

Г.С. Айнагулова^{1*}, Ф.Г. Рзаев², Э.К. Гасымов², Р.И. Берсимбай¹¹Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан²Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан*Автор для корреспонденции: galiya211083@yandex.ru**Морфометрическая характеристика ультраструктуры митохондрий легких крыс после введения животным хризотил асбеста**

Аннотация. Метод морфометрического анализа использован для изучения ультраструктурных изменений митохондрий легких крыс после однократного интратрахеального введения животным хризотил-асбестовой пыли в дозах 25 мг и 50 мг. По морфометрическим показателям более серьезные изменения были выявлены в митохондриях, при влиянии асбеста в дозе 50 мг, которые характеризовались достоверным увеличением площади, периметра и среднего диаметра внешней и внутренней мембран. Значение площади внешней мембраны митохондрий у интактных животных составило $0,38 \pm 0,02$ мкм², периметра – $2,52 \pm 0,11$ мкм, среднего диаметра – $0,75 \pm 0,03$ мкм, для опытных крыс (асбест 50 мг) данные показатели оказались значительно увеличенными и составили $0,59 \pm 0,04$ мкм² (площадь внешней мембраны), периметр – $3,67 \pm 0,19$ мкм, средний диаметр – $1,06 \pm 0,05$ мкм. Для внутренней мембраны эти показатели в контроле были следующими: площадь внутренней мембраны – $0,33 \pm 0,02$ мкм², периметр – $2,40 \pm 0,12$ мкм, средний диаметр – $0,71 \pm 0,032$ мкм, а для асбеста в дозе 50 мг: $0,56 \pm 0,05$ мкм² (площадь внутренней мембраны), периметр – $3,68 \pm 0,21$ мкм, средний диаметр – $1,06 \pm 0,06$ мкм.

Под действием асбеста в клетках легких выявлено значительное снижение длины крист митохондрий: $9,11 \pm 0,41$ мкм (контроль, интактные животные), асбест в дозе 25 мг: $4,07 \pm 0,33$ мкм и асбест в дозе 50 мг: $2,34 \pm 0,20$ мкм. Наблюдается набухание и разрушение крист, и это прослеживается по морфометрическим показателям диаметра крист, который соответственно увеличился под действием 50 мг асбеста на 90,9% ($p < 0,001$).

Полученные значения площади внутренней и внешней мембран, диаметра и длины крист митохондрий позволили оценить степень ультраструктурных нарушений митохондрий, что может свидетельствовать о дисфункции митохондрий под действием асбеста.

Ключевые слова: митохондрия, мембрана, хризотилловый асбест, морфометрический анализ, морфометрические показатели.

DOI: 10.32523/2616-7034-2023-143-2-123-140

Введение

Митохондрии представляют собой органеллы с двойной мембраной, которые существуют во всех клетках эукариотических организмов. Структурно митохондрии отличаются от других органелл тем, что их внутренний компартмент (матрикс) отделен от цитоплазмы клетки внутренней и внешней мембранами, разделенными межмембранным пространством, и все эти компоненты играют важную роль в их биохимических реакциях [1, 2]. Форма митохондрий, их размеры, число и локализация в клетках различного типа варьируют в довольно широких пределах и зависят в первую очередь от их функционального состояния [3, 4]. Чаще всего митохондрии имеют вид гранул или нитей. При определенных функциональных состояниях клеток нити могут приобретать булавоподобные расширения на концах, а гранулы увеличиваться в размере. Усиление функциональной нагрузки на клетку приводит к увеличению числа митохондрий и их размеров [5].

Внешняя мембрана является своеобразным осмотическим барьером, регулирующим поступление веществ внутрь митохондрий и за их пределы. Ультраструктура внутренней

мембраны митохондрий содержит кристы, где расположены ферменты окислительного фосфорилирования. Кристы могут располагаться в митохондриях в поперечном и продольном направлениях. Биохимические данные показывают, что около 30% всего белка внутренней мембраны митохондрий представлено функциональными белками-ферментами, участвующими в системе переноса электронов в дыхательной цепи и в образовании АТФ [6, 7].

Митохондриальная дисфункция играет решающую роль в патогенезе многих заболеваний легких [4, 8]. Повреждение альвеолярных эпителиальных клеток является одним из важных событий, вовлеченных в патогенез легочной токсичности от различных агентов, включая различные виды асбеста [9, 10]. Вдыхание асбестовых волокон приводит к прогрессирующему интерстициальному фиброзу легких у человека и экспериментальных животных [11]. Асбестовые волокна усваиваются альвеолярными эпителиальными клетками вскоре после воздействия, что приводит к повреждению клеток, повышению проницаемости и пролиферации. Все основные гистологические типы рака легкого и почти все мезотелиомы могут быть вызваны воздействием асбеста [12, 13]. Волокна асбеста могут вызывать генетические, эпигенетические и клеточные повреждения, вызывая злокачественное новообразование клеток легких [13, 14].

Митохондрии являются основным источником активной формы кислорода (АФК), генерируемого во время потока электронной транспортной цепи [15, 16]. АФК митохондриального происхождения участвуют в опосредовании индуцированного асбестом апоптоза альвеолярных эпителиальных клеток. Было показано, что хризотил и крокидолитовый типы асбеста вызывают окислительный стресс и индуцируют местные медиаторы воспаления, что приводит к возникновению реактивной микросреды воспаления и пролиферации клеток [9, 12, 13]. Все эти процессы, происходящие в клетках, осуществляются с участием АФК. Асбест индуцирует выработку АФК с помощью множества механизмов, которые частично включают активацию воспалительных клеток, ионное состояние железа в асбестовых волокнах, митохондриях и других внутриклеточных источниках [14, 17]. Асбестовые волокна влияют на митохондриальную ДНК [18] и функциональный перенос электронов, что приводит к выработке АФК митохондриального происхождения [19].

Хорошо известна связь функционального состояния митохондрий с изменениями их ультраструктуры [20]. Поэтому исследования морфологических изменений митохондрий, обусловленных асбестом, актуальны и перспективны, поскольку нарушения ультраструктуры митохондрий возникают значительно раньше, нежели появление выявляемых клинических симптомов заболеваний. В то же время характерная ультраструктура митохондрий указывает на изменения функционального состояния ткани и, как следствие, на начало развития патологических процессов.

В последние годы разработаны достаточно эффективные методы морфометрического анализа ультраструктуры митохондрий, которые позволяют оценить степень ультраструктурных нарушений митохондрий, свидетельствующих о функциональном состоянии этих клеточных органелл и ткани в целом [21, 22, 23]. В данной работе мы провели анализ ультраструктурных изменений митохондрий легких крыс после однократного интратрахеального введения животным хризотил-асбестовой пыли. Использование компьютерных программ для анализа данных электронной микроскопии позволило оценить морфометрические параметры митохондрий. Было проведено измерение площади, периметра, среднего диаметра внешней и внутренней мембран в контроле (интактная группа животных) и сравнивали эти показатели с показателями животных опытных групп (крысы после интратрахеального введения асбеста). Также проводили измерение длины и диаметра крист, диаметра между внешней и внутренней мембранами у контрольных и опытных групп животных.

Материалы и методы

Животные. Для исследования влияния различных доз (25 мг и 50 мг) асбестовой пыли на морфометрические показатели митохондрии в тканях легких были использованы 18 половозрелых белых крыс-самцов линии Вистар массой 200-250 грамм.

Животные были распределены на 3 группы: 1 группа – контрольная, куда вошли интактные животные (n=6), 2 группа: животные (n=6), подвергшиеся воздействию асбеста в дозе 25 мг, 3 группа: животные (n=6), которым вводили асбест в дозе 50 мг. Животные находились на стандартном пищевом рационе, согласно требованиям по содержанию экспериментальных животных, соответственно санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник.

