

ХАРАКТЕРИСТИКА АЗИД-ІНДУКОВАНОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДЕМЕНЦІЇ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСЬКОГО ТИПУ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)

Анотація: Деменція – це синдром, що обумовлений наявністю органічного ушкодження головного мозку, основними проявами якого є виражений когнітивний дефіцит та порушенням самообслуговування. Даний синдром зустрічається при багатьох нозологіях: цереброваскулярних захворюваннях, хворобах Альцгеймера, Піка, Гентінктона, Паркінсона, Крейтцфельд–Якоба, нормотензивній гідроцефалії тощо. Метою дослідження було узагальнення результатів сучасних досліджень для детальної характеристики описаної моделі деменції в експерименті. Хвороба Альцгеймера – найпоширеніший тип деменції, що зустрічається у 50-70% серед всіх видів деменції. Азид натрію є безбарвною кристалічною, високотоксичною твердою речовиною, яка підходить для моделювання молекулярних та патоморфологічних альцгеймер-подібних симптомів в головному мозку експериментальних тварин. Досконале вивчення особливостей моделювання азид-індукованої деменції дозволить науковцям використовувати дану модель в експерименті та дозволить отримати реальні перспективні результати для розв'язання актуальної наукової проблеми.

Ключові слова: деменція, хвороба Альцгеймера, ушкодження головного мозку.

Abstract. Dementia is a syndrome caused by the presence of organic damage to the brain, the main manifestations of which are severe cognitive disorders and impaired self-care. This syndrome occurs in many nosologies: cerebrovascular diseases, Alzheimer's disease, Pick's disease, Gentinckton's disease, Parkinson's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, normotensive hydrocephalus, etc. The aim of the study was generalization of the results of modern studies for the detailed characterization of the described model of experimental Alzheimer's dementia. Alzheimer's disease is the most common type of dementia, occurring in 50-70% of all types of dementia. Sodium azide is a colorless crystalline, highly toxic solid suitable for modeling molecular and pathomorphological Alzheimer-like symptoms in the brain of experimental animals. A thorough study of the features of modeling azide-induced dementia will allow scientists to use this model in an experiment and will allow to obtain real promising results for solving an actual scientific problem.

Key words: dementia, Alzheimer's disease, brain damage.

Вступ.

Деменція – це синдром, що обумовлений наявністю органічного ушкодження головного мозку, основними проявами якого є виражений когнітивний дефіцит та порушенням самообслуговування [1-2]. Даний синдром зустрічається при багатьох нозологіях: цереброваскулярних захворюваннях, хворобах Альцгеймера, Піка, Гентінктона, Паркінсона, Крейтцфельд–Якоба, нормотензивній гідроцефалії тощо [2-3].

Мета дослідження.

Узагальнення результатів сучасних досліджень для детальної характеристики описаних моделей експериментальних деменцій Альцгеймеровського типу.

Основна частина.

Хвороба Альцгеймера – найпоширеніший тип деменції, що починається за багато років до прояви клінічних симптомів [4] та зустрічається у 50-70% серед всіх видів деменції [5]. Характерне позаклітинне відкладення бляшок, що складаються з амілоїду- β (А β), і внутрішньоклітинне накопичення нейрофібрилярних клубків (NFT-neurofibrillary tangles), що складаються з гіперфосфорилизованого білка тау [6-7].

Враховуючи багатофакторну природу хвороби Альцгеймера, її широку розповсюдженість та збільшення загальної тривалості життя, дослідження молекулярних механізмів даного захворювання є на сьогодні особливо актуальним та необхідним. Моде-

лі на тваринах є золотим стандартом для досліджень хвороби Альцгеймера [7].

Азид-індукована деменція – є добре вивченою експериментальною моделлю деменції альцгеймеровського типу. Детальна характеристика цієї моделі може бути корисною для розв'язання конкретних науково-дослідницьких задач та завдань в експерименті.

Азид-індуковані деменції.

Азид натрію є безбарвною кристалічною, високотоксичною твердою речовиною, яка підходить для моделювання Альцгеймер-подібних симптомів у щурів [8-9]. Азид натрію є селективним інгібітором ферменту циклооксигенази (ЦОГ), що призводить до зниження активності комплексу IV ланцюга транспортування електронів (ETC-complex IV of the electron transport chain) [10] і, таким чином, викликає мітохондріальну дисфункцію, що в подальшому призводить до дефіциту пам'яті [8, 11-12].

