

UDC: 616.89-008.454:616.831-005.4:577.112.6

<https://doi.org/10.32345/SUPPLEMENT.2.2025.280-286>

Received: April 25, 2025

Accepted: June 09, 2025

Характеристика скополамін- та триметілгін-індукованих деменцій альцгеймеровського типу

Наталія Невмержиська

Кафедра гістології та ембріології Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,
Київ, Україна

Corresponding Author:

Nataliia Nevmerzhytska

natalianmu@ukr.net

Анотація: хвороба Альцгеймера є найбільш частою формою деменції та глобальною проблемою, що дедалі загострюється. У всьому світі близько 50 мільйонів людей живуть з деменцією, і, за прогнозами, до 2050 року це число збільшиться до 135-152 мільйонів. Опис різних схем введення триметілгину та скополаміну для індукції морфологічних ознак альцгеймер-подібної деменції та характеристика молекулярних змін при даних видах експериментальних деменцій. Проаналізовано більше 55 літературних джерел за темою даної наукової роботи. Для аналізу були використані оглядові та експериментальні наукові статті з баз даних Google Academy та PubMed. Скополамін є антагоністом мускаринових рецепторів, що перешкоджає/блокує холінергічну передачу ацетилхоліну, викликаючи конкурентний антагонізм до мускаринових рецепторів останніх. При даному виді експериментальної деменції повідомляється про порушення регуляції роботи холінергічної системи зі зниженням рівнів ацетилхоліну та сприяє зниженню кількості інших нейромедіаторів, які наряду з ацетилхоліном, здатні впливати на пам'ять та навчання (глутамату, допаміну, норепінефрину). Скополамін сприяє синаптичній дисфункції та призводить до окислювального пошкодження тканини гіпокампу зі зниженням кількості ендогенних антиоксидантних медіаторів. У щурів з скополамін-індукованою деменцією спостерігаються більш високі рівні прозапальних цитокінів у гіпокампі та активація гліальних клітин. Триметілгін (триметілолово хлорид, триметілтолово) належить до сімейства оловоорганічних сполук з потужним нейротоксичним ефектом, що обумовлює дегенерацію нейронів центральної нервової системи у людини та гризунів. Патогенний вплив триметілгину є спільним для більшості нейродегенеративних розладів: порушення синаптичної пластичності, окислювальний стрес, пошкодження мітохондрій, перевантаження внутрішньоклітинного кальцію та ексайтотоксичність глутамату, що загалом призводить до як некротичної, так і апоптичної загибелі клітин головного мозку. Введення скополаміну та триметілгину експериментальним тваринам ініціює появу альцгеймер-подібних морфологічних ознак в головному мозку. Молекулярні механізми обох моделей схожі та включають порушення регуляції роботи холінергічної системи мозку, синаптичну та мітохондріальну дисфункції, окислювальне пошкодження та запальні зміни головного мозку, порушення нейрогенезу та активацію апоптозу тощо. Моделювання хвороби Альцгеймера з використанням скополаміну або триметілгину є ефективним, технічно не складним та може бути рекомендованим для оцінки ефективності нових методів лікування хвороби Альцгеймера на до клінічному етапі.

Ключові слова. Деменція, когнітивні розлади, нейродегенерація, хвороба Альцгеймера.

Вступ

Хвороба Альцгеймера є найбільш частою формою деменції та глобальною проблемою, що дедалі загострюється [1-2]. Деменція – це синдром, обумовлений наявністю органічного ушкодження головного мозку, що характеризується вираженим порушенням когнітивних функцій та призводять до ускладнень

у повсякденному житті та/або професійній діяльності [3-4]. Даний синдром зустрічається при багатьох інших, крім хвороба Альцгеймера, нозологіях (цереброваскулярних захворюваннях, хвороби Піка, Гентінктона, Паркінсона, Крейтцфельд–Якоба, нормотензивній гідроцефалії тощо) [4-5]. У всьому світі близько 50 мільйонів людей живуть з деменцією [6], і,

