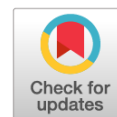


DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.89904>

Применение L-дофа индуцирует устойчивость маутнеровских нейронов к нейротоксическому действию бета-амилоида

Н.Р. Тирас, И.Б. Михеева, Г.З. Михайлова, Н.А. Пенькова, С.С. Хуцян

Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Пущино, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Маутнеровские клетки золотой рыбки служат модельными объектами для исследования патологий головного мозга на уровне идентифицированных нейронов и их индивидуальных дендритов. L-дофа может быть средством, замедляющим деструкцию нейронов, которая вызвана токсическим действием бета-амилоида.

Цель — исследовать трёхмерное строение маутнеровских нейронов (золотой рыбки) и ультраструктуру их афферентных синапсов при воздействии L-дофа и токсического фрагмента 25–35 бета-амилоида.

Материал и методы. Исследование проводилось на 12 мальках золотой рыбки методами световой и электронной микроскопии. Идентификация маутнеровских нейронов и интегральная реконструкция их строения, определение объёма сомы, латерального и вентрального дендритов, исследование структуры афферентных синапсов выполнялись с использованием серийных срезов толщиной 3 мкм.

Результаты. Показано, что L-дофа стабилизирует размер сомы и вентральных дендритов. Уменьшение объёма латерального дендрита сопровождается либо увеличением объёма его ветвей при действии бета-амилоида и затем L-дофа, либо увеличением объёма медиальных дендритов под влиянием L-дофа, затем бета-амилоида. Патологические изменения ультраструктуры нейронов и афферентных синапсов не выявлены, но были обнаружены признаки раннего амилоидоза.

Заключение. L-дофа замедляет дегенерацию маутнеровских нейронов. Предполагается, что устойчивость целостных нейронов к нейротоксическому действию бета-амилоида обусловлена механизмом структурного гомеостаза, направленного на компенсаторное восстановление структурной организации нейронов.

Ключевые слова: маутнеровские нейроны; синапсы; L-дофа; бета-амилоид.

Как цитировать:

Тирас Н.Р., Михеева И.Б., Михайлова Г.З., Пенькова Н.А., Хуцян С.С. Применение L-дофа индуцирует устойчивость маутнеровских нейронов к нейротоксическому действию бета-амилоида // Морфология. 2022. Т. 160, № 1. С. 11–19. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.89904>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.89904>

The use of L-dopa induces the resistance of Mauthner neurons to the neurotoxic action of beta-amyloid

Nadezhda R. Tiras, Irina B. Mikheeva, Gulnara Z. Mikhailova, Nadezhda A. Penkova, Sergey S. Khutsyan

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Mauthner goldfish (*Carassius auratus* (L)) cells serve as model objects for studying brain pathologies at the level of identified neurons and their individual dendrites. L-dopa may be an agent that decelerates the destruction of neurons caused by the toxic effects of beta-amyloid.

AIMS: To study the three-dimensional structure of Mauthner neurons in goldfish and the ultrastructure of their afferent synapses under the influence of L-dopa and the toxic 25–35 fragment of beta-amyloid.

MATERIAL AND METHODS: This study was performed on the Mauthner neurons of goldfish fry ($n=12$) by using light and electron microscopy. Serial sections 3 μm thick were used to identify and integrally reconstruct the structure of Mauthner neurons; determine the volume of the soma and ventral and lateral dendrites; and study the structure of afferent synapses.

RESULTS: The use of L-dopa stabilized the size of the soma and ventral dendrites. The reduction in the volume of lateral dendrites was accompanied either by an increase in the volume of their branches under the action of beta-amyloid followed by that of L-dopa or by an increase in the volume of medial dendrites under the action of L-dopa followed by that of beta-amyloid. Although pathological changes in the ultrastructure of neurons and afferent synapses were not found, signs of early amyloidosis were detected.

CONCLUSION: The use of L-dopa decelerates the degeneration of Mauthner neurons. The resistance of whole neurons to the neurotoxic action of beta-amyloid has been suggested to be due to the mechanism of structural homeostasis aiming at the compensatory restoration of the morphological organization of neurons.

Keywords: Mauthner neurons; synapses; L-dopa; beta-amyloid.

To cite this article:

Tiras NR, Mikheeva IB, Mikhailova GZ, Penkova NA, Khutsyan SS. The use of L-dopa induces the resistance of Mauthner neurons to the neurotoxic action of beta-amyloid. *Morphology*. 2022;160(1):11–19. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.89904>

ОБОСНОВАНИЕ

Дендриты выполняют ключевые функции в интеграции сигналов, поступающих к нейрону, в формировании и поддержании сетевых взаимодействий, в обеспечении синаптической пластичности. Их структурная организация существенно изменяется при специфической стимуляции и деафферентации, патологических мозговых нарушениях, а также в ходе эволюционных преобразований мозга [1, 2]. Дендриты первыми подвергаются локальной деструкции и дегенерации в условиях токсического воздействия бета-амилоида. При болезни Альцгеймера и моделировании этого заболевания дендриты деформируются в ткани мозга плотными отложениями, состоящими преимущественно из бета-амилоида (гистопатологический индикатор болезни), меняют траекторию роста, истончаются, утрачивают ветвления и синапсы [1].