Все манипуляции были выполнены в соответствии с Женевской конвенцией (1990 г.) и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным и требованиям норм этики. Для воспроизведения экспериментального асбестога подопытным крысам в легкие интратрахеально вводилась хризотил-асбестная пыль [24]. Животным под поверхностным лекарственным наркозом вводили 1 мл суспензии хризотил-асбестной пыли (25 мг, 50 мг в зависимости от серии эксперимента). Для контрольных крыс вводили 1 мл физиологического раствора.

В эксперименте был использован хризотил-асбест Джетыгаринского месторождения (Республика Казахстан), его измельчали на вибрационном измельчителе 75Т-Др. Для окончательной доводки до величин, близких к дисперсности аэрозолей, измельчение было выполнено вручную в агатовой ступке. Перед введением крысам пылевые навески стерилизовались при 105°C, затем их обрабатывали на ультразвуковом диспергаторе УЗДН-2Т (частота 44 кГц).

Крыс выводили из эксперимента путем эвтаназии через 60 дней от начала эксперимента под легким наркозом и забивали путем декапитации. Результаты морфометрических показателей митохондрий тканей легких во 2-ой и 3-ей группах сравнивали с контрольной группой. Легкие подопытных крыс были изъяты путем рассечения стерильным скальпелем брюшной, а затем грудной полости.

Электронная микроскопия. Ткани легких фиксировали в 3% растворе глутарового альдегида в фосфатном буфере (рН 7,4) в течение 2 ч при 4°C и дофиксировали 1% раствором тетраоксида осмия в буфере в течение 1,5 ч, затем обезвоживали в растворах спиртов с возрастающей концентрацией спирта (70% спирт был насыщен уранилацетатом). Блоки аральдит-эпон были изготовлены из материалов с использованием общепринятых методов в электронной микроскопии [25]. Полутонкие (1-2 мкм) срезы делали на ультрамикротоме EM UC7 (Leica, Германия) и окрашивали метиленовым синим, азуром II и толуидиновым синим. Образцы наблюдали под световым микроскопом (Модель – Primo Star; Zeiss, Германия), изображения необходимых участков были сделаны цифровой камерой (Модель - EOS D650; Canon, Китай). Полученные из тех же блоков ультратонкие неокрашенные препараты толщиной 50-70 нм просматривали и фотографировали с помощью электронного микроскопа (JEOL JEM-1400, Япония) с цифровой камерой VELETA.

Морфометрический анализ. Для морфометрического исследования было отобрано по 50 электроннограмм митохондрий легких на каждую группу животных. В каждом снимке выделялись отдельные митохондрии и в дальнейшем проводили морфометрический анализ в формате TIF с помощью компьютерной программы (TEM Imaging Platform-ITEM), разработанной Olympus Soft Imaging Solutions GmbH (Германия). Стандартным подходом является измерение площади, периметра, среднего диаметра внешней и внутренней мембран в контроле (интактная группа животных) и сравнение этих показателей с показателями животных опытных групп (крысы после интратрахеального введения асбеста в дозах 25 мг и 50 мг) [26, 27].

Были вычислены различные морфометрические параметры митохондрий, такие, как площадь, периметр, средний диаметр внешней и внутренней мембраны, длина и диаметр крист, диаметр между внешней и внутренней мембраной в контроле.

Статистический анализ. Для статистической обработки морфометрических данных использовался пакет STATISTICA 8. Степень достоверности определялась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Ультраструктурные изменения, которые происходят при влиянии асбеста обычно варьируют, в зависимости от дозы воздействия. Чтобы описать эти изменения в легочных митохондриях, мы проанализировали их морфометрическую структуру. Мы обнаружили, что митохондрии в контрольной группе имели нормальную структуру, которая характерна для эукариотических клеток: внутренняя митохондриальная мембрана образует множественные кристы, отходящие внутрь органеллы ровными параллельными рядами, и они заполняют все пространство митохондрий. Матрикс митохондрий у них хорошо выраженный, имеется межмембранное пространство между наружной и внутренней мембранами, и хорошо прослеживаются узкие просветы внутри крист (рис. 1 А, Б).

В ультраструктуре митохондрий легких крыс, затравленных асбестной пылью в дозах 25 мг и 50 мг, появляются изменения: число крист сильно редуцированы, и они теряют параллельное расположение (рис.1 В, Г). Кристы не заполняют полностью внутреннее пространство митохондрий, внешние и внутренние мембраны расширены и не видно их параллельного расположения (рис. 1 В, Г). Эти изменения усиливаются при интоксикации крыс асбестом в дозе 50 мг, где наблюдается присутствие множественных набуханий в матриксе, крист практически не видно, внешняя и внутренняя мембрана редуцирована разрывами и явной разрушенной структурой (рис. 1 Г). Прослеживается вакуолизация (рис. 1 В - стрелки) и формирование миэлиноподобных образований (рис. 1 Г - стрелки), показывающих нарушения целостности мембранных структур. Выявлено резкое расширение межмембранного пространства в обеих дозах эксперимента.

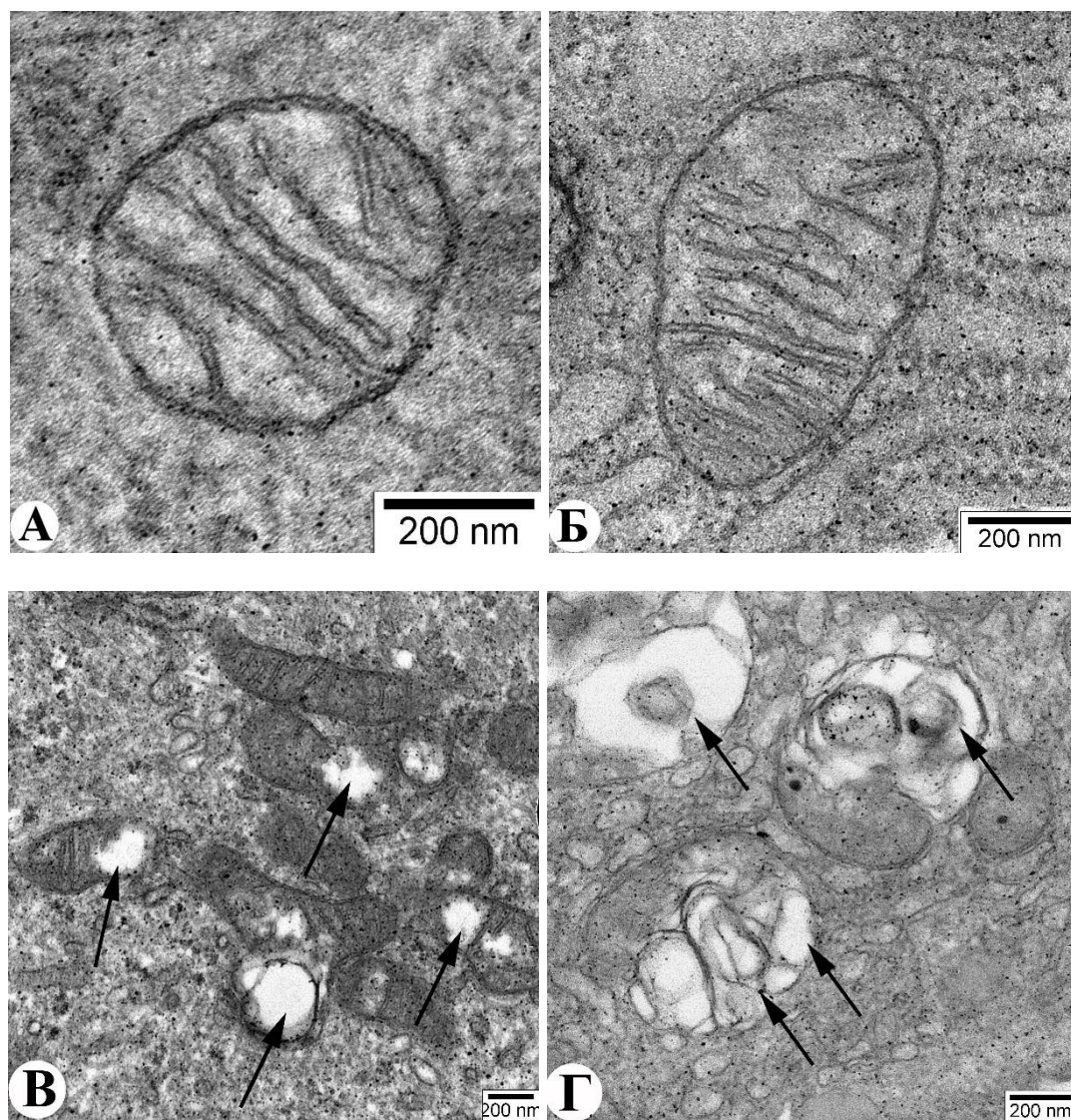


Рисунок 1. ТЭМ - изображения, демонстрирующие нормальную ультраструктуру митохондрий легких крыс в контрольной группе (А, Б) и ультраструктурные изменения митохондрий легких крыс при воздействии дозой асбеста 25 мг (В) и 50 мг (Г). После воздействия асбеста показаны измененные митохондрии с набуханиями и вакуолизацией (стрелки).

