

УДК 616.892.3:57.084.1:57.044](048.8)

<https://doi.org/10.32345/SUPPLEMENT.2.2024.98-104>

Характеристика стрептозотоцин-індукованої та окадаїн-індукованої експериментальних деменцій альцгеймеровського типу

Невмержицька Наталія, Яременко Лілія

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Adress for correspondence:

Nevmerzhyska Nataliia

E-mail: natalianmu@ukr.net

Анотація. Основною причиною деменції у людей віком старше 65 років, від якої страждають мільйони пацієнтів у всьому світі є хвороба Альцгеймера. Оскільки поширеність даної патології значно зростає зі збільшенням тривалості життя, соціальні наслідки хвороби Альцгеймера будуть жахливими, якщо в найближчому майбутньому не буде розроблена ефективна терапія. Фундаментальні експериментальні роботи є обов'язковим та необхідним етапом доклінічних досліджень для безпечної і ефективно розробки нових підходів до лікування деменцій в рамках вже клінічних випробувань в майбутньому. Стрептозотоцин є природною хімічною речовиною, що отримана із *Streptomyces achromogenes*, в першу чергу класифікується як антибіотик, введення якого призводить до активації окисного стресу і пошкодження мієлінової оболонки. Дана хімічна сполука сприяє накопиченню характерних аномальних білків, а саме – β -амілоїду та тау-протеїну, що призводить до імітації нейропатологічних, поведінкових, метаболічних та молекулярних симптомів, які нагадують хворобу Альцгеймера людини. Окадаїнова кислота – фікотоксин полієфіру С38 жирної кислоти, що є потужним і селективним інгібітором серин/треонінфосфатаз: PP-1c, PP1, PP2A та PP2B, що призводить зниження дефосфорилування фосфорильованого тау-білка і, відповідно, до гіперфосфорилування тау-білка. Гіперфосфорилування тау-протеїну є причиною відкладення нейрофібрилярних клубків *in vivo* та *in vitro*, що, зрештою, викликає синаптичну дисфункцію і загибелі нейронів. Крім того окадаїнова кислота активує кінази, що регулюють фосфорилування тау-протеїну: GSK3 β , CDK5, MAPK, ERK1/2, AMPK. Активація кіназ значною мірою сприяє фосфорилуванню тау-протеїну. Повідомляється, що введення окадаїну також сприяє значній активації експресії VACE1, як одного з ключових ферментів в амілоїдогенному каскаді. Механізми виникнення молекулярних та морфологічних змін альцгеймеровського типу в головному мозку експериментальних тварин при введенні стрептозотоцину та окадаїнової кислоти багато в чому схожі. Це є індукція й активація нейродегенерації, апоптозу та некрозу нейронів, розвиток окисного стресу і пригнічення роботи антиоксидантних систем, дефіцит нейромедіаторів та мітохондріальна дисфункція тощо. Обидва запропоновані токсини ефективно сприяють моделюванню деменції альцгеймеровського типу в експерименті.

Ключові слова: деменція, окадаїнова кислота, нейродегенерація, стрептозотоцин, хвороба Альцгеймера.

Вступ

Основною причиною деменції у людей віком старше 65 років, від якої страждають мільйони пацієнтів у всьому світі є хвороба Альцгеймера (Alluri, Ambati, & Routhu, 2020). Оскільки поширеність даної патології значно зростає зі збільшенням тривалості життя, соціальні наслідки хвороби Альцгеймера (ХА) будуть жахливими, якщо в найближчому майбутньому не буде розроблена ефек-

тивна терапія (Alluri et al., 2020; Оржешковський та Невмержицька, 2011). Ключовими морфологічними особливостями ХА є поступове інтра- та екстранейрональне накопичення білка бета-амілоїду та гіперфосфорильованих волокон тау-протеїну (Bhuvanendran, Kumari, & Othman, 2018; Alluri et al., 2020; Cao et al., 2020). Бета-амілоїдні бляшки діють як нейротоксини, втручаючись у міжнейронні комунікації у синапсах (Bhuvanendran et al.,

2018; Akefe et al., 2022), гіперфосфорильований тау-протеїн перешкоджає проникненню поживних речовин та молекул у нейроплазму нейронів, що викликає дисфункцію аксонального транспорту та загибель нейронів (Bhuvanendran et al., 2018).

Враховуючи багатофакторну природу ХА, її широку розповсюдженість та збільшення загальної тривалості життя, дослідження молекулярних механізмів даного захворювання є на сьогодні особливо актуальним. Фундаментальні експериментальні роботи є обов'язковим та необхідним етапом доклінічних досліджень для безпечної і ефективної розробки нових підходів до лікування деменцій в рамках вже клінічних випробувань в майбутньому. Отож, необхідність фундаментальних робіт є беззаперечною умовою, що і обумовлює проведення літературного пошуку різних способів моделювання деменції в експерименті.