за прогнозами, до 2050 року це число збільшиться, по даним різних авторів, до 135-152 мільйонів [3, 7-8]. Деменція посідає сьоме місце серед провідних причин смертності у світі [3, 9]. Крім того, це основна причина інвалідності та залежності від оточуючих у літніх людей у всьому світі [3, 9]. Близько двох третин всіх пацієнтів з деменцією проживає у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, що, ймовірно пов'язано зі рівнем освіти та способом життя, ступенем медичної допомоги та особливостями харчування [8]. Рівень поширеності деменції вище у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці [9]. Хвороба Альцгеймера може бути спорадичного (найчастіше зустрічаються) та генетичного типу [4-5]. Точної статистики щодо поширеності хвороби Альцгеймера в Україні немає [10]. Частота смертності від хвороби Альцгеймера в Україні становить 0,3 на 100 тис. населення, тоді як у Великобританії цей показник становить 112 на 100 тис. населення, США – 82, Франції – 76, Німеччині – 51 [10-11]. Це свідчить про гіподіагностику даного захворювання в Україні [10]. Не зважаючи на велику зацікавленість науковців всього світу в пошуку нових ефективних методів лікування вказаної патології результат лікування пацієнтів з хворобою Альцгеймера часто залишається не задовільним, або сприяє не значному покращенню когнітивних функцій та якості життя даних пацієнтів, що спонукає на подальший науковий пошук щодо поглиблення розуміння механізмів розвитку та лікування хвороби Альцгеймера. Доклінічний етап новітніх способів лікування всіх захворювань та зокрема хвороби Альцгеймера включає експериментальні дослідження. Моделі на тваринах є золотим стандартом для досліджень хвороби Альцгеймера, а моделі на гризунах були основним вибором для моделювання патологічних особливостей спорадичного типу хвороби Альцгеймера [12-13].

Мета

Опис різних схем введення триметілтіну та скополаміну для індукції морфологічних ознак альцгеймер-подібної деменції та характеристика молекулярних змін при даних видах експериментальних деменцій.

Матеріали та методи

Проаналізовано більше 55 літературних джерел за темою даної наукової роботи. Для аналізу були використані оглядові та експериментальні наукові статті з баз даних Google Academy та PubMed.

Результати та обговорення

Етіологія хвороби Альцгеймера складна та різноманітна, однак впливає з поєднання таких чинників, як старіння, генетика та довкілля [8]. Поточне розуміння хвороби Альцгеймера включає різні гіпотези, такі як холінергічна, амілоїдна, тау-білкова, запаль-

на, окислювальний стрес, іони металів, глутаматна ексайтотоксичність, вісь мікробіота-кишківник-мозок і аномальна аутофагія [8]. Хвороба Альцгеймера характеризується стереотипною патологічною агрегацією білків у певних ділянках мозку [2-14]. Посмертна діагностика хвороби Альцгеймера проводиться на основі кількості та локалізації цих патологічних ознак: позаклітинних відкладень амілоїду- β та внутрішньоклітинних нейрофібрилярних клубків (NFT) у нейронах. Нейрофібрилярні клубки спочатку виявляються в енторинальній корі (стадія Браака I-II), потім у гіпокампі та таламусі (стадія Браака III-IV) і, нарешті, у неокортексі (стадія Браака V-VI) [14]. Ця послідовність зазвичай синхронна зі зниженням когнітивних функцій від легких когнітивних порушень до тяжкої деменції [14]. NFT - це гіперфосфорильовані інтранейрональні фібрилярні клубки [15-16]. Оскільки патологічне неправильне згортання тау індукуює до неправильного згортання «нормального» тау, вважається, що ця пріоноподібна властивість є одним з молекулярних механізмів, який може пояснити поступове поширення пошкоджень та гибель нейронів [15-17].

Скополамін-індукована деменція.

Скополамін є антагоністом мускаринових рецепторів, що перешкоджає блокує холінергічну передачу ацетилхоліну, викликаючи конкурентний антагонізм до мускаринових рецепторів останніх (mAChR - antagonism at muscarinic acetylcholine receptors) [18, 19], тим самим впливаючи на короточасну пам'ять як у мишей, так і у людей [18-20]. Оскільки скополамін викликає минушу амнезію та електрофізіологічні зміни, що нагадують ті, що спостерігаються при хворобі Альцгеймера, він широко використовується на тваринних моделях для скринінга нейропротекторної терапії у пацієнтів з вказаною патологією [20].

