

Формування ультраструктурних адаптивних реакцій у тканинах організму при експериментальному паркінсонізмі

Ю.В. Путій¹, О.Л. Фучко², Н.М. Ващенко¹, К.В.Розова¹

¹Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;

²Ужгородський національний університет; e-mail: erozova@ukr.net

Вивчали зміни ультраструктури тканин довгастого мозку, стріатума, легень та серця при експериментальному паркінсонізмі, викликаному дією ротенону, який вводили однократно або протягом 2 тиж для з'ясування розвитку адаптивних реакцій. Показано, що при розвитку паркінсоноподібного стану порушення ультраструктури тканин, розвиток мітохондріальної та ендотеліальної дисфункції спостерігається не тільки у відділах головного мозку, а й в інших тканинах організму. Мітохондріальна дисфункція значно виражена у довгастому мозку, про що свідчить, по перше, зменшення загальної кількості мітохондрій на 35,7%, по друге, пошкодження їх ультраструктури більше ніж у 40% органел. Про ендотеліальну дисфункцію свідчила гіпергідратація гематоенцефалічного бар'єра. У тканині стріатума вказані зміни були незначними, натомість спостерігалось компенсаторне відновлення динамічних процесів у мітохондріальному апараті, зокрема fission-fusion процесів. У міокарді також істотно змінювалась ультраструктура, що свідчило про розвиток як мітохондріальної, так і ендотеліальної дисфункції. Також як і в тканині довгастого мозку близько 40% мітохондрій виявлялися пошкодженими, хоча слід зазначити, що спостерігалась хоча не виражена, проте все таки достовірна (на 12,6%) активація морфогенезу мітохондрій. Гістогематичний бар'єр, зокрема його ендотеліальний шар, через деструктивні процеси потоніювався. Порушення ультраструктури спостерігалися і в легеневій тканині. Виявлено значні зміни у мітохондріальному апараті з пошкодженням структури мітохондрій. Проте відсоток структурно пошкоджених органел був значно (майже вдвічі) меншим, ніж у міокарді (сягав лише 25%). Товщина ендотеліального шару аерогематичного бар'єра зростала в середньому на 30%. У тканинах, де мітохондріально та ендотеліальна дисфункція при тривалому введенні ротенону була менше вираженою, починають формуватись адаптивні зміни, котрі, ймовірно, спостерігаються і у осіб з хворобою Паркінсона, що дає їм змогу пристосовуватись до наявного захворювання.

Ключові слова: експериментальний паркінсонізм; ротенон; довгастий мозок; стріатум; міокард; тканина легень; ендотеліальна дисфункція; мітохондріальна дисфункція.

ВСТУП

Хвороба Паркінсона (ХП) – патологічний стан з прогресуючою нейродегенеративною складовою, який виникає переважно через окисний стрес. Причини, які викликають ХП, достеменно невідомі, але відзначається деструкція та втрата нейронів, що містять дофамін у *substantia nigra* стовбура мозку, та втрата нормальної дофамінергічної нейротрансмісії. Донедавна вважали, що патологія містить переважно дофамінергічний

компонент, проте в останні роки показано, що в формуванні ХП задіяні ще холін-, серотонін- та норадренергічний шляхи [1]. Залишається незрозумілим, чи діють вони окремо, чи об'єднуються в один або декілька кінцевих шляхів [2]. Отже, потрібно продовжувати дослідження причин виникнення ХП задля формування сталої завершеної картини.

Існує декілька гіпотез відносно її патогенезу. Вони пов'язують захворювання, зокрема, з дисфункцією мітохондрій і убік-

вітин-протеосомальною дисфункцією, дією окисного стресу, запаленням, апоптозом [3, 4]. Особливий інтерес становить збільшення вмісту дефектних білків у клітині під впливом мітохондрій що, можливо, свідчить про формування їх взаємозв'язку. Останніми роками розглядається можливий механізм виникнення мітохондрій, пов'язаний зі змінами у динамічних процесах у мітохондріальному апараті нейронів, а саме пошкодження процесу fission-fusion мітохондрій [5, 6].

Останні досягнення в галузі цитології, молекулярної біохімії дають змогу стверджувати, що значну частину нейродегенеративних форм патології можна віднести до так званих мітохондріальних захворювань. Ці хвороби значною мірою спричинені порушенням структури і функцій мітохондрій, а отже розладам системи тканинного дихання. Зазначене відіграє практично ключову роль у забезпеченні існування та загибелі клітин, зокрема за апоптотичним типом. Мітохондрії є основним продуцентом вільних окисних радикалів, водночас білки самих цих органел особливо вразливі до дії таких радикалів, тобто утворюється своєрідне «хибне коло» щодо пошкодження структури та функції мітохондрій і досліджуваної тканини в цілому [7].

