

Особенности строения и функции митохондрий в нейронах и глиоцитах различных отделов головного мозга лабораторных грызунов

А.В. Егорова^{1,2}, Д.Н. Воронков¹, Е.Н. Федорова², Т.И. Баранич^{1,2}, В.В. Глинкина², В.С. Сухоруков^{1,2}

¹ ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. В обзоре рассмотрены современные представления о морфологии и функциях митохондрий нейронов и глиальных клеток различных структур головного мозга лабораторных грызунов. Обсуждены основные аспекты внутриклеточной и региональной гетерогенности нейрональных митохондрий. Особое внимание уделено функциональным отличиям митохондрий разных церебральных областей. Проанализированы особенности строения и функционирования митохондрий в глиоцитах головного мозга, их участие в поддержании глионейрональных взаимодействий. Наряду с этим в обзоре представлены последние данные о возможностях межклеточного транспорта митохондрий как нового нейропротекторного механизма на примере функционирования астроцитарно-нейронных сетей. Понимание особенностей строения и функционирования митохондрий разных областей головного мозга поможет выявить фармакологические мишени и разработать новые стратегии терапии заболеваний, развитие которых сопряжено с митохондриальной патологией.

Ключевые слова: митохондрии, нейроны, глиоциты, глионейрональное взаимодействие

Для корреспонденции: Анна Валериевна Егорова. E-mail: AV_Egorova@bk.ru

Для цитирования: Егорова А.В., Воронков Д.Н., Федорова Е.Н., Баранич Т.И., Глинкина В.В., Сухоруков В.С. Особенности строения и функции митохондрий в нейронах и глиоцитах различных отделов головного мозга лабораторных грызунов. Клини. эксп. морфология. 2023;12(2):5–13. DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.5-13.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 29.09.2022. Получена после рецензирования 11.11.2022. Принята в печать 12.12.2022.

Structural and functional features of mitochondria in neurons and gliocytes of various cerebral regions of laboratory rodents

A.V. Egorova^{1,2}, D.N. Voronkov¹, E.N. Fedorova², T.I. Baranich^{1,2}, V.V. Glinkina², V.S. Sukhorukov^{1,2}

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. This review considers modern data on the morphology and functions of mitochondria in the neurons and glial cells in various brain structures of laboratory rodents. We discuss the main aspects of intracellular and regional heterogeneity of neuronal mitochondria. The functional differences between mitochondria in different cerebral regions are highlighted. We analyze the structural and functional features of mitochondria in brain gliocytes as well as their role in maintaining glioneuronal interactions. The article presents the latest information on the possibilities of intercellular transportation of mitochondria as a new neuroprotective mechanism illustrated on the functioning of astrocyte-neuron networks. Understanding the structural and functional features of mitochondria in different brain areas may help identify pharmacological targets and develop new strategies for mitochondrial disease management.

Keywords: mitochondria, neurons, gliocytes, glio-neuronal interaction

Corresponding author: Anna V. Egorova. E-mail: AV_Egorova@bk.ru

For citation: Egorova A.V., Voronkov D.N., Fedorova E.N., Baranich T.I., Glinkina V.V., Sukhorukov V.S. Structural and functional features of mitochondria in neurons and gliocytes of various cerebral regions of laboratory rodents. Clin. exp. morphology. 2023;12(2):5–13 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.5-13.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 29.09.2022. **Received in revised form** 11.11.2022. **Accepted** 12.12.2022.

Введение

Роль митохондрий в жизнедеятельности клеток определяется уникальными характеристиками их морфофункциональной организации. К таким особенностям относятся следующее:

- наличие ферментов дыхательной цепи, предназначенных для аэробного синтеза энергии и организованных в четыре гигантских комплекса, способных к объединению в суперкомплексы (респирасомы) [1, 2];
- наличие собственного генома, что позволяет независимо от генома ядра обновлять в условиях высоких функциональных нагрузок наиболее значимые белки, входящие в состав комплексов дыхательной цепи [3];
- структурно-морфологический динамизм: способность к делению, слиянию и перемещению в клетке [4–6].

Митохондрии в клетке могут существовать как единичные органеллы, а также объединяться, формируя митохондриальные кластеры разного размера. Образующиеся при этом функциональные единицы (митохондриальный ретикулум) обеспечивают как внутриклеточный, так и системный энергетический гомеостаз [7, 8].

Митохондрии не только осуществляют синтез АТФ, но и вовлечены в процессы бета-окисления жирных кислот, продукцию активных форм кислорода, метаболизм кальция и железа, биосинтез гема, регуляцию клеточной пролиферации и дифференцировки, апоптоз, синтез стероидных гормонов, участие в противовирусном ответе [9].

Разнообразие митохондриальных форм связано с узкоспециализированными функциями клеток, их разными потребностями в энергии и типе митохондриальных субстратов, а также с различиями в физиологическом состоянии – степени энергизации, окислительно-восстановительном потенциале, значении мембранных потенциалов, уровне кальция [10]. Нарушения клеточного энергообмена, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений, зависящих от степени вовлеченности в патологический процесс различных тканей и органов [11].

Количество митохондрий в клетке может варьировать от нескольких десятков до нескольких тысяч. При интенсивном аэробном обмене, характерном для нейронов головного мозга, митохондрии занимают до 60% объема клетки, что примерно равно объему гиалоплазмы и существенно больше объема других органелл. Скопления митохондрий в нейронах наиболее выражены в области структур с высокими энергетическими запросами (синаптические окончания, растущие аксоны, перехваты Ранвье) [12, 13].

В представленном обзоре на основании данных современной литературы систематизированы некоторые сведения, касающиеся морфологии и функций

митохондрий нейронов и глиальных клеток различных структур головного мозга лабораторных мышей (*Mus musculus*) и крыс (*Rattus norvegicus*). Учитывая наличие гендерных и возрастных морфофункциональных особенностей митохондрий у грызунов [13], в обзор включены источники, содержащие информацию о молодых особях (возраст преимущественно 1–4 месяца), а пол в каждом случае конкретизирован.