Мета

Детальна характеристика описаних моделей експериментальних деменцій альцгеймеровського типу на основі ретельного аналізу сучасних літературних джерел.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали для написання статті отримано з наукових пошукових систем Google academy та Pubmed. Опрацьовано, проаналізовано та узагальнено загалом 40 джерел, переважна більшість яких опубліковані за останні 5 років.

Огляд та обговорення

Стрептозотоцин-індукована деменція

Стрептозотоцин є природною хімічною речовиною, що отримана із *Streptomyces achromogenes*, в першу чергу класифікується як антибіотик (Zhang, Ma, & Zhou, 2020; Akefe et al., 2022), введення якого призводить до активації окисного стресу і пошкодження мієлінової оболонки (Gupta et al., 2023). Стрептозотоцин належить до сімейства сполук глюкозаміну-нітрососечовини та реагенту, що алкілює ДНК, і може переноситися в клітини тільки за допомогою GLUT2 (glucose transporter 2) (Qi, Chen, & Gao, 2021). Периферична ін'єкція стрептозотоцину широко використовується для індукції цукрового діабету на тваринних моделях, оскільки вона може вибірково та дозозалежно «вбивати» β -клітини підшлункової залози та спричиняти порушення метаболізму глюкози (Qi et al., 2021; Reeta, Singh, & Gupta, 2017; Palleria et al., 2017). Враховуючи важливу роль інсуліну в регуляції синаптичної пластичності та тісний зв'язок між цукровим діабетом та хворобою Альцгеймера, повідомляється, що

стрептозотоцин також використовується для моделювання ХА (Qi et al., 2021). Дана хімічна сполука сприяє накопиченню характерних аномальних білків, а саме – β -амілоїду та тау-протеїну, що призводить до імітації нейропатологічних, поведінкових, метаболічних та молекулярних симптомів, які нагадують хворобу Альцгеймера людини (Reeta et al., 2017; Gupta et al., 2023).

В літературі описують різні схеми введення стрептозотоцину: однократне інтравентрикулярне введення стрептозотоцину в дозі 3мг/кг (Alluri et al., 2020; Barai, Raval, & Acharya, 2018), однократне двобічне інтравентрикулярне введенням стрептозотоцину в дозі 3 мг/кг (Dos Santos, Vizuete, & Gonçalves, 2019), дворазове (на 1 та 3 добу) двобічне інтравентрикулярне введення 3мг/кг (Gupta et al., 2023; Akefe et al., 2022) та двобічне введення стрептозотоцину в дорзальний гіпокамп у дозі 3мг/кг (Qi et al., 2021).

Стрептозотоцин сприяє інсулінорезистентності нейронів (Akefe et al., 2022) за рахунок дисфункції шляху інсулін/інсуліноподібний фактор росту (IGF) (Qi et al., 2021). Це призводить до хронічного зниження поглинання глюкози мозком (Reeta et al., 2017), і, як наслідок, створює блокаду нейротрансмітерів та порушує метаболізм гіпокампу (Akefe et al. 2022). За даними авторів, мозок ссавців виробляє інсулін локально (Grieb, 2016; Palleria et al., 2017). Клітини, що відповідають за чутливість до глюкози та експресують транспортер глюкози GLUT2 (glucose transporter 2), локалізуються перивентрикулярно та в гіпоталамусі. Існує думка, що інтрацереброваскулярне введення стрептозотоцину може пошкоджувати інсулін-продукуючі клітини мозку самостійно або разом із мозковими сенсорами глюкози (Grieb, 2016, Palleria et al., 2017). Було помічено, що у пацієнтів з хворобою Альцгеймера гіпометаболізм глюкози є ранньою та стійкою ознакою (Reeta et al., 2017). Стрептозотоцин підвищує концентрацію інсуліну та несфатину-1 у сироватці піддослідних тварин (Qi et al., 2021).