Слід зазначити, що ХП часто супроводжується окрім неврологічної вегетативною патологією. Вважають, що найчастішими причинами летальності у хворих з ХП та паркінсонізмом є саме серцево-судинна і легенева патологія [8]. Однак існують лише поодинокі дослідження змін ультраструктури міокарда та легень у разі патології, і вивчення ультраструктури клітин та клітинних елементів при ХП та паркінсонізмі практично відсутні [9].

Проблемою для досліджень патогенезу ХП є неможливість забору матеріалу від пацієнтів з цією патологією, тому практично повністю відсутня можливість спостереження за процесами, що проходять у живих клітинах людини. Особливий інтерес становить застосування для моделювання паркінсонізму

ротенону, котрий є рослинною речовиною, специфічним інгібітором мітохондріального комплексу I з високою спорідненістю до нього. Серед безлічі інших варіантів експериментальних моделей ХП, на ротенонові моделі звернули увагу з двох причин: 1) ротенон відтворює більшість симптомів розладу рухів і гістопатологічні особливості ХП (зокрема, утворення тілець Леві); 2) ротенон є потужним інгібітором мітохондріального дихання [10].

Слід підкреслити, що усі структурно-функціональні перебудови в мітохондріях супроводжуються генетично зумовленими процесами [11]. Описані вище уявлення висвітлюють переважно дослідження, котрі стосуються нервової тканини, хоча доведено, що причинами летальності при ХП є переважно бронхопневмонії або серцево-судинна патологія [12]. Таких досліджень є значно менше, що не дає змоги сформуванню завершеної картини механізмів виникнення патологічних змін, а це необхідно для пошуку ефективних шляхів терапії ХП для поліпшення якості життя пацієнтів.

Метою нашої роботи було дослідження змін ультраструктури тканин мозку – довгастого мозку і стріатума та тканин легень та серця при експериментальному паркінсонізмі.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 250–300 г (n = 28), яких розподілили на 3 групи. До 1-ї групи ввійшли контрольні (n = 8), до 2-ї (n = 10) і 3-ї (n = 10) – дослідні тварини, яким вводили ротенон у дозі 0,3 мг/100 г маси тіла однократно і щоденно протягом 2 тиж відповідно.

Усі дослідження проводили з дотриманням положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.), загальних етичних

принципів наукових досліджень, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 р.), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), положень Конвенції з біоетики Ради Європи (1997).

Для електронно-мікроскопічних та морфометричних досліджень шурів декапітували під слабким ефірним наркозом. У тварин відбирали шматочки тканини з ідентичних ділянок нижніх часток обох легень, з верхівки серця, довгастого мозку на 8–12 мм від Брегми та стріатума. Фіксацію матеріалу проводили згідно із загальноприйнятою методикою негайно, вносячи зразки тканин у забуферений 2,5%-й розчин глутарового альдегіду (0,1 М фосфатний буфер, рН 7,4). Дофіксацію матеріалу здійснювали за допомогою реактиву Колфілда (на основі 2%-го розчину чотириокису осмію, рН 7,4; «Sigma», США). Надалі зневоднювали матеріал у спиртах зростаючої концентрації, абсолютному спирті та ацетоні з наступною заливкою в епон-аралдит («Fluka», Швейцарія) [13].

Ультратонкі зрізи товщиною 40–60 нм для перегляду в електронному мікроскопі контрастували 1%-м розчином уранілацетату і 0,4%-м розчином цитрату свинцю («Sigma», США) за методикою Рейнольдса [14]. Перегляд препаратів здійснювали за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ – 125К (Україна).

Морфометричні дослідження проводили, базуючись на підходах Вейбеля [14] з використанням комп'ютерної програми для морфометричних підрахунків Image Tool Version 3 (США) на 130–150 полях для кожного досліджуваного впливу.

