

DOI: 10.7868/S2658655X26060089  
УДК 612.273.2

Экспериментальная статья

## **Накопление липофусцина в нейронах гиппокампа крыс как маркер оксидативного стресса, вызванного экстремальной гипероксией**

**О.С. Алексеева<sup>1,2,\*</sup>, О.В. Кирик<sup>2</sup>, Д.А. Суфиева<sup>1,2</sup>,  
Д.Э. Коржевский<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

*<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

*\*E-mail: osa72@inbox.ru*

*Аннотация.* В работе изучалась возможность использования пигмента липофусцина, неметаболизируемого конечного продукта клеточного метаболизма, в качестве биомаркера состояния внутриклеточного перекисного окисления липидов. Исследование выполнено на трехмесячных крысах-самцах линии Wistar при давлении кислорода 5 АТА. Для выявления липофусцина в мозге применяли метод конфокальной микроскопии с использованием способности данного пигмента к автофлуоресценции. Морфометрический анализ срезов различных областей гиппокампа показал накопление липофусцина в головном мозге крыс после их однократной экспозиции в атмосфере кислорода под давлением 5 АТА. Выявленные включения липофусцина имеют интрацеллюлярную локализацию и регионарную гетерогенность распределения пигмента в разных областях гиппокампа. Впервые продемонстрировано, что нейроны области СА3 гиппокампа проявляют более высокую уязвимость к действию экстремально высокого давления кислорода, демонстрируя более интенсивное накопление липофусцина по сравнению с областью СА1. Динамика накопления нейронального липофусцина может рассматриваться как перспективный биомаркер интенсивности перекисного окисления липидов и объективный критерий оценки степени развития окислительного стресса в ЦНС. Полученные на моделях животных данные имеют практическое значение для разработки методов оптимизации режимов подводных погружений с использованием сжатого кислорода под высоким давлением.

*Ключевые слова:* гипербарический кислород, окислительный стресс, гиппокамп, липофусцин, крыса

*Финансирование.* Работа выполнена в рамках государственного задания Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (рег. № 075-00264-26-00).

*Соблюдение этических стандартов.* Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и были одобрены Комиссией по биоэтике Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (протокол № 1-3/2025 от 30.01.2025 г.).

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

*Вклад авторов в публикацию.* КДЭ – идея и дизайн работы; АОС – постановка экспериментов; КОВ, СДА – подготовка препаратов и проведение микроскопического исследования; СДА, КОВ, АОС – обработка данных; КДЭ, КОВ, АОС – написание и редактирование текста.

*Ссылка для цитирования:* Алексеева О.С., Кирик О.В., Суфиева Д.А., Коржевский Д.Э. Накопление липофусцина в нейронах гиппокампа крыс как маркер оксидативного стресса, вызванного экстремальной гипероксией. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 6. С. 1537–1556. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26060089>

DOI: 10.7868/S2658655X26060089

Experimental Article

## **Lipofuscin Accumulation in Rat Hippocampal Neurons as a Marker of Oxidative Stress Induced by Extreme Hyperoxia**

**O.S. Alekseeva<sup>1,2,\*</sup>, O.V. Kirik<sup>2</sup>, D.A. Sufieva<sup>1,2</sup>,  
D.E. Korzhevskii<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS,  
Saint Petersburg, Russian Federation*

<sup>2</sup>*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation  
\*E-mail: osa72@inbox.ru*

*Abstract.* This study examined the potential of using the pigment lipofuscin, a non-metabolizable end product of cellular metabolism, as a biomarker of intracellular lipid peroxidation. The study was performed on three-month-old male Wistar rats under an oxygen pressure of 5 ATA. Confocal microscopy was used to detect lipofuscin in the brain, taking advantage of the pigment's autofluorescence. Morphometric analysis of sections from various hippocampal regions revealed lipofuscin accumulation in the rat brain after a single exposure to oxygen at a pressure of 5 ATA. The identified lipofuscin inclusions were localized intracellularly, and the pigment distribution in different hippocampal regions was heterogeneous. For the first time, it has been demonstrated that neurons in the CA3 region of the hippocampus exhibit greater vulnerability to the effects of extremely high oxygen pressure, demonstrating more intense lipofuscin accumulation compared to the

CA1 region. The dynamics of neuronal lipofuscin accumulation can be considered a promising biomarker of lipid peroxidation intensity and an objective criterion for assessing the degree of oxidative stress in the central nervous system. The obtained data have practical implications for the development of methods for optimizing underwater diving regimens involving high-pressure compressed oxygen in animal models.