Морфометрические измерения показали, что митохондрии у контрольных животных выглядели эллипсоидальными и площадь внешней мембраны митохондрий была в пределах $0,38 \pm 0,02$ мкм², периметр $2,52 \pm 0,11$ мкм, средний диаметр $0,75 \pm 0,03$ мкм. А у затравленных животных в дозе 25 мг было показано увеличение площади внешней мембраны: $0,48 \pm 0,04$ мкм², периметра $2,62 \pm 0,11$ мкм, среднего диаметра $0,78 \pm 0,03$ мкм, и у затравленных крыс дозой асбеста 50 мг отмечено значительное увеличение в размере: площади $0,59 \pm 0,04$ мкм² ($p < 0,01$), периметра $3,67 \pm 0,19$ мкм ($p < 0,001$), среднего диаметра $1,06 \pm 0,05$ мкм ($p < 0,001$) внешней мембраны по сравнению с контролем (Табл.1 и рис.2).

Таблица 1

Показатели измерений внешней мембраны митохондрий после 60 дней инкубации с различными дозами асбеста

| Структура митохондрий | Показатели | 1 группа Интактная группа | 2 группа Затравленные асбестовой пылью (25 мг/мл) | 3 группа Затравленные асбестовой пылью (50 мг/мл) |
|-----------------------|-----------------|------------------------------|--|--|
| Внешняя мембрана | Площадь | 0,38±0,02 мкм ² | 0,48±0,04 мкм ² | 0,59±0,04 мкм ² ** |
| | Периметр | 2,52±0,11 мкм | 2,62±0,11 мкм | 3,67±0,19 мкм*** |
| | Средний диаметр | 0,75±0,03 мкм | 0,78±0,03 мкм | 1,06±0,05 мкм*** |

* статистически значимые различия по сравнению с 1 группой (интактной) ** - p<0,01, ***- p<0,001.

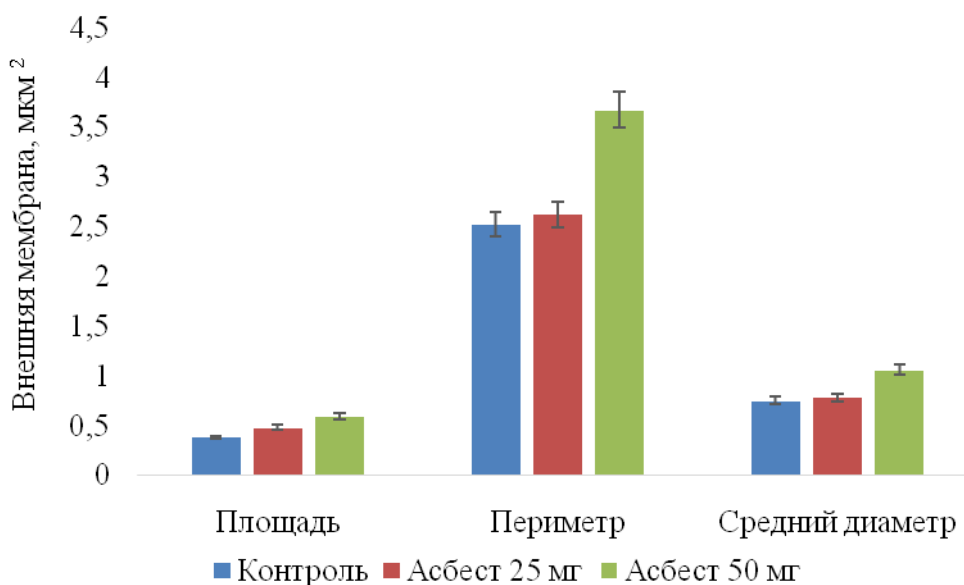


Рисунок 2. Морфометрические измерения внешней мембраны митохондрий легких крыс

Согласно полученным данным, площадь внутренней мембраны, не подвергшейся воздействию асбестной пыли, составила 0,33±0,02 мкм², периметр 2,40±0,12 мкм, средний диаметр 0,71±0,03 мкм, у животных с затравкой в дозе 25 мг параметры показали: площадь 0,46±0,04 мкм² (p<0,01), периметр 2,54 мкм, средний диаметр 0,76 мкм, и у крыс, затравленных асбестом 50 мг, параметры митохондрий показали достоверное увеличение 0,56±0,05 мкм² (p<0,01), периметр 3,68±0,21 мкм (p<0,001), средний диаметр 1,06±0,06 мкм (p<0,001), что указывает на увеличение всех параметров в сравнении с контрольной группой (Табл.2 и рис.3).

Таблица 2

Показатели измерений внутренней мембраны митохондрий после 60 дней инкубации с различными дозами асбеста

| Структура митохондрий | Показатели | 1 группа Интактная группа | 2 группа Затравленные асбестовой пылью (25 мг/мл) | 3 группа Затравленные асбестовой пылью (50 мг/мл) |
|-----------------------|-----------------|------------------------------|--|--|
| Внутренняя мембрана | Площадь | 0,33±0,02 мкм ² | 0,46±0,04 мкм ² ** | 0,56±0,05 мкм ² ** |
| | Периметр | 2,40±0,12 мкм | 2,54±0,11 мкм | 3,68±0,21 мкм*** |
| | Средний диаметр | 0,71±0,03 мкм | 0,76±0,03 мкм | 1,06±0,06 мкм*** |

* статистически значимые различия по сравнению с 1 группой (интактной) * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

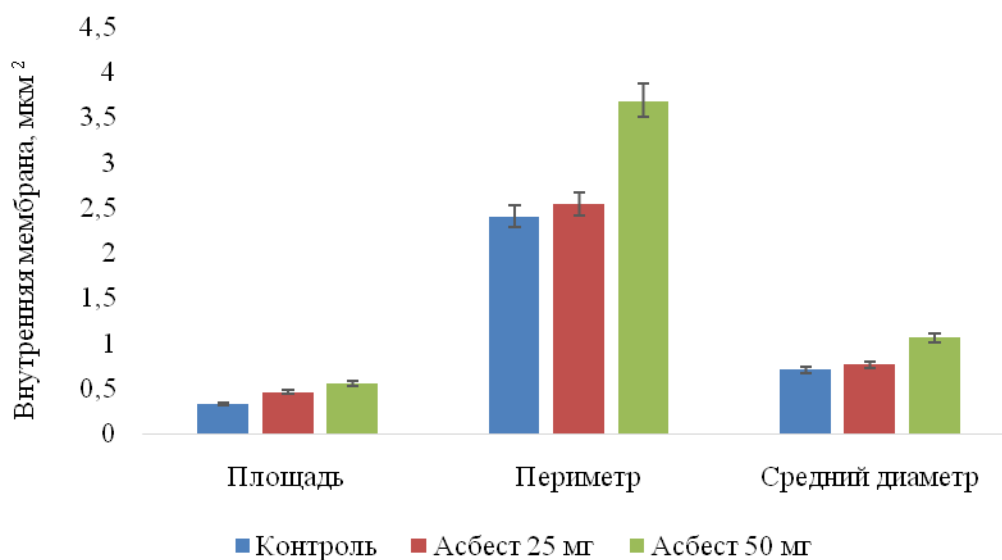


Рисунок 3. Морфометрические измерения внутренней мембраны митохондрий легких крыс

По данным исследования длина крист митохондрий в контрольной группе составила $9,11 \pm 0,41$ мкм, тогда как при интоксикации асбестом дозой 25 мг данный параметр показал длину $4,07 \pm 0,33$ мкм ($p < 0,001$) и с затравкой дозой 50 мг длину $2,34 \pm 0,20$ мкм ($p < 0,001$) соответственно, и эти данные достоверно указывают на уменьшение длины крист митохондрий по сравнению с контрольной группой (Табл.3 и рис.4).