В експериментальних дослідженнях визначали загальну кількість мітохондрій, кількість структурно пошкоджених мітохондрій, середній діаметр мітохондрій.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програми STATISTICA 6.0 і представляли у вигляді «середнє значення ± стандартна похибка середнього» ($M \pm SEM$). Відповідно до кри-

терію Шапіро-Уїлка отримані результати вкладалися в нормальний закон розподілу, тому для оцінки їх достовірності використовували однофакторний дисперсійний аналіз one-way ANOVA. Вірогідність відмінностей між показниками на різних етапах дослідження оцінювали за допомогою критерію t Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показали результати дослідження, по-перше, при однократному введенні за час експерименту не було виявлено загибелі тварин, проте зміни, що відбувалися в морфофункціональному стані тканин, зокрема довгастого мозку шурів, при моделюванні паркінсоноподібного стану, порівняно з контрольною групою були істотними. Під дією ротенону саме ультраструктура довгастого мозку пошкоджувалася найбільше. Причому виявлено порушення структури мієліну з набряком та деструкцією мієлінових волокон; клінічним проявом останнього вважають формуванням судомних станів (рис. 1, а). На цей факт слід звернути увагу, оскільки нині, навіть в далеко неповному, хоча і великому сучасному переліку демієлінізуючих захворювань ХП і паркінсоноподібні стани відсутні [15].

Щодо мітохондрій, то більшість органел мали змінену структуру: спостерігалася часткова або повна вакуолізація, руйнування; утворення септованих мітохондрій, у яких збільшена загальна кількість компартментів, різке обводнення матриксу, подекуди відбувалася деструкція крист (див. рис. 1, б). Утворення септованих мітохондрій визначають як «вогнищеву дегенерацію» або як «парціальний некроз» клітин [16]. Цей ефект найчастіше спостерігають у кардіоміоцитах (див. нижче), однак, під впливом ротенону такі зміни не були притаманні тканині серця, а виявлялися в нейронах довгастого мозку [17].

Результати морфометричної оцінки мітохондрій у тканині довгастого мозку шурів

дають підстави стверджувати, що це єдина з досліджених нами тканин, де знижується загальна їх кількість, тобто гальмується морфогенез мітохондрій у тканині (табл. 1). Кількість структурно змінених мітохондрій сягала майже половини всіх органел, котрі спостерігалися на одиниці площі тканини. Різко зростав середній діаметр мітохондрій, що може вказувати на переважання органел з вираженим ступенем набухання, котрий прийнято розглядати як одну зі стадій загибелі органел за некротичним типом з утворенням гігантських мітохондрій [18].

Визначені зміни пов'язані як з руйнуванням мітохондрій, так і з гальмуванням утворення нових органел. Отже, можна констатувати наявність мітохондріальної дисфункції, тобто порушення енергетичного

метаболізму мозкової тканини. Спостерігалися й зміни ультраструктури тканини стріатума при однократному введенні ротенону, проте вони були суттєво меншими (але подібними), ніж у тканині довгастого мозку.

У цієї групи тварин були виявлені суттєві порушення ультраструктури міокарда у вигляді набряку та часткового порушення структури міофібрил; набряку та деструкції ендотелію капілярів, що є свідченням наявності ендотеліальної дисфункції, завдяки чому еритроцити мали змогу виходити у перикапілярний та навколелітинний простір; набряку та розривів сарколеми; різкого розширення цистерн саркоплазматичного ретикулума (див. рис. 1, в). Отже, ймовірно, відбулися зміни обміну кальцію, що може розглядатися як передумова для розвитку