Для індукції скополамін-індукованої деменції у щурів інтраперітонеально вводять скополамін в дозі 0,8 мг/кг [18, 21-22], 3 мг/кг [23], 1 мг/кг [24], 2 мг/кг чи 20 мг/кг [19]. При даному виді експериментальної деменції повідомляється про зниження експресії в центральній нервовій системі білка CREB (cAMP response element-binding protein, білок, що відповідає за зв'язування ц-АМФ), BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофічного фактора головного мозку) та NGF (nerve growth factor, фактор росту нервів), що призводить до порушення регуляції роботи холінергічної системи мозку і ланцюгів пам'яті [19, 23, 25]. Синаптична пластичність та функція пам'яті регулюються BDNF, який пов'язаний із активацією CREB. CREB є ключовою молекулою у посиленні синапсів, формуванні пам'яті та нейрогенезі, контролює транскрипцію генів, що беруть участь у рості та виживанні нейронів [26-27]. CREB тісно пов'язаний з навчанням та гіпокампопосередкованою пам'ят-

тю [17, 19]. При цьому рівні експресії мРНК BDNF, мРНК CREB1 значно знижуються [24]. Іншим механізмом порушення роботи холінергічної системи мозку та дефіциту холінергічних нейронів в гіпокампі, що посилює нейродегенерацію в головному мозку [28-30] є активація ферменту антихолінергестери у тканинах гіпокампу [19, 31]. Підвищення активності холінергестери призводить до зниження кількості ацетилхоліну [30]. Ацетилхолін є ключовим нейромедіатором в холінергічній системі, що відіграє важливу роль у навчанні та пам'яті і зниження рівня саме цього медіатора є біомаркером когнітивних порушень, спричинених скополаміном у гіпокампі щурів [24, 32].

Скополамін сприяє дисбалансу/зниженню кількості глутамату, допаміну, норепінефрину, які є класичними нейромедіаторами, що наряду з ацетилхоліном, здатні впливати на пам'ять та навчання [24]. Також при скополамін-індукованій деменції знижується експресія маркерів ідентифікації синаптичних дефектів, спричинених утворенням бета-амілоїдних бляшок, включаючи маркери деградації білка, такі як нейрексин і нейролігін (neurexin and neuroligin) [23], PSD-95 (postsynaptic density protein - білок постсинаптичної щільності 95) та мембраноорієнтована гуанілаткіназа, що вказує на порушення молекулярних механізмів функціонування здорового мозку, та використовується для оцінки ступеню прогресування захворювання у пацієнтів з хворобою Альцгеймера [23, 33].

Введення скополаміну призводить також до окислювального пошкодження тканини гіпокампу, про що свідчить підвищення рівня малонового діальдегіду MDA (malondialdehyde) [33] та зниженням кількості ендогенних антиоксидантних медіаторів, таких як глутатіон, каталаза та супероксиддисмутази [19, 24, 34-36], що загалом є однією з причин активації утворення амілоїду- β [23, 33]. У щурів з скополамін-індукованою деменцією постерігаються більш високі рівні прозапальних цитокінів у гіпокампі (TNF- α , IL-1, IL-6, [19, 34, 37] та COX-2 [23]). Запальна реакція у нервовій тканині характеризується також активацією гліальних клітин та астроцитів у гіпокампі та корі мозочку [19, 39]. Експресія GFAP вважається біомаркером цієї активації (запалення) [38-39].

Скополамін активує апоптотичну загибель нейронів, керовану каспазою-3, з подальшою нейродегенерацією [19, 30, 34, 40] та значно інгібує нейрогенез у ділянці зубчастої звивини [24]. Гістопатологічне дослідження головного мозку щурів, які отримували скополамін, виявило дегенерацію нейронів в області гіпокампу та префронтальної кори [19, 36, 41]. Імуногістохімічні дослідження показали, що скополамін викликає сильну позитивну тау-імунну реакцію (за рівнем фосфорильованого тау-білка, phosphorylated tau protein) в тканині гіпокампу, але пригнічує експресію гена тау [19, 32, 42]. Ці висновки ще більше підтверджують важливість модифікації посттрансляційного фосфорильовання у загостренні патології тау [32]. Скополамін підвищує рівень фосфорильованого білка тау більш ніж у 2 рази, а сприяє активності тау-кінази, відомої як кіназа 2, що посилює гіперфосфорильовання тау [32], нейрозапалення та апоптоз нейронів [19]. Скополамін також посилює експресію мРНК глікогенсинтази кінази 3 β (glycogen synthase kinase 3 β), яка залучена до патогенезу хвороби Альцгеймера через активізацію синтезу амілоїду А β [32]

Триметілтин-індукована деменція.

Триметілтин (триметілолово хлорид, триметілтілолово) належить до сімейства оловоорганічних сполук з потужним нейротоксичним ефектом, що обумовлює дегенерацію нейронів центральної нервової системи у людини та гризунів [43-44]. Триметілтин є корисним для вивчення молекулярних механізмів, що виникають при хворобі Альцгеймера та скроневій епілепсії [26, 44]. Дослідження впливу даної речовини актуально, в тому числі, в сфері екологічної безпеки, оскільки оловоорганічні сполуки використовуються як термостабілізатори полівінілхлоридних полімерів, промислових і сільськогосподарських біоцидів, а також як промислові хімічні каталізатори [45-46].