Проведение экспериментов на инъекционных моделях амилоидоза показывает, что дендриты могут быть хорошими объектами для изучения влияния бета-амилоида на характер деструктивного процесса, его обострение, замедление или предотвращение. Так, применение бета-амилоида приводит к уменьшению диаметра и длины дендритов маутнеровских нейронов (МН) золотой рыбки. Сочетание бета-амилоида и длительной вестибулярной или оптокинетической стимуляции вызывает сильную дистрофию латерального (ЛД) и вентрального (ВД) дендритов, сопровождаемую патологическими изменениями образованных ими синапсов [3].

В коре млекопитающих дегенерация дендритов и синапсов развивается вследствие вызванного бета-амилоидом снижения уровня дофамина, напрямую влияющего на механизмы синаптической передачи [4]. Известно, что дофамин модулирует электрическую и химическую передачу в смешанных синапсах МН, образованных окончаниями волокон VIII нерва, а также реакцию избегания у золотой рыбки через клеточные механизмы цепи МН [5]. Аппликации дофамина в область МН не только стабилизируют размеры нейронов и вызывают их устойчивость к эффектам длительной стимуляции [6], но и при их воздействии совместно с бета-амилоидом снижают степень дегенерации дендритов и существенно сохраняют ультраструктуру аксо-дендритных синапсов [7]. Однако в реальности увеличение содержания дофамина в мозгу достигается стимуляцией дофаминергической передачи с помощью предшественника дофамина, L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-дофа), который, в отличие от дофамина, может преодолевать гематоэнцефалический барьер в норме [8]. Механизм действия дофамина и L-дофа одинаков и связан с разрушением фибрилл бета-амилоида [9]. Принимая во внимание тот факт, что увеличение уровня дофамина в мозгу оказывает антиамилоидогенное действие [4], а в геометрии дендритов заложен патоморфологический механизм нейродегенерации [10], целесообразно применять L-дофа в качестве

средства, способствующего сохранению структуры дендритов и аксо-дендритных синапсов.

Цель работы — исследовать трехмерное строение маутнеровских нейронов золотой рыбки и ультраструктуру их афферентных синапсов при воздействии L-дофа и токсического фрагмента 25–35 бета-амилоида (далее — бета-амилоид).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 12 мальках золотой рыбки (*Carassius auratus* (L)) породы оранда: возраст — 3 мес, длина — 3,5 см, масса — 2 г. Агрегирование бета-амилоида (Sigma, США), его инъекции в объеме 4 мкл в область расположения МН выполняли, как описано ранее [3, 7]. Для медикаментозного повышения уровня дофамина оранду помещали в 200 мл раствора L-дофа (Леводопа, Torrent Pharmaceuticals Ltd., Индия) в концентрации 20 мг/мл, полагая, что препарат через жабры проникнет в кровь и попадет в мозг. Ранее нами изучены качественные и количественные характеристики морфофункциональных состояний МН рыбок, подвергнутых отдельно действию указанного фрагмента бета-амилоида и соответствующих контролей [3].

В настоящей работе выбрали два варианта сочетания бета-амилоида и L-дофа. Рыбок разделили на три группы: интактную и две подопытные. В подопытной группе 1 орандам апплицировали бета-амилоид, спустя 1 ч их помещали на 5 ч в раствор L-дофа, фрагментирующего лентовидные фибриллы бета-амилоида согласно установленному *in vitro* механизму действия [9]. Затем рыбок переносили в аквариумную воду, через 1 ч проводили фиксацию. В подопытной группе 2 оранд выдерживали 5 ч в растворе L-дофа, считая, что накопление дофамина в мозгу с помощью L-дофа стабилизирует актиновый цитоскелет, с которым связана устойчивость структуры МН к повреждающим воздействиям [6]. Аппликацию бета-амилоида выполняли через 20 ч, фиксацию — через 5 ч. В качестве анестезии до аппликации бета-амилоида рыбок помещали в ледяную воду до состояния неподвижности.

Для морфологического исследования у мальков извлекали продолговатый мозг, отсекали участок, содержащий МН. Фиксацию и обработку материала проводили по стандартной электронно-микроскопической методике [3], принятой в лаборатории (руководитель — В.И. Архипов, д.б.н.). У *C. auratus* (L) МН представляют собой две уникальные гигантские клетки ретикулярной формации, сома и дендриты которых занимают значительный объем продолговатого мозга, а миелинизированные аксоны следуют до кончика хвоста рыбки. От тела клетки ЛД направляется преимущественно в латеральном направлении, а ВД — в вентро-ростральном. Такая траектория дендритов не позволяет охарактеризовать их достаточно полно с помощью традиционного метода световой микроскопии.