Хронічне введення азиду натрію (інтраперитонеально 12,5 мг/кг в течение 5 днів і 10 мг/кг і на протязі наступних 9 днів [12] у щурів індукує розвиток експериментальної моделі деменції альцгеймеровського типу [10]. Синтез β -амілоїду за рахунок порушення розпаду попередника білка А β (A β PP – A β -protein precursor) має вирішальне значення у патології при хворобі Альцгеймера. Порушення утилізації попередника білка А β A β PP спостерігається після введення азиду натрію [12]. Азид натрію викликає зниження активності мітохондріальної цитохромок-

сидази, посилення експресії амілоїдогенного АβРР та збільшення рівня Аβ 1–42, ферменту 1, що розщеплює білок-попередник амілоїду бета-сайту (BACE1 – beta-site amyloid precursor protein enzyme 1), а також ослаблення експресії нейротрофіну в ділянці гіпокампу [12–13]. Показано, що існує зв'язок між «мітохондріальною дисфункцією та аутофагією» при хворобі Альцгеймера. Через неадекватну утилізацію окисно-пошкоджених макромолекул і органел в результаті аутофагії нейрони поступово накопичують ліпофусцин, що посилює дисфункцію нейронів [12].

Азид натрію активує ацетилхолінестеразу, рівні нітратів/нітритів та окислювального стресу (що проявляється у значному підвищенні рівня TBARS (thiobarbituric acid reactive species, реактивні види тіобарбітової кислоти) та знижує рівень глутатіону GSH (glutathione) [12]. Азид натрію інгібує рівень клітинного АТФ та збільшує рівень активних радикалів кисню (ROS-Reactive oxygen species) [9, 11]. Також він індукує нейрозапалення, що об'єктивізується активацією мієлопероксидази [12].

Азид натрію знижує мітохондріальний мембранний потенціал (MMP-mitochondrial membrane potential), що свідчить про активацію апоптозу, що призводить до вивільнення факторів апоптозу, таким чином запускаючи останній [9, 14]. Знижен-

ня MMP індукує активацію родини Bcl-2. Найкраще охарактеризоване сімейство білків, яке відіграє важливу роль у регуляції апоптотичної смерті клітин, це білки сімейства Bcl-2 (Bcl-2-family). Bcl-2 і Вах – одні з основних членів родини Bcl-2 [9]. Вах, поручуючий цитоплазматичний білок, локалізований на зовнішній мітохондріальній мембрані, призводить до апоптозу. Антиапоптотичний Bcl-2 пов'язаний із зовнішньою мітохондріальною мембраною, де він стабілізує проникність мембрани, захищаючи цілісність мітохондрій і пригнічуючи загибель клітин [9, 15]. Зміна співвідношення Bcl-2 до Вах є суттєвою для визначення того, чи відбувається апоптоз [16]. Азид натрію знижує експресію Bcl-2 і підвищує експресію Вах, таким чином індукуючи апоптоз [9, 11].

Висновки.

Описана модель експериментальної деменції проста у виконанні та інформативна у дослідницькому плані. Лише досконале вивчення особливостей кожного способу моделювання будь-якого захворювання загалом та деменцій зокрема дозволить науковцям вибрати оптимальну для конкретної цілі модель та сприятиме отримати реальні перспективні результати для розв'язання актуальної наукової проблеми.