Одноразове інтраперитонеальне введення триметілтіну в дозі 8 мг\кг [46-48], 2,6 мг\кг [49], або 0,1, 2,15 та 4,64 мг\кг [50] призводить до втрати нейрональних клітин в обмежених областях мозку, таких як гіпокамп, зубчаста звивина, нюхова цибулина, переднє нюхове ядро та лобна кора головного мозку [43], мигдалеподібне тіло та енторинальна кора лімбічної системи [46]. Моделі триметілтин-індукованої деменції використовуються для вивчення специфічної нейродегенерації гіпокампу (CA1 і CA3 ділянок), що супроводжує активацію мікроглії, аналогічну тій, що спостерігається при хворобі Альцгеймера [26]. У гризунів зареєстровано поведінковий синдром після введення триметілолово хлориду, спочатку був названий «синдромом триметілолова» [51]. Тварини виявляють поведінкові аномалії, включаючи атаксію, агресивність, каліцтво хвоста, вокалізацію та судоми [51]. Симптоми впливу на людину включають амнезію, гіперактивність, агресивну поведінку, судоми, атаксію та сенсорну нейропатію [45, 52].

Патогенний вплив триметілтіну є спільним для більшості нейродегенеративних розладів: порушення синаптичної пластичності (за рівнем експресії BDNF [53], та CREB [26]), окислювальний стрес (за рівнями ROS (reactive oxygen species, активні радикали кисню), MDA (malondialdehyde, малоновий діальдегід) [48], SOD (superoxide dismutase, супероксиддисмутаза) [49], пошкодження мітохондрій [52], перевантаження внутрішньоклітинного кальцію та ексайтотоксичність

глутамату (за рівнями Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor, еритроїдний ядерний фактор 2-пов'язаний фактор), HO (heme oxygenase, гемоксигеназа) та MAPKs (mitogen-activated protein kinases, мітоген-активовані протеїнкінази) [53], що загалом призводить до як некротичної, так і апоптичної, загибелі клітин головного мозку (оцінювали за рівнями NeuN (neuronal nuclear protein, нейрональний ядерний білок) [26, 45-46, 54]. Зниження експресії генів NGF, BDNF та TrkB [26, 54-55] також пов'язують із застосуванням триметіліну [44]. Повідомлялося, що перед загибеллю нейронів при лікуванні триметіліловою у гризунів активується мікроглія. Ступінь активації мікроглії оцінювали за експресією Iba1 (ionized calcium binding adaptor molecule 1, іонізована молекула-адаптер зв'язування кальцію 1), а також з використанням rtPCR (real-time reverse transcription polymerase chain reaction, полімеразна ланцюгова реакція зворотної транскрипції в реальному часі), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, імуноферментний аналіз), CDr20 (cell designation red 20) [26]. Рівні прозапальних факторів TNF α (tumor necrosis factor alpha, фактор некрозу пухлин альфа), IL-1 β (interleukin 1 β , інтерлейкін 1 β), NO (nitric oxide, оксид азоту), IL-6 (interleukin-6, інтерлейкін-6), G-CSF (granulocyte colony-stimulating factors, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор) [52] також збільшуються при триметілін-індукованій деменції [26, 52], як в сировотці крові, так і в головному мозку [52]. Триметілово хлорид інгібує енергетичний метаболізм за рахунок зниження експресії АМПК (activated protein kinase, активована протеїнкіназа) та підвищення експресії PGC-1 α (proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , проліфератор-активований рецептор γ коактиватор-1 α) в гіпокампі та довгастому мозку, що є дозозалежний ефект [49]. АМПК є енергетичним датчиком для підтримки гомеостазу, що тісно пов'язана з енергетичним метаболізмом, бере участь в енергетичному метаболізмі клітин, зменшуючи використання і сприяючи синтезу АТФ [49, 56]. PGC-1 α є транскрипційним коактиватором пов'язаних з мі-

тохондріями генів, який тісно пов'язаний із внутрішньоклітинним енергетичним метаболізмом. Він може контролювати енергетичний метаболізм клітин шляхом зміни щільності мітохондрій і регулювати процес окислення та поглинання глюкози в клітинах [49].

Крім того, у високопродуктивному аналітичному звіті транскриптомів триметіловою повідомлялося про диференціальні експресії генів, асоційованих з хворобою Альцгеймера, таких як пресенілін-1, пресенілін -2, білок-попередник амілоїда і фосфорильований тау (p-tau) [45, 55, 57].