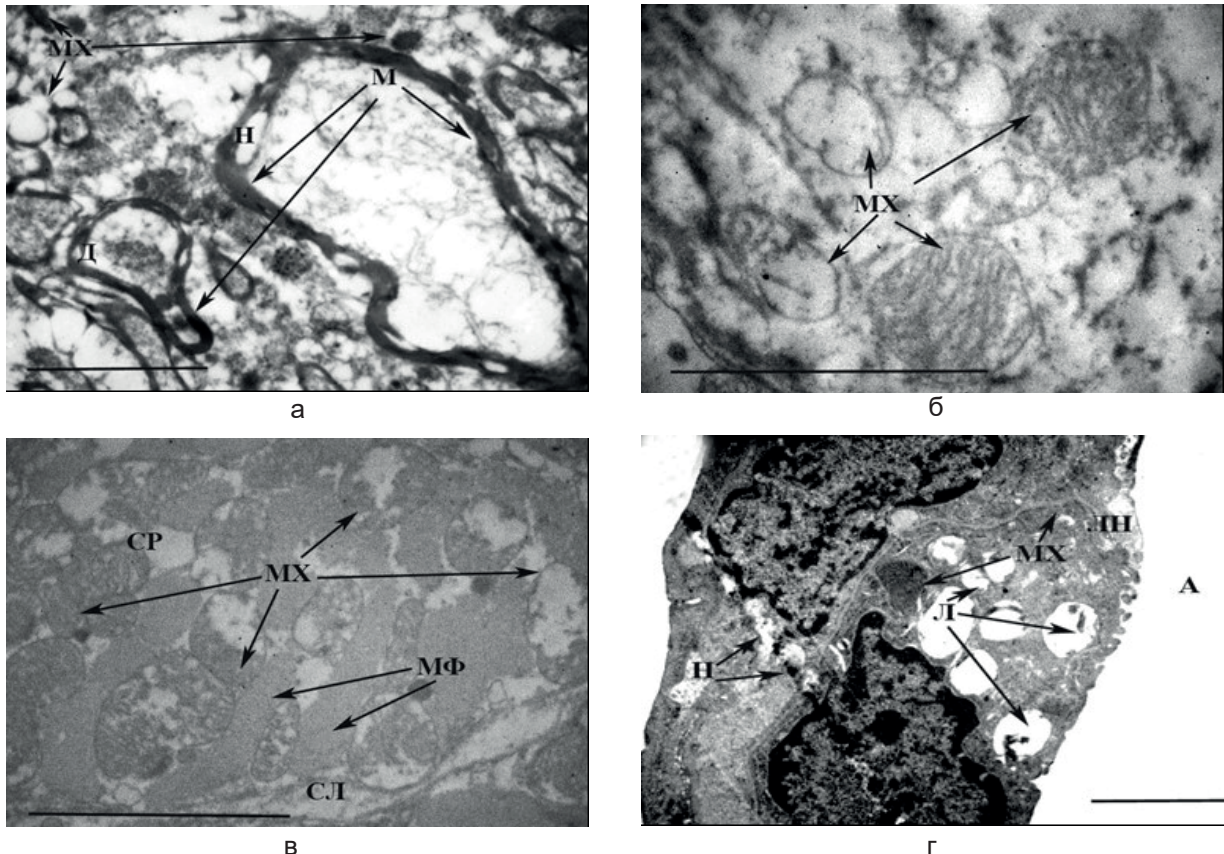


Рис. 1. Ультраструктура тканин довгастого мозку (а, б), міокарда (в), легень (г) щура після однократного введення ротенону. MX – мітохондрії, М – мієлінова оболонка, Д – деструкція, Н – набряк, СЛ – сарколема, МФ – міофібрили, А – альвеола, ЛН – локальний набряк, Л – ламелярні тільця, СР – цистерна саркоплазматичного ретикулума. Масштаб 1 мкм

Таблиця 1. Морфометричні характеристики мітохондрій довгастого мозку щурів після одноразового введення ротенону ($M \pm m$)

Схема досліджу	Загальна кількість мітохондрій, од/10 мкм ²	Кількість структурно змінених мітохондрій, %	Діаметр мітохондрій, мкм
Контроль	14,5 ± 0,5	2,1 ± 0,3	0,20 ± 0,02
Введення ротенону	9,6 ± 1,2*	43,2 ± 6,3**	0,73 ± 0,06*

Примітка: тут і в табл. 2 і 3 *P < 0,05; **P < 0,01 щодо контролю.

кардіоміопатії при формуванні паркінсоноподібного стану [19].

Порушення ультраструктури мітохондрій носили досить виражений характер: відмічалася часткова та повна вакуолізація; руйнування мітохондріальних мембран (див. рис. 1, в). Зростала загальна кількість мітохондрій на одиницю площі міокарда. При цьому збільшувалися як субсарколемальна, так і інтраміофібрилярна популяції мітохондрій, що є підтвердженням компенсаторної активації морфогенезу мітохондрій у міокарді, спрямованої на підтримання адекватного енергетичного метаболізму [20]. При розвитку в організмі паркінсоноподібного стану більше ніж 1/6 органел субсарколемальної субпопуляції і понад 1/5 мітохондрій з інтраміофібрилярної субпопуляції були структурно зміненими (табл. 2).

З досліджуваних тканин найменші зміни під впливом одноразового введення ротенону були у тканині легень. Загальний їх стан був зміненим, але не критично: відмічався набряк та подекуди деструкція аерогематичного бар'єра та його шарів; локальний підендотеліальний набряк з утворенням оводнених пухирів; пригнічення сурфактантної системи

із запусканням ламелярних тілець (див. рис. 1, г). Не відзначено різко виражених порушень ультраструктури мітохондрій. Переважно спостерігали помірний набряк, також значні прояви аутофігії.

Не було істотно виражених порушень ультраструктури мітохондрій. Загальна їх кількість порівняно з контролем майже не змінилася, число структурно змінених сягало лише 5,1% (тенденція до зміни $0,1 < P < 0,2$; табл. 3).