Именно поэтому изготавливали серийные поперечные срезы толщиной 3 мкм на пирамитоме (LKB, Швеция) и по тем из них, которые содержали МН (примерно 90–100 срезов), воссоздавали целостные нейроны в виде их виртуальных интегральных изображений, дополненных размерами отделов нейрона [11]. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Leica EM UC6 (Leica Microsystems, Германия) из отобранных гистологических срезов отделов МН, переклеенных на новые эпоновые блоки. Контрастировали срезы уранилацетатом и цитратом свинца, изучали в электронном микроскопе JEOL JEM-100B (JEOL, Япония) при увеличении 17 000. Эту работу выполняли в ЦКП «Объединённый Пушкинский центр электронной микроскопии» (после 1.04.2019 г. — ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»). На оцифрованных негативах с изображениями аксонных окончаний, контактирующих с проксимальными отделами дендритов МН, в программе Image Tools проводили морфометрическое исследование длины следующих контактов: специализированных синаптических химических (активных зон), электрических (щелевых), а также соседствующих с ними десмосомоподобных, в состав которых входит филаментозный актин [3, 7].

Статистический анализ

Статистическую обработку размеров отделов МН проводили в программе SigmaPlot 11.0, 2008 (Systat Software Inc., США). Статистическую значимость различий оценивали с помощью непараметрического однофакторного дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis test) с попарным сравнением по критерию Тьюки (Tukey's range test). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты представлены в таблице в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего. Статистическую обработку показателей длины контактов выполняли в программе Microsoft Excel 2003 в стандартном пакете Microsoft Office. Статистическую значимость различий между группами оценивали по величине t -критерия Стьюдента (Student's t -test).

Этическая экспертиза

Эксперименты проводились в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к Приказу Минздрава СССР от 12 августа 1977 г. № 755). На проведение исследования получено разрешение комиссии по биологической безопасности и биоэтике Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (протокол № 7 от 05.03.2019 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интегральные изображения структуры МН как интактных, так и подопытных золотых рыбок представлены на рис. 1. Нейроны интактных рыбок характеризуются

хорошо развитыми основными дендритами (рис. 1, а) и ничем существенным не отличаются от интактных нейронов, исследованных нами ранее [3]. При визуальном изучении не зафиксировано патологических изменений формы, строения, размеров ЛД, ВД и соматических отделов МН в опытных группах по сравнению с интактной. Так,

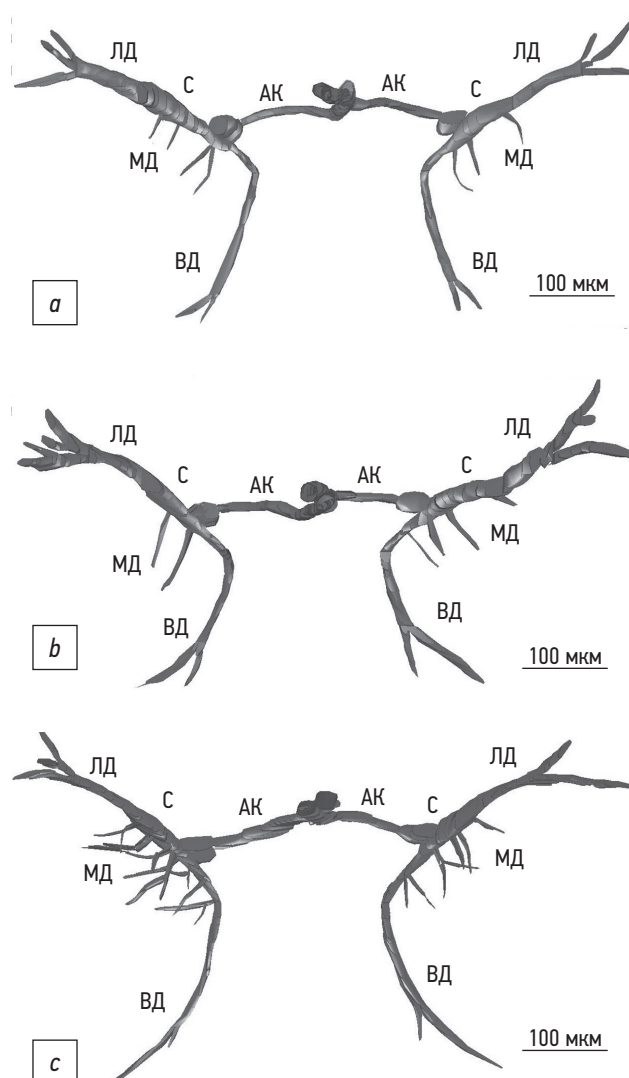


Рис. 1. Виртуальные изображения интегрального строения мавтнеровских нейронов золотой рыбки (*Carassius auratus* (L.)): а — в интактной группе; б — в группе 1 (аппликация бета-амилоида и раствор Л-дофа); с — в группе 2 (раствор Л-дофа и аппликация бета-амилоида). Глутар-осмиевая фиксация, заключение в эпон. Обозначения: С — сома клетки; ЛД — латеральный дендрит; ВД — вентральный дендрит; МД — медиальный дендрит; АК — аксон.