Висновки. Введення скополаміну та триметіліну експериментальним тваринам ініціює появу альцгеймер-подібних морфологічних ознак в головному мозку. Молекулярні механізми обох моделей схожі та включають порушення регуляції роботи холінергічної системи мозку, синаптичну та мітохондріальну дисфункції, окислювальне пошкодження та запальні зміни головного мозку, порушення нейрогенезу та активацію апоптозу тощо. Моделювання хвороби Альцгеймера з використанням скополаміну або триметіліну є ефективним, технічно не складним в експерименті та може бути рекомендованим для оцінки ефективності нових методів лікування хвороби Альцгеймера.

Конфлікт інтересів відсутній.

Джерела фінансування. Автор зазначає про відсутність джерел зовнішнього фінансування для даної наукової роботи.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

ORCID ID and Authors' Contributions

[0000-0002-5378-2267](https://orcid.org/0000-0002-5378-2267) (A, B, C, D, E, F) Nataliia Nevmerzhytska

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. (2024). Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct Target Ther.* 9(1):211. doi:10.1038/s41392-024-01911-3
2. Nevmerzhytska N, Yaremenko L. (2024). Characteristics of streptozotocin-induced and okadaic acid-induced models of Alzheimer's disease. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 147(2), 98-104. <https://doi.org/10.32345/SUPPLEMENT.2.2024.98-104> [in Ukrainian].
3. Javeed A, Dallora AL, Berglund JS, Ali A, Ali L, Anderberg P. (2024). Machine Learning for Dementia Prediction: A Systematic Review and Future Research Directions. *J Med Syst.* 2023;47(1):17. doi:10.1007/s10916-023-01906-7
4. Оржешковський ВВ, Невмержицька НМ. (2011А). Деменції(огляд літератури). Частина 1. Нейродегенеративні та судинні деменції. *Ліки України.* 4 (150):55-59. [in Ukrainian].