Отже, при одноразовому введенні ротенону про наявність мітохондрій та ендотеліальної дисфункції та, ймовірно, окисного стресу цілком можна говорити щодо мозкової тканини, частково – про тканину серця; у тканині легень такий вплив виражених змін не викликав.

Перш ніж надати результати змін ультраструктури досліджуваних тканин після тривалого введення ротенону, слід зазначити, що нами було відмічено загибель щурів (25–40%), котра не залежала від сезону дослідження, середньої маси тварин. На початку та наприкінці періоду моделювання паркінсонізму спостерігалися такі клінічні прояви, як гіпокінезія, слинотеча, ригідність м'язів, втрата маси тіла (на 10–15%), до

Таблиця 2. Морфометричні характеристики мітохондрій міокарда після одноразового введення ротенону ($M \pm m$)

Схема досліджу	Загальна кількість мітохондрій, од/10 мкм ²		Кількість структурно змінених мітохондрій, %		Діаметр мітохондрій, мкм	
	субсарколемальні	інтраміофібрилярні	субсарколемальні	інтраміофібрилярні	субсарколемальні	інтраміофібрилярні
Контроль	12,8 ± 0,8	9,7 ± 1,0	4,0 ± 0,6	3,3 ± 0,5	0,52 ± 0,03	0,66 ± 0,07
Введення ротенону	15,7 ± 1,0*	11,1 ± 0,8*	15,6 ± 1,3*	18,0 ± 2,0	0,81 ± 0,04*	0,96 ± 0,06*

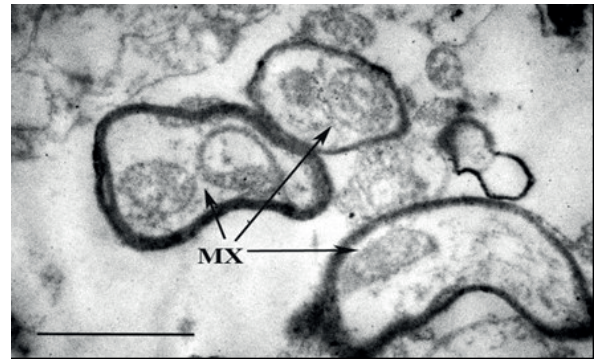
Таблиця 3. Морфометричні характеристики мітохондрій тканини легень після одноразового введення ротенону ($M \pm m$)

Схема досліджу	Загальна кількість мітохондрій, од./10 мкм ²	Кількість структурно змінених мітохондрій, %	Діаметр мітохондрій, мкм
Контроль	10,3±0,5	3,8±0,8	0,42±0,03
Введення ротенону	9,6±0,6	5,1±0,4*	0,51±0,04*

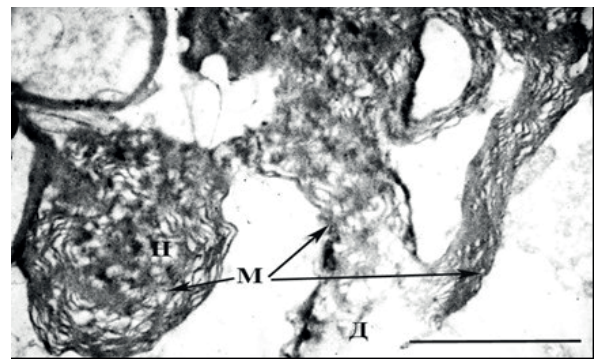
чого з часом додавалися напади катаlepsії, птоз, наростаюча ригідність м'язів тулуба та кінцівок, характерний „горбатий силует”, явища постуральної нестабільності, трофічні виразки шкіри.

Тривале введення ротенону поглиблює прояви мітохондріальної та ендотеліальної дисфункції, а відтак й окисного стресу, саме у довгастому мозку. Ротенон здатний акумулюватися в мітохондріях мозку, де порушуючи перенос електронів у дихальному ланцюгу та інгібуючи активність комплексу I, викликає накопичення вільних радикалів. Останнє разом з окисним стресом призводить до змін внутрішньоклітинного балансу іонів кальцію, зменшення утворення АТФ, порушення процесів синтезу білків, деполімеризації мікротрубочок [21]. Усе це надалі може стати безпосередньою причиною пошкодження нервової тканини із загибеллю клітин за апоптотичним та/або некротичним типом. Тривале введення ротенону посилювало компартментизацію мітохондрій, що вказувало на активну «вогнищеву дегенерацію» клітин, більше ніж 40% органел виявлялися структурно зміненими (рис. 2, а). До того ж загальна кількість мітохондрій знижувалася з $14,3 \pm 2,1$ до $9,2 \pm 1,4$ од./10 мкм² ($P < 0,05$).