Fig. 1. Virtual images of the integral structure of the Mauthner neurons of a goldfish (*Carassius auratus* (L.)): а — intact group; б — group 1 (beta-amyloid application and L-dopa solution); с — group 2 (L-dopa solution and beta-amyloid application). Glutar-osmium fixation, epon embedding. Designations: С — cell soma; ЛД — lateral dendrite; ВД — ventral dendrite; МД — medial dendrite; АК — axon.

ВД и ЛД нейронов у опытных оранд сохраняют концевые ветвления (рис. 1, *b*, *c*). Однако в группе 2 у МН с вентральной стороны клеточного тела заметно увеличение числа коротких медиальных дендритов (МД). Результаты морфометрии приведены в табл. 1. Сравнение нейронов по величине отделов показывает однотипные и специфические изменения, характерные для нейронов экспериментальных групп. Так, не обнаружено различий между объёмом сомы и ВД опытных и интактных МН, за исключением уменьшения длины ствола ВД в группе 2. Объём и длина ствола ЛД в обеих опытных группах значимо меньше значений интактной группы, что может указывать на то, что деструктивный процесс начинается с уменьшения длины (не толщины) дендритов. Измерения выявили особенности строения МН, обусловленные очерёдностью в применении бета-амилоида и L-дофа. Воздействие L-дофа после бета-амилоида (группа 2) оказалось более эффективным: объём ЛД и его ветвей был существенно больше в группе 1, чем в группе 2. Однако в группе 2 почти в 2 раза возрастал суммарный объём МД по сравнению с группой 1 и в 3 раза — по сравнению с интактной группой. Суммарные объёмы отделов МН, ветвей и МД имели достаточно близкие значения во всех группах: 253,4 (интактная), 248,8 (группа 1), 245,1·10³ мкм³ (группа 2).

Электронно-микроскопическое изучение соматической части МН в опытных группах не выявило в строении ядра и ядрышка изменений, которые отличали бы группы 1 и 2 друг от друга, а также от интактной группы. Ядра светлые, гетерохроматин в виде небольших глыбок равномерно распределён в гомогенной кариоплазме. Ядрышки — сферической формы, крупные,

электронно-плотные, локально видна их фибриллярная структура (рис. 2, *a*, *b*). Комплекс Гольджи слабо гипертрофирован. Как и у интактных МН, крупные и среднего размера митохондрии округлые и выглядят слегка набухшими. У части из них кристы отсутствуют или их остатки смещены к наружной мембране органеллы, а центр содержит вакуоль. У небольших митохондрий отмечена локальная инвагинация мембран в полость органеллы (см. рис. 2, *a*, *b*). Гладкая эндоплазматическая сеть (эндоплазматический ретикулум) представлена многочисленными вакуолями. В цитоплазме присутствуют фагосомы (рис. 2, *c*) и остаточные тельца. Изменений в структуре, составе и взаиморасположении элементов цитоскелета МН в опытных группах по сравнению с интактной группой не обнаружено. Миеліноподобные образования встречаются редко и только в постсинаптической цитоплазме. Строение аксодендритных синапсов характеризуется некоторыми особенностями в подопытных группах. Бутоновидные окончания, образующие контакты химического типа с МН группы 1 отличаются от аналогичных структур в интактной группе только тем, что в ряде «бутонов» синаптические везикулы агрегируются в группки или цепочки (см. рис. 2, *c*). Такого типа окончания в группе 2 выглядят иначе. Некоторые «бутоны» отделяются узкими цитоплазматическими выростами МН, при этом везикулы сосредоточены у активной зоны с неопределяемыми контурами пре- и постсинаптических мембран (рис. 2, *d*). Встречаются также «бутоны», в которых везикулы изолированы двойным мембранным контуром. Подобные вдавливания одного

Таблица 1. Морфометрические показатели различных отделов маутнеровских нейронов в интактных и опытных группах золотых рыбок (M±m)

Table 1. Morphometric parameters of different sections of Mauthner neurons in intact and experimental groups of goldfish (M±m)

Группы / Groups	Сомы / Soma	Латеральный дендрит / Lateral dendrite			Вентральный дендрит / Ventral dendrite			Медиальные дендриты / medial dendrites
	объём / volume, 10 ³ мкм ³	объём ствола / stem volume, 10 ³ мкм ³	суммарный объём ветвей / total branches volume, 10 ³ мкм ³	длина ствола / stem length, мкм	объём ствола / stem volume, 10 ³ мкм ³	суммарный объём ветвей / total branches volume, 10 ³ мкм ³	длина ствола / stem length, мкм	суммарный объём / total volume, 10 ³ мкм ³
Интактная / intact (n=8)	127,0±6,7	49,5±4,2	16,0±1,7	139,0±4,3	43,0±4,1	10,2±1,4	202,0±9,4	7,1±1,2
Подопытная / experimental № 1 (n=8)	121,0±3,3	36,0±1,4*	30,0±3,6**	96,0±4,8**	31,0±4,1	16,0±5,6	190,0±10,0	14,5±2,1
Подопытная / experimental № 2 (n=8)	129,0±7,3	28,8±1,6**.#	14,5±11,5##	80,9±4,8**	34,4±3,8	14,5±3,1	173,0±3,0*	23,7±3,0**.#