5. Оржешковський ВВ, Невмержицька НМ. (2011Б). Деменції (огляд літератури). Частина 2. Деякі інші форми деменції. Лікування деменцій. Ліки України. 5 (151):59-60. [in Ukrainian].
6. Mirzaei G, Adeli H. (2022). Machine learning techniques for diagnosis of alzheimer disease, mild cognitive disorder, and other types of dementia. *Biomedical Signal Processing and Control*. 72:103293.
7. Cao Q, Tan CC, Xu W, et al. (2022). The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 73(3):1157-1166. doi:10.3233/JAD-191092.
8. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. (2023). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
9. WHO: Dementia. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
10. Khubetova IV, Voloshchuk DA, Kosenko KA, Vorokhta YM. (2023). Epidemiology of Alzheimer's disease in the Odesa region. *Zaporozhye Medical Journal [Internet]*. 25(2):130-5. Available from: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/270277>
11. GBD. Dementia Forecasting Collaborators (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Public health*, 7(2), e105-e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
12. Beata BK, Wojciech J, Johannes K, Piotr L, Barbara M. (2023). Alzheimer's Disease-Biochemical and Psychological Background for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 24(2):1059. doi:10.3390/ijms24021059
13. Chavan RS, Supalkar KV, Sadar SS, et al. (2023). ANIMAL MODELS OF ALZHEIMER'S DISEASE: AN ORIGIN OF INNOVATIVE TREATMENTS AND INSIGHT TO THE DISEASE'S ETIOLOGY. *Brain Research*, 148449.
14. Mathys H, Boix CA, Akay LA, et al. (2024). Single-cell multiregion dissection of Alzheimer's disease. *Nature*. 632(8026):858-868. doi:10.1038/s41586-024-07606-7
15. Brunello CA, Merezko M, Uronen RL, Huttunen HJ. (2020). Mechanisms of secretion and spreading of pathological tau protein. *Cell Mol Life Sci*. 77(9):1721-1744. doi:10.1007/s00018-019-03349-1
16. Lantero-Rodriguez J, Montoliu-Gaya L, Benedet AL, et al. (2024). CSF p-tau205: a biomarker of tau pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 147(1):12. doi:10.1007/s00401-023-02659-w
17. d'Errico P, Meyer-Luehmann M. (2020). Mechanisms of Pathogenic Tau and A β Protein Spreading in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 12:265. doi:10.3389/fnagi.2020.00265
18. Xu X, Ding Y, Liu M, et al. (2024). Neuroprotective mechanisms of defatted walnut powder against scopolamine-induced Alzheimer's disease in mice revealed through metabolomics and proteomics analyses. *J Ethnopharmacol*. 319(Pt 1):117107. doi:10.1016/j.jep.2023.117107
19. Samir SM, Hassan HM, Elmowafy R, et al. (2024). Neuroprotective effect of ranolazine improves behavioral discrepancies in a rat model of scopolamine-induced dementia. *Front Neurosci*. 17:1267675. doi:10.3389/fnins.2023.1267675
20. Choi J, Choi SY, Hong Y, et al. (2023). The central administration of vitisin a, extracted from *Vitis vinifera*, improves cognitive function and related signaling pathways in a scopolamine-induced dementia model. *Biomed Pharmacother*. 163:114812. doi:10.1016/j.biopha.2023.114812
21. Hong Y, Choi YH, Han YE, et al. (2021). Central Administration of Ampelopsin A Isolated from *Vitis vinifera* Ameliorates Cognitive and Memory Function in a Scopolamine-Induced Dementia Model. *Antioxidants (Basel)*. 10(6):835. doi:10.3390/antiox10060835
22. Oh SY, Jang MJ, Choi YH, et al. (2021). Central administration of afzelin extracted from *Ribes fasciculatum* improves cognitive and memory function in a mouse model of dementia. *Sci Rep*. 11(1):9182. doi:10.1038/s41598-021-88463-6
23. Mehrdad J, Leila E, Emsehgol N. (2023). The effect of vitamin B12 on synaptic plasticity of hippocampus in Alzheimer's disease model rats. *Int J Neurosci*. 133(6):654-659. doi:10.1080/00207454.2021.1962863
24. Bhuvanendran S, Kumari Y, Othman I, Shaikh MF. (2018). Amelioration of Cognitive Deficit by Embelin in a Scopolamine-Induced Alzheimer's Disease-Like Condition in a Rat Model. *Front Pharmacol*. 9:665. doi:10.3389/fphar.2018.00665
25. Mansouri F, Ghanbari H, Marefati N, et al. (2021). Protective effects of vitamin D on learning and memory deficit induced by scopolamine in male rats: the roles of brain-derived neurotrophic factor and oxidative stress. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 394(7):1451-1466. doi:10.1007/s00210-021-02062-w
26. Park SY, Yang H, Ye M, et al. (2022). Neuroprotective effects of ex vivo-expanded regulatory T cells on trimethyltin-induced neurodegeneration in mice. *J Neuroinflammation*. 19(1):143. doi:10.1186/s12974-022-02512-z
27. She L, Tang H, Zeng Y, et al. (2024). Ginsenoside RK3 promotes neurogenesis in Alzheimer's disease through activation of the CREB/BDNF pathway. *J Ethnopharmacol*. 321:117462. doi:10.1016/j.jep.2023.117462
28. Liu YH, Lee CJ, Chen LC, et al. (2020). Acetylcholinesterase inhibitory activity and neuroprotection in vitro, molecular docking, and improved learning and memory functions of demethylcurcumin in scopolamine-induced amnesia ICR mice. *Food Funct*. 11(3):2328-2338. doi:10.1039/c9fo02339a