Таблица 3

Показатели измерений крист митохондрий после 60 дней инкубации с различными дозами асбеста

| Структура митохондрий | Показатели | 1 группа Интактная группа | 2 группа Затравленные асбестовой пылью (25 мг/мл) | 3 группа Затравленные асбестовой пылью (50 мг/мл) |
|-----------------------|------------|------------------------------|--|--|
| Длина крист (мкм) | | 9,11±0,41 мкм | 4,07±0,33 мкм*** | 2,34±0,20 мкм*** |
| Диаметр крист (мкм) | | 0,01±0,02 мкм | 0,06±0,004 мкм* | 0,11±0,009 мкм*** |

* статистически значимые различия по сравнению с 1 группой (интактной) * - p<0,05, ** - p<0,01, ***- p<0,001.

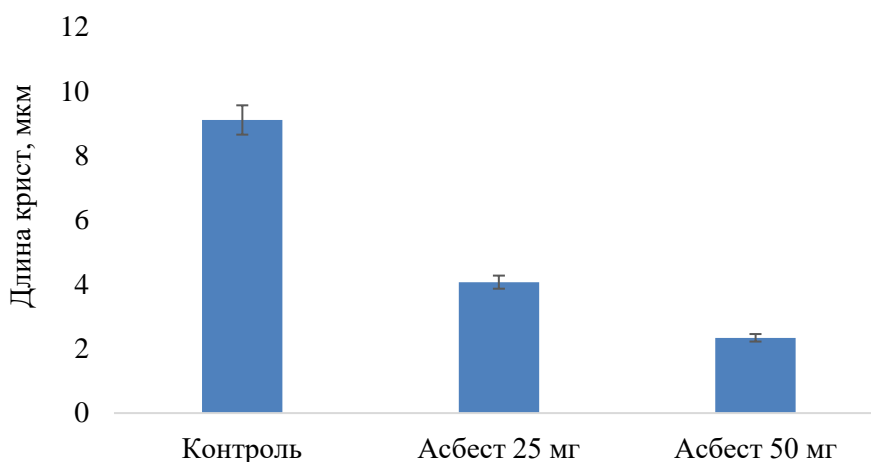


Рисунок 4. Морфометрические измерения длины крист митохондрий легких крыс

В контрольной группе диаметр крист составил 0,01±0,02 мкм, у животных с затравкой в дозе 25 мг данный показатель составил 0,06±0,004 мкм (p<0,05) соответственно, у животных с затравкой асбеста в дозе 50 мг данный показатель составил 0,11±0,009 мкм (p<0,001), что имеет тенденцию к увеличению диаметра крист по отношению к контрольной группе (Табл.3 и рис.5).

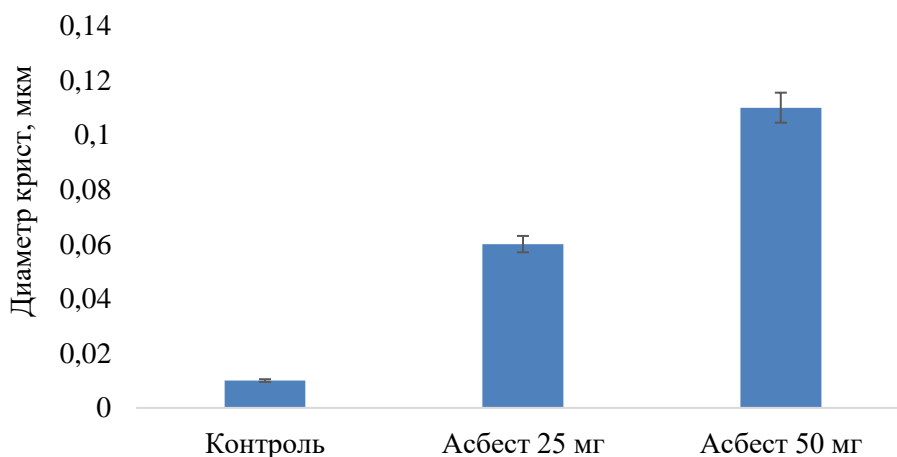


Рисунок 5. Морфометрические измерения диаметра крист митохондрий легких крыс

Как показали исследования, диаметр между внешней и внутренней мембраной контрольной группы были $0,01 \pm 0,02$ мкм, а у крыс с затравкой 25 мг данный параметр показал $0,04 \pm 0,002$ мкм ($p < 0,001$) и у крыс, затравленных асбестом 50 мг, данный параметр показал $0,05 \pm 0,002$ мкм ($p < 0,05$) (Табл.4 и рис.6).

Таблица 4
Показатели измерений диаметра между внешней и внутренней мембраной митохондрий после 60 дней инкубации с различными дозами асбеста

| Структура митохондрий | Показатели | 1 группа Интактная группа | 2 группа Затравленные асбестовой пылью (25 мг/мл) | 3 группа Затравленные асбестовой пылью (50 мг/мл) |
|--|------------|------------------------------|--|--|
| Диаметр между внешней и внутренней мембраной (мкм) | | $0,01 \pm 0,02$ мкм | $0,04 \pm 0,002$ мкм | $0,05 \pm 0,002$ мкм* |

* статистически значимые различия по сравнению с 1 группой (интактной) * - $p < 0,05$.

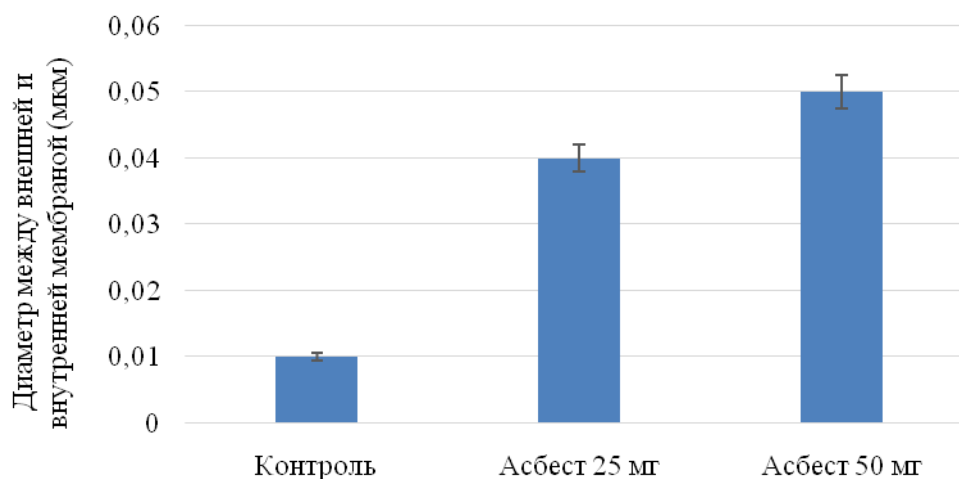


Рисунок 6. Морфометрические измерения диаметра между внешней и внутренней мембраной легких крыс

Обсуждение результатов

Асбест является установленным генотоксическим агентом, который может вызывать повреждение ДНК, транскрипцию генов и экспрессию белков, важных для процессов клеточной пролиферации, апоптоза и воспаления. Обширные исследования последних десятилетий выявили некоторые патогенетические механизмы легочных заболеваний, вызванных асбестом. Асбест может вызывать клеточную токсичность, повреждая ДНК. Было показано, что воздействие асбеста вызывает повреждение как на клеточном, так и на геномном уровнях [14]. Вдыхание асбестовых волокон приводит к прогрессирующему интерстициальному фиброзу легких у человека и экспериментальных животных. Вскоре после воздействия асбестовые волокна усваиваются альвеолярными эпителиальными клетками, тем самым приводят к повреждению клеток, повышению проницаемости и пролиферации.