Примечание. Подопытные группы: № 1 — бета-амилоид и L-дофа, № 2 — L-дофа и бета-амилоид; n — число исследованных нейронов. *p < 0,05, **p < 0,01 — по сравнению с интактными маутнеровскими нейронами, #p < 0,05, ##p < 0,01 — по сравнению с маутнеровскими нейронами в группе 1. *Note.* Experimental groups: No. 1 — beta-amyloid and L-dopa, No. 2 — L-dopa and beta-amyloid; n — number of studied neurons. *p < 0,05, **p < 0,01 — compared with intact ones, #p < 0,05, ##p < 0,01 — compared with Mauthner neurons in group 1.

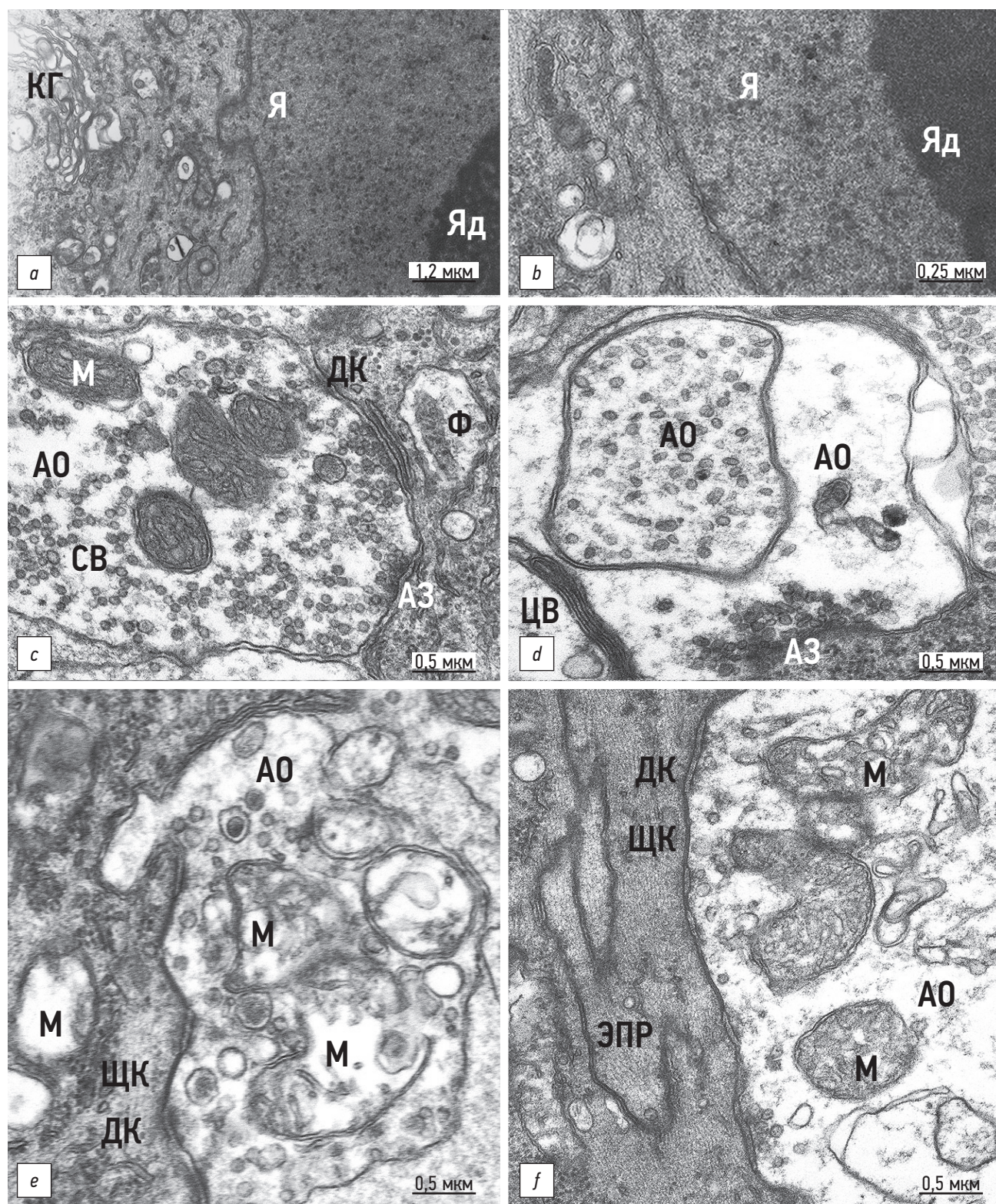


Рис. 2. Ультраструктура маутнеровских нейронов золотой рыбки (*Carassius auratus* (L)) и их афферентных синапсов: *a, c, e* — в группе 1 (аппликация бета-амилоида и раствор L-дофа); *b, d, f* — в группе 2 (раствор L-дофа и аппликация бета-амилоида). Глутар-осмиевая фиксация, заключение в эпон. Обозначения: КГ — комплекс Гольджи; Я — ядро; Яд — ядрышко; СВ — синаптические везикулы; АО — аксонное окончание; М — митохондрия; ДК — десмосомоподобный контакт; Ф — фагосома; АЗ — активная зона; ЦВ — цитоплазматический вырост; ЩК — щелевой контакт; ЭПР — эндоплазматический ретикулум.

Fig. 2. Ultrastructure of the Mauthner neurons of a goldfish and their afferent synapses: *a, c, e* — group 1 (beta-amyloid application and L-dopa solution); *b, d, f* — group 2 (L-dopa solution and beta-amyloid application). Glutar-osmium fixation, epon embedding. Designations: КГ — Golgi apparatus; Я — nucleus; Яд — nucleolus; СВ — synaptic vesicles; АО — axon ending; М — mitochondrion; ДК — desmosome-like junction; Ф — phagosome; АЗ — active zone; ЦВ — cytoplasmic outgrowth; ЩК — gap junction; ЭПР — endoplasmic reticulum.

аксонного окончания в другое могут быть вызваны травмирующим действием жёстких амилоидных фибрилл, обволакивающих нейроны и нарушающих характерное для МН кластерное расположение «бутонов». Однако дегенерирующие по тёмному типу окончания с повышенной осмиофильностью структур не обнаружены. Появляются, но крайне редко, опустошённые синапсы обычного размера, в центре которых либо локализуется крупная вакуоль, либо они заполняются гетерогенными по форме и размерам синаптическими везикулами (не представлено).