29. Mostafa NM, Mostafa AM, Ashour ML, Elhady SS. (2021). Neuroprotective Effects of Black Pepper Cold-Pressed Oil on Scopolamine-Induced Oxidative Stress and Memory Impairment in Rats. *Antioxidants (Basel)*. 10(12):1993. doi:10.3390/antiox10121993
30. Venkatesan K. (2022). Anti-amnesic and anti-cholinesterase activities of α -asarone against scopolamine-induced memory impairments in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 26(17):6344-6350. doi:10.26355/eurrev_202209_29660
31. Lazarova MI, Tancheva LP, Tasheva KN, et al. (2023). Effects of *Sideritis scardica* Extract on Scopolamine-Induced Learning and Memory Impairment in Mice. *J Alzheimers Dis*. 2023;92(4):1289-1302. doi:10.3233/JAD-230017
32. Tang KS. (2019). The cellular and molecular processes associated with scopolamine-induced memory deficit: A model of Alzheimer's biomarkers. *Life Sci*. 233:116695. doi:10.1016/j.lfs.2019.116695
33. P A H, Basavaraju N, Chandran M, Jaleel A, Bennett DA, Kommaddi RP. (2024). Mitigation of synaptic and memory impairments via F-actin stabilization in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 16(1):200. Published 2024 Sep 7. doi:10.1186/s13195-024-01558-w
34. Nie Y, Chu C, Qin Q, et al. (2024). Lipid metabolism and oxidative stress in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain Pathol*. 34(1):e13202. doi:10.1111/bpa.13202
35. Hosseini MJ, Mahmoodi N, Eskandari J, Bijani S, Yazdinezhad AR, Anoush M. (2022). Protective effects of *Vinca herbacea* extract against scopolamine-induced behavioral disturbances and brain oxidative stress in rats. *Heliyon*. 8(4):e09295. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e09295
36. Assi AA, Abdelnabi S, Attaai A, Abd-Ellatief RB. (2022). Effect of ivabradine on cognitive functions of rats with scopolamine-induced dementia. *Sci Rep*. 12(1):16970. doi:10.1038/s41598-022-20963-5
37. Shabani S, Mirshekar MA. (2018). Diosmin is neuroprotective in a rat model of scopolamine-induced cognitive impairment. *Biomed Pharmacother*. 108:1376-1383. doi:10.1016/j.biopha.2018.09.127
38. Cassano V, Tallarico M, Armentaro G, et al. (2022). Ranolazine Attenuates Brain Inflammation in a Rat Model of Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 23(24):16160. doi:10.3390/ijms232416160
39. Memudu AE, Adewumi AE. (2021). Alpha lipoic acid ameliorates scopolamine induced memory deficit and neurodegeneration in the cerebello-hippocampal cortex. *Metab Brain Dis*. 36(7):1729-1745. doi:10.1007/s11011-021-00720-9
40. Afzal M, Alzarea SI, Alharbi KS, et al. (2022). Rosiridin Attenuates Scopolamine-Induced Cognitive Impairments in Rats via Inhibition of Oxidative and Nitrate Stress Ledged Caspase-3/9 and TNF- α Signaling Pathways. *Molecules*. 27(18):5888. doi:10.3390/molecules27185888
41. Olayinka J, Eduviere A, Adeoluwa O, Fafure A, Adebajo A, Ozolua R. (2022). Quercetin mitigates memory deficits in scopolamine mice model via protection against neuroinflammation and neurodegeneration. *Life Sci*. 292:120326. doi:10.1016/j.lfs.2022.120326
42. Mandour DA, Bendary MA, Alsemeh AE. (2021). Histological and immunohistochemical alterations of hippocampus and prefrontal cortex in a rat model of Alzheimer like-disease with a preferential role of the flavonoid "hesperidin". *J Mol Histol*. 52(5):1043-1065. doi:10.1007/s10735-021-09998-6
43. Pham HTN, Phan SV, Tran HN, et al. (2019). *Bacopa monnieri* (L.) Ameliorates Cognitive Deficits Caused in a Trimethyltin-Induced Neurotoxicity Model Mice. *Biol Pharm Bull*. 42(8):1384-1393. doi:10.1248/bpb.b19-00288
44. Pompili E, Fabrizi C, Fumagalli L, Fornai F. (2020). Autophagy in trimethyltin-induced neurodegeneration. *J Neural Transm (Vienna)*. 127(7):987-998. doi:10.1007/s00702-020-02210-1
45. Thong-Asa W, Prasartsri S, Klomkleaw N, Thongwan N. (2020). The neuroprotective effect of betanin in trimethyltin-induced neurodegeneration in mice. *Metab Brain Dis*. 35(8):1395-1405. doi:10.1007/s11011-020-00615-1
46. Salari A, Roghani M, Khalili M. (2024). HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin ameliorates trimethyltin neurotoxicity and cognitive impairment through reversal of Alzheimer's-associated markers. *Metab Brain Dis*. 2024;40(1):74. doi:10.1007/s11011-024-01515-4
47. Nurmasitoh T, Sari DCR, Susilowati R. (2023). Moderate-intensity intermittent exercise prevents memory deficit, hippocampal neuron loss, and elevated level of Alzheimer's dementia markers in the hippocampus of trimethyltin-induced rats. *Ann Anat*. 249:152103. doi:10.1016/j.aanat.2023.152103
48. Taheri M, Roghani M, Sedaghat R. (2024). Metformin Mitigates Trimethyltin-Induced Cognition Impairment and Hippocampal Neurodegeneration. *Cell Mol Neurobiol*. 2024;44(1):70. doi:10.1007/s10571-024-01502-4
49. Bajgai J, Rahman MH, Fadriuela A, et al. (2020). Redox Effects of Molecular Hydrogen in C57BL/6 Mouse Model with Trimethyltin-induced Cognitive Dysfunction. 8(1):50-50.
50. Liu Z, Lv J, Zhang Z, et al. (2021). The main mechanisms of trimethyltin chloride-induced neurotoxicity: Energy metabolism disorder and peroxidation damage. *Toxicol Lett*. 345:67-76. doi:10.1016/j.toxlet.2021.04.008
51. Dyer RS, Walsh TJ, Wonderlin WF, Bercegeay M. (1982). The trimethyltin syndrome in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 4(2):127-133.
52. Jeong ES, Bajgai J, You IS, et al. (2021). Therapeutic Effects of Hydrogen Gas Inhalation on Trimethyltin-Induced Neurotoxicity and Cognitive Impairment in the C57BL/6 Mice Model. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13313. doi:10.3390/ijms222413313