*Keywords:* hyperbaric oxygen, oxidative stress, hippocampus, lipofuscin, rat

*Funding.* The work was carried out within the framework of the state assignment of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences (Reg. No. 075-00264-26-00).

*Ethics declarations.* All applicable international, national, and/or institutional principles for the care and use of animals were followed. All procedures performed in studies involving animals complied with the ethical standards approved by the legal acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration, and were approved by the Bioethics Commission of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences (Protocol No. 1-3/2025 dated January 30, 2025).

*Conflict of interests.* The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

*Authors contribution.* KDE – conceptualization and study design; AOS – experimentation; KOV, SDA – preparation of specimens and microscopic examination; SDA, KOV, AOS – data processing; KDE, KOV, AOS – writing and editing of the manuscript.

*For Citation:* Alekseeva O.S., Kirik O.V., Sufieva D.A., Korzhevskii D.E. Lipofuscin accumulation in rat hippocampal neurons as a marker of oxidative stress induced by extreme hyperoxia. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(6):1537–1556. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26060089>

## ВВЕДЕНИЕ

Чистый кислород под давлением выше атмосферного (гипербарический кислород или ГБО<sub>2</sub>) используется для дыхания человека при решении различных медицинских и хозяйственных задач. В частности, ГБО<sub>2</sub> в диапазоне 1,1–2,8 АТА (атмосфер абсолютных) применяется в клинике для лечения различных заболеваний, а экстремальный уровень парциального давления кислорода (>3 АТА) используется при выполнении поисково-спасательных работ под водой [1]. Безопасность использования гипербарического кислорода гарантируется специально разработанными режимами оксигенотерапии или регламентами глубоководных погружений [2]. Вместе с тем при использовании ГБО<sub>2</sub> всегда существует риск развития патологических реакций из-за биотрансформации молекул кислорода в его активные формы (reactive oxygen species, ROS). Даже кратковременное (60 мин) воздействие умеренной (1,4 АТА) и высокой (2,5 АТА) гипербарической гипероксии приводит к значительному увеличению количества ROS через 2 ч после воздействия [3]. Можно предположить, что при парциальном давлении кислорода

свыше 3 АТА (экстремальная гипероксия) скорость продукции ROS возрастает, что и приводит к развитию эпилептиформной активности на ЭЭГ и генерализованных тонико-клонических судорог [1, 4–5].

Головной мозг характеризуется значительно более высокой интенсивностью генерации активных форм кислорода по сравнению, к примеру, со скелетной мускулатурой, и в митохондриях мозга вырабатывается больше перекиси водорода, чем в митохондриях скелетных мышц [6]. Кроме того, мембраны нейронов богаты полиненасыщенными жирными кислотами, в частности, арахидоновой, докозагексаеновой и эйкозапентаеновой [7], которые особенно уязвимы для окислительного стресса из-за наличия ненасыщенных двойных связей. Дополнительным фактором риска выступает специфическая компартиментализация микроэлементов — в частности, высокое содержание железа в базальных ганглиях (черной субстанции, хвостатом ядре, скорлупе и бледном шаре) [8] катализирует свободно-радикальные процессы в мозге, в том числе перекисное окисление липидов (ПОЛ).

Значительное повышение синтеза ROS при дыхании гипербарическим кислородом существенно усиливает ПОЛ [9–12], которое приводит к нарушению организации мембран нейронов и функциональной потере или модификации внутриклеточных белков и ДНК, что является ключевым фактором большинства нейродегенеративных заболеваний [13]. В качестве маркеров ПОЛ обычно используются его продукты, которые одновременно характеризуют и уровень оксидативного стресса [14–15]. Продукты ПОЛ обычно определяются в крови и других тканях, характеризуя суммарно состояние перекисного окисления в целом организме или в отдельных органах. Оценить клеточную локализацию ПОЛ и ее скорость по результатам измерений продуктов является весьма проблематичным.