Значительная часть булабовидных окончаний, образующих электрический контакт с поверхностью МН из группы 1, содержит набухшие митохондрии с повреждёнными кристами (рис. 2, е). Таких изменений митохондрий в подобных синапсах в группе 2 нет. Однако в постсинаптической зоне обнаружено нехарактерное отгораживание элементов цитоскелета цистернами продольного ретикула (рис. 2, ф). Анализ морфометрических измерений не выявил различий в длинах специализированных синаптических контактов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что сома и ВД проявляют устойчивость к нейротоксическому действию бета-амилоида, поскольку объёмы этих отделов МН не изменились. Разная степень уязвимости зафиксирована у ЛД. В группе 1 (L-дофа после бета-амилоида) благодаря разрушающему миелоидные фибриллы эффекту L-дофа [9] ЛД оказались более устойчивыми, чем в группе 2.

Важно отметить, что изменения структуры ЛД в опытных группах сопровождаются разными компенсаторными реакциями. В группе 1, по-видимому, за счёт смещения точки бифуркации к соматической части МН возрастает объём ветвей дендритов, что увеличивает воспринимающую поверхность ЛД. В группе 2 (L-дофа до бета-амилоида) объём ЛД уменьшается существенно, однако этот эффект нивелируется ростом МД, что тоже увеличивает поверхность МН. О феномене гипертрофии одиночных МД при глубокой дегенерации клеточных тел и основных дендритов МН сообщалось ранее [3]. Считается, что строение дендритов предопределено генетически и поддерживается внутренним гомеостазом, одной из характеристик которого могут быть показатели дендритных измерений: длины дендритов, количества ветвей, площади поверхности [12]. В регуляцию размеров дендритов вовлечены внешние и внутренние факторы для нейрона, такие как химические и электрические сигналы от входящих волокон, баланс медиаторных систем, адаптивные и другие влияния. Анализируя количественные данные, полученные в этой работе в результате морфометрии и статистического анализа в совокупности, и учитывая достаточно близкие значения интегральных объёмов МН в интактной и подопытных группах, можно признать, что с помощью L-дофа целостные

МН проявляют морфологическую устойчивость к действию бета-амилоида. Такая стабильность, по нашему мнению, обусловлена влиянием механизма клеточного гомеостаза, направленного на восстановление морфологической организации МН для выполнения их функции.