Внутриклеточная митохондриальная гетерогенность

Митохондриальная гетерогенность в нейронах выражается преимущественно наличием морфологических и функциональных различий между несинаптическими митохондриями и митохондриями, которые располагаются в области синаптических терминалей (рис.).

В исследованиях последних лет показано, что синаптические митохондрии имеют меньший объем [14], отличаются сферической формой [15] и демонстрируют липидомные [16] и протеомные [17] профили, отличающиеся от таковых в несинаптических митохондриях церебральных нейронов лабораторных мышей [18]. Функционально эти различия проявляются в том, что митохондрии в области синаптических терминалей проявляют более высокую чувствительность к концентрации ионов кальция [19] и воздействию ингибиторов цепи переноса электронов [20]. В связи с этим ранняя синаптическая дисфункция, возникающая при развитии нейродегенеративного процесса, может быть объяснена в том числе высокой уязвимостью синаптических митохондрий по сравнению с их аналогами, расположенными в других частях клетки [21].

Морфология и функциональные свойства митохондрий различаются также в перикарионе и отростках нервных клеток (рис.). С помощью количественной трехмерной 3D электронной микроскопии SBF-SEM была установлена структурная специфичность аксональных, дендритных и соматических митохондрий нейронов DG и CA1 зон гиппокампа молодых (4 месяца) самок инбредных лабораторных мышей [22]. В ходе проведенных исследований выяснилось, что суммарный объем дендритных митохондрий в среднем на 116% превышает тот же показатель в аксонах и на 42% превосходит объем соматических митохондрий. Митохондрии в дендритах имеют чаще всего сферическую форму, диаметр их поперечного среза варьирует от 0,5 до 1,5 мкм, располагаются в основном в дендритных стержнях и иногда встречаются в составе шпиконок [23]. Дендритные митохондрии характеризуются высоким индексом сложности, учитывающим соотношение показателей площади поверхности митохондрий и их объема [24]. Митохондрии аксонов вытянутые, 1 мкм и более в диаметре. Различается и их внутриклеточная топологическая организация: в аксонах митохондрии располагаются последовательно друг за другом, а в дендритах часто сливаются в кластеры. Такие

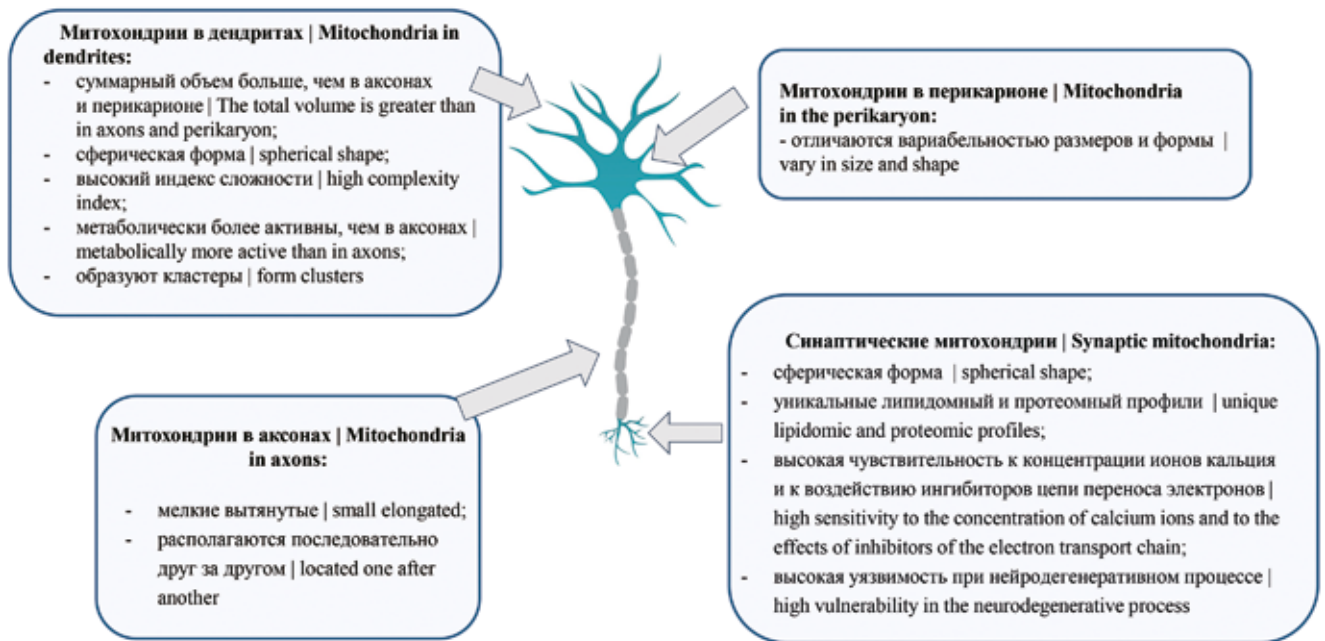


Рис. Внутриклеточная митохондриальная гетерогенность нейронов у животных моделей
Fig. Intracellular mitochondrial heterogeneity of neurons in animal models

топографические особенности, вероятно, обусловлены необходимостью реализации транспортных процессов по аксону – мелкие дискретные митохондрии проще перемещать через его узкий просвет. В перикарионе митохондрии более разнообразны, отличаются вариабельностью размеров и формы [25]. При изучении энергетического статуса митохондрий и потенциала митохондриальной мембраны в культуре эмбриональных нейронов гиппокампа крысы обнаружено, что митохондрии в дендритах метаболически более активны, чем в аксонах, хотя причина такой дифференциальной активности неизвестна [26]. Показано, что нарушение трансляции белков внутренней митохондриальной мембраны в цитоплазме обонятельных проекционных нейронов преимущественно уменьшает процесс ветвления дендритов, в то время как морфология аксонов при аналогичных нарушениях остается относительно неизменной [27]. Таким образом, можно предположить, что дендритные митохондрии играют важную роль в морфогенезе и пластичности дендритов [28].