Література

1. Javeed A, Dallora AL, Berglund JS, Ali A, Ali L, Anderberg P. Machine learning for dementia prediction: a systematic review and future research directions. *Journal of medical systems*. 2023;47(1):17.
2. Orzheshkovskiy VV, Nevmerzhytska NM. Dementsii (ohliad literatury). Chastyna 1. Neurodegenerativni ta sudynni dementsii. *Liky Ukrainy*. 2011;4(150):55-59. [in Ukrainian].
3. Orzheshkovskiy VV, Nevmerzhytska NM. Dementsii (ohliad literatury). Chastyna 2. Deiaki inshi formy dementsii. *Likuvannya dementsii*. *Liky Ukrainy*. 2011;5(151):59-60. [in Ukrainian].
4. Mayer G, Frohnhofen H, Jokisch M, Hermann DM, Gronewold J. Associations of sleep disorders with all-cause MCI/dementia and different types of dementia - clinical evidence, potential pathomechanisms and treatment options: A narrative review. *Front Neurosci*. 2024;18:1372326. DOI: [10.3389/fnins.2024.1372326](https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1372326).
5. Singla RK, Dhonchak K, Sodhi RK, Arockia Babu M, Madan J, Madaan R, et al. Bergenin ameliorates cognitive deficits and neuropathological alterations in sodium azide-induced experimental dementia. *Front Pharmacol*. 2022;13:994018. DOI: [10.3389/fphar.2022.994018](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.994018).
6. Korde DS, Humpel C. A Combination of Heavy Metals and Intracellular Pathway Modulators Induces Alzheimer Disease-like Pathologies in Organotypic Brain Slices. *Biomolecules*. 2024;14(2):165. DOI: [10.3390/biom14020165](https://doi.org/10.3390/biom14020165).
7. Knopman DS, Lundt ES, Therneau TM, Albertson SM, Gunter JL, Senjem ML, et al. Association of Initial β-Amyloid Levels With Subsequent Flortaucipir Positron Emission Tomography Changes in Persons Without Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2021;78(2):217-228. DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.3921](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3921).
8. Liessem-Schmitz A, Teske N, Scheld M, Nyamoya S, Zendedel A, Beyer C, et al. Nrf2 Signaling in Sodium Azide-Treated Oligodendrocytes Restores Mitochondrial Functions. *J Mol Neurosci*. 2018;66(2):229-237. DOI: [10.1007/s12031-018-1159-2](https://doi.org/10.1007/s12031-018-1159-2).
9. Zhang RY, Zhang X, Zhang L, Wu YC, Sun XJ, Li L. Tetrahydroxystilbene glucoside protects against sodium azide-induced mitochondrial dysfunction in human neuroblastoma cells. *Chin Herb Med*. 2021;13(2):255-260. DOI: [10.1016/j.chmed.2020.11.007](https://doi.org/10.1016/j.chmed.2020.11.007).
10. Nöldner M. Oral treatment with the Ginkgo biloba extract EGb 761® prevents sodium azide-induced memory deficits in rats. *Planta Medica International Open*. 2017;4:134-135.
11. Jabeen K, Rehman K, Awan FR, Aslam B, Qureshi AS. Comparative Biochemical Profiling of Aluminum Chloride and Sodium Azide Induced Neuroinflammation and Cardiometabolic Disturbance. *ACS Omega*. 2022;7(44):40432-40445. DOI: [10.1021/acsomega.2c05467](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05467).
12. Singla RK, Dhonchak K, Sodhi RK, Arockia Babu M, Madan J, Madaan R, et al. Bergenin ameliorates cognitive deficits and neuropathological alterations in sodium azide-induced experimental dementia. *Front Pharmacol*. 2022;13:994018. DOI: [10.3389/fphar.2022.994018](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.994018).
13. Zhang RY, Zhang L, Zhang L, Wang YL, Li L. Anti-amyloidogenic and neurotrophic effects of tetrahydroxystilbene glucoside on a chronic mitochondrial dysfunction rat model induced by sodium azide. *J Nat Med*. 2018;72(3):596-606. DOI: [10.1007/s11418-018-1177-y](https://doi.org/10.1007/s11418-018-1177-y).
14. Bell EL, Klimova T, Chandel NS. Targeting the mitochondria for cancer therapy: regulation of hypoxia-inducible factor by mitochondria. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(3):635-640. DOI: [10.1089/ars.2007.1655](https://doi.org/10.1089/ars.2007.1655).
15. Yang J, Liu X, Bhalla K, Kim CN, Ibrado AM, Cai J, et al. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. *Science*. 1997;275(5303):1129-1132. DOI: [10.1126/science.275.5303.1129](https://doi.org/10.1126/science.275.5303.1129).
16. Yang E, Korsmeyer SJ. Molecular thanatopsis: a discourse on the BCL2 family and cell death. *Blood*. 1996;88(2):386-401.