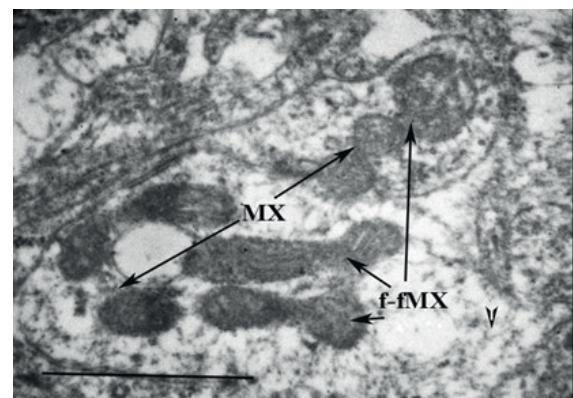
Механізми і причини утворення септованих мітохондрій досліджені недостатньо, а концепція їх утворення і ролі ще не сформована. Припускають, що цей процес подібний до осмотичного набухання і викликається порушенням транспорту метаболітів між внутрішньою мембраною мітохондрій і цитоплазмою. Крім того, є праці [22, 23], в яких показано, що мітохондрії при фрагментації акумулюють Ca^{2+} . Оскільки відомо, що акумуляція Ca^{2+} і синтез АТФ – альтернативні



а



б



в

Рис. 2. Ультраструктура мітохондріального апарату (а), мієліну (б) у довгастому мозку, мітохондріального апарату стріатума (в) при тривалому введенні ротенону. MX – мітохондрії, Н – набряк, Д – деструкція, М – мієлін, f-fMX – процес fission-fusion мітохондрій. Масштаб 1 мкм

зменшення інтенсивності синтезу АТФ у них. Появу септованих мітохондрій пов'язують з модуляцією експресії гена OPA1, що також впливає на дихальний контроль мітохондрій. Водночас істотно збільшувався діаметр мітохондрій (з $0,58 \pm 0,07$ до $0,9 \pm 0,08$ мкм). Це вказує на можливість загибелі органел за некротичним типом і часто є незворотним. Окрім цього було виявлено значні ділянки порушення структури мієліну з набряком та деструкцією мієлінових волокон, що власне і стало ознакою розвитку паркінсоноподібного стану (див. рис. 2, б). До інших ультраструктурних змін, котрі можуть мати безпосереднє відношення до формування окисного стресу, є ендотеліальна дисфункція, зокрема її структурна складова. Спостерігалася гіпергідратація гематоенцефалічного бар'єра.

При моделюванні паркінсонізму ультраструктура стріатума також зазнавала негативних змін під впливом ротенону, проте ці зміни були менш вираженими, ніж у довгастому мозку, можливо саме завдяки початку формування компенсаторних механізмів. Ми знайшли підтвердження такому передбаченню. Зокрема не спостерігалася достовірного зменшення кількості мітохондрій, натомість суттєво активувалися динамічні процеси fission-fusion у мітохондріальному апараті, котрі, пошкоджуються при нейродегенерації (див. рис. 2, в).

Тривале введення ротенону у міокарді супроводжувалося розвитком вираженої мітохондріальної та ендотеліальної дисфункції. Слід звернути увагу на той факт, що із досліджуваних тканин лише в міокарді потоншувався ендотеліальний шар гістогематичного бар'єра, що зумовлювалося вираженими деструктивними процесами в ендотелії при тривалому введенні препарату. Якщо оцінити стан мітохондріального апарату міокарда, то слід зазначити, що значна кількість органел була суттєво пошкодженою: часткова чи повна вакуолізація, деструкція крист та порушення мітохондріальних мембран. Близько 40% органел як і в довгастому мозку виявлялися пошкодженими, хоча слід зазначити, що

спостерігалася хоча не виражена, проте все ж таки достовірна активація морфогенезу мітохондрій як у субсарколемальній, так і в інтраміофібрилярній субпопуляціях (рис. 3).

Варто відмітити, що при зазначеній моделі експерименту досить значні порушення ультраструктури спостерігалися і в легеневої тканині: у мітохондріальному апараті з пошкодженням структури мітохондрій: часткова вакуолізація, утворення септованих мітохондрій, мітоптоз (пошкодження за некротичним типом не були переважаючими), інколи утворення мієліноподібних структур, що вважають ознакою формування мітохондріальної дисфункції. Попри суттєві структурні зміни у мітохондріальному апараті легеневої тканини та відсутність динаміки загальної кількості мітохондрій, відсоток структурно пошкоджених органел був значно (майже вдвічі) меншим, ніж у міокарді (сягав лише 25%).