Исследование ультраструктуры МН в подопытных группах не выявило изменений деструктивного характера в строении ядерного аппарата, элементов цитоскелета большинства органелл и специализированных синаптических контактов. Гипертрофия комплекса Гольджи и гладкого эндоплазматического ретикула, набухание митохондрий вполне могли быть реакцией нейронов на повреждение. Однако появление миеленовых структур, фагосом, деструкция части пула митохондрий свидетельствуют о начале патологического процесса. Такие изменения не отражаются на объёме соматических отделов, находящихся под контролем актинового цитоскелета, элементы которого ещё не затронуты. На признаки амилоидоза также может указывать ультраструктура афферентных синапсов. Образование инвагинированных аксонных окончаний, агрегация синаптических везикул, трансформация митохондрий свидетельствуют о дефиците синаптических и митохондриальных процессов. Представленный в работе анализ ультраструктурных последствий показывает, что у МН при воздействии L-дофа после бета-амилоида ультраструктура существенно отличается от таковой у МН после аппликации только бета-амилоида: в последнем случае наблюдаются нарушения контура плазматической мембраны, деструкция цитоскелета, вакуолизация цитоплазмы, изменения формы и содержания митохондрий, опустошение везикулярного аппарата афферентных синапсов [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение L-дофа замедляет дегенерацию дендритов мультинервальных нейронов золотой рыбки. Предполагается, что устойчивость этих нейронов к действию бета-амилоида может регулироваться клеточным гомеостатическим механизмом с участием L-дофа. При этом электронно-микроскопически всё же выявляются ранние признаки амилоидоза, прогрессирование которого, очевидно, может приводить к разрушению этого механизма, что свидетельствует о необходимости продолжения нейроморфологических исследований с использованием L-дофа при моделировании амилоидоза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация настоящей статьи проведена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: Н.Р. Тирас, Н.А. Пенькова — концепция и дизайн исследования; Н.Р. Тирас, И.Б. Михеева, Г.З. Михайлова,

Н.А. Пенькова, С.С. Хуцян — сбор и обработка материала; Г.З. Михайлова, Н.А. Пенькова — статистическая обработка данных; Н.Р. Тирас, Г.З. Михайлова — анализ и интерпретация данных; Н.Р. Тирас — написание текста, редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study and publication was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vickers J.C., Mitew S., Woodhouse A., et al. Defining the earliest pathological changes of Alzheimer's disease // *Curr Alzheimer Res.* 2016. Vol. 13, N 3. P. 281–7. doi: 10.2174/1567205013666151218150322
2. Tanvir Z., Rivera D., Severi K.E., et al. Evolutionary and homeostatic changes in morphology of visual dendrites of Mauthner cells in *Astyanax* blind cavefish // *J Comp Neurol.* 2021. Vol. 529, N 8. P. 1779–86. doi: 10.1002/cne.25056
3. Tiras N.R., Mikheeva I.B., Mikhailova G.Z., et al. Compensatory changes in Mauthner neurons in goldfish induced by sensory stimulation and application of β -amyloid // *Neurosci Behav Physiol.* 2019. Vol. 49, N 6. P. 784–90. doi: 10.1007/s11055-019-00802-3
4. Moreno-Castilla P., Rodrigues-Duran L.F., Guzman-Ramos K., et al. Dopaminergic neurotransmission dysfunction induced by amyloid- β transforms cortical long-term potentiation into long-term depression and produces memory impairment // *Neurobiol Aging.* 2016. Vol. 41. P. 187–99. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.021
5. Medan V., Preuss T. The Mauthner-cell circuit of fish as a model system for startle plasticity // *J Physiol Paris.* 2014. Vol. 108, N 2–3. P. 129–40. doi: 10.1016/j.jphysparis.2014.07.006
6. Moshkov D.A., Pavlik L.L., Shubina V.S., et al. Cytoskeletal regulation of the cellular function by dopamine // *Biophysics.* 2010. Vol. 55. P. 750–5. doi: 10.1134/s0006350910050118

REFERENCES

1. Vickers JC, Mitew S, Woodhouse A, et al. Defining the earliest pathological changes of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(3):281–287. doi: 10.2174/1567205013666151218150322
2. Tanvir Z, Rivera D, Severi KE, et al. Evolutionary and homeostatic changes in morphology of visual dendrites of Mauthner cells in *Astyanax* blind cavefish. *J Comp Neurol.* 2021;529(8):1779–1786. doi: 10.1002/cne.25056
3. Tiras NR, Mikheeva IB, Mikhailova GZ, et al. Compensatory changes in Mauthner neurons in goldfish induced by sensory stimulation and application of β -amyloid. *Neurosci Behav Physiol.* 2019;49(6):784–790. doi: 10.1007/s11055-019-00802-3
4. Moreno-Castilla P, Rodrigues-Duran LF, Guzman-Ramos K, et al. Dopaminergic neurotransmission dysfunction induced by amyloid- β transforms cortical long-term potentiation into long-term depression and produces memory impairment. *Neurobiol Aging.* 2016;41:187–199. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.021

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors contribution: N.R. Tiras and N.A. Penkova created the study concept and design; N.R. Tiras, I.B. Mikheeva, G.Z. Mikhailova, N.A. Penkova, and S.S. Khutsyan collected and processed the material; G.Z. Mikhailova, and N.A. Penkova performed statistical data processing; N.R. Tiras and G.Z. Mikhailova performed data analysis and interpretation; N.R. Tiras wrote and edited the text. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

