 1 preventing mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. Sci. Rep., **12**, 3874. DOI: 10.1038/s41598-022-07851-8
54. *Severa M.*, *Zhang J.*, *Giacomini E.*, *Rizzo F.*, *Etna M.P.*, *Cruciani M.*, *Garaci E.*, *Chopp M.*, *Coccia E.M.* (2019) Thymosins in multiple sclerosis and its experimental models: moving from basic to clinical application. Mult. Scler. Relat. Disord., **27**, 52–60. DOI: 10.1016/j.msard.2018.09.035
55. *Xing Y.*, *Ye Y.*, *Zuo H.*, *Li Y.* (2021) Progress on the function and application of thymosin β4. Front. Endocrinol., **12**, 767785. DOI: 10.3389/fendo.2021.767785
56. *Towns T.J.* (2024) An investigation into the varied roles of phosphoprotein enriched in astrocytes-15kD (PEA15) in energy metabolism, metabolic flexibility, and gyrencephalic neurodevelopment. PhD Dissertation, Auburn University, Auburn, AL.
57. *Ma X.*, *Zhang H.*, *Yin H.*, *Geng S.*, *Liu Y.*, *Liu C.*, *Zhao J.*, *Liu Y.*, *Wang X.*, *Wang Y.* (2021) Up-regulated microRNA-218-5p ameliorates the damage of dopaminergic neurons in rats with Parkinson's disease via suppression of LASP1. Brain Res. Bull., **166**, 92–101. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.10.019
58. *Phillips G.R.*, *Anderson T.R.*, *Florens L.*, *Gudas C.*, *Magda G.*, *Yates J.R. 3rd*, *Colman D.R.* (2004) Actin-binding proteins in a postsynaptic preparation: lasp-1 is a component of central nervous system synapses and dendritic spines. J. Neurosci. Res., **78**, 38–48. DOI: 10.1002/jnr.20224
59. *Walensky L.D.*, *Shi Z.T.*, *Blackshaw S.*, *DeVries A.C.*, *Demas G.E.*, *Gascard P.*, *Nelson R.J.*, *Conboy J.G.*, *Rubin E.M.*, *Snyder S.H.*, *Mohandas N.* (1998) Neurobehavioral deficits in mice lacking the erythrocyte membrane cytoskeletal protein 4.1. Curr. Biol., **8**(23), 1269–1272. DOI: 10.1016/s0960-9822(07)00536-2
60. *Hagmeyer S.*, *Romão M.A.*, *Cristóvão J.S.*, *Vilella A.*, *Zoli M.*, *Gomes C.M.*, *Grabrucker A.M.* (2019) Distribution and relative abundance of S100 proteins in the brain of the APP23 Alzheimer's disease model mice. Front. Neurosci., **13**, 640. DOI: 10.3389/fnins.2019.00640
61. *Cristóvão J.S.*, *Gomes C.M.* (2019) S100 proteins in Alzheimer's disease. Front. Neurosci., **13**, 463. DOI: 10.3389/fnins.2019.00463
62. *Bar-Am O.*, *Yogev-Falach M.*, *Amit T.*, *Sagi Y.*, *Youdim M.B.H.* (2004) Regulation of protein kinase C by the anti-Parkinson drug, MAO-B inhibitor, rasagiline and its derivatives, *in vivo*. J. Neurochem., **89**(5), 1119–1125. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02425.x