В основе молекулярных аспектов патогенеза бронхолегочных заболеваний, вызванных асбестом, лежат процессы окислительного стресса, хронического воспаления и гипоксии [14, 16]. При обструктивных заболеваниях легких на фоне воспаления происходит образование активных

форм кислорода и запускается каскад реакций свободно-радикального окисления, в результате которых формируется окислительный стресс [17]. Индукция перечисленных патологических процессов на клеточном и молекулярном уровнях может быть детерминирована нарушением функционального состояния митохондрий. Митохондрии обеспечивают важнейшие функции клетки как энергообеспечение, апоптоз и играют ключевую роль и в других важнейших регуляторных физиологических процессах, в том числе, в формировании приспособительных реакций организма [28]. Количество митохондрий и их внутриклеточная организация различается в зависимости от энергетической потребности различных типов клеток дыхательных путей [29].

Электронно-микроскопические исследования митохондрий показали, что эти органоиды, казавшиеся гомогенными, плотными тельцами в световом микроскопе, имеют сложную внутреннюю организацию [30]. Внешняя мембрана митохондрий гладкая, непрерывная, довольно легко разрушается, образуя пустые, сморщенные прозрачные оболочки. Через внешнюю мембрану легко проходят большинство низкомолекулярных соединений. Она является осмотическим барьером, регулирующим поступление веществ внутрь митохондрий и за их пределы [1,2].

В морфометрических исследованиях мы наблюдали значительные изменения в митохондриях при затравлении крыс асбестом, включая наличие увеличенных в размере митохондрий, в структуре которых внешние и внутренние мембраны по площади, периметру и среднему диаметру показали достоверные увеличения, мембраны были повреждены, наблюдались их разрывы, пространство между мембранами увеличилось, а также в матриксе появились различные набухания. При набухании митохондрии увеличиваются в размерах, они раздуваются. Внутренняя мембрана распрямляется, почти полностью теряет кристы. Матрикс светлый, обводненный, практически лишенный структур. Наши исследования показали, что общая длина крист митохондрий сократилась, так как они редуцировались и их стало меньше в количестве, а также в некоторых митохондриях их практически не видно, при этом диаметр крист увеличился и на местах крист в матриксе образовались набухания.

Увеличение площади и диаметра митохондрий, разрыв внутренней и внешней мембраны, разрушение крист митохондрий под действием метамфетамина наблюдали Lenzi и др. [21]. Ранее в исследованиях митохондрий надпочечников крыс, индуцированных пчелиным ядом и его производными, Florea и др. показали морфологические изменения митохондрий, при которых были видны: большие везикулярные кристы, многие митохондрии имели две или три мембраны, диаметр крист уменьшился, главным образом за счет распада крист [22]. Изменения в числе крист и их форме определяют энергетическое состояние клетки и жизнеспособность клетки в целом [31].

Митохондриальная дисфункция быстро прогрессирует и может являться ключевым патологическим признаком, который проявляется на ранних этапах развития хронических заболеваний легких. Известно, что аномальное митохондриальное функционирование, включая метаболическое переключение, изменение митохондриального биогенеза и митофагии, нарушения митохондриальной передачи сигналов играют существенную роль в ряде заболеваний легких [28]. Поврежденные митохондрии выделяют митохондриальные активные формы кислорода (мтАФК) и митохондриальную ДНК (мтДНК), которые впоследствии высвобождаются из клеток в окружающую легочную ткань. мтДНК принимает непосредственное участие в патофизиологии фиброза. Показано, что повреждение мтДНК и последующие мутации могут приводить к митохондриальной дисфункции, которые стимулируют формирование заболеваний, старение и онкогенез [32]. Изменения мтДНК может привести к дефектам в системе окислительного фосфорилирования митохондрий, что приводит к снижению продукции АТФ и увеличению выхода мтАФК [33]. Кроме регуляторной роли мтАФК выполняют проапоптотические функции, а также участвуют в других, повреждающих клетку, активностях,

которые индуцируются нарушением функционирования митохондрий и могут возникать при различных патологических состояниях [34]. Повышение уровня мтАФК может инициировать процессы, влияющие на функцию и целостность митохондрий.

Состав и форма внутренней и наружной мембран митохондрий существенно различаются. Несмотря на то, что и внутренняя, и наружная мембраны состоят преимущественно из белков и фосфолипидов, могут наблюдаться существенные отличия в составе данных компонентов – особенно в составе жирных кислот фосфолипидов [2]. Жирные кислоты мембран митохондрий являются главным источником АТФ для митохондрий. Изменение жирнокислотного состава митохондриальных мембран может являться тонким критерием оценки изменения проницаемости внутренней мембраны митохондрий. При модификации состава жирных кислот происходит реорганизация липидного состава мембран, что может приводить к нарушению функционирования митохондрий и апоптозу клеток. Так, при хронической обструктивной болезни легких в митохондриях клеток альвеолярного эпителия II типа происходят морфологические изменения, такие, как потеря крист, набухание, фрагментация, а также повышение уровня мтАФК [35, 36]. Морфологические изменения в митохондриях при бронхиальной астме, приводят к потере крист, набуханию и повышению уровня мтАФК [37, 38]. Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что окислительное повреждение мтДНК является ключевым триггером апоптоза, который может способствовать раку, связанного с воспалением [39].

Как отмечалось выше, асбест вызывает различные изменения в функциональной активности митохондрий. Следует отметить, что большинство исследований сосредоточено на изучении биохимических процессов в митохондриальной активности, тогда как митохондриальная морфология остается малоизученной. Нами были впервые описаны ультраструктурные изменения площади, периметра, среднего диаметра внутренней и внешней мембран, диаметра и длины крист, диаметра между внешней и внутренней мембранами митохондрий легких крыс, получивших токсически высокую дозу хризотилового асбеста.

Результаты наших ультраструктурных морфометрических исследований показали, что под действием асбеста происходит увеличение в митохондриях площади, периметра, среднего диаметра внешних и внутренних мембран, диаметра крист и межмембранного пространства, а также уменьшение длины крист митохондрий. Апоптоз альвеолярных эпителиальных клеток, который опосредуется митохондриями, является важным ранним событием при асбестозе [40]. Показанный нами разрыв внешней мембраны, образование пузырей на внутренней мембране митохондрий с очаговым набуханием матрикса с потерей крист в зоне повреждения внешней мембраны под действием асбеста возможно указывает на наличие апоптоза в митохондриях, процесса, который исследуется нами в настоящее время.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РК (грант №AP09259700).

Список литературы

1. Scheffler I.E. *Mitochondria*. 2nd ed. – New-York: A John Wiley & Sons Inc., 2008. – 480 p.
2. Berdanier C.D. *Mitochondria in Health and Disease*. 1 st ed. – Boca Raton: Taylor and Francis CRC Press, 2005. – 640 p.
3. Caldeira D.A.F., Weiss D.J., Rocco P.R.M., Silva P.L., Cruz F.F. *Mitochondria in Focus: From Function to Therapeutic Strategies in Chronic Lung Diseases*. *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 782074. DOI: 10.3389/fimmu.2021.782074.

4. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2021. – Vol. 27. – P. 5188306. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>.
5. Marcovina S.M., Sirtori C., Peracino A., Gheorghiane M., Borum P., Remuzzi G., Ardehali H. Translating the Basic Knowledge of Mitochondrial Functions to Metabolic Therapy: Role of L-Carnitine. *Transl. Res.* – 2013. – Vol. 161. – P. 73-84. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.10.006.
6. Harner M. Isolation of contact sites between inner and outer mitochondrial membranes. *Methods Mol Biol.* – 2017. – Vol. 1567. – P. 43-51. DOI: 10.1007/978-1-4939-6824-4_4.
7. Schorr S., Laan M. Integrative functions of the mitochondrial contact site and cristae organizing system. *Seminars in Cell & Developmental Biology.* – 2018. – Vol. 76. – P. 191-200. DOI: doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.021.
8. Aghapour M., Remels A.H.V., Pouwels S.D., Bruder D., Hiemstra P.S., Cloonan S.M., Heijink I.H. Mitochondria: at the crossroads of regulating lung epithelial cell function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2020. – Vol. 318 (1). – P. 149-164. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00329.2019>.
9. Takahashi K., Landrigan P.J. The Global health dimensions of asbestos and asbestos-related diseases. *Ann. Glob. Health.* – 2016. – Vol. 82. – P. 209-213. DOI: 10.1016/j.aogh.2016.01.019.
10. Norbet C., Joseph A., Rossi S.S. Asbestos-related lung disease: A pictorial review. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* – 2015. – Vol. 44. – P. 371-382. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2014.10.002.
11. Kim S.J., Cheresch P., Jablonski R.P., Rachek L. Mitochondrial 8-oxoguanine DNA glycosylase mitigates alveolar epithelial cell PINK1 deficiency, mitochondrial DNA damage, apoptosis, and lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2020. – Vol. 318(5). – P. L1084-L1096. DOI: 10.1152/ajplung.00069.2019.
12. Huang S.X., Jaurand M.C., Kamp D.W., Whysner J., Hei T.K. Role of mutagenicity in asbestos fiber induced carcinogenicity and other diseases. *J. Toxicol. Environ. Health Part B Crit. Rev.* – 2011. – Vol. 14. – P. 179-245. DOI: 10.1080/10937404.2011.556051.
13. The Mesothelioma Center Asbestos-Related Lung Cancer. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.asbestos.com/cancer/lung-cancer/> (дата обращения: 11.10.2019).
14. Ospina D., Villegas V.E., Rodriguez-Leguizamon G., Rondon-Lagos M. Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos. *Cancer Manag Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 4997-5012. DOI: 10.2147/CMAR.S205723.
15. Zhang B., Pan C., Feng Ch., Yan Ch., et al. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation. *Redox Rep.* – 2022. – Vol. 27(1). – P. 45-52. DOI: 10.1080/13510002.2022.2046423.
16. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev.* – 2014. – Vol. 94(3). – P. 909-950. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>.
17. Liu G., Cheresch P., Kamp D.W. Molecular basis of asbestos-induced lung disease. *Annu. Rev. Pathol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 161-187. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163942.
18. Ainagulova G., Bulgakova O., Ilderbayev O., Manekenova K., Tatayeva R., Bersimbaev R. Molecular and immunological changes in blood of rats exposed to various doses of asbestos dust. *Cytokine.* – 2022. – Vol. 159. – P. 156016. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156016.
19. Liu X., Chen Zh. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J Transl Med.* – 2017. – Vol. 15(1). – P. 207. DOI: 10.1186/s12967-017-1306-5.
20. Białas A.J., Liberski P.P., Zielińska A., Kumor-Kisiełowska A., et al. Morphometric analysis of mitochondria in lymphocytes of patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease - a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 2313-2318. DOI: 10.2147/COPD.S163249.
21. Lenzi P., Biagioni F., Busceti C.L., Lazzeri G., et al. Alterations of Mitochondrial Structure in Methamphetamine Toxicity. *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23(16). – P. 8926. DOI: 10.3390/ijms23168926.

22. Florea A., Varga A.P., Matei H.V. Ultrastructural variability of mitochondrial cristae induced in vitro by bee (*Apis mellifera*) venom and its derivatives, melittin and phospholipase A2, in isolated rat adrenocortical mitochondria. *Micron*. – 2018. – Vol. 112. – P. 42-54. DOI: 10.1016/j.micron.2018.06.008.
23. El'darov Ch. M., Vays V.B., Vangeli I.M., Kolosova N.G. and Bakeeva L.E. Morphometric examination of mitochondrial ultrastructure in aging cardiomyocytes. *Biochemistry (Moscow)*. – 2015. – Vol. 80(5). – P. 604-609.
24. Яценко А.С. Биологическая агрессивность асбестосодержащих пылей в производстве АФД. Физиологические, психофизиологические, педагогические и экологические проблемы здоровья и здорового образа жизни: сборник научных трудов X Всероссийской научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2017.
25. Kuo J. *Electron microscope: methods and protocols*. – Humana Press, Totowa, 2014. 625 p.
26. Mccallister B.D., and Brown A.L. A quantitative morphological study of the mitochondria in experimental cardiac hypertrophy, *Lab. Invest.* – 1965. – Vol. 14. – P. 692-700.
27. Cieciora, L., Rydzynski, K., and Klitnocyk, W. Stereologic studies on mitochondrial configuration in different organs of the rat, *Cell Tissue Res.* – 1979. – Vol. 196. – P. 347-360.
28. Haji G., Wiegman C.H., Michaeloudes C., Patel M.S., Curtis K., Bhavsar P., Polkey M.I., Adcock I.M., Chung K. F. Mitochondrial dysfunction in airways and quadriceps muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* – 2020. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 262. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01527-5>.
29. Gvozdjakova A., editor. *Mitochondrial Medicine. Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy*. – Springer, 2008.
30. Mannella C.A. Consequences of Folding the Mitochondrial Inner Membrane. *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 536. DOI: 10.3389/fphys.2020.00536.
31. Zick M., Rabl R., Reichert A.S. Cristae formation-linking ultrastructure and function of mitochondria. *Biochim Biophys Acta*. – 2009. – Vol. 1793(1). – P. 5-19. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.06.013.
32. Kim S.J., Cheresch P., Jablonski R.P., Williams D.B., Kamp D.W. The Role of Mitochondrial DNA in Mediating Alveolar Epithelial Cell Apoptosis and Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16(9). – P. 21486-519. DOI: 10.3390/ijms160921486.
33. Siekacz K., Piotrowski W.J., et al. The Role of Interaction between Mitochondria and the Extracellular Matrix in the Development of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Oxid Med Cell Longev.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 9932442. DOI: 10.1155/2021/9932442.
34. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старкова Н.Н., Старков А.А. От метаболизма к иммунитету: АФК и другие сигналы // *Биохимия*. – 2020. – Т. 85. №12. – С. 1939-1960. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0320972520120167>.
35. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Жукова Н.В. К вопросу о митохондриальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2016. – Вып. 60. – С. 28-33. DOI: <https://doi.org/10.12737/20048>.
36. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M. COPDMAP. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136(3). – P. 769-780. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>.
37. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Бочарова Н.В. Состав жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов при хронических заболеваниях органов дыхания // *Клиническая медицина*. – 2018. – Т. 96, №4. – С. 343-347. DOI: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>.

38. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial Function in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Is Enhanced, Together with Increased Reactive Oxygen Species, in Severe Asthmatic Patients in Exacerbation // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8, Iss.10. – P. 1613. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>.

39. Kamp D.W., Shacter E., Weitzman S.A. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. *Oncology*. – 2011. – Vol. 25. – P. 400-413.

40. Shukla A., Jung M., Stern M., Fukagawa N.K., Taatjes D.J., et al. Asbestos induces mitochondrial DNA damage and dysfunction linked to the development of apoptosis. *Am. J. Physiol. Lung. CellMol. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. 1018-1025.