Інфузія стрептозотоцину сприяє активації окисного стресу (за рівнем TBARS (thiobarbituric acid-reactive species), нітритів (нітриту натрію) (Alluri et al., 2020; Gupta et al., 2023; Kaur, Randhawa, & Kaur 2020), оксиду азоту (NO-nitric oxide) (Akefe et al., 2022) та малонового діальдегіду MDA – (malondialdehyde) (Ram et al., 2024; Arjmandi-Rad, Zarrindast, & Shadfar, 2022; Akefe et al., 2022). Зареєстровано знижен-

ня статусу антиоксидантних маркерів: глутатіону (GSH-glutathione), супероксиддисмутази (SOD-superoxide dismutase) (Alluri et al., 2020; Gupta et al., 2023), каталази (CAT- catalase), (Arjmandi-Rad et al., 2022; Akefe et al., 2022) та глутатіонпероксидази (GPx- glutathione peroxidase) (Akefe et al., 2022; Ram et al., 2024) у експериментальних тварин. Виснаження механізмів окисного захисту через атаку вільних радикалів запускає каскад подій, які прискорюють старіння мозку та симптоми хвороби Альцгеймера (Alluri et al., 2020).

Стрептозотозин підвищує рівень прозапальних маркерів у сироватці щурів: фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) (Akefe et al., 2022), інтерлейкін-6 (IL-6) та інтерлейкін-1бета (IL-1 β) (Arjmandi-Rad et al., 2022), інтерлейкін-10 (Gupta et al., 2023; Bajaj, Zameer, & Jain, 2022). Нейрозапалення проявляється стимуляцією мікроглії та астроцитів головного мозку (Gupta et al., 2023), що об'єктивізувалось підвищенням експресії CD68, Iba-1 та GFAP в зубчастій звивині (Qi et al., 2021). Вважається, що нейрозапалення відіграє важливу роль в етіопатогенезі ХА (Gupta et al., 2023; Qi et al., 2021). Більше того, епідеміологічні дослідження показали, що протизапальні препарати мають тенденцію знижувати ризик, а також здатні відкласти початок ХА (Gupta et al., 2023).

Введення стрептозотозину індукує незбалансовану експресію білків, пов'язаних з синаптичною пластичністю (NMDAR2A, NMDAR2B, SynGAP, PSD95 і BDNF), порушення регуляції сигнального шляху Wnt/ β -катеніну в гіпокампі та префронтальній корі (Qi et al., 2021), збільшуючи експресію білка APP (amyloid β precursor protein) (Alluri et al., 2020; Fanoudi et al., 2018).

Повідомляється, що введення стрептозотозину інтрацеребровентрикулярно значно порушує/знижує рівні нейротрансмітерів, включаючи серотонін (5HT), гама-аміномасляну кислоту (GABA- gamma-aminobutyric acid), глутамат (Glutamate), норепінефрін (NE- norepinephrine) та допамін (DA- dopamine) у головному мозку (Akefe et al., 2022).

Імуногістохімічне дослідження з використанням поліклонального кролячого антитіла до β -амілоїду 42, яке розпізнає сигнал пептиду А β (Alluri et al., 2020), показало, що щури, яким вводили стрептозотозин, індукує підвищену експресію А β 1-42, а також загального та фосфорильованого тау-протеїну (p-Tau (ser396) та Tau 5) в гіпокампі та префронтальній корі (Qi et al., 2021; Alluri et al., 2020).

Окадаїн-індукована деменція

Окадаїнова кислота – фікотоксин (Solís-Chagoyán, et al., 2020) поліефіру С38 жирної кислоти (Dashniani et al., 2020), (фікотоксини – це токсичні хімічні речовини, що синтезуються фотосинтезуючими організмами, <https://en.wikipedia.org/wiki/Phycotoxin>). Вона є потужним і селективним інгібітором серин/треонінфосфатаз: PP-1c (Protein Phosphatase 1c) (Solís-Chagoyán et al., 2020), PP1 (Protein Phosphatase 1), PP2A (Protein Phosphatase 2A) та PP2B (Protein Phosphatase 2B) (Çakır et al., 2023a; Dubey, Sathiyarayanan, & Sankaran, 2023; Chu et al., 2021). Інгібування PP-1c, PP1, PP2A, PP2B знижує дефосфорилування фосфорильованого тау-білка і, відповідно, призводить до гіперфосфорилування тау-білка, що, в свою чергу, призводить до відкладення нейрофібрилярних клубків (NFT – neurofibrillary tangles) in vivo та in vitro (Çakır et al., 2023a; Dubey et al., 2023; Pan et al., 2021; Foidl & Humpel, 2018), та є причиною синаптичної дисфункції і, зрештою, загибелі нейронів (Chou & Yang, 2021). Фосфорилування тау регулюється крім того кіназами: GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β), CDK5 (cyclin-dependent kinase 5), MAPK (mitogen-activated protein kinase) (Chou & Yang, 2021; Dubey et al., 2023; Wang & Mandelkow, 2016), ERK1/2 (Extracellular regulated kinase 1/2), AMPK (adenosinmonophosphat-aktiveted proteinkinase) (Cardoso, Carvalho, & Correia, 2024). Активація кіназ значною мірою сприяє фосфорилуванню тау-протеїну (Chou & Yang, 2021; Dubey et al. 2023; QIAN, H. Y et al., 2021). Фосфатази та кінази вважаються потенційними терапевтичними мішенями при хворобі Альцгеймера (Dubey et al., 2023; Wang & Mandelkow, 2016). Активація гіперфосфорилування та накопичення тау при введенні окадаїнової кислоти обумовлена підвищенням активності вищеописаних кіназ in vivo та in vitro (Chou & Yang, 2021; Cui et al., 2023; Cardoso et al., 2024). При цьому збільшується рівень загального та фосфорильованого тау-протеїну в гіпокампі експериментальних тварин (T-TAU, p-TAU) (Pan et al., 2021), та збільшується ступінь його фосфорилування (за сайтами Ser262, Ser396 (Shuai, Congcong, & Yongcai, 2022.; Çakır et al., 2023a), S199, T231 (Foidl & Humpel, 2018), Ser202, Ser214, Ser404, Thr231 (Gao, Wang, & Ma, 2021)). Повідомляється, що введення окадаїну також сприяє значній активації експресії BACE1 (β -secretase 1), як одного з ключових ферментів в амілоїдогенному каскаді (Nazari-Serenjeh et al., 2024; Lin, Li, & Liu, 2022; Huang, Zhong, & Xu).

