

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-270

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ МИТОХОНДРИЙ В НЕЙРОНАХ ГИППОКАМПА КРЫС OXYS В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА***STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF MITOCHONDRIA IN HIPPOCAMPAL NEURONS OF OXYS RATS DURING EARLY ONTOGENY AND THE INFLUENCE OF EXOGENOUS MELATONIN**Д. В. Ситяева¹, Н. А. Стефанова²¹Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск²Новосибирский государственный университетD. V. Sityaeva¹, N. A. Stefanova²¹Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk²Novosibirsk State University

✉ d.sityaeva@g.nsu.ru

Аннотация

Дисфункция митохондрий рассматривается как один из ключевых факторов, инициирующих развитие болезни Альцгеймера (БА) — самого распространенного нейродегенеративного заболевания. Работа направлена на оценку особенностей структурно-функционального состояния митохондрий в нейронах гиппокампа крыс OXYS в ранний постнатальный период, их возможного вклада в развитие признаков БА и нейропротекторного потенциала экзогенного мелатонина.

Abstract

Mitochondrial dysfunction is considered one of the key factors initiating the development of Alzheimer's disease (AD), the most common neurodegenerative disorder. This study aims to assess the structural and functional state of mitochondria in hippocampal neurons of OXYS rats during the early postnatal period, their potential contribution to the development of AD symptoms, and the neuroprotective potential of exogenous melatonin.

Исследования последних лет с использованием современных методов диагностики подтвердили, что доклинический период спорадической (> 95 % случаев) формы БА может продолжаться десятилетиями [1, 2], а предпосылки к ее развитию могут формироваться в период эмбрионального развития и при завершении развития мозга в ранний постнатальный период [3, 4]. Причины, молекулярно-генетические предпосылки дисфункции митохондрий у крыс OXYS остаются неясными, но полученные результаты позволили предположить, что с изменениями структурно-функциональных параметров митохондрий в ранний постнатальный период могут быть связаны принципиально важные для развития в дальнейшем признаков БА особенности. На их исследование, а также на оценку эффективности их предупреждения при приеме мелатонина самками-матерями, начиная с подготовки к беременности, ее наступления или с периода лактации, направлена настоящая работа.

Методом электронной микроскопии проведен сравнительный анализ ультраструктуры митохондрий пирамидальных нейронов поля CA1 гиппокампа крыс OXYS и Вистар (контроль) в ранний постнатальный период (возраст 10 дней), а также оценено влияние приема мелатонина самками-матерями на ультраструктурное состояние митохондрий пирамидальных нейронов поля CA1 гиппокампа крыс OXYS в ранний постнатальный период. Работа выполнена на крысятах 5 групп (см. рисунок).

Опытные группы 6 раз в неделю получали с кормом мелатонин (Melaxen, Unifarm, США, растворенный в воде; 0,04 мг/кг массы тела), начиная за две недели до наступления планируемой беременности, во второй группе — начиная с момента ее наступления, в третьей группе — с момента рождения крысят. Крысы-самки OXYS опытных групп (n = 15) получали стандартный рацион + сухарик с добавлением мелатонина; крысы-самки OXYS и Вистар контрольных групп (n = 15) получали стандартный рацион + сухарик.

Для оценки структурно-функциональных параметров митохондрий анализировали по 50–70 пирамидальных нейронов поля CA1 гиппокампа для каждой из 5 исследуемых групп крыс OXYS и Вистар в возрасте 10 дней (n = 3).

На снимках с помощью программы ImageJ проводили оценку площади тел нейронов и их цитоплазмы, ядра, ультраструктуры митохондрий, подсчет количества митохондрий и находящихся среди них в процессе де-

* Исследование выполнено в рамках государственного задания (проект № FWNR-2022-0016).

© Д. В. Ситяева, Н. А. Стефанова, 2024

ления/слияния, а также митохондрий, контактирующих с ядром или ЭПР. Статистическую обработку проводили в программе STATISTICA 10 с использованием однофакторного дисперсионного анализа и последующими post hoc сравнениями групповых средних (Newman-Keuls test).

В ходе настоящей работы анализ ЭМ-изображений показал, что в возрасте 10 дней между контрольными крысами OXYS и Вистар был выявлен ряд значимых межлинейных различий. Для крыс линии OXYS: площадь тел нейронов и их цитоплазмы была меньше; доля митохондрий, находящихся в процессе деления/слияния (митохондриальная динамика), снижена; доля митохондрий с умеренной и крайне выраженной степенью митохондриальной деструкции вдвое больше; количество контактов митохондрия-ядро повышено.

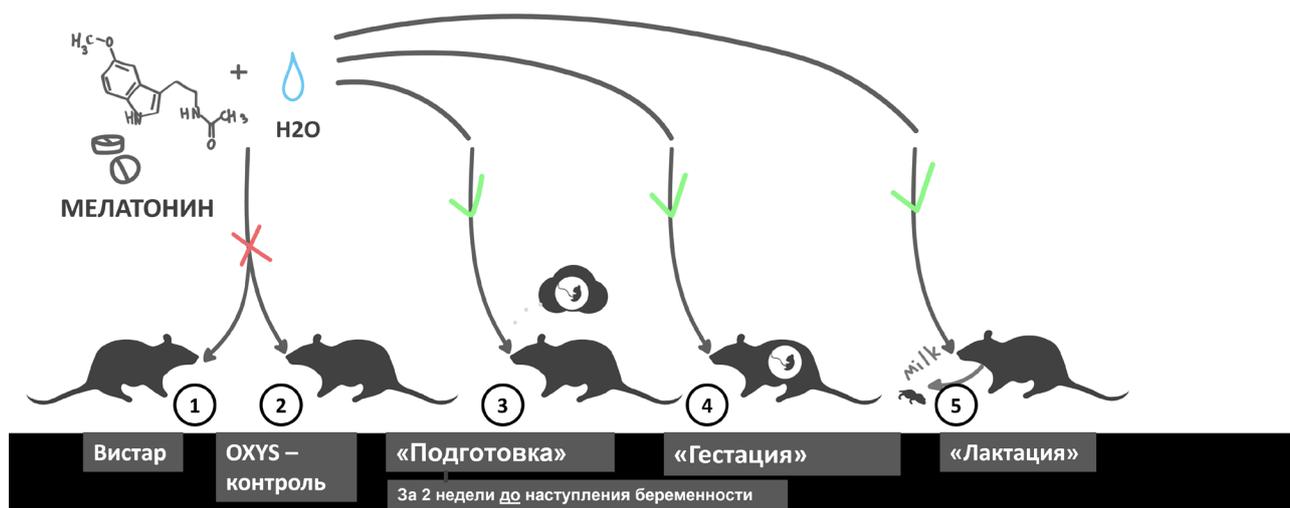


Схема эксперимента. Оценка влияния приема мелатонина самками-матерями на структурные параметры митохондрий в пирамидальных нейронах поля CA1 гиппокампа их потомства — крысят-самцов в возрасте 10 дней.

Группы: матери OXYS, которые принимали мелатонин начиная за 2 недели до наступления беременности (3), с наступления беременности (4), с периода лактации (5); 1, 2 — OXYS/Вистар без приема мелатонина

В то же время прием мелатонина нивелировал эти различия. Для крыс OXYS всех 3 опытных групп: «подготовка», «гестация» и «лактация» площадь тел нейронов, цитоплазмы, ядра была больше в сравнении с OXYS (контроль). Показано, что мелатонин в целом оказал положительный эффект на активацию системы контроля качества митохондрий, направленную на сохранение здоровых и удаление поврежденных митохондрий, за счет снижения доли митохондрий с выраженной и умеренно выраженной степенью деструкции, активировал митохондриальную динамику (процесс деления/слияния), снизил удельное содержание митохондрий, контактирующих с ядром.

Таким образом, получены данные, свидетельствующие о задержке созревания пирамидальных нейронов поля CA1 гиппокампа крыс OXYS в ранний постнатальный период (возраст 10 дней). Показана эффективность приема экзогенного мелатонина как мощного нейротропика и антиоксиданта, способного предотвращать задержку созревания мозга в раннем возрасте за счет повышения эффективности прохождения нейрогенеза, активации системы контроля качества митохондрий.

Литература

1. López-Sanz D., Serrano N., Maestú F. The role of magnetoencephalography in the early stages of Alzheimer's disease // *Front. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 572.
2. Sepulcre J., Masdeu J. C. Advanced neuroimaging methods towards characterization of early stages of Alzheimer's disease // *Methods Mol. Biol.* 2015. Vol. 1303. P. 509–519.
3. Gauvrit T., Benderradji H., Buée L. et al. Early-Life Environment Influence on Late-Onset Alzheimer's Disease // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. Vol. 10. P. 834661.
4. Heinonen S., Buzkova J., Muniandy M. et al. Impaired mitochondrial biogenesis in adipose tissue in acquired obesity // *Diabetes.* 2015. Vol. 64 (9). P. 3135–3145.