Г.С. Айнагулова¹, Ф.Г. Рзаев², Э.К. Гасымов², Р.І. Берсімбаев¹

¹Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

²Әзірбайжан медициналық университеті, Баку, Әзірбайжан

Егеуқұйрықтар өкпесіне хризотилді асбестті енгізгеннен кейін митохондриялар ультрақұрылымының морфометриялық сипаттамасы

Аңдатпа. Морфометриялық талдау әдісі егеуқұйрықтардың өкпе митохондрияларындағы ультрақұрылымдық өзгерістерін жануарларға 25 мг және 50 мг дозада хризотил-асбест шаңын бір рет интратрахеальді енгізуден кейін зерттеу үшін қолданылды. Морфометриялық көрсеткіштер бойынша асбестпен 50 мг дозамен әсер еткеннен кейін митохондрияларда күрделі өзгерістер анықталды, олар сыртқы және ішкі мембраналардың ауданы, периметрі және орташа диаметрінің айтарлықтай ұлғаюымен сипатталды. Митохондриялардың сыртқы мембранасының ауданы бақылау тобындағы жануарларда $0,38 \pm 0,02$ мкм², периметрі $2,52 \pm 0,11$ мкм, орташа диаметрі $0,75 \pm 0,03$ мкм, ал тәжірибелік егеуқұйрықтарға асбесттің 50 мг дозасымен әсер еткеннен кейінгі көрсеткіштері айтарлықтай жоғарлады және сыртқы мембранасының ауданы $0,59 \pm 0,04$ мкм² құрады, периметрі $3,67 \pm 0,19$ мкм, ал орташа диаметрі $1,06 \pm 0,05$ мкм болды. Ішкі мембрана үшін бақылау тобының көрсеткіштері келесідей болды: ауданы $0,33 \pm 0,02$ мкм², периметрі $2,40 \pm 0,12$ мкм, орташа диаметрі $0,71 \pm 0,032$ мкм, ал асбесттің 50 мг дозасында: ішкі мембрана ауданы $0,56 \pm 0,05$ мкм², периметрі $3,68 \pm 0,21$ мкм, орташа диаметрі $1,06 \pm 0,06$ мкм көрсетті.

Өкпе жасушаларында асбесттің әсерінен митохондриялық кристалар ұзындығының айтарлықтай төмендеуі анықталды. Бақылау тобының жануарларында (интактті жануарлар): $9,11 \pm 0,41$ мкм, 25 мг дозадағы асбест әсерінен $4,07 \pm 0,33$ мкм, 50 мг дозадағы асбест әсерінен: $2,34 \pm 0,20$ мкм болды. Кристалардың ісінуі және бұзылуы байқалды, бұл жағдайды кристалардың диаметрінің морфометриялық параметрлері арқылы байқауға болады, ол 50 мг асбест әсерінен 90,9% -ға ($p < 0,001$) өсті.

Митохондриялардың ішкі және сыртқы мембраналарының ауданы, кристаларының ұзындығы мен диаметрі бойынша алынған мәндері, ультрақұрылымдық бұзылыстарының дәрежесін бағалауға мүмкіндік берді және асбест әсерінен туындаған митохондриялық дисфункцияны көрсетті.

Түйін сөздер: митохондрия, мембрана, хризотилді асбест, морфометриялық талдау, морфометриялық параметрлер.

G.S. Ainagulova¹, F.H. Rzayev², E.K. Gasimov², R.I. Bersimbay¹

¹L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

²Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Morphometric characteristic of the ultrastructure of rat lung mitochondria after administration of chrysotile asbestos to animals

Abstract. The method of morphometric analysis was used to study ultrastructural changes in the mitochondria of the lungs of rats after a single intratracheal injection of chrysotile-asbestos dust into animals at doses of 25 mg and 50 mg. According to morphometric parameters, more serious changes were detected in mitochondria under the influence of asbestos at a dose of 50 mg, which were characterized by a significant increase in the area, perimeter and average diameter of the outer and inner membranes. The value of the area of the outer membrane of mitochondria in intact animals was $0.38 \pm 0.02 \mu\text{m}^2$, the perimeter was $2.52 \pm 0.11 \mu\text{m}$, the average diameter was $0.75 \pm 0.03 \mu\text{m}$, for experimental rats (asbestos 50 mg) the data the indicators turned out to be significantly increased and amounted to $0.59 \pm 0.04 \mu\text{m}^2$ (the area of the outer membrane), the perimeter was $3.67 \pm 0.19 \mu\text{m}$, and the average diameter was $1.06 \pm 0.05 \mu\text{m}$. For the inner membrane, these indicators in the control were as follows: the area of the inner membrane was $0.33 \pm 0.02 \mu\text{m}^2$, the perimeter was $2.40 \pm 0.12 \mu\text{m}$, the average diameter was $0.71 \pm 0.032 \mu\text{m}$, and for asbestos at a dose of 50 mg: $0.56 \pm 0.05 \mu\text{m}^2$ (internal membrane area), perimeter $3.68 \pm 0.21 \mu\text{m}$, mean diameter $1.06 \pm 0.06 \mu\text{m}$.

Under the action of asbestos in lung cells, a significant decrease in the length of mitochondrial cristae was revealed: $9.11 \pm 0.41 \mu\text{m}$ (control, intact animals), asbestos at a dose of 25 mg: $4.07 \pm 0.33 \mu\text{m}$ and asbestos at a dose of 50 mg: $2.34 \pm 0.20 \mu\text{m}$. Swelling and destruction of the cristae is observed, and this can be traced by morphometric parameters of the cristae diameter, which accordingly increased under the influence of 50 mg of asbestos by 90.9% ($p < 0.001$).

The obtained values of the area of the inner and outer membranes, the diameter and length of mitochondrial cristae made it possible to assess the degree of ultrastructural disorders of mitochondria, which may indicate mitochondrial dysfunction under the action of asbestos.

Keywords: mitochondria, membrane, chrysotile asbestos, morphometric analysis, morphometric parameters.

References

1. Scheffler I.E. Mitochondria. 2nd ed. (New-York: A John Wiley & Sons Inc., 2008, 480 p.).
2. Berdanier C.D. Mitochondria in Health and Disease. 1 st ed. (Boca Raton: Taylor and Francis CRC Press, 2005, 640 p.).
3. Caldeira D.A.F., Weiss D.J., Rocco P.R.M., Silva P.L., Cruz F.F. Mitochondria in Focus: From Function to Therapeutic Strategies in Chronic Lung Diseases. *Front. Immunol.*, 12, 782074 (2021). DOI: 10.3389/fimmu.2021.782074.
4. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 27, 5188306 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>.
5. Marcovina S.M., Sirtori C., Peracino A., Gheorghiadu M., Borum P., Remuzzi G., Ardehali H. Translating the Basic Knowledge of Mitochondrial Functions to Metabolic Therapy: Role of L-Carnitine. *Transl. Res.*, 161, 73-84 (2013). DOI: 10.1016/j.trsl.2012.10.006.
6. Harner M. Isolation of contact sites between inner and outer mitochondrial membranes. *Methods Mol Biol.*, 1567, 43-51 (2017). DOI: 10.1007/978-1-4939-6824-4_4.
7. Schorr S., Laan M. Integrative functions of the mitochondrial contact site and cristae organizing system. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 76, 191-200 (2018). DOI:

doi.org/10.1016/j.semcd.2017.09.021.

8. Aghapour M., Remels A.H.V., Pouwels S.D., Bruder D., Hiemstra P.S., Cloonan S.M., Heijink I.H. Mitochondria: at the crossroads of regulating lung epithelial cell function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 318(1), 149-164 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00329.2019>.

9. Takahashi K., Landrigan P.J. The Global health dimensions of asbestos and asbestos-related diseases. *Ann. Glob. Health*, 82, 209-213 (2016). DOI: 10.1016/j.aogh.2016.01.019.

10. Norbet C., Joseph A., Rossi S.S. Asbestos-related lung disease: A pictorial review. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.*, 44, 371-382 (2015). DOI: 10.1067/j.cpradiol.2014.10.002.