Способность митохондрий к модификации своей морфологии путем слияния и деления в ответ на изменения клеточной метаболической активности контролируется белком Drp1 (dynamin-related protein, динаминподобный белок), локализующимся в цитоплазме в виде димера или тетрамера и индуцирующим процесс деления митохондрий. Мутация Drp1 вызывает изменение формы митохондрии, появление толстых булавовидных митохондрий и их агрегацию в околядерные кластеры. Кроме того, отсутствие Drp1 приводит к удлинению митохондрий и их объединению в «митохондриальные трубочки» [29], которые постепенно накапливают окислительные повреждения и трансформируются в крупные сферы [30]. Точное распределение Drp1 в различ-

ных компартаментах нейрона в настоящее время остается недостаточно изученным. В исследовании T.T. Luo et al. показано, что количество Drp1 в нейронах трансгенных лабораторных мышей было больше в перикарионе и дендритах, чем в аксонах и окончаниях аксонов, что соответствовало количеству митохондрий [31]. При этом ингибирование экспрессии Drp1 в культуре эмбриональных нейронов гиппокампа крысы приводило к снижению количества дендритных митохондрий и потере дендритных шипиков [32].

Региональная гетерогенность митохондрий нейронов головного мозга

На сегодняшний день большинство публикаций, описывающих церебральную митохондриальную дисфункцию, не обращается к региональной специфичности митохондрий. Однако каждая область головного мозга характеризуется собственными аэробно-анаэробными метаболическими потребностями, что находит отражение в изменении морфологических и особенно функциональных свойств митохондрий. Эксперименты с различными субстратами, так или иначе влияющими на митохондриальную функцию, выявили различия в уязвимости данных органелл, характерные для отдельных областей мозга [33–35]. Ряд исследований, проведенных в последние годы, позволил выявить врожденные различия в региональной митохондриальной энергетике, что может служить инструментом для дальнейших исследований избирательности дисфункции митохондрий при нейродегенеративных заболеваниях [36, 37].

Изыскания, проведенные M.H. Petersen et al. [38], демонстрируют специфические различия в функции синаптических митохондрий, выделенных из нейронов

стриатума и коры больших полушарий самок лабораторных инбредных мышей в возрасте от 8 до 12 недель. Исследователями установлено, что, несмотря на отсутствие существенной разницы в объеме данных фракций митохондрий, кортикальные синаптосомы имеют значительно более высокое базальное митохондриальное дыхание в состоянии покоя по сравнению с синаптосомами полосатого тела и, соответственно, повышенную активность электронтранспортной цепи. В активированном состоянии кортикальные синаптосомы также демонстрируют более интенсивное потребление кислорода и значительную утечку протонов. Нейроны данных областей мозга отличаются рядом функционально-морфологических признаков и прежде всего медиаторами, используемыми для нейротрансмиссии, что, возможно, является одним из объяснений выявленных особенностей функционирования митохондриального аппарата.

В работе X.P. Cheng et al. [39] для сравнения энергетического метаболизма нейронов коры больших полушарий, среднего мозга и мозжечка самцов аутбредных лабораторных крыс линии Вистар в возрасте 12 недель в качестве косвенного показателя потребления–производства АТФ использована оценка уровня свободного магния, высвобождаемого из комплекса Mg–АТФ в процессе гидролиза. Для расчета скорости потребления АТФ применены ингибиторы окислительного фосфорилирования и гликолиза. Авторы констатируют, что наиболее высокую скорость метаболизма АТФ демонстрировали нейроны среднего мозга, вероятно поэтому энергетический дисбаланс в данной области мозга может быть сопряжен с развитием ряда заболеваний, в частности с процессом нейродегенерации при болезни Паркинсона [40–42].

Неоднородность распределения АТФ-синтазы в структурах обонятельного мозга, гиппокампа, неокортекса, коре мозжечка крыс иммуногистохимическим методом исследовалась в работе Е.В. Узловой и С.М. Зиматкина [43]. Наибольшее содержание АТФ-синтазы обнаружено в крупных ганглиозных нейронах – пирамидных нейронах гиппокампа, внутреннем пирамидном слое неокортекса.

Гетерогенность отмечалась и при распределении белка Drp1 в различных зонах мозга. Так, в грушевидных нейронах мозжечка самцов инбредных лабораторных мышей экспрессия белка Drp1 была достаточно высокой, в пирамидных нейронах II, V и VI слоев коры головного мозга умеренной, в области гиппокампа, за исключением некоторых нейронов полиморфного слоя зубчатой извилины и поля CA1, слабо выраженной [31].

В исследовании S. Spadini et al. [44] изучался протеомный профиль митохондрий клеток различных тканей молодых самцов аутбредных крыс, в том числе нейронов мозжечка, гиппокампа, двигательной и зрительной зон коры больших полушарий. В работе использовался комплексный метод оценки количества и соотношения митохондриальной и геномной ДНК

(при помощи количественной полимеразной цепной реакции) и белков митохондриальных мембран, полученных из уникального лизата, приготовленного в условиях мягкого лизиса без стандартной стадии экстракции. Было установлено переменное соотношение митохондриальной и ядерной ДНК в разных участках головного мозга крысы, при этом наименьшее относительное количество копий митохондриальной ДНК зафиксировано в мозжечке. Полученная корреляция между невысоким числом копий митохондриальной ДНК и активностью нейронов может быть объяснена более низким уровнем аэробного гликолиза в мозжечке по сравнению с корой больших полушарий, что также подтверждено S.N. Vaishnavi et al. [45].

Еще один подход для изучения регионарной церебральной митохондриальной энергетики был представлен в работе J.V. Andersen et al. [46], где оценивалась скорость потребления кислорода и синтеза АТФ в изолированных несинаптических митохондриях коры головного мозга, гиппокампа и стриатума самцов аутбредных мышей в возрасте 12 недель. В ходе эксперимента установлено, что митохондриальная эффективность, определяемая как отношение количества произведенного АТФ к количеству потребленного O₂, являлась одинаковой для трех исследованных регионов. Однако митохондрии гиппокампа демонстрировали самую низкую базальную и стимулированную АДФ скорость потребления кислорода, а также показывали высокую утечку протонов и способность к несвязанному дыханию в обход АТФ-синтазы. По мнению авторов, высокая утечка протонов могла быть обусловлена особым строением митохондриальной мембраны нейронов гиппокампа, в частности наличием разобщающих белков UCPs, что требует изучения их роли в головном мозге как возможных участников процесса нейродегенерации [47].