Відмічався також розвиток ендотеліальної дисфункції, однак менш виражено, ніж в міокарді. Товщина ендотеліального шару аерогематичного бар'єра (отже його гіпергідратація) зростала в середньому на 30%. Як і при однократному введенні ротенону тканина легень пошкоджувалася менше, ніж міокарді і, особливо, довгастий мозок.

ВИСНОВКИ

Отже, при розвитку паркінсоноподібного стану порушення ультраструктури тканин, мітохондріальна та ендотеліальна дисфункції

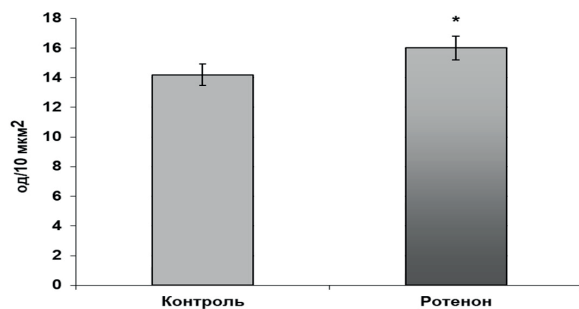


Рис. 3. Зміна кількості мітохондрій (у субсарколемальних та інтраміофібрилярних субпопуляціях) в міокарді при тривалому введенні ротенону. * $P < 0,05$ щодо контролю

спостерігаються не тільки у відділах головного мозку – в довгастому мозку та стріатумі, але й в інших тканинах організму – в міокарді та в тканині легень. У тканинах, де мітохондіальна та ендотеліальна дисфункція при тривалому введенні ротенону були менше виражені, починають формуватись адаптивні зміни, котрі, ймовірно, є і у осіб з ХП, що дає змогу їм пристосовуватися до наявного захворювання.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

Y.V. Putiy¹, O.L. Fuchko², N.M. Vashchenko¹, K.V. Rozova¹

FORMATION OF ULTRASTRUCTURAL ADAPTIVE REACTIONS IN BODY TISSUES UNDER EXPERIMENTAL PARKINSONISM

¹Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv;

²Uzhhorod National University; e-mail: erozova@ukr.net

We studied changes in the ultrastructure of brain tissues - medulla oblongata and striatum, as well as lung and heart tissues in experimental parkinsonism caused by the action of rotenone, which was administered once or for 2 weeks. It has been shown that during the development of a Parkinson-like state the ultrastructure of tissues disturbance, the development of mitochondrial and endothelial dysfunction is observed not only in parts of the brain, but also in other tissues of the body. Mitochondrial dysfunction is significantly expressed in the medulla oblongata, as evidenced by, firstly, a decrease in the total number of mitochondria by 35.7%, and secondly, damage to their ultrastructure in more than 40% of organelles. Endothelial dysfunction was indicated by hyperhydration of the blood-brain barrier. In the tissue of the striatum, the indicated changes were insignificant, instead, a compensatory restoration of dynamic processes in the mitochondrial apparatus, in particular fission-fusion processes, was observed. In the myocardium, there were also significant changes in the ultrastructure, this indicated the development of both mitochondrial and endothelial dysfunctions. As well as in the medulla oblongata tissue, about 40% of mitochondria were found to be damaged, although it should be noted that although not pronounced, but still reliable (by 12.6%) activation of mitochondrial morphogenesis was observed. The histohematal barrier, in particular its endothelial layer, thinned

due to destructive processes. Violations of the ultrastructure were also observed in the lung tissue. Significant changes in the mitochondrial apparatus with damage to the mitochondrial structure were revealed. However, the percentage of structurally damaged organelles was significantly (almost 2 times) lower than in the myocardium (reached only 25%). The thickness of the endothelial layer of the air barrier increased by an average of 30%. In tissues where mitochondrial and endothelial dysfunction were less pronounced during long-term administration of rotenone, adaptive changes begin to form, which are probably also observed in people with Parkinson's disease, which enables them to adapt to the existing disease.

Keywords: experimental parkinsonism; rotenone; medulla oblongata; striatum; myocardium; lung tissue; endothelial dysfunction; mitochondrial dysfunction.