11. Kim S.J., Cheres P., Jablonski R.P., Rachek L. Mitochondrial 8-oxoguanine DNA glycosylase mitigates alveolar epithelial cell PINK1 deficiency, mitochondrial DNA damage, apoptosis, and lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 318(5), L1084-L1096 (2020). DOI: 10.1152/ajplung.00069.2019.

12. Huang S.X., Jaurand M.C., Kamp D.W., Whysner J., Hei T.K. Role of mutagenicity in asbestos fiber induced carcinogenicity and other diseases. *J. Toxicol. Environ. Health Part B Crit. Rev.*, 14, 179-245 (2011). DOI: 10.1080/10937404.2011.556051.

13. The Mesothelioma Center Asbestos-Related Lung Cancer. [Electronic resource] – Available at: <https://www.asbestos.com/cancer/lung-cancer/> (Accessed: 11.10.2019).

14. Ospina D., Villegas V.E., Rodriguez-Leguizamon G., Rondon-Lagos M. Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos. *Cancer Manag Res.*, 11, 4997-5012 (2019). DOI: 10.2147/CMAR.S205723.

15. Zhang B., Pan C., Feng Ch., Yan Ch., et al. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation. *Redox Rep.*, 27(1), 45-52 (2022). DOI: 10.1080/13510002.2022.2046423.

16. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev.*, 94(3), 909-950 (2014). DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>.

17. Liu G., Cheres P., Kamp D.W. Molecular basis of asbestos-induced lung disease. *Annu. Rev. Pathol.*, 24, 161-187 (2013). DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163942.

18. Ainagulova G., Bulgakova O., Ilderbayev O., Manekenova K., Tatayeva R., Bersimbaev R. Molecular and immunological changes in blood of rats exposed to various doses of asbestos dust. *Cytokine*, 159, 156016 (2022). DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156016.

19. Liu X., Chen Zh. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J Transl Med.*, 15(1), 207 (2017). DOI: 10.1186/s12967-017-1306-5.

20. Białas A.J., Liberski P.P., Zielińska A., Kumor-Kisieleska A., et al. Morphometric analysis of mitochondria in lymphocytes of patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease - a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*, 13, 2313-2318 (2018). DOI: 10.2147/COPD.S163249.

21. Lenzi P., Biagioni F., Busceti C.L., Lazzeri G., et al. Alterations of Mitochondrial Structure in Methamphetamine Toxicity. *Int J Mol Sci.*, 23(16), 8926 (2022). DOI: 10.3390/ijms23168926.

22. Florea A., Varga A.P., Matei H.V. Ultrastructural variability of mitochondrial cristae induced in vitro by bee (*Apis mellifera*) venom and its derivatives, melittin and phospholipase A2, in isolated rat adrenocortical mitochondria. *Micron.*, 112, 42-54 (2018). DOI: 10.1016/j.micron.2018.06.008.

23. El'darov Ch. M., Vays V.B., Vangeli I.M., Kolosova N.G. and Bakeeva L.E. Morphometric examination of mitochondrial ultrastructure in aging cardiomyocytes. *Biochemistry (Moscow)*, 80(5), 604-609 (2015).

24. YAcenko A.S. Biologicheskaya agressivnost' asbestosoderzhashchih pylej v proizvodstve AFD. Fiziologicheskie, psihofiziologicheskie, pedagogicheskie i ekologicheskie problemy zdorov'ya i zdorovogo obraza zhizni: sbornik nauchnyh trudov X Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Ekaterinburg [Biological aggressiveness of asbestos-containing dusts in the production of NPD.

Physiological, psychophysiological, pedagogical and environmental problems of health and a healthy lifestyle: a collection of scientific papers of the X All-Russian Scientific and Practical Conference, Yekaterinburg], (2017). [in Russian]

25. Kuo J. Electron microscope: methods and protocols (Humana Press, Totowa, 2014, 625 p.).
26. Mccallister B.D., and Brown A.L. A quantitative morphological study of the mitochondria in experimental cardiac hypertrophy, *Lab. Invest*, 14, 692-700 (1965).
27. Cieciora, L., Rydzynski, K., and Klitonczyk, W. Stereologic studies on mitochondrial configuration in different organs of the rat, *Cell Tissue Res.*, 196, 347-360 (1979).
28. Haji G., Wiegman C.H., Michaeloudes C., Patel M.S., Curtis K., Bhavsar P., Polkey M.I., Adcock I.M., Chung K. F. Mitochondrial dysfunction in airways and quadriceps muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Respir. Res.*, 21(1), 262 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01527-5>.
29. Gvozdjakova A., editor. Mitochondrial Medicine. Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy (Springer, 2008).
30. Mannella C.A. Consequences of Folding the Mitochondrial Inner Membrane. *Front Physiol.*, 11, 536 (2020). DOI: 10.3389/fphys.2020.00536.
31. Zick M., Rabl R., Reichert A.S. Cristae formation-linking ultrastructure and function of mitochondria. *Biochim Biophys Acta*, 1793(1), 5-19 (2009). DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.06.013.
32. Kim S.J., Cheresh P., Jablonski R.P., Williams D.B., Kamp D.W. The Role of Mitochondrial DNA in Mediating Alveolar Epithelial Cell Apoptosis and Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.*, 16(9), 21486-519 (2015). DOI: 10.3390/ijms160921486.
33. Siekacz K., Piotrowski W.J., et al. The Role of Interaction between Mitochondria and the Extracellular Matrix in the Development of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 9932442 (2021). DOI: 10.1155/2021/9932442.
34. Andreev A.YU., Kushnareva YU.E., Starkova N.N., Starkov A.A. Ot metabolizma k immunitetu: AFK i drugie signaly, *Biohimiya* [From metabolism to immunity: ROS and other signals, *Biochemistry*], 85(12), 1939-1960 (2020). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0320972520120167>. [in Russian]
35. Denisenko YU.K., Novgorodceva T.P., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Zhukova N.V. K voprosu o mitohondrial'noj disfunkcii pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih, *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* [On the question of mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease, *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*], 60, 28-33 (2016). DOI: <https://doi.org/10.12737/20048>. [in Russian]
36. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M. COPD MAP. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 136(3), 769-780 (2015). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>.
37. Denisenko YU.K., Novgorodceva T.P., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Bocharova N.V. Sostav zhirnyh kislot membran mitohondrij trombocitov pri hronicheskikh zabolevaniyah organov dyhaniya, *Klinicheskaya medicina* [The composition of fatty acids in platelet mitochondrial membranes in chronic respiratory diseases, *Clinical medicine*], 96(4), 343-347 (2018). DOI: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>. [in Russian]
38. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial Function in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Is Enhanced, Together with Increased Reactive Oxygen Species, in Severe Asthmatic Patients in Exacerbation, *J. Clin. Med.*, 8(10), 1613 (2019). DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>.
39. Kamp D.W., Shacter E., Weitzman S.A. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. *Oncology*, 25, 400-413 (2011).

40. Shukla A., Jung M., Stern M., Fukagawa N.K., Taatjes D.J., et al. Asbestos induces mitochondrial DNA damage and dysfunction linked to the development of apoptosis. *Am. J. Physiol. Lung. CellMol. Physiol.*, 285, 1018-1025 (2003).

Сведения об авторах:

Айнагулова Г.С. – докторант, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан.

Рзаев Ф.Г. – к.б.н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан.

Гасымов Э.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой цитологии, эмбриологии и гистологии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан.

Берсимбай Р.И. – академик НАН РК, профессор, директор Института клеточной биологии и биотехнологии, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан.

Ainagulova G.S. – PhD student of the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan.

Rzaev F.G. – PhD, Senior Researcher, Department of Electron Microscopy, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

Gasimov E.K. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cytology, Embryology and Histology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

Bersimbay R.I. – Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Professor, Director of the Institute of Cell Biology and Biotechnology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan.