

вызвало деструктивные изменения нервной ткани, обнаруженные нами в области CA1 дорсального гиппокампа не только в раннем онтогенезе, но и на взрослой стадии.

Наблюдаемые нарушения могут оказывать пагубное влияние на работу сенсорных систем, а также на когнитивные функции.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят А.В. Михель (ИЭФБ, Санкт-Петербург) за помощь в постановке модели пГГЦ. Электронную микроскопию проводили на оборудовании центра коллективного пользования Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН с помощью оборудования для физиологических, биохимических и молекулярно-биологических исследований.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках госзадания Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (№ 075-00967-23-00) без сторонней финансовой поддержки.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все эксперименты проводили в соответствии с протоколом обращения с лабораторными животными ИЭФБ РАН, основанного на директиве Европейского сообщества по гуманному обращению с экспериментальными животными (European Communities Council Directive 86/609 for the Care of Laboratory Animals).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Л. Туманова: идея работы и планирование эксперимента, написание и редактирование текста; Н.Л. Туманова, Д.С. Васильев, Н.М. Дубровская: сбор данных и их обработка; текст и рисунки одобрены всеми соавторами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Арутюнян А.В., Милютин Ю.П., Залозная И.В., Пустыгина А.В., Козина Л.С., Корневский А.В. Использование различных экспериментальных моделей гипергомо-

цистеинемии в нейрохимических исследованиях. *Нейрохимия*. 2012. Т. 29. № 2. С. 83. (Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S., Bulygina Y., Mashkina A., Khavinson V. 2012. Pinealon protects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia. *Int. J. Clin. Exper. Med.* 5(2). P. 179).

Белехова М.Г., Туманова Н.Л. Структурные основы слухо-соматического взаимодействия в мозгу черепахи *Emys orbicularis*. Дендритный обмен между ядрами. *Журнал эвол. биохим. и физиол.* 1988. Т. 24. № 3. С. 326. (Belekhova M.G., Tumanova N.L. 1988. Structural bases of audio-somatic interactions in turtle *Emys orbicularis* brain. Dendrite exchange between nuclei. *J. Evol. Biochem. Physiol. (Russ.)* V. 24. P. 326.)

Борякова Е.Е., Гладышева О.С., Крылов В.Н. Возрастная динамика обонятельной чувствительности у самок лабораторных мышей и крыс к запаху изовалериановой кислоты. *Сенсорные системы*. 2007. Т. 21. № 4. С. 341. (Boryakova E.E., Gladysheva O.S., Krylov V.N. 2007. Age dynamics of olfactory sensitivity in female laboratory mice and rats to the smell of isovaleric acid. *Sensory systems*. V. 21. P. 341.)

Мельник С.А., Гладышева О.С., Крылов В.Н. Возрастные изменения обонятельной чувствительности самцов мышей к запаху изовалериановой кислоты. *Сенсорные системы*. 2009. Т. 23. № 2. С. 151. (Mel'nik S.A., Gladysheva O.S., Krylov V.N. 2009. Age-related changes in the olfactory sensitivity of male mice to the smell of isovaleric acid. *Sensory systems*. V. 23. P. 151.)

Мельник С.А., Гладышева О.С., Крылов В.Н. Влияние предварительного воздействия паров изовалериановой кислоты на обонятельную чувствительность самцов домашней мыши. *Сенсорные системы*. 2012. Т. 26. № 1. С. 52. (Mel'nik S.A., Gladysheva O.S., Krylov V.N. 2012. Influence of preliminary exposure to isovaleric acid vapors on the olfactory sensitivity of male house mice. *V. 26 P. 52.*)

Allen T.A., Fortin N.J. 2013. The evolution of episodic memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 110. P. 10379.

Berger T., Rubner P., Schautzer F., Egg R., Ulmer H., Mayringer I., Dilitz E., Deisenhammer F., Reindl M. 2003. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *New England J. Med.* V. 349. 139. doi:10.1056/NEJMoa022328

Bergmann E., Zur G., Bershinsky G., Kahn I. 2016. The organization of mouse and human corticohippocampal networks estimated by intrinsic functional connectivity. *Cereb. Cortex*. 26. P. 4497–4512. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw327>

Buckner R.L., Krienen F.M. 2013. The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends Cogn. Sci.* V. 17. P. 648. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.017>

Dubrovskaya N.M., Vasilev D.S., Tumanova N.L., Alekseeva O.S., Nalivaeva N.N. 2022. Prenatal hypoxia impairs olfactory function in postnatal ontogeny in rats. *Neurosci. Behav. Physiol.* V. 52. P. 262. <https://doi.org/10.1007/s11055-022-01233-3>

Gass N., Schwarz A.J., Sartorius A., Schenker E., Risterucci C., Spedding M., Zheng L., Meyer-Lindenberg A., Weber-

- Fahr W.* 2014. Sub-anesthetic ketamine modulates intrinsic BOLD connectivity within the hippocampal-prefrontal circuit in the rat. *Neuropsychopharmacol.* V. 39. P. 895.
- Ketelslegers I.A., Van Pelt D.E., Bryde S., Neuteboom R.F., Catsman-Berrevoets C.E., Hamann D., Hintzen R.Q.* 2015. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an acquired demyelinating syndromes cohort. *Multiple Sclerosis.* V. 21. P. 1513. doi:10.1177/1352458514566666
- Kezuka T., Usui Y., Yamakawa N., Matsunaga Y., Matsuda R., Masuda M., Utsumi H., Tanaka K., Goto H.* 2012. Relationship between NMO-antibody and anti-MOG antibody in optic neuritis. *J. Neuro-Ophthalmol.* V. 32. P. 107. doi:10.1097/WNO.0b013e31823c9b6c
- Kitley J., Woodhall M., Waters P., Leite M.I., Devenney E., Craig J., Palace J., Vincent A.* 2012. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology.* 79 (12). P. 1273–1277. doi:10.1212/WNL.0b013e31826aac4e
- Liska A., Galbusera A., Schwarz A.J., Gozji A.* 2015. Functional connectivity hubs of the mouse brain. *Neuroimage.* V. 115. P. 281. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.033
- Lu J., Testa N., Jordan R., Elyan R., Kanekar S., Wang J., Eslinger P., Yang Q., Zhang B., Karunanayaka P.* 2019. Functional connectivity between the resting-state olfactory network and the hippocampus in Alzheimer's disease. *Brain Sci.* V. 9. P. 338. https://doi.org/10.3390/brainsci9120338
- Matsumoto-Oda A., Oda R., Hayashi Y., Murakami H., Maeda N., Kumazaki K., Shimizu K., Matsuzawa T.* 2003. Vaginal fatty acids produced by chimpanzees during menstrual cycles. *Folia Primatol (Basel).* V. 74. P. 75. https://doi.org/10.1159/000070000
- Mechling A.E., Hübner N.S., Lee H-L., Hennig J., von Elverfeldt D., Harsan L-A.* 2014. Fine-grained mapping of mouse brain functional connectivity with resting-state fMRI. *Neuroimage.* V. 96. P. 203. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.078
- Müller-Schwarze D., Müller-Schwarze C., Singer A.G., Silverstein R.M.* 1974. Mammalian pheromone: identification of active component in the subauricular scent of the male pronghorn. *Science.* V. 183. P. 860. https://doi.org/10.1126/science.183.4127.860
- Paxinos G., Watson C.* 2007. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* Elsevier: Amsterdam-Boston.
- Postnikova T.Y., Amakhin D.V., Trofimova A.M., Tumanova N.L., Dubrovskaya N.M., Kalinina D.S., Kovalenko A.A., Shcherbitskaia A.D., Vasilev D.S., Zaitsev A.V.* 2022. Maternal Hyperhomocysteinemia Produces Memory Deficits Associated with Impairment of Long-Term Synaptic Plasticity in Young Rats. *Cells.* V. 12. P. 58. https://doi.org/10.3390/cells12010058
- Ribaut-Barassin C., Dupont J-L., Haeberlé a-M., Bombarde G., Huber G., Moussaoui S., Mariani J., Bailly Y.* 2003. Alzheimer's disease proteins in cerebellar and hippocampal synapses during postnatal development and aging of the rat. *Neurosci.* V. 120. P. 405. doi:10.1016/S0306-4522(03)00332-4
- Rice D., Barone S.* 2000. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: Evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect.* V. 108. P. 511. https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511
- Schwarz A.J., Gass N., Sartorius A., Zheng L., Spedding M., Schenker E., Risterucci C., Meyer-Lindenberg A., Weber-Fahr W.* 2013. The low-frequency blood oxygenation level-dependent functional connectivity signature of the hippocampal-prefrontal network in the rat brain. *Neurosci.* V. 228. P. 243. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.032
- Shcherbitskaia A.D., Vasilev D.S., Milyutina Y.P., Tumanova N.L., Mikhel A.V., Zalozniaia I.V., Arutjunyan A.V.* 2021. Prenatal hyperhomocysteinemia induces glial activation and alters neuroinflammatory marker expression in infant rat hippocampus. *Cells.* V. 10. P. 1536. https://doi.org/10.3390/cells10061536
- Vasilev D.S., Shcherbitskaia A.D., Tumanova N.L., Mikhel A.V., Milyutina Y.P., Kovalenko A.A., Dubrovskaya N.M., Inozemtseva D.B., Zalozniaia I.V., Arutjunyan A.V.* 2023. Maternal hyperhomocysteinemia disturbs the mechanisms of embryonic brain development and its maturation in early postnatal ontogenesis. *Cells.* V. 12. P. 189. https://doi.org/10.3390/cells12010189
- Zhou G., Olofsson J.K., Koubeissi M.Z., Menelaou G., Rosenow J., Schuele S.U., Xug P., Voss J.L., Lane G., Zelano C.* 2021. Human hippocampal connectivity is stronger in olfaction than other sensory systems. *Progress Neurobiol.* V. 201. P. 102027. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102027