Одним из маркеров оксидативного стресса является внутриклеточное накопление липофусцина, продукта ПОЛ [16–18]. Липофусцин (ЛФ) — это внутрилизосомальный полимер, состоящий из окисленных липидов, белков и углеводов, образующихся в результате окислительных процессов, катализируемых железом. Поскольку ЛФ не расщепляется и не выводится путем экзоцитоза, он накапливается в постмитотических клетках и способен сохраняться в них до конца ее жизненного цикла [19].

ЛФ присутствует в мозге преимущественно в нейронах. С возрастом ЛФ постепенно накапливается в цитоплазме клеток [20–21]. Однако при таких заболеваниях, как нейрональные цероидные липофусцинозы (НЦЛ), являющихся наследственными нейродегенеративными заболеваниями, его накопление становится избыточным и приводит к прогрессирующей нейродегенерации [22–23]. ЛФ может обнаруживаться и в других клетках нервной системы, таких как астроциты [24], олигодендроциты [25] и перициты [26]. При некоторых патологиях, связанных с токсическими состояниями, ЛФ накапливается в эпителии сосудистого сплетения мозга, где в норме и при других заболеваниях он не встречается до 30 лет [27].

Основным фактором образования ЛФ является аутофагоцитоз митохондрий [17, 28], которые служат главным источником образования ROS, а также основной мишенью для них [29–30]. Из-за высокой активности ROS в митохондриях их мембраны повреждаются прежде всего, и дефектные митохондрии вовлекаются в постоянный процесс поглощения лизосомами — митофагию, являющуюся главным источником материала для образования ЛФ. Образующиеся в итоге гранулы не выводятся из клетки и со временем начинают мешать нормальному функционированию, блокируя работу лизосом и повреждая цитоплазму [17, 31]. Участие митохондриальных компонентов в липофусциногенезе подтверждается тем, что

один из митохондриальных белков – с-субъединица АТФ-синтазы – является преобладающим компонентом ЛФ в стареющих нейронах и цероиде в лизосомальных болезнях накопления [32].

Накопление ЛФ в ЦНС является вторичным признаком процесса старения и сопутствует патологическому накоплению, связанному с различными нейродегенеративными заболеваниями. Установлено, что белковый компонент ЛФ представлен окисленными и перекрестно-сшитыми протеиновыми цепями, обладающими высокой резистентностью к протеолитическим ферментам. Формирование перекрестных связей в этих структурах опосредовано небелковыми соединениями, в частности продуктами окисления клеточных компонентов, такими как 4-гидрокси-2-ноненаль (HNE) [21]. Механизм этого процесса, согласно данным Okada с соавт., заключается в ковалентном связывании HNE с протеасомами, что влечет за собой временное нарушение внутриклеточного протеолиза [33]. Следовательно, как при старении, так и в условиях острого окислительного стресса нарушается баланс между модификацией белков и их эффективным клиренсом. Нарушение деградации поврежденных пептидов инициирует формирование гетерогенных агрегатов, накопление массы окисленных белков и агрессивных веществ и, наконец, накопление ЛФ, что существенно снижает жизнеспособность клеток [34]. Аккумуляция таких агрегатов в неделящихся клетках (кардиомиоциты, нейроны), по-видимому, является особенно токсичной, что обусловлено невозможностью элиминации балластного материала путем клеточного деления [21, 35].

Накопление ЛФ в головном мозге в условиях экстремального гипероксического стресса еще не изучалось. Принимая во внимание, что ЛФ является продуктом внутриклеточного ПОЛ, вызывающего повреждения клеточных органелл, мы полагаем, что этот неметаболизируемый пигмент можно использовать как биомаркер состояния внутриклеточного ПОЛ. Это открывает возможность оценки скорости развития окислительного стресса в условиях экстремальной гипероксии, в частности при дыхании кислородом под давлением до 5 АТА, которое используется в экстренных случаях при спасении экипажей затонувших подводных лодок. Целью настоящей работы являлось изучение накопления ЛФ в клетках головного мозга крыс при их однократной кратковременной экспозиции в кислороде под давлением 5 АТА.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на трехмесячных крысах-самцах линии Wistar массой 250–270 г, полученных из питомника Рапполово (Ленинградская обл., Россия). Всего в опытах было использовано 12 животных, разделенных на две группы. Группа 1 – интактные животные (контроль,  $n = 6$ ) размещались в барокамере и дышали атмосферным воздухом 40 мин без повышения давления, группа 2 – животные подвергались воздействию гипербарического кислорода ( $n = 6$ ). Опыты проводили в кислородной барокамере объемом 107 л. Компрессию осуществляли медицинским кислородом со скоростью 1 АТА/мин до давления в камере 5 АТА (атмосфер абсолютных). Температуру в камере поддерживали в пределах 23–25 °С, влажность – около 60%, содержание  $CO_2$  не превышало 0,05%. ГБО<sub>2</sub>-экспозицию продолжали до появления начальных признаков судорожной активности. В среднем время ГБО<sub>2</sub>-экспозиции составляло  $28 \pm 5$  мин. Время декомпрессии составляло 7 мин. Во время ГБО<sub>2</sub>-экспозиции проводили видеорегистрацию поведенческих реакций животных.

Через 48 ч после окончания декомпрессии крыс декапитировали, головной мозг извлекали, фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде [36], обезжовивали и заливали в парафин при помощи автомата для гистологической обработки ткани карусельного типа Microm STP 120 (Microm, Германия). Морфологическому исследованию подвергали фронтальные срезы головного мозга. В качестве обзорной окраски использовали классическую гистологическую окраску 0,1%-ным водным раствором крезилового фиолетового по Нисслию. Для выявления автофлуоресценции ЛФ срезы депарафинивали и регидратировали обычным способом, подкрашивали слабым водным 0,001%-ным раствором крезилового фиолетового – флуоресцентным вариантом окраски по Нисслию [37] и заключали в перманентную среду Epremedia Mounting Medium (Thermo Fisher Scientific, США) обычным способом. Анализ препаратов и фотосъемку проводили с помощью микроскопов Olimpus CX41 (Olimpus, Япония), оснащенных цифровой камерой M1chrome 5 Pro (Tucsen, Китай), и конфокального микроскопа LSM 800 (Zeiss, Германия). Для возбуждения эмиссии ЛФ использовали лазер с длиной волны 488 нм, для возбуждения эмиссии крезилового фиолетового – 640 нм.

Статистический анализ проводили с использованием GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, Inc., California, США). Сначала на препаратах головного мозга крыс считали число нейронов гиппокампа в двух зонах – CA1 и CA3 – с различным содержанием гранул ЛФ. Рассчитывали долю (%) клеток, в которых отсутствует ЛФ, а также долю клеток с малым (1–2), средним (3–4) и большим (>5) числом гранул ЛФ. Для проверки нормальности распределения использовали тест Шапиро–Уилка. Оценку равенства дисперсий проводили с помощью F-критерия Фишера с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Для всех тестов групповые различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

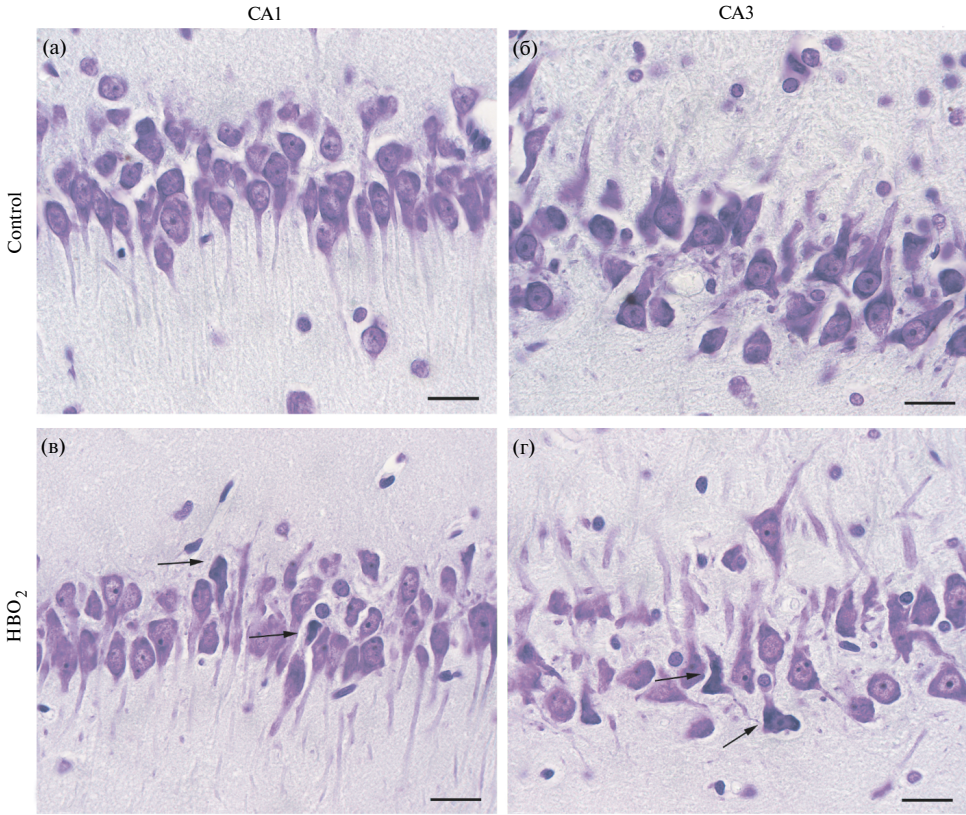
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзорная окраска контрольных препаратов крезиловым фиолетовым по Нисслию показала отсутствие в изучаемых областях мозга очаговой нейродегенерации. При световой микроскопии в группе контрольных животных в зонах *Cornu Ammonis* (CA) CA1 и CA3 гиппокампа не было выявлено нейронов, имеющих дистрофические изменения (рис. 1а, б). Тела нейронов окрашивались равномерно, начальные сегменты отростков имели ровный контур.

У животных экспериментальной группы, подвергшихся воздействию гипербарического кислорода 5 АТА, в зонах CA1 и CA3 гиппокампа визуализировали единичные гиперхромные нейроны, ровные контуры нейронов были нарушены. В зоне CA3 встречались области, где на месте нервных клеток появлялись пустоты (рис. 1в, г).

Подробный анализ состояния пирамидных нейронов гиппокампа проводили с помощью конфокального микроскопа. Автофлуоресценцию гранул ЛФ при возбуждении лазером с длиной волны 488 нм регистрировали в зеленом диапазоне (рис. 2). Флуоресценцию крезилового фиолетового (0,001%) при возбуждении лазером с длиной волны 561 нм регистрировали в красном диапазоне (рис. 2).

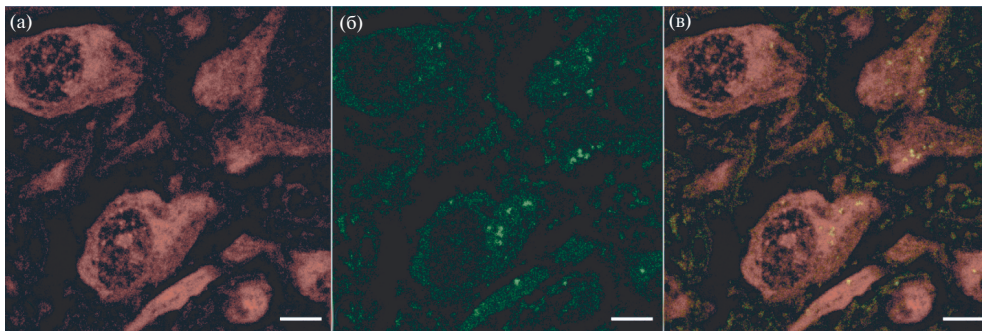
У контрольных животных в нейронах изучаемых зон гиппокампа гранулы ЛФ либо не встречались, либо встречались в малом количестве в единичных клетках (рис. 3). Они были дискретно распределены по цитоплазме клетки. В отличие от контрольных, у экспериментальных животных количество ЛФ в клетке, а также и количество клеток, содержащих ЛФ, заметно возросло (рис. 3). В зоне CA1



**Рис. 1.** Пирамидные нейроны CA1 (а, в) и CA3 (б, г) областей гиппокампа у контрольной (а, б) и экспериментальной (в, г) групп животных. Стрелками указаны гиперхромные нейроны. Окраска 0,1%-ным водным раствором кризолового фиолетового по Нисслю. Масштабный отрезок 20 мкм

**Fig. 1.** Pyramidal neurons of the hippocampal CA1 (a, v) and CA3 (б, г) regions in control (a, б) and experimental (в, г) groups. Arrows indicate hyperchromic neurons. Nissl staining with 0.1% aqueous cresyl violet solution. Scale bar: 20  $\mu$ m

у контрольной группы крыс число свободных от ЛФ клеток (51%) было достоверно выше по сравнению с группой ГБО<sub>2</sub>, где доля таких клеток составила всего 15% ( $p < 0,0001$ ) (табл. 1). Также различия наблюдались в группах контроля и ГБО<sub>2</sub> при анализе нейронов со средним содержанием ЛФ (3–4 гранулы,  $p < 0,05$ , 11% в норме vs 28% при ГБО<sub>2</sub>) и нейронов, в которых содержание ЛФ было высоким (>5 гранул,  $p < 0,01$ , 9% в норме vs 26% при ГБО<sub>2</sub>). В зоне CA3 также наблюдали значимые различия ( $p < 0,0001$ ) между группами контроля и ГБО<sub>2</sub> при анализе клеток, не содержащих ЛФ. В контрольной группе число ЛФ-клеток составляло 36%, в то время как в группе ГБО<sub>2</sub> доля таких клеток составила всего 10%. Также в зоне CA3 гиппокампа наблюдали статистически значимые различия в группе с большим содержанием ЛФ: >5 гранул,  $p < 0,000$ , 16% в норме vs 44% при ГБО<sub>2</sub> (рис. 3, табл. 1).



**Рис. 2.** Пирамидные нейроны СА3 зоны гиппокампа крысы. Окраска 0,001%-ным водным раствором крезидового фиолетового по Нислю. Конфокальная лазерная микроскопия. Объектив 63×/1.4 Oil DIC M27, Zoom 2,5. (а) – возбуждающий автофлуоресценцию крезидового фиолетового лазер с длиной волны 640 нм – субстанция Ниссля, ядра клеток (красный цвет); (б) – возбуждающий автофлуоресценцию лазер с длиной волны 488 нм – автофлуоресценция липофусцина (зеленый цвет). Раздельное (а, б) и объединенное (в) представление красного и зеленого каналов. Масштабный отрезок 5 мкм

**Fig. 2.** Pyramidal neurons of the rat hippocampal CA3 region. Nissl staining with 0.001% aqueous cresyl violet solution. Confocal laser scanning microscopy. Objective: 63×/1.4 Oil DIC M27, zoom 2.5. (a) – a 640 nm laser exciting cresyl violet autofluorescence: Nissl substance and cell nuclei (red). (b) – lipofuscin autofluorescence excited with a 488 nm laser (green). Separate (a, b) and merged (b) views of the red and green channels. Scale bar: 5 μm

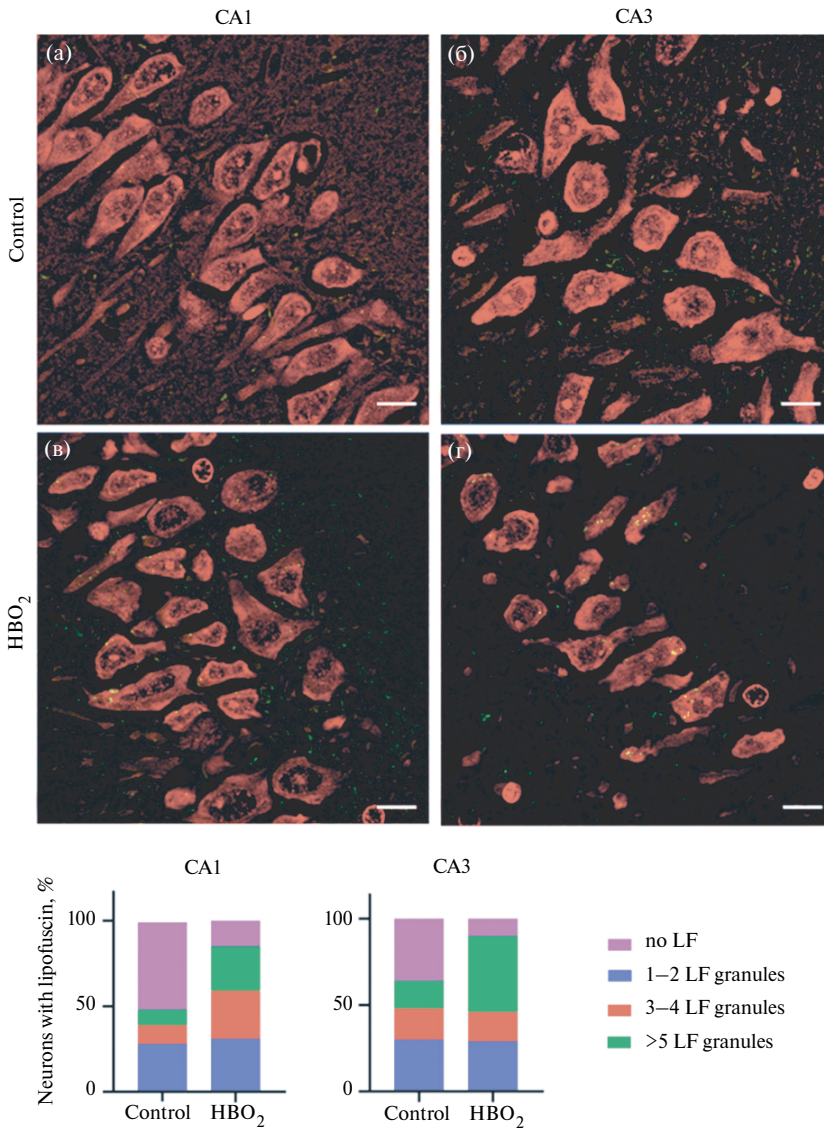
**Таблица 1.** Доля липофусцин-содержащих клеток в зонах СА1 и СА3 гиппокампа

**Table 1.** Proportion of lipofuscin-containing cells in the CA1 and CA3 hippocampal areas

СА1-зона гиппокампа		
	Контроль	ГБО <sub>2</sub>
Нет липофусцина	51 ± 8,9%	15 ± 2,6% ****
Мало липофусцина (1–2 гранулы)	28,4 ± 2,2%	31 ± 3,1%
Среднее содержание липофусцина (3–4 гранулы)	11,4 ± 2,6%	28,2 ± 2,9% *
Много липофусцина (>5 гранул)	9,2 ± 4,3%	25,8 ± 0,8% **
СА3-зона гиппокампа		
Нет липофусцина	36 ± 6,1%	10 ± 3,8% ****
Мало липофусцина (1–2 гранулы)	30 ± 6,5%	29,03 ± 4,3%
Среднее содержание липофусцина (3–4 гранулы)	18,2 ± 4,5%	17,1 ± 3%
Много липофусцина (>5 гранул)	15,8 ± 0,4%	43,87 ± 1,2% ****

Данные представлены в виде среднего ± ошибка среднего. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,0001$  по критерию Фишера с поправкой Бонферрони при сравнении группы ГБО<sub>2</sub> с контрольной группой.

Data are presented as mean ± SEM. \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0.0001$  according to Fisher's exact test with Bonferroni correction for comparisons between the HBO<sub>2</sub> group and the control group.



**Рис. 3.** Пирамидные нейроны CA1 (а, в) и CA3 (б, г) областей гиппокампа у контрольной (а, б) и экспериментальной (в, г) групп животных. Окраска 0,001%-ным водным раствором крезил-фиолетового по Нисслю. Конфокальная лазерная микроскопия. Объектив 63×/1.4 Oil DIC M27, Zoom 1,0. Возбуждающий автофлуоресценцию лазер с длиной волны 488 нм – автофлуоресценция липофусцина (зеленый цвет), возбуждающий флуоресценцию крезил-фиолетового лазер с длиной волны 640 нм – субстанция Ниссля, ядра клеток (красный цвет). Масштабный отрезок 10 мкм

**Fig. 3.** Pyramidal neurons of the hippocampal CA1 (a, в) and CA3 (б, г) regions in control (a, б) and experimental (в, г) groups. Nissl staining with 0.001% aqueous cresyl violet solution. Confocal laser scanning microscopy. Objective: 63×/1.4 Oil DIC M27, zoom 1.0. 488 nm excitation laser: lipofuscin autofluorescence (green); 640 nm excitation laser: Nissl substance and cell nuclei (red). Scale bar: 10 μm

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенного исследования впервые установлено накопление ЛФ в головном мозге крыс после их однократной экспозиции в кислороде под давлением 5 АТА. Выявленные включения ЛФ имели интрацеллюлярную локализацию и регионарную гетерогенность распределения пигмента в разных областях гиппокампа.

В нашей работе использовались молодые половозрелые особи крыс линии Wistar трехмесячного возраста. У контрольной группы животных, которые находились 40 мин в барокамере, но дышали воздухом при атмосферном давлении, ЛФ в мозге отсутствовал или обнаруживались лишь одиночные мелкие гранулы, что согласуется с имеющимися литературными данными [38–39]. В экспериментальной группе крыс, подвергавшихся однократному действию экстремального давления кислорода 5 АТА, через 48 ч после экспозиции отмечали наличие в клетках мозга как отдельных гранул ЛФ, так и их скоплений.

Полученные данные свидетельствуют о наличии эффектов однократного воздействия экстремальной гипероксии на клетки головного мозга, вызывающих накопление ЛФ. Причем можно с уверенностью утверждать, что это связано именно с действием гипероксии, а не механического давления 5 АТА, т. к. показано, что дыхание нормоксическим тримиксом (кислород + гелий + азот) под давлением 6,5 и 9 АТА продолжительностью до 60 мин не вызывало достоверного изменения активных компонентов оксидативного стресса [40]. Аналогичные данные получены и на гелиоксе (кислород + гелий) [41]. В связи с этим в качестве контрольных животных мы выбрали тех, что сидели в барокамере и дышали воздухом при атмосферном давлении.

Традиционно накопление ЛФ рассматривается как следствие интенсификации процессов ПОЛ. Стабильность ЛФ, обусловленная его химической инертностью и неспособностью к деградации лизосомальными ферментами, позволяет рассматривать его накопление как кумулятивный биомаркер оксидативного стресса в целом и усиления ПОЛ, в частности. Оценка ПОЛ при ГБО<sub>2</sub> основывается на анализе биохимических маркеров, таких как малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, 4-гидрокси-2-ноненаль, основания Шиффа [11], а состояние оксидативного стресса определяется по показателям активности компонентов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, восстановленный глутатион [11, 42]. Данные параметры отражают интегральное состояние окислительного стресса на уровне целого мозга или его отдельных структур. Так, интегративные маркеры ПОЛ при одном сеансе гипербарической оксигенации 2 АТА в течение 50 мин повышались незначительно, но уровень малонового диальдегида достоверно нарастал к 5-му сеансу [11]. В нашей работе было выявлено накопление ЛФ уже при однократном воздействии кислорода под давлением 5 АТА продолжительностью около 30 мин. Следовательно, накопление ЛФ, отражающее усиление процессов внутриклеточного ПОЛ, существенно зависит от парциального давления кислорода и времени гипероксической экспозиции.

В нашей модели мы показали увеличение накопления ЛФ как маркера усиления внутриклеточного ПОЛ, вызванного экстремальной гипероксией, в гиппокампе мозга. Нейроны гиппокампа обладают высокой метаболической активностью и одними из первых подвергаются деструктивному воздействию ROS [43]. Гиппокамп

является лучшей областью мозга для изучения нарушений, вызванных оксидативным стрессом [43]. Большинство нейронов этой области мозга плотно уложены в один слой, разделенный на регионы от СА1 до СА4. Области гиппокампа СА1 