Митохондрии в глиоцитах головного мозга

Глиальные клетки обеспечивают жизнедеятельность и функционирование нейронов. Несмотря на выраженную гетерогенность глиоцитов, их объединяет одна фундаментальная задача – поддержание баланса в центральной нервной системе. Любые изменения глиальных регуляторных функций могут или стать триггером патологического процесса, или в значительной степени способствовать прогрессированию заболеваний [48].

Учитывая существенную функциональную нагрузку, требующую повышенных энергозатрат, все разновидности глиоцитов головного мозга обладают множественными митохондриями, которые тем не менее всегда характеризуются типичным ультрамикроскопическим строением. Так, давно установленным фактом является способность глиальных клеток головного мозга к биосинтезу стероидных гормонов (нейростероидов) [49], однако сканирующая электронная микроскопия не выявила в глиоцитах наличие митохондрий с тубулярно-везикулярными кристами, характерных для стероидсинтезирующих клеток [50].

Астроглиоциты – самый распространенный и разнообразный тип глиальных клеток в центральной нервной системе. Астроглия участвует в формировании гематоэнцефалического барьера, регулирует церебральную микроциркуляцию, а также баланс внеклеточной концентрации нейротрансмиттеров и ионов в центральной нервной системе, обеспечивает нейрональный обмен веществ и структурную поддержку синапсов, совместно с микроглией продуцирует широкий спектр хемокинов и цитокинов, влияя на иммунную защиту мозга [51].

Морфологической особенностью астроглиоцитов является то, что наибольший объем цитоплазмы находится в сильно ветвящихся отростках. В исследованиях прежних лет [52] перисинаптические отростки астроцитов обычно описывались как структуры, практически лишенные таких органелл как митохондрии, эндоплазматический ретикулум, эндосомы. В более поздних работах [53, 54] иногда упоминались отдельные везикулы, эндосомы или митохондрии в составе отростков астроглии.

В исследовании А. Aboufares et al. [55] с использованием сканирующей электронной микроскопии была получена реконструкция перисинаптических отростков астроглиоцитов в трех измерениях в двигательных и сенсорных областях коры больших полушарий самцов инбредных лабораторных мышей в возрасте 4 недели. Установлено, что большинство (около 60%) митохондрий расположено в крупных (>250 нм в диаметре) отростках астроцитов, около трети отростков более мелкого диаметра имеет по крайней мере одну органеллу, большинство самых мелких отростков было пустыми. Различия между распределением органелл соматосенсорной и передней поясной коры не отмечены. В среднем митохондрии астроглиоцитов имеют размеры 1,4–3 мкм, но в ряде новых работ показано наличие миниатюрных митохондрий в тонких отростках, менее 1 мкм диаметром [56, 57].

Передача Ca^{2+} сигналов, включая трансмембранную передачу сигнала, имеет принципиальное значение для регуляции функций астроглиоцитов и их взаимодействия друг с другом и нейронами [58]. Митохондрии участвуют в регуляции уровня кальция в цитозоле через митохондриальный Ca^{2+} унипортер (MCU) и Na^+/Ca^+ переносчик (NCX), а особенности буферизации Ca^{2+} астроглиоцитами связаны с митохондриальным транспортом и локализацией данных органелл в отростках. В экспериментах *in vivo* [59] было показано, что скорость перемещения митохондрий в астроглии значительно ниже, чем в нейронах, более того, большинство митохондрий астроглиоцитов сохраняет неподвижность. По-видимому, это связано с наличием якорных белков, подобных обнаруженному в нейронах синтафиллину, поддерживающему локализацию митохондрий в аксонах [60]. Однако синтафиллин в астроглиоцитах отсутствует, что также указывает на принципиальные различия митохондриального транспорта

в глии и нейронах. Перемещение митохондрий в отростках астроглиоцитов осуществляется в соответствии со спецификой глионейрональных взаимодействий. Так, глутаматные транспортеры в астроглиоцитах образуют комплексы с митохондриями и гликолитическими ферментами, причем нейрональная активность увеличивает подвижность митохондрий в отростках астроглии [61]. Эти данные демонстрируют важность организации митохондрий в астроглии в связи с глионейрональными взаимодействиями, включающими регуляцию и обмен глутамата.

В работе С. Fecher et al. [62] был определен митохондриальный протеом трех типов клеток мозжечка – клеток Пуркинье, клеток-зерен и астроглиоцитов и установлены различия в белковой организации нейрональных и глиальных митохондрий молодых самцов трансгенных лабораторных мышей. При иммунофлуоресцентном окрашивании в астроцитарных митохондриях обнаружено повышенное по сравнению с нейронами содержание ферментов участвующих в процессах бета-окисления жирных кислот: ацил-кофермент А дегидрогеназы и карнитин-пальмитоилтрансферазы. Этот факт демонстрирует, что митохондрии астроглиоцитов метаболизируют длинноцепочечные жирные кислоты более эффективно, чем митохондрии нейронов. Полученные данные говорят о том, что для производства энергии головной мозг не только полагается на глюкозу, но также использует жирные кислоты.

Митохондрии олигодендроглии отличаются от астроцитарных: в основных отростках олигодендроглиоцитов они имеют меньшие размеры (0,8–1,2 мкм) и при этом бедны кристами. Показаны меньшая мобильность и пониженная скорость движения митохондрий в олигодендроглии по сравнению с астроглиоцитами. Интересно, что глутамат подавляет движение митохондрий в нейронах и астроглиоцитах, тогда как в олигодендроглии он оказывает обратное действие [63], что указывает на разницу в регуляции митохондриальной динамики.