STUDY OF NEURODEGENERATIVE CHANGES IN THE CA1 AREA OF THE DORSAL HIPPOCAMPUS IN ADULT RATS AFTER PRENATAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA

N. L. Tumanova^a, D. S. Vasiliev^{a,*}, N. M. Dubrovskaya^a

^a *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,
Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 194223, Russia*

**E-mail: dvasilyev@bk.ru*

The work is devoted to the study of neurodegenerative changes in the ultrastructural organization in CA1 of the hippocampus in adult rats subjected to prenatal hyperhomocysteinemia (pHHC). Electron microscopy revealed signs of pathological changes in the CA1 neural networks of the dorsal hippocampus in adult pHHC rats, unlike in control ones: cell degeneration, destruction of the myelin sheath of axons, and destruction of axial cylinders of basal and apical dendrites directed from the pyramidal neurons to the Schaffer collaterals and the temporo-ammonic tractus. In control animals, a dense network of varicose extensions in the distal branches of the dendrites in the stratum oriens and stratum radiatum layers was detected using the Golgi method, providing an increased area for synaptic contacts. In pHHC rats, significant destructive changes are found in these dendritic varicosities: destruction of mitochondrial cristae and appearance of huge cisterns. In adult rats, pHHC completely negated the preference for the smell of valerian, which is a physiologically significant stimulus in the norm, indicating the negative effect of pHHC on the work of the olfactory analyzer, whose activity is closely connected with the hippocampus. These findings indicate the deleterious effect of homocysteine on the formation of the dorsal hippocampus as a morphological substrate for the integration of the incoming impulses.

Keywords: hippocampus, rat, hyperhomocysteinemia, ontogenesis, ultrastructural organization, neurodegenerative change, dendrite varicose, olfaction