7. Tiras N.R., Mikheeva I.B., Mikhailova N.A., et al. Dopamine improves resistance of dendrites of Mauthner neurons to destruction induced by sensory stimulation and application of β -amyloid // *Bull Exp Biol Med.* 2020. Vol. 169, N 2. P. 266–9. doi: 10.1007/s10517-020-04865-y
8. Ambree O., Richter H., Sachser N., et al. Levodopa ameliorates learning and memory deficits in a murine model of Alzheimer's disease // *Neurobiol Aging.* 2009. Vol. 30, N 8. P. 1192–204. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.010
9. Li J., Zhu M., Manning-Bog A.B., et al. Dopamine and L-dopa disaggregate amyloid fibrils: implications for Parkinson's and Alzheimer's disease // *FASEB J.* 2004. Vol. 18, N 9. P. 962–4. doi: 10.1096/fj.03-0770fje
10. Cochran J.N., Hall A.M, Roberson E.D. The dendritic hypothesis for Alzheimer's disease pathophysiology // *Brain Res Bull.* 2014. Vol. 103. P. 18–28. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.12.004
11. Михайлова Г.З., Коканова Н.А., Тирас Н.Р., Мошков Д.А. Трехмерная реконструкция и определение объема нейрона. Москва : URSS, 2012. 80 с.
12. Samsonovich A.V., Ascoli G.A. Morphological homeostasis in cortical dendrites // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006. Vol. 103, N 5. P. 1569–74. doi: 10.1073/pnas.0510057103

5. Medan V, Preuss T. The Mauthner-cell circuit of fish as a model system for startle plasticity. *J Physiol Paris.* 2014;108(2–3):129–140. doi: 10.1016/j.jphysparis.2014.07.006
6. Moshkov DA, Pavlik LL, Shubina VS, et al. Cytoskeletal regulation of the cellular function by dopamine. *Biophysics.* 2010;55:750–755. doi: 10.1134/s0006350910050118
7. Tiras NR, Mikheeva IB, Mikhailova NA, et al. Dopamine improves resistance of dendrites of Mauthner neurons to destruction induced by sensory stimulation and application of β -amyloid. *Bull Exp Biol Med.* 2020;169(2):266–269. doi: 10.1007/s10517-020-04865-y
8. Ambree O, Richter H, Sachser N, et al. Levodopa ameliorates learning and memory deficits in a murine model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2009;30(8):1192–1204. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.010

9. Li J, Zhu M, Manning-Bog AB, et al. Dopamine and L-dopa disaggregate amyloid fibrils: implications for Parkinson's and Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2004;18(9):962–964. doi: 10.1096/fj.03-0770fje
10. Cochran JN, Hall AM, Roberson ED. The dendritic hypothesis for Alzheimer's disease pathophysiology. *Brain Res Bull*. 2014;103:18–28. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.12.004

11. Mikhailova GZ, Kokanova NA, Tiras NR, Moshkov DA. *Trekhmernaya rekonstruktsiya i opredelenie obema neyrona*. Moscow: URSS; 2012. 80 p. (In Russ).
12. Samsonovich AV, Ascoli GA. Morphological homeostasis in cortical dendrites. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(5):1569–1574. doi: 10.1073/pnas.0510057103

ОБ АВТОРАХ

*** Тирас Надежда Романовна**, д.б.н., ведущий научный сотрудник;
адрес: Россия, 142290, Пушкино, ул. Институтская, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2624-8816>;
eLibrary SPIN: 5775-3123;
e-mail: ntiras@rambler.ru

Михеева Ирина Борисовна, к.б.н., старший научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8054-0477>;
eLibrary SPIN: 1397-9082;
e-mail: mikheirina@yandex.ru

Михайлова Гульнара Зульфатовна, к.б.н., старший научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9785-4584>;
eLibrary SPIN: 3160-5475; e-mail: mihailova_g@rambler.ru

Пенькова Надежда Александровна, к.б.н., научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5903-5908>;
eLibrary SPIN: 9075-9786;
e-mail: kokanchik@rambler.ru

Хуцян Сергей Суменович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9572-3361>;
eLibrary SPIN: 9580-3291;
e-mail: khutzian@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Nadezhda R. Tiras**, Dr. Sci. (Biol.), Leading Research Associate;
address: 3 Institutskaia street, 142290 Pushchino, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2624-8816>;
eLibrary SPIN: 5775-3123;
e-mail: ntiras@rambler.ru

Irina B. Mikheeva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8054-0477>;
eLibrary SPIN: 1397-9082;
e-mail: mikheirina@yandex.ru

Gulnara Z. Mikhailova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9785-4584>;
eLibrary SPIN: 3160-5475;
e-mail: mihailova_g@rambler.ru

Nadezhda A. Penkova, Cand. Sci. (Biol.), Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5903-5908>;
eLibrary SPIN: 9075-9786;
e-mail: kokanchik@rambler.ru

Sergey S. Khutsyan;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9572-3361>;
eLibrary SPIN: 9580-3291;
e-mail: khutzian@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author