Ацетилхолін є ключовим нейромедіатором, що регулює когнітивні функції (Dubey et al., 2023; Shuai et al., 2022). Його рівень у нейроні контролюється ChAT (choline acetyltransferase) (Shuai et al., 2022). Зниження активності холінацетилтрансферази при хворобі Альцгеймера обумовлено нейротоксичністю гіперфосфорильованого тау-білка, який «атакує» нервову тканину і запобігає транспортуванню холінацетилтрансферази та ацетилхоліну в гіпокамп і кору головного мозку (Hampel et al., 2019; Shuai et al., 2022). При імуногістохімічному дослідженні показано, що інтрацеребровентрикулярна ін'єкція омега-3 жирних кислот значно знижує експресію білка ChAT в головному мозку (Shuai et al., 2022) та рівень ацетилхоліну (Dubey et al., 2023; Nazari-Serenjeh et al., 2024; Kamat et al., 2012).

Описані наступні схеми введення омега-3 жирних кислот: 100 нг в кожен бічний шлуночок (Dubey et al., 2023), 200 нг білатерально інтрацеребровентрикулярно (Dashniani et al., 2020; Çakır et al., 2023a), одноразово в гіпокамп (Çakır et al., 2023b), ex vivo моделювання альцгеймер-подібної патології з використанням омега-3 жирних кислот (Foidl & Hampel 2018; Cardoso et al., 2024).

Введення омега-3 жирних кислот сприяє виникненню множинних мітохондріальних аномалій, що в кінцевому результаті призводять до мітохондріальній дисфункції (за рівнем MMP) (Nazari-Serenjeh et al., 2024; Jiang et al., 2016), зменшення кількості і маси мітохондрій та пригнічення мітохондріального біогенезу (за рівнями активності цитратсинтази, (PGC-1- peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator-1) та цитохрому c) в нейрональних клітинах (Cardoso et al., 2024). Порушення гомеостазу мітохондрій посилює молекулярні та морфологічні прояви хвороби Альцгеймера з урахуванням того, що мітохондрії є активними посередниками та регуляторами виробництва та видалення активних форм кисню, апоптозу, аутофагії та внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію (Ca²⁺), а також відіграють ключову роль у регуляції нейротрансмісії та мозкової діяльності загалом (Cardoso et al., 2024).

Інтрацеребровентрикулярне введення омега-3 жирних кислот пов'язано зі значним оксидативним стресом, збільшенням рівнів перекису ліпідів (Dubey et al., 2023; Lin, Li, & Liu, 2022), малонного діальдегиду (MDA-malondialdehyde), активних радикалів кисню (ROS-reactive oxygen species), NO (NO-nitric oxide), нітритів та білку карбонілу (protein carbonyl) (Nazari-Serenjeh

et al., 2024), знижує активність cNOS (constitutive nitric oxide synthase) та підвищує активність iNOS (inducible nitric oxide synthase) у головному мозку експериментальних тварин (Shuai et al., 2022). Підвищується активність каспаз 1 та 3 (Nazari-Serenjeh et al., 2024). Кисневі радикали впливають на механізми збереження енергії та посттрансляційну модифікацію білків, що зрештою призводить до накопичення нейрофібрилярних клубків та загибелі нейронів при хворобі Альцгеймера (Dubey et al., 2023). Система антиоксидантного захисту відіграє важливу роль у видаленні цих вільних радикалів і, отже, може дещо знизити ступінь апоптозу і запобігти нейродегенерації (Dubey et al., 2023). Рівень активності глутатіону (GSH- glutathione), супероксиддисмутази (SOD-superoxide dismutase) та каталази, які відносяться до антиоксидантної системи значно знижений у щурів з омега-3 індукованою деменцією (Dubey et al., 2024; Nazari-Serenjeh et al., 2024).