REFERENCES

1. Titova N, Schapira AHV, Chaudhuri KR. Nonmotor symptoms in experimental models of Parkinson's disease. In: Nonmotor Parkinson's: The Hidden Face. International Review of Neurobiology. Chaudhuri KR, Titova N. (eds). Vol. 133, Chapter 3, Elsevier, Academic Press (OX). 2017. 63-89.
2. Titova N, Padmakumar C, Lewis S. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? J Neural Transm. 2017;124 (9):907-14.
3. Mukherjee A, Cuanalo-Contreras K, Sood A, Soto C. Development of a novel pharmacophore model to screen specific inhibitors for the serine-threonine protein phosphatase calcineurin. Biochem Biophys Reports, 2022; 31(4): 101311.
4. Paddock C. Scientists confirm the role of 'molecular switch' in Parkinson's disease. Med News Today. (9). [Internet]. 2018. Available on: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323634>.
5. Burbulla LF, Song F, Mazzulli JR, Zampese E, Wong YC, Jeon S. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. Science. 2017;57(6357):1255-61.
6. Gao J, Wang L, Liu J, Xie F, Su B, Wang X. Abnormalities of mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases. Antioxidants (Basel). 2017;6(2):25.
7. Norat P, Soldozy S, Sokolowski JD, Grick CM, et al. Mitochondrial dysfunction in neurological disorders: Exploring mitochondrial transplantation. npj Regen Med; 2020; 5(22):1-09.
8. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Boeve BF, Graff-Radford J. Survival and causes of death among people with clinically diagnosed synucleinopathies with Parkinsonism: A population-based study. JAMA Neurol. 2017;74(7):839-46.
9. Mielcarek M, Inuabasi L, Bondulich MK, Muller T, Osborne GF, Franklin SA. Dysfunction of the CNS-heart axis in mouse models of Huntington's disease. PLoS Genet. 2014; 10 (8): e1004550.

10. von Wrangel C, Schwabe K, John N, Krauss JK, Alam M. The rotenone-induced rat model of Parkinson's disease: Behavioral and electrophysiological findings. *Behav Brain Res.* 2015; 279 (15) 52-61.
11. Patten DA, Wong J, Khacho M, Soubannier V, Mailloux R, Pilon-Larose K. OPA1-dependent cristae modulation is essential for cellular adaptation to metabolic demand. *EMBO J.* 2014; 33(22): 2676-91.
12. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics and pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020; 36 (1):1-12.
13. Weakley BS. *A Beginner's Handbook in Electron Microscopy.* Edinburg and London: Churchill Livingstone. 1972.
14. Weibel ER. Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. *Int Rev Cytol.* 1969, 26 (2): 235-302.
15. Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W. Diseases of the nervous system veterinary medicine. *Vet Med.* 2017, (14):1155-370.
16. Sarbishegi M, Charkhat Gorgich E A. The effects of celecoxib on rotenone-induced rat model of Parkinson's disease: Suppression of neuroinflammation and oxidative stress-mediated apoptosis. *Gene Cell Tissue.* 2019; 6 (2): e92178.
17. Zhu LH, Luo XG, Zhou YS. Lack of association between three single nucleotide polymorphisms in the PARK9, PARK15, and BST1 genes and Parkinson's disease in the northern Han Chinese population. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(4): 588-92.
18. Javadov S, Chapa-Dubocq X, Makarov V. Different approaches to modeling analysis of mitochondrial swelling. *Mitochondrion.* 2018; 38 (1):58-70.
19. Lin A, Peiris NJ, Dhaliwal H, Hakim M, Li W, Ganesh S, Ramaswamy Y, Patel S, Misra A. Mural cells: Potential therapeutic targets to bridge cardiovascular disease and neurodegeneration. *Cells.* 2021;10 (3):593.
20. Lang M, Grünewald A, Pramstaller PP, Hicks AA, Pichler I. A genome on shaky ground: exploring the impact of mitochondrial DNA integrity on Parkinson's disease by highlighting the use of cybrid models. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(283).
21. Chen W, Guo L, Li M, Wei C, Li S, Xu R. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: Mitochondrial dysfunction, protein misfolding and epigenetics. *Brain Res.* 2022; 786 (1):147904.
22. Campello S, Scorrano L. Mitochondrial shape changes: orchestrating cell pathophysiology. *EMBO Rep.* 2010;11(9):678-84.
23. Cogliati S, Frezza C, Soriano ME, Varanita T, Quintana-Cabrera R, Corrado M. Mitochondrial cristae shape determines respiratory chain supercomplexes assembly and respiratory efficiency. *Cell.* 2013;155(1):160-71.

*Матеріал надійшов
до редакції 03.04.2023*