63. *Chen Z.*, *Zhang W.*, *Selmi C.*, *Ridgway W.M.*, *Leung P.S.C.*, *Zhang F.*, *Gershwin M.E.* (2021) The myristoylated alanine-rich C-kinase substrates (MARCKS): a membrane-anchored mediator of the cell function. Autoimmun. Rev., **20**(11), 102942. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102942
64. *Gagliardi D.*, *Pagliari E.*, *Meneri M.*, *Melzi V.*, *Rizzo F.*, *Comi G.P.*, *Corti S.*, *Taiana M.*, *Nizzardo M.* (2022) Stathmins and motor neuron diseases: pathophysiology and therapeutic targets. Biomedicines, **10**(3), 711. DOI: 10.3390/biomedicines10030711
65. *Nelke A.*, *García-López S.*, *Martínez-Serrano A.*, *Pereira M.P.* (2022) Multifactoriality of Parkinson's disease as explored through human neural stem cells and their transplantation in middle-aged Parkinsonian mice. Front. Pharmacol., **12**, 773925. DOI: 10.3389/fphar.2021.773925
66. *Dagda R.K.*, *Banerjee T.D.* (2015) Role of PKA in regulating mitochondrial function and neuronal development: implications to neurodegenerative diseases. Rev. Neurosci., **26**(3), 359–370. DOI: 10.1515/revneuro-2014-0085
67. *Greggio E.*, *Bubacco L.*, *Russo I.* (2017) Cross-talk between LRRK2 and PKA: implication for Parkinson's disease? Biochem. Soc. Trans., **45**(1), 261–267. DOI: 10.1042/BST20160396
68. *Flerlage W.J.*, *dell'Acqua M.L.*, *Cox B.M.*, *Nugent F.S.* (2025) Emerging role of A-kinase anchoring protein 5 signaling in reward circuit function. Neural Regen. Res., **20**(10), 2913–2914. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00759
69. *Remnestål J.*, *Just D.*, *Mitsios N.*, *Fredolini C.*, *Mulder J.*, *Schwenk J.M.*, *Uhlén M.*, *Kultima K.*, *Ingelsson M.*, *Kilander L.*, *Lannfelt L.*, *Svenningsson P.*, *Nellgård B.*, *Zetterberg H.*, *Blennow K.*, *Nilsson P.*, *Häggmark-Månberg A.* (2016) CSF profiling of the human brain enriched proteome reveals associations of neuromodulin and neurogranin to Alzheimer's disease. Proteomics Clin. Appl., **10**(12), 1242–1253. DOI: 10.1002/prca.201500150
70. *Calabresi P., Mechelli A., Natale G., Volpicelli-Daley L., di Lazzaro G., Ghiglieri V.* (2023) Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. Cell Death Dis., **14**(3), 176. DOI: 10.1038/s41419-023-05672-9
71. *Stefanis L.* (2012) α-Synuclein in Parkinson's disease. Cold Spring Harb. Perspect. Med., **2**(2), a009399. DOI: 10.1101/cshperspect.a009399
72. *Santaella A.*, *Kuiperij H.B.*, *van Rumund A.*, *Esselink R.A.J.*, *Bloem B.R.*, *Verbeek M.M.* (2020) Cerebrospinal fluid myelin basic protein is elevated in multiple system atrophy. Parkinsonism Relat. Disord., **76**, 80–84. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.06.004
73. *Alieva A.K.*, *Zyrin V.S.*, *Rudenok M.M.*, *Kolacheva A.A.*, *Shulskaya M.V.*, *Ugryumov M.V.*, *Slominsky P.A.*, *Shadrina M.I.* (2018) Whole-transcriptome analysis of mouse models with MPTP-induced early stages of Parkinson's disease reveals stage-specific response of transcriptome and a possible role of myelin-linked genes in neurodegeneration. Mol. Neurobiol., **55**(9), 7229–7241. DOI: 10.1007/s12035-018-0907-1
74. *Huang Z.-N.*, *Chung H.M.*, *Fang S.-C.*, *Her L.-S.* (2017) Adhesion regulating molecule 1 mediates HAP40 overexpression-induced mitochondrial defects. Int. J. Biol. Sci., **13**(11), 1420–1437. DOI: 10.7150/ijbs.20742
75. *Siddique I.*, *Kamble K.*, *Gupta S.*, *Solanki K.*, *Bhola S.*, *Ahsan N.*, *Gupta S.* (2023) ARL6IP5 ameliorates α-synuclein burden by inducing autophagy via preventing ubiquitination and degradation of ATG12. Int. J. Mol. Sci., **24**(13), 10499. DOI: 10.3390/ijms241310499
76. *Zhang X.*, *Zhou J.-Y.*, *Chin M.H.*, *Schepmoes A.A.*, *Petyuk V.A.*, *Weitz K.K.*, *Petritis B.O.*, *Monroe M.E.*, *Camp D.G.*, *Wood S.A.*, *Melega W.P.*, *Bigelow D.J.*, *Smith D.J.*, *Qian W.-J.*, *Smith R.D.* (2010) Region-specific protein abundance changes in the brain of MPTP-induced Parkinson's disease mouse model. J. Proteome Res., **9**(3), 1496–1509. DOI: 10.1021/pr901024z
77. *Pellegrini L.*, *Wetzel A.*, *Grannó S.*, *Heaton G.*, *Harvey K.* (2016) Back to the tubule: microtubule dynamics in Parkinson's disease. Cell. Mol. Life Sci., **74**(3), 409–434. DOI: 10.1007/s00018-016-2351-6
78. *Calogero A.M.*, *Mazzetti S.*, *Pezzoli G.*, *Cappelletti G.* (2019) Neuronal microtubules and proteins linked to Parkinson's disease: a relevant interaction? Biol. Chem., **400**(9), 1099–1112. DOI: 10.1515/hsz-2019-0142
79. *Naren P.*, *Samim K.S.*, *Tryphena K.P.*, *Vora L.K.*, *Srivastava S.*, *Singh S.B.*, *Khatri D.K.* (2023) Microtubule acetylation dyshomeostasis in Parkinson's disease. Transl. Neurodegener., **12**, 20. DOI: 10.1186/s40035-023-00354-0
80. *Ma L.*, *Song J.*, *Sun X.*, *Ding W.*, *Fan K.*, *Qi M.*, *Xu Y.*, *Zhang W.* (2019) Role of microtubule-associated protein 6 glycosylated with Gal-(β-1,3)-GalNAc in Parkinson's disease. Aging (Albany NY), **11**(13), 4597–4610. DOI: 10.18632/aging.102072
81. *Brotchie J.M.* (2003) CB1 cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease. Curr. Opin. Pharmacol., **3**(1), 54–61. DOI: 10.1016/S1471-4892(02)00011-5
82. *Arrazola Sastre A., Luque Montoro M., Gálvez-Martín P., Lacerda H.M., Lucia A.M., Llavero F., Zugaza J.L.* (2020) Small GTPases of the Ras and Rho families switch on/off signaling pathways in neurodegenerative diseases. Int. J. Mol. Sci., **21**(17), 6312. DOI: 10.3390/ijms21176312
83. *Berger I.*, *Hershkovitz E.*, *Shaag A.*, *Edvardson S.*, *Saada A.*, *Elpeleg O.* (2008) Mitochondrial complex I deficiency caused by a deleterious NDUFA11 mutation. Ann. Neurol., **63**(3), 405–408. DOI: 10.1002/ana.21332
84. *Becic A.*, *Leifeld J.*, *Shaukat J.*, *Hollmann M.* (2022) Tetraspanins as potential modulators of glutamatergic synaptic function. Front. Mol. Neurosci., **14**, 801882. DOI: 10.3389/fnmol.2021.801882
85. *Lau A.*, *Tymianski M.* (2010) Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. Pflugers Arch., **460**(2), 525–542. DOI: 10.1007/s00424-010-0809-1
86. *Greig F.H.*, *Nixon G.F.* (2014) Phosphoprotein enriched in astrocytes (PEA)-15: a potential therapeutic target in multiple disease states. Pharmacol. Ther., **143**(3), 265–274. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.006
87. *Peng X.*, *Wellard N.*, *Ghosh A.*, *Troakes C.*, *Giese K.P.* (2024) Different dysregulations of CYFIP1 and CYFIP2 in distinct types of dementia. Brain Res. Bull., **206**, 110849. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2023.110849
88. *Liang Z.*, *Liu F.*, *Grundke-Iqbal I.*, *Iqbal K.*, *Gong C.-X.* (2007) Down-regulation of cAMP-dependent protein kinase by over-activated calpain in Alzheimer disease brain. J. Neurochem., **103**(6), 2462–2470. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04942.x
89. *Wu X.*, *Yang Z.*, *Zou J.*, *Gao H.*, *Shao Z.*, *Li C.*, *Lei P.* (2025) Protein kinases in neurodegenerative diseases: current understandings and implications for drug discovery. Signal Transduct. Target. Ther., **10**, 146. DOI: 10.1038/s41392-025-02179-x
90. *Yang Y.*, *Qin M.*, *Bao P.*, *Xu W.*, *Xu J.* (2017) Secretory carrier membrane protein 5 is an autophagy inhibitor that promotes the secretion of α-synuclein via exosome. PLOS One, **12**(7), e0180892. DOI: 10.1371/journal.pone.0180892

91. *Бунеева О.А., Капица И.Г., Згода В.Г., Медведев А.Е.* (2023) Нейропротекторные эффекты изатина и афобазола сопровождаются увеличением уровня растворимого в Тритоне X-100 альфа-синуклеина в мозге крыс с экспериментальным ротеноновым паркинсонизмом. Биомедицинская химия, **69**(5), 290–299. [*Buneeva O.A.*, *Kapitsa I.G.*, *Zgoda V.G.*, *Medvedev A.E.* (2023) Neuroprotective effects of isatin and afobazole in rats with rotenone-induced parkinsonism are accompanied by increased brain levels of Triton X-100 soluble alpha-synuclein. Biomeditsinskaya Khimiya, **69**(5), 290–299.] DOI: 10.18097/PBMC20236905290
92. *Susa K.J.*, *Kruse A.C.*, *Blacklow S.C.* (2024) Tetraspanins: structure, dynamics, and principles of partner-protein recognition. Trends Cell Biol., **34**(6), 509–522. DOI: 10.1016/j.tcb.2023.09.003
93. *Guix F.X.*, *Sannerud R.*, *Berditchevski F.*, *Arranz A.M.*, *Horré K.*, *Snellinx A.*, *Thathiah A.*, *Saido T.*, *Saito T.*, *Rajesh S.*, *Overduin M.*, *Kumar-Singh S.*, *Radaelli E.*, *Corthout N.*, *Colombelli J.*, *Tosi S.*, *Munck S.*, *Salas I.H.*, *Annaert W.*, *de Strooper B.* (2017) Tetraspanin 6: a pivotal protein of the multiple vesicular body determining exosome release and lysosomal degradation of amyloid precursor protein fragments. Mol. Neurodegener., **12**, 25. DOI: 10.1186/s13024-017-0165-0

Поступила в редакцию: 03.06.2026.
После доработки: 23.06.2026.
Принята к печати: 02.07.2026.

THE INFLUENCE OF NEUROPROTECTOR ISATIN ON HALOPERIDOL-INDUCED CATALEPSY AND PROTEOMIC PROFILE OF MICE BRAIN

O.A. Buneeva[1]*, I.G. Kapitsa[2], M.G. Zavyalova[1], S.A. Kaloshina[1], V.G. Zgoda[1], A.E. Medvedev[1]

[1]Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; *e-mail: olbuneeva@gmail.com
[2]Zakusov Institute of Pharmacology, 8 Baltiyskaya str, Moscow, 125315 Russia

Isatin (indol-2,3-dione) is an endogenous regulator found in humans and animals. It interacts with numerous target proteins and exhibits a wide range of biological activities, including neuroprotective action in animal models of Parkinson's disease (PD) induced by administration of neurotoxins MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) or rotenone. An antipsychotic drug haloperidol, which impairs neurotransmitter balance in the nigrostriatal pathway, models dopamine deficiency and promotes the development of motor disorders characteristic of PD. In this work, the effect of two doses of isatin (10 mg/kg and 80 mg/kg) on the haloperidol catalepsy and on the proteomic profile of mice brain was investigated. The pretreatment of animals with isatin (1 h before haloperidol administration) reduced the occurrence of haloperidol catalepsy. The administration of haloperidol and also isatin with haloperidol influenced the relative content of a number of proteins associated with PD and other neurodegenerative diseases.

The whole English version is available at http://pbmc.ibmc.msk.ru.

Keywords: isatin; neuroprotector; neurodegeneration; Parkinson's disease; haloperidol; brain; proteomic profiling

Funding. The work was performed within the framework of the Program for Basic Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030) (no. 122030100170-5).

Received: 03.06.2026; revised: 23.06.2026; accepted: 02.07.2026.