Межклеточный транспорт митохондрий

Известно, что астроглиоциты, как и клетки многих других типов, избавляются от своих собственных поврежденных митохондрий посредством митофагии, которая усиливается после острого повреждения [64], возможно, для минимизации пагубных последствий окислительного стресса и дисрегуляции кальциевого баланса. Установлено, что астроглиоциты не только активно разрушают собственные поврежденные митохондрии, но и захватывают и утилизируют митохондрии, высвободившиеся из других клеток. Об этой форме «трансмитофагии» впервые сообщили С.Н. Davis et al. [65], которые показали, что митохондрии с флуоресцентной меткой из здоровых ганглионарных нейронов сетчатки в большом количестве присутствуют в лизосомах астроглиоцитов самцов лабораторных мышей инбредной линии в возрасте 3 и 9 месяцев.

Интересно, что межклеточный транспорт митохондрий в астроцитарно-нейронных сетях работает в обоих направлениях. Кроме того что нейроны имеют тенденцию передавать поврежденные митохондрии астроцитам для деградации, показано, что активированные астроциты могут жертвовать часть своих здоровых митохондрий соседним поврежденным нейронам, что, в свою очередь, приводит к усилению их жизнеспособности [66].

В последние годы исследователи все чаще высказывают гипотезу о возможности «горизонтального переноса» митохондрий через астроцитарные микровезикулы для сохранения нейронов, пребывающих в условиях энергодефицита.

Обнаружено, что высвобождение митохондриально-содержащих везикул из астроцитов зависит от сигнального пути Ca^{2+} -CD38-цАДФР [67]. CD38 – трансмембранный гликопротеин, компонент клеточных сигнальных систем, сопряженных в клетках нервной системы с рецепторами ряда нейротрансмиттеров [68]. Субстратами CD38 служат НАД⁺, цАДФР, НАДФ [69]. Известны два основных типа ферментативной активности CD38 – АДФ-рибозилциклазная и цАДФ-рибозилгидролазная, которые катализируют образование циклической АДФ-рибозы (цАДФР) из НАД⁺ и гидролиз цАДФР до АДФ-рибозы, соответственно. Циклическая АДФР и НАДФ⁺ – мощные мобилизаторы Ca^{2+} из внутриклеточных депо в различных типах клеток [70]. Активация астроцитарного CD38 с использованием системы CRISPR/Cas9 значительно увеличивает высвобождение митохондриально-содержащих везикул, которые при добавлении к нейронам с кислородно-глюкозным голоданием восстанавливают выработку энергии в нейронах. K. Nayaakawa et al. впоследствии подтвердили эти наблюдения на интактных мышцах, показав, что флуоресцентно помеченные астроцитарные митохондрии передаются нейронам после транзиторного ишемического инсульта. Митохондрии, происходящие из астроцитов, сливались с митохондриями нейронов в перинфарктной зоне неокортекса и были связаны с активацией путей выживания клеток. Больше того, блокада CD38 у мышечей, перенесших инфаркт, негативно влияет на ряд показателей функционального исхода. Предполагается, что опосредованное астроцитами высвобождение митохондрий происходит в головном мозге до тех пор, пока сохраняется передача сигналов CD38. В настоящее время неизвестно, используется ли аналогичный нейропротекторный механизм при других хронических нейродегенеративных состояниях [71].

Заключение

Резюмируя изложенное, следует отметить, что митохондрии нейронов и глиоцитов головного мозга животных моделей демонстрируют многочисленные признаки как внутриклеточной, так и региональной морфофункциональной гетерогенности.

1. В пределах нейрона значительные морфологические и функциональные различия имеют митохондрии

синаптического и несинаптического пула, при этом наибольшей метаболической активностью отличаются митохондрии, находящиеся в концевых терминалах дендритов.

2. Серьезные отличия спектра функциональных возможностей наблюдаются у нейрональных митохондрий разных областей головного мозга, что делает отдельные церебральные зоны, такие как структуры среднего мозга и гиппокампа, наиболее уязвимыми к дефициту энергии.

3. Региональное разнообразие церебральных митохондрий особенно заметно в критических условиях, когда возникает необходимость прежде всего обеспечить выживание нейрона за счет сокращения затрат на поддержание клеточного гомеостаза, существующих в норме.

4. Глиальные митохондрии часто демонстрируют повышенную функциональную активность по сравнению с нейрональными митохондриями, что необходимо для поддержания оптимального уровня глионейронных взаимодействий.

5. Недавно открытый межклеточный транспорт митохондрий в астроцитарно-нейронных цепях может рассматриваться в качестве нового нейропротекторного механизма, закономерности которого требуют пристального внимания и дальнейшего изучения.

Таким образом, морфофункциональная гетерогенность митохондрий и различия в региональной церебральной энергетике обуславливают селективность поражения различных отделов головного мозга при развитии нейродегенеративных и прочих заболеваний центральной нервной системы. Дальнейшее изучение особенностей строения и функционирования митохондрий разных областей головного мозга поможет выявить фармакологические мишени и разработать новые стратегии терапии болезней, развитие которых сопряжено с митохондриальной патологией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Stuchebrukhov A, Schäfer J, Berg J, Brzezinski P.* Kinetic advantage of forming respiratory supercomplexes. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2020;1861(7):148193. DOI: 10.1016/j.bbabi.2020.148193.
2. *Vercellino I, Sazanov LA.* The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(2):141–61. DOI: 10.1038/s41580-021-00415-0.
3. *Kummer E, Ban N.* Mechanisms and regulation of protein synthesis in mitochondria. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(5):307–25. DOI: 10.1038/s41580-021-00332-2.
4. *Baker N, Patel J, Khacho M.* Linking mitochondrial dynamics, cristae remodeling and supercomplex formation: How mitochondrial structure can regulate bioenergetics. *Mitochondrion.* 2019;49:259–68. DOI: 10.1016/j.mito.2019.06.003.

5. *Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, Scorrano L.* The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(4):204–24. DOI: 10.1038/s41580-020-0210-7.
6. *Хилажева Е.Д., Писарева Н.В., Моргун А.В., Бойцова Е.Б., Таранушенко Т.Е., Фролова О.В. и др.* Активация лактатных рецепторов GPR81 стимулирует митохондриальный биогенез в клетках церебрального эндотелия. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017;11(1):34–39. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28944097> (получено 20.09.2022).
Khilazheva ED, Pisareva NV, Morgun AV, Boitsova EB, Taranushenko TE, Frolova OV et al. Activation of lactate receptors GPR81 stimulates mitochondrial biogenesis in endothelial cells of cerebral microvessels. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017;11(1):34–39 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28944097> (accessed 20.09.2022).
7. *Murata D, Arai K, Iijima M, Sesaki H.* Mitochondrial division, fusion and degradation. *J Biochem.* 2020;167(3):233–41. DOI: 10.1093/jb/mvz106.
8. *Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, Prudent J.* Mitochondrial dynamics: Overview of molecular mechanisms. *Essays Biochem.* 2018;62(3):341–60. DOI: 10.1042/EBC20170104.
9. *Herst PM, Rowe MR, Carson GM, Berridge MV.* Functional mitochondria in health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:296. DOI: 10.3389/fendo.2017.00296.
10. *Лукьянова Л.Д.* Сигнальные механизмы гипоксии. Москва: РАН, 2019. 215 с.
Lukyanova LD. Signaling mechanisms of hypoxia. Moscow: RAN, 2019. 215 p. (In Russ.)
11. *Zhou Z, Austin GL, Young LEA, Johnson LA, Sun R.* Mitochondrial metabolism in major neurological diseases. *Cells.* 2018;7(12):229. DOI: 10.3390/cells7120229.
12. *Sleigh JN, Rossor AM, Fellows AD, Tosolini AP, Schiavo G.* Axonal transport and neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(12):691–703. DOI: 10.1038/s41582-019-0257-2.
13. *Lee JH, Jang EH, Kim SA.* Brain region and sex-specific changes in mitochondrial biogenesis induced by acute trimethyltin exposure. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2022;20(3):474–81. DOI: 10.9758/cpn.2022.20.3.474.
14. *Mendelsohn R, Garcia GC, Bartol TM, Lee CT, Khandelwal P, Liu E et al.* Morphological principles of neuronal mitochondria. *J Comp Neurol.* 2022;530(6):886–902. DOI: 10.1002/cne.25254.
15. *Fedorovich SV, Waseem TV, Puchkova LV.* Biogenetic and morphofunctional heterogeneity of mitochondria: The case of synaptic mitochondria. *Rev Neurosci.* 2017;28(4):363–73. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0077.
16. *Basu Ball W, Neff JK, Gohil VM.* The role of nonbilayer phospholipids in mitochondrial structure and function. *FEBS Lett.* 2018;592(8):1273–90. DOI: 10.1002/1873-3468.12887.
17. *Гомазков О.А.* Нейропротеомика, или как множества белков отражают функции мозга. *Успехи современной биологии.* 2020;140(4):347–358. DOI: 10.31857/S0042132420040079.
Gomazkov OA. Neuroproteomics or how dozens of proteins reflect brain functions. *Uspekhi sovremennoi biologii.* 2020;140(4):347–358 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0042132420040079.
18. *Morgenstern M, Peikert CD, Lübbert P, Suppanz I, Klemm C, Alka O et al.* Quantitative high-confidence human mitochondrial proteome and its dynamics in cellular context. *Cell Metab.* 2021;33(12):2464–2483.e18. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.11.001.
19. *Devine MJ, Kittler JT.* Mitochondria at the neuronal presynapse in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(2):63–80. DOI: 10.1038/nrn.2017.170.
20. *Takeuchi A, Matsuoka S.* Minor contribution of NCX to Na⁺-Ca²⁺ exchange activity in brain mitochondria. *Cell Calcium.* 2021;96:102386. DOI: 10.1016/j.ceca.2021.102386.
21. *Fedorovich S, Hofmeijer J, van Putten MJ, le Feber J.* Reduced synaptic vesicle recycling during hypoxia in cultured cortical neurons. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:32. DOI: 10.3389/fncel.2017.00032.
22. *Faigt J, Lacefield C, Davey T, White K, Laws R, Kosmidis S et al.* 3D neuronal mitochondrial morphology in axons, dendrites, and somata of the aging mouse hippocampus. *Cell Rep.* 2021;36(6):109509. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109509.
23. *Santuy A, Turégano-López M, Rodríguez JR, Alonso-Nanclares L, DeFelipe J, Merchán-Pérez A.* A quantitative study on the distribution of mitochondria in the neuropil of the juvenile rat somatosensory cortex. *Cereb Cortex.* 2018;28(10):3673–84. DOI: 10.1093/cercor/bhy159.
24. *Vincent AE, White K, Davey T, Philips J, Ogden RT, Lawless C et al.* Quantitative 3D mapping of the human skeletal muscle mitochondrial network. *Cell Rep.* 2019;26(4):996–1009.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.010.
25. *Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н.* Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(6):115. DOI: 10.17116/jnevro201511561115.
Semchenko VV, Stepanov SS, Bogolepov NN. Brain synaptic plasticity (fundamental and applied aspects). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(6):115 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201511561115.
26. *Chien L, Liang MZ, Chang CY, Wang C, Chen L.* Mitochondrial therapy promotes regeneration of injured hippocampal neurons. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(9PtB):3001–12. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.06.012.
27. *Chihara T, Luginbuhl D, Luo L.* Cytoplasmic and mitochondrial protein translation in axonal and dendritic terminal arborization. *Nat Neurosci.* 2007;10(7):828–37. DOI: 10.1038/nn1910.
28. *Chen F, Ardalan M, Elfving B, Wegener G, Madsen TM, Nyengaard JR.* Mitochondria are critical for BDNF-mediated synaptic and vascular plasticity of hippocampus following repeated electroconvulsive seizures. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018;21(3):291–304. DOI: 10.1093/ijnp/pyx115.
29. *Ren X, Chen L, Xie J, Zhang Z, Dong G, Liang J et al.* Resveratrol ameliorates mitochondrial elongation via Drp1/Parkin/PINK1 signaling in senescent-like cardiomyocytes. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:4175353. DOI: 10.1155/2017/4175353.
30. *Cho B, Choi SY, Cho HM, Kim HJ, Sun W.* Physiological and pathological significance of dynamin-related protein 1 (drp1)-dependent mitochondrial fission in the nervous system. *Exp Neurobiol.* 2013;22(3):149–57. DOI: 10.5607/en.2013.22.3.149.

31. Luo TT, Dai CQ, Wang JQ, Wang ZM, Yang Y, Zhang KL et al. Drp1 is widely, yet heterogeneously, distributed in the mouse central nervous system. *Mol Brain*. 2020;13(1):90. DOI: 10.1186/s13041-020-00628-y.
32. Itoh K, Murata D, Kato T, Yamada T, Araki Y, Saito A et al. Brain-specific Drp1 regulates postsynaptic endocytosis and dendrite formation independently of mitochondrial division. *Elife*. 2019;8:e44739. DOI: 10.7554/eLife.44739.
33. Burtscher J, Zangrandi L, Schwarzer C, Gnaiger E. Differences in mitochondrial function in homogenated samples from healthy and epileptic specific brain tissues revealed by high-resolution respirometry. *Mitochondrion*. 2015;25:104–12. DOI: 10.1016/j.mito.2015.10.007.
34. Barros LF, Bolaños JP, Bonvento G, Bouzier-Sore AK, Brown A, Hirrlinger J et al. Current technical approaches to brain energy metabolism. *Glia*. 2018;66(6):1138–59. DOI: 10.1002/glia.23248.
35. Osorio-Paz I, Ramírez-Pérez G, Hernández-Ramírez JE, Uribe-Carvajal S, Salceda R. Mitochondrial activity in different regions of the brain at the onset of streptozotocin-induced diabetes in rats. *Mol Biol Rep*. 2018;45(5):871–9. DOI: 10.1007/s11033-018-4233-5.
36. Martínez-Vicente M. Neuronal mitophagy in neurodegenerative diseases. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:64. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00064.
37. Andersen JV, Jakobsen E, Waagepetersen HS, Aldana BI. Distinct differences in rates of oxygen consumption and ATP synthesis of regionally isolated non-synaptic mouse brain mitochondria. *J Neurosci Res*. 2019;97(8):961–74. DOI: 10.1002/jnr.24371.
38. Petersen MH, Willert CW, Andersen JV, Waagepetersen HS, Skotte NH, Nørremølle A. Functional differences between synaptic mitochondria from the striatum and the cerebral cortex. *Neuroscience*. 2019;406:432–43. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.02.033.
39. Cheng X, Vinokurov AY, Zhrebtsov EA, Stelmashchuk OA, Angelova PR, Esteras N et al. Variability of mitochondrial energy balance across brain regions. *J Neurochem*. 2021;157(4):1234–43. DOI: 10.1111/jnc.15239.
40. Abramov A, Angelova P. Mitochondrial dysfunction and energy deprivation in the mechanism of neurodegeneration. *Turk J Biochem*. 2019;44(6):723–9. DOI: 10.1515/tjb-2019-0255.
41. Dagda RK. Role of mitochondrial dysfunction in degenerative brain diseases, an overview. *Brain Sci*. 2018;8(10):178. DOI: 10.3390/brainsci8100178.
42. Currim F, Singh J, Shinde A, Gohel D, Roy M, Singh K et al. Exosome release is modulated by the mitochondrial-lysosomal crosstalk in Parkinson's disease stress conditions. *Mol Neurobiol*. 2021;58(4):1819–33. DOI: 10.1007/s12035-020-02243-3.
43. Узлова Е.В., Зиматкин С.М. АТФ-синтаза митохондрий. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020;18(6):648–654. DOI: 10.25298/2221-8785-2020-18-6-648-654.
Uzlova EV, Zimatkin SM. Mitochondrial ATP synthase. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(6):648–654 (In Russ.). DOI: 10.25298/2221-8785-2020-18-6-648-654.
44. Spadini S, Racchetti G, Adiletta A, Lamanna J, Moro AS, Ferro M et al. A novel integrated approach to estimate the mitochondrial content of neuronal cells and brain tissues. *J Neurosci Methods*. 2021;363:109351. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2021.109351.
45. Vaishnavi SN, Vlassenko AG, Rundle MM, Snyder AZ, Mintun MA, Raichle ME. Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(41):17757–62. DOI: 10.1073/pnas.1010459107.
46. Andersen JV, Jakobsen E, Waagepetersen HS, Aldana BI. Distinct differences in rates of oxygen consumption and ATP synthesis of regionally isolated non-synaptic mouse brain mitochondria. *J Neurosci Res*. 2019;97(8):961–74. DOI: 10.1002/jnr.24371.
47. Sepehr A, Taheri F, Heidarian S, Motaghinejad M, Safari S. Neuroprotective and neuro-survival properties of safinamide against methamphetamine-induced neurodegeneration: Hypothetical possible role of BDNF/TrkB/PGC-1 α signaling pathway and mitochondrial uncoupling protein-2 (UCP-2). *Med Hypotheses*. 2020;143:110094. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110094.
48. Кушнирева Л.А., Кorkотян Э.А., Семьянов А.В. Незаслуженно забытые: место глиальных клеток в гипотезах возникновения болезни Альцгеймера. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019;105(9):1067–1095. DOI: 10.1134/S0869813919090085.
Kushnireva LA, Korkotian EA, Semyanov AV. Undeservedly forgotten: the place of glial cells among the hypothesis of Alzheimer's. *Russian Journal of Physiology*. 2019;105(9):1067–1095 (In Russ.). DOI: 10.1134/S0869813919090085.
49. Brann DW, Lu Y, Wang J, Zhang Q, Thakkar R, Sareddy GR et al. Brain-derived estrogen and neural function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;132:793–817. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.11.014.
50. Гасанова И.Х., Кунца В.Н., Ермола Ю.А., Гасанли З.Х., Новосельская Н.А. Анатомические особенности ультраструктуры сосудистых сплетений желудочков головного мозга новорожденных крыс в контроле и при введении ксеногенного ликвора. Современные проблемы науки и образования. 2018;2:66. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34954684> (получено 20.09.2022).
Gasanova IK, Kunitsa VN, Ermola YA, Gasanli ZK, Novoselskaya NA. Anatomical peculiarities of intraventricular vascular plexi ultrastructure of normal newborn rats and exposed to cerebrospinal fluid. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;2:66 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34954684> (accessed 20.09.2022).
51. Jackson JG, Robinson MB. Regulation of mitochondrial dynamics in astrocytes: Mechanisms, consequences, and unknowns. *Glia*. 2018;66(6):1213–34. DOI: 10.1002/glia.23252.
52. Peters A, Palay SL, Webster H de F. The fine structure of the nervous system: Neurons and their supporting cells. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1991. 494 p.
53. Zhou B, Zuo YX, Jiang RT. Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(6):665–73. DOI: 10.1111/cns.13123.
54. Allen NJ, Eroglu C. Cell biology of astrocyte-synapse interactions. *Neuron*. 2017;96(3):697–708. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.09.056.
55. Aboufares El Alaoui A, Jackson M, Fabri M, de Vivo L, Bellesi M. Characterization of subcellular organelles in cortical perisynaptic astrocytes. *Front Cell Neurosci*. 2021;14:573944. DOI: 10.3389/fncel.2020.573944.
56. Benjamin Kacerovsky J, Murai KK. Stargazing: Monitoring subcellular dynamics of brain astrocytes. *Neuroscience*. 2016;323:84–95. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.007.