53. Kwon OY, Lee SH. (2021). Ishige okamurae Suppresses Trimethyltin-Induced Neurodegeneration and Glutamate-Mediated Excitotoxicity by Regulating MAPKs/Nrf2/HO-1 Antioxidant Pathways. *Antioxidants (Basel)*. 10(3):440. doi:10.3390/antiox10030440
54. Moghadasi M, Akbari F, Najafi P. (2024). Interaction of aerobic exercise and crocin improves memory, learning and hippocampic tau and neurotrophins gene expression in rats treated with trimethyltin as a model of Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep*. 51(1):111. doi:10.1007/s11033-023-09197-4
55. Nurmasitoh T, Sari DCR, Susilowati R. (2023). Moderate-intensity intermittent exercise prevents memory deficit, hippocampal neuron loss, and elevated level of Alzheimer's dementia markers in the hippocampus of trimethyltin-induced rats. *Ann Anat*. 249:152103. doi:10.1016/j.aanat.2023.152103
56. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. (2012). AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):251-262. doi:10.1038/nrm3311
57. Chvojkova M, Kubova H, Vales K. (2021). Effects of Dizocilpine, Midazolam and Their Co-Application on the Trimethyltin (TMT)-Induced Rat Model of Cognitive Deficit. *Brain Sci*. 11(3):400. doi:10.3390/brainsci11030400

Characteristics of Scopolamine- and Trimethyltin-Induced Models of Alzheimer's Disease

Nataliia Nevmerzhytska

Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Nataliia Nevmerzhytska

natalianmu@ukr.net

Background. Alzheimer's disease is the most common form of dementia and a global problem that is becoming increasingly serious. Worldwide, about 50 million people live with dementia, and, according to forecasts, by 2050 this number will increase to 135-152 million. Description of different schemes of administration of trimethyltin and scopolamine for induction of morphological signs of Alzheimer's-like dementia and characterization of molecular changes in these types of experimental dementias. More than 55 literature sources on the topic of this scientific work were analyzed. Review and experimental scientific articles from the Google Academy and PubMed databases were used for the analysis. Scopolamine is a muscarinic receptor antagonist that inhibits/blocks cholinergic transmission of acetylcholine by competitively antagonizing muscarinic receptors. In this type of experimental dementia, dysregulation of the cholinergic system has been reported with decreased levels of acetylcholine and decreased levels of other neurotransmitters that, in addition to acetylcholine, are involved in memory and learning (glutamate, dopamine, norepinephrine). Scopolamine promotes synaptic dysfunction and leads to oxidative damage to hippocampal tissue with decreased levels of endogenous antioxidant mediators. In rats with scopolamine-induced dementia, higher levels of proinflammatory cytokines in the hippocampus and glial cell activation are observed. Trimethyltin (trimethyltin chloride) belongs to the family of organotin compounds with a neurotoxic effect, causing degeneration of neurons of the CNS in humans and rodents. The pathogenic effects of trimethyltin are common to most neurodegenerative disorders: impaired synaptic plasticity, oxidative stress, mitochondrial damage, intracellular calcium overload and glutamate excitotoxicity, which generally leads to both necrotic and apoptotic death of brain cells. The administration of scopolamine and trimethyltin to experimental animals initiates the appearance of Alzheimer-like morphological features in the brain. The molecular mechanisms of both models are similar and include dysregulation of the cholinergic system of the brain, synaptic and mitochondrial dysfunction, oxidative damage and inflammatory changes in the brain, impaired neurogenesis and activation of apoptosis, etc. Modeling Alzheimer's disease using scopolamine or trimethyltin is effective, technically simple and can be recommended for assessing the effectiveness of new treatments for Alzheimer's disease at the preclinical stage.

Keywords. Alzheimer's disease, cognitive disorders, dementia, neurodegeneration.



Copyright: © 2025 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/>).