Введення омега-3 жирних кислот сприяє внутрішньоклітинному навантаженню нейронів Ca²⁺ (Çakır et al., 2023a), що додатково сприяє дисрегуляції роботи NOS (nitric oxide synthase) та збільшує синтез оксиду азоту, надлишок якого розглядається як вільний радикал, що пригнічує дефосфорильованого тау-білка з утворенням високої агрегації NFT (Shuai et al., 2022; Ghimire et al., 2019). Внутрішньоклітинна дисрегуляція Ca²⁺ є характерною для таких нейродегенеративних захворювань як хвороба Альцгеймера (Çakır et al., 2023a). Слід відмітити, що Ca²⁺ також приймає участь у регуляції збудливості нейронів, вивільненні нейромедіаторів, проліферації і загибелі клітин тощо (Çakır et al., 2023a).

Нейрозапалення є ще однією патологічною ознакою мозку хвороби Альцгеймера та пов'язане зі значним дисбалансом протизапальних та прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6 та TNF- α) (Shuai et al., 2022; Chou et al., 2021; Dubey et al., 2023). Введення омега-3 жирних кислот підвищує рівні IL-1 β , IL-6 та TNF- α . Н. (Hampel et al., 2018; Dubey, R., et al., 2023; Chou et al., 2021).

Висновки

Загалом механізми виникнення молекулярних та морфологічних змін альцгеймеровського типу в головному мозку експериментальних тварин при введенні стрептозоточину та омега-3 жирних кислот багато в чому схожі. Це є індукція й активація нейродегенерації, апоптозу та некрозу нейронів, розвиток окисного стресу і пригнічення роботи антиоксидантних систем, дефіцит нейромедіаторів та

мітохондріальна дисфункція тощо. Обидва запропоновані токсини ефективно сприяють моделюванню деменцій альцгеймеровського типу в експерименті. Перед науковцями стоїть завдання, визначитись з вибором найбільш оптимального нейротоксину для вирішення певної наукової проблеми, з урахуванням наявного матеріально-технічного забезпечення у кожному конкретному випадку.

Фінансування

Дане дослідження не має жодного фінансування

Конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію

ORCID ID та внесок авторів:

0000-0002-5378-2267 (A, B, D) Nevmerzhytska

Nataliia

0000-0001-7076-467X (E,F) Yaremenko Liliia

ЛІТЕРАТУРА

- Akefe, I. O., Adegoke, V. A., Lamidi, I. Y., Ameh, M. P., Idoga, E. S., Ubah, S. A., & Ajayi, I. E. (2022). Myrtenal mitigates streptozotocin-induced spatial memory deficit via improving oxido inflammatory, cholinergic and neurotransmitter functions in mice. *Current research in pharmacology and drug discovery*, 3, 100106. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100106>
- Alluri, R., Ambati, S. R., Routhu, K., Kopalli, S. R., & Koppula, S. (2020). Phosphoinositide 3-kinase inhibitor AS605240 ameliorates streptozotocin-induced Alzheimer's disease like sporadic dementia in experimental rats. *EXCLI journal*, 19, 71–85. <https://doi.org/10.17179/excli2019-1997>
- Arjmandi-Rad, S., Zarrindast, M. R., Shadfar, S., & Nasehi, M. (2022). The role of sleep deprivation in streptozotocin-induced Alzheimer's disease-like sporadic dementia in rats with respect to the serum level of oxidative and inflammatory markers. *Experimental brain research*, 240(12), 3259–3270. <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06471-y>
- Bajaj, S., Zameer, S., Jain, S., Yadav, V., & Vohora, D. (2022). Effect of the MAGL/FAAH dual inhibitor JZL-195 on streptozotocin-induced Alzheimer's disease-like sporadic dementia in mice with an emphasis on A β , HSP-70, neuroinflammation, and oxidative stress. *ACS chemical neuroscience*, 13(7), 920-932.
- Barai, P., Raval, N., Acharya, S., & Acharya, N. (2018). *Bergenia ciliata* ameliorates streptozotocin-induced spatial memory deficits through dual cholinesterase inhibition and attenuation of oxidative stress in rats. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 102, 966–980. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.115>
- Bhuvanendran, S., Kumari, Y., Othman, I., & Shaikh, M. F. (2018). Amelioration of cognitive deficit by embelin in a scopolamine-induced Alzheimer's disease-like condition in a rat model. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 374992.
- Çakır, M., Yüksel, F., Mustafa Özkut, M., Durhan, M., Kaymak, E., Tekin, S., & Çiğremiş, Y. (2023a). Neuroprotective effect of transient receptor potential Vanilloid 1 agonist capsaicin in Alzheimer's disease model induced with okadaic acid. *International immunopharmacology*, 118, 109925. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109925>
- Çakır, M., Yüksel, F., Mustafa Özkut, M., Durhan, M., Kaymak, E., Tekin, S., & Çiğremiş, Y. (2023b). Neuroprotective effect of transient receptor potential Vanilloid 1 agonist capsaicin in Alzheimer's disease model induced with okadaic acid. *International immunopharmacology*, 118, 109925. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109925>
- Cao, Q., Tan, C. C., Xu, W., Hu, H., Cao, X. P., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J. T. (2020). The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 73(3), 1157–1166. <https://doi.org/10.3233/JAD-191092>
- Cardoso, S., Carvalho, C., Correia, S. C., & Moreira, P. I. (2024). Protective effects of 2,4-dinitrophenol in okadaic acid-induced cellular model of Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1870(6), 167222. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167222>
- Chou, C. H., & Yang, C. R. (2021). Neuroprotective Studies of Evodiamine in an Okadaic Acid-Induced Neurotoxicity. *International journal of molecular sciences*, 22(10), 5347. <https://doi.org/10.3390/ijms22105347>
- Chu, J., Wang, J., Cui, L., Liu, S., An, N., Han, J., ... & Yang, J. (2021). Pseudoginsenoside-F11 ameliorates okadaic acid-induced learning and memory impairment in rats via modulating protein phosphatase 2A. *Mechanisms of Ageing and Development*, 197, 111496.
- Cui, J., Meng, Y. H., Wang, Z. W., Wang, J., Shi, D. F., & Liu, D. (2023). Ganoderic Acids A and B Reduce Okadaic Acid-Induced Neurotoxicity in PC12 Cells by Inhibiting Tau Hyperphosphorylation. *Biomedical and environmental sciences : BES*, 36(1), 103–108. <https://doi.org/10.3967/bes2023.011>
- Dashniani, M. G., Chighladze, M. R., Solomonian, R. O., Burjanadze, M. A., Kandashvili, M., Chkhikvishvili, N. C., Beselia, G. V., & Kruashvili, L. B. (2020). Memantine treatment prevents okadaic acid induced neurotoxicity at the systemic and molecular levels. *Neuroreport*, 31(4), 281–286. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001375>
- Dos Santos, J. P. A., Vizuete, A. F., & Gonçalves, C. A. (2020). Calcineurin-Mediated Hippocampal Inflammatory Alterations in Streptozotocin-Induced Model of Dementia. *Molecular neurobiology*, 57(1), 502–512. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01718-2>

Dubey, R., Sathiyarayanan, L., Sankaran, S., & Arulmozhi, S. (2023). Nootropic effect of Indian Royal Jelly against okadaic acid induced rat model of Alzheimer's disease: Inhibition of neuroinflammation and acetylcholinesterase. *Journal of traditional and complementary medicine*, 14(3), 300–311. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2023.11.005>

Fanoudi, S., Hosseini, M., Alavi, M. S., Boroushaki, M. T., Hosseini, A., & Sadeghnia, H. R. (2018). Everolimus, a mammalian target of rapamycin inhibitor, ameliorated streptozotocin-induced learning and memory deficits via neurochemical alterations in male rats. *EXCLI journal*, 17, 999–1017. <https://doi.org/10.17179/excli2018-1626>

Foidl, B. M., & Humpel, C. (2018). Differential Hyperphosphorylation of Tau-S199, -T231 and -S396 in Organotypic Brain Slices of Alzheimer Mice. A Model to Study Early Tau Hyperphosphorylation Using Okadaic Acid. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 113. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00113>

Gao, Y., Wang, X. Q., Ma, S., Dong, Y. C., & Shang, Y. Z. (2021). Flavonoids from stem and leaf of *Scutellaria baicalensis georgi* inhibit the phosphorylation on multi-sites of tau protein induced by okadaic acid and the regulative mechanism of protein kinases in rats. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 24(7), 1126-1136.

Ghimire, K., Zaric, J., Alday-Parejo, B., Seebach, J., Bousquenaud, M., Stalin, J., Bieler, G., Schnittler, H. J., & Rüegg, C. (2019). MAGII Mediates eNOS Activation and NO Production in Endothelial Cells in Response to Fluid Shear Stress. *Cells*, 8(5), 388. <https://doi.org/10.3390/cells8050388>

Grieb, P. (2016). Intracerebroventricular streptozotocin injections as a model of Alzheimer's disease: in search of a relevant mechanism. *Molecular neurobiology*, 53, 1741-1752.

Gupta, T., Singh, V., Hefnawy, M., Alanazi, M. M., Alsuwayt, B., Kabra, A., Kumar, A., Pasricha, C., & Singh, R. (2023). Ameliorating the Role of Aripiprazole in Memory Deficits Induced by Intracerebroventricular Streptozotocin-Induced Dementia of Alzheimer's Type. *ACS omega*, 8(28), 25295–25302. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02550>

Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Farlow, M. R., Snyder, P. J., Giacobini, E., & Khachaturian, Z. S. (2019). Revisiting the Cholinergic Hypothesis in Alzheimer's Disease: Emerging Evidence from Translational and Clinical Research. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 6(1), 2–15. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.43>
<https://en.wikipedia.org/wiki/Phycotoxin>

Huang, L., Zhong, X., Xu, Y., Deng, M., & Zhou, Z. (2023). β -asarone Protects p-tau from Okadaic Acid in PC12 Cells by Activating PP2A and Involving Akt/mTOR/Beclin-1 Pathway. *Pharmacognosy Magazine*, 19(3), 727-735.

Jiang, W., Luo, T., Li, S., Zhou, Y., Shen, X. Y., He, F., Xu, J., & Wang, H. Q. (2016). Quercetin Protects against Okadaic Acid-Induced Injury via MAPK and PI3K/Akt/GSK3 β Signaling Pathways in HT22 Hippocampal Neurons. *PloS one*, 11(4), e0152371. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152371>

Kamat, P. K., Tota, S., Rai, S., Shukla, R., Ali, S., Najmi, A. K., & Nath, C. (2012). Okadaic acid induced neurotoxicity leads to central cholinergic dysfunction in rats. *European journal of pharmacology*, 690(1-3), 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.06.006>

Kaur, R., Randhawa, K., Kaur, S., & Shri, R. (2020). Allium cepa fraction attenuates STZ-induced dementia via cholinesterase inhibition and amelioration of oxidative stress in mice. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 31(3).

Lin, M., Li, P., Liu, W., Niu, T., & Huang, L. (2022). Germacrone alleviates okadaic acid-induced neurotoxicity in PC12 cells via M1 muscarinic receptor-mediated Galphaq (Gq)/phospholipase C beta (PLC β)/protein kinase C (PKC) signaling. *Bioengineered*, 13(3), 4898-4910.

Nazari-Serenjeh, M., Baluchnejadmojarad, T., Hatami-Morassa, M., Fahanik-Babaei, J., Mehrabi, S., Tashakori-Miyanroudi, M., Ramazi, S., Mohamadi-Zarch, S. M., Nourabadi, D., & Roghani, M. (2024). Kolaviron neuroprotective effect against okadaic acid-provoked cognitive impairment. *Heliyon*, 10(3), e25564. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25564>

Palleria, C., Leo, A., Andreozzi, F., Citraro, R., Iannone, M., Spiga, R., Sesti, G., Constanti, A., De Sarro, G., Arturi, F., & Russo, E. (2017). Liraglutide prevents cognitive decline in a rat model of streptozotocin-induced diabetes independently from its peripheral metabolic effects. *Behavioural brain research*, 321, 157–169. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.01.004>

Pan, Y., Zhang, Y., Liu, N., Lu, W., Yang, J., Li, Y., Liu, Z., Wei, Y., Lou, Y., & Kong, J. (2021). Vitamin D Attenuates Alzheimer-like Pathology Induced by Okadaic Acid. *ACS chemical neuroscience*, 12(8), 1343–1350. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00812>

Qi, C. C., Chen, X. X., Gao, X. R., Xu, J. X., Liu, S., & Ge, J. F. (2021). Impaired Learning and Memory Ability Induced by a Bilaterally Hippocampal Injection of Streptozotocin in Mice: Involved With the Adaptive Changes of Synaptic Plasticity. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 633495. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.633495>

QIAN, H. Y., XIAO, Y. S., HOU, J. H., JIANG, J. L., ZHANG, Q., ZUO, A. R., & GAO, M. (2021). Effect of Huangjingwan on expressions of Wnt/ β -catenin signal pathway-associated proteins in hippocampus of mice with Alzheimer's disease induced by D-galactose and okadaic acid with learning and memory disorders. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 63-71.

Ram, K., Kumar, K., Singh, D., Chopra, D., Mani, V., Jaggi, A. S., & Singh, N. (2024). Beneficial effect of lupeol and metformin in mouse model of intracerebroventricular streptozotocin induced dementia. *Metabolic Brain Disease*, 1-18.

Reeta, K. H., Singh, D., & Gupta, Y. K. (2017). Chronic treatment with taurine after intracerebroventricular streptozotocin injection improves cognitive dysfunction in rats by modulating oxidative stress, cholinergic functions and neuroinflam-

mation. *Neurochemistry international*, 108, 146–156. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.03.006> P. Grieb, Intracerebroventricular streptozotocin injections as a model of Alzheimer's disease: in search of a relevant mechanism, *Mol. Neurobiol.* 53 (2016) 1741–1752, <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9132-3>

Shuai, M., Congcong, X., Yongcai, D., Caixia, L., & Shang, Y. (2022). The improvement and mechanism of *Scutellaria baicalensis* Georgi stems and leaves flavonoids on okadaic acid-induced learning and memory impairment in rats. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2387373/v1>

Solís-Chagoyán, H., Domínguez-Alonso, A., Valdés-Tovar, M., Argueta, J., Sánchez-Florentino, Z. A., Calixto, E., & Benítez-King, G. (2020). Melatonin Rescues the Dendrite Collapse Induced by the Pro-Oxidant Toxin Okadaic Acid in Organotypic Cultures of Rat Hilar Hippocampus. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(23), 5508. <https://doi.org/10.3390/molecules25235508>

Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(1), 5–21. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>

Zhang, L., Ma, Q., & Zhou, Y. (2020). Strawberry Leaf Extract Treatment Alleviates Cognitive Impairment by Activating Nrf2/HO-1 Signaling in Rats With Streptozotocin-Induced Diabetes. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 201. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00201>

Оржешковський, В.В. Невмержицька, Н.М. (2011). Деменції (огляд літератури). Частина 1. Нейродегенеративні та судинні деменції. *Ліки України*, 4(150), 55-59.

Characteristics of streptozotocin-induced and okadaic acid-induced models of Alzheimer's disease

Nevmerzhytska Nataliia, Yaremenko Liliia

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Adress for correspondence:

Nevmerzhytska Nataliia

E-mail: natalianmu@ukr.net

Abstract: *Alzheimer's disease is the main cause of dementia in people over the age of 65, which affects millions of patients worldwide. Since the prevalence of this pathology increases significantly with the increase in life expectancy, the societal consequences of Alzheimer's disease will be dire if no effective therapy is developed in the near future. Fundamental experimental work is a mandatory and necessary stage of preclinical research for the safe and effective development of new approaches to the treatment of dementia as part of clinical trials in the future. Streptozotocin is a natural chemical obtained from *Streptomyces achromogenes*, primarily classified as an antibiotic, the introduction of which leads to the activation of oxidative stress and damage to the myelin sheath. This chemical compound promotes the accumulation of characteristic abnormal proteins, called β -amyloid and tau protein, which leads to imitation of neuropathological, behavioral, metabolic and molecular symptoms that resemble human Alzheimer's disease. Okadaic acid is a C38 fatty acid polyester phycotoxin, which is a powerful and selective inhibitor of serine/threonine phosphatases: PP-1c, PPI, PP2A and PP2B, which leads to a decrease in dephosphorylation of phosphorylated tau protein and, accordingly, to hyperphosphorylation of tau protein. Hyperphosphorylation of tau protein is responsible for the deposition of neurofibrillary tangles in vivo and in vitro, which ultimately causes synaptic dysfunction and neuronal death. In addition, okadaic acid activates kinases that regulate tau protein phosphorylation: GSK3 β , CDK5, MAPK, ERK1/2, AMPK. The activation of kinases significantly contributes to the phosphorylation of tau protein. Okadaic acid administration is also reported to significantly activate the expression of BACE1, one of the key enzymes in the amyloidogenic cascade. The mechanisms of molecular and morphological changes of the Alzheimer's type in the brain of experimental animals when streptozotocin and okadaic acid are administered are similar in many respects. These include induction and activation of neurodegeneration, apoptosis and necrosis of neurons, development of oxidative stress and inhibition of antioxidant systems, deficiency of neurotransmitters and mitochondrial dysfunction, etc. Both proposed toxins effectively contribute to the simulation of dementia of the Alzheimer's type in the experiment.*

Key words: Dementia, Okadaic Acid, Acids, Streptozotocin, Alzheimer's disease.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).