57. *Aten S, Kiyoshi CM, Arzola EP, Patterson JA, Taylor AT, Du Y et al.* Ultrastructural view of astrocyte arborization, astrocyte-astrocyte and astrocyte-synapse contacts, intracellular vesicle-like structures, and mitochondrial network. *Prog Neurobiol.* 2022;213:102264. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2022.102264.
58. *Héja L, Kardos J.* NCX activity generates spontaneous Ca²⁺ oscillations in the astrocytic leaflet microdomain. *Cell Calcium.* 2020;86:102137. DOI: 10.1016/j.ceca.2019.102137.
59. *Jackson JG, Robinson MB.* Regulation of mitochondrial dynamics in astrocytes: Mechanisms, consequences, and unknowns. *Glia.* 2018;66(6):1213–34. DOI: 10.1002/glia.23252.
60. *Cheng XT, Sheng ZH.* Developmental regulation of microtubule-based trafficking and anchoring of axonal mitochondria in health and diseases. *Dev Neurobiol.* 2021;81(3):284–99. DOI: 10.1002/dneu.22748.
61. *Robinson MB, Lee ML, DaSilva S.* Glutamate transporters and mitochondria: Signaling, co-compartmentalization, functional coupling, and future directions. *Neurochem Res.* 2020;45(3):526–40. DOI: 10.1007/s11064-020-02974-8.
62. *Fecher C, Trovò L, Müller SA, Snaidero N, Wettmarshausen J, Heink S et al.* Cell-type-specific profiling of brain mitochondria reveals functional and molecular diversity. *Nat Neurosci.* 2019;22(10):1731–42. DOI: 10.1038/s41593-019-0479-z.
63. *Rinholm JE, Vervaeke K, Tadross MR, Tkachuk AN, Kopek BG, Brown TA et al.* Movement and structure of mitochondria in oligodendrocytes and their myelin sheaths. *Glia.* 2016;64(5):810–25. DOI: 10.1002/glia.22965.
64. *Quintana DD, Garcia JA, Sarkar SN, Jun S, Engler-Chiurazzi EB, Russell AE et al.* Hypoxia-reoxygenation of primary astrocytes results in a redistribution of mitochondrial size and mitophagy. *Mitochondrion.* 2019;47:244–55. DOI: 10.1016/j.mito.2018.12.004.
65. *Davis CH, Kim KY, Bushong EA, Mills EA, Boassa D, Shih T et al.* Transcellular degradation of axonal mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(26):9633–8. DOI: 10.1073/pnas.1404651111.
66. *Hayakawa K, Esposito E, Wang X, Terasaki Y, Liu Y, Xing C et al.* Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature.* 2016;535(7613):551–5. DOI: 10.1038/nature18928.
67. *Park JH, Lo EH, Hayakawa K.* Endoplasmic reticulum interaction supports energy production and redox homeostasis in mitochondria released from astrocytes. *Transl Stroke Res.* 2021;12(6):1045–54. DOI: 10.1007/s12975-021-00892-7.
68. *Klimova N, Kristian T.* Multi-targeted effect of nicotinamide mononucleotide on brain bioenergetic metabolism. *Neurochem Res.* 2019;44(10):2280–7. DOI: 10.1007/s11064-019-02729-0.
69. *Lee HC, Deng QW, Zhao YJ.* The calcium signaling enzyme CD38 – a paradigm for membrane topology defining distinct protein functions. *Cell Calcium.* 2022;101:102514. DOI: 10.1016/j.ceca.2021.102514.
70. *Park JH, Hayakawa K.* Extracellular mitochondria signals in CNS disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:642853. DOI: 10.3389/fcell.2021.642853.
71. *Gollihue JL, Norris CM.* Astrocyte mitochondria: Central players and potential therapeutic targets for neurodegenerative diseases and injury. *Ageing Res Rev.* 2020;59:101039. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101039.

Информация об авторах

Анна Валериевна Егорова – кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Научного центра неврологии, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Дмитрий Николаевич Воронков – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Научного центра неврологии.

Евгения Николаевна Федорова – ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Татьяна Ивановна Баранич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Научного центра неврологии, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Валерия Владимировна Глинкина – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Владимир Сергеевич Сухоруков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейроморфологии Научного центра неврологии, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Author information

Anna V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Research Center of Neurology; Associate Professor, Department of Histology, Embryology and Cytology, Pirogov Russian National Research Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-7112-2556>

Dmitry N. Voronkov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Research Center of Neurology. <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Evgenia N. Fedorova – Assistant, Department of Histology, Embryology and Cytology, Pirogov Russian National Research Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-2128-9056>

Tatyana I. Baranich – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Research Center of Neurology; Associate Professor, Department of Histology, Embryology and Cytology, Pirogov Russian National Research Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-8999-9986>

Valeria V. Glinkina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pirogov Russian National Research Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-8708-6940>

Vladimir S. Sukhorukov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Neuromorphology, Research Center of Neurology; Professor, Department of Histology, Embryology and Cytology, Pirogov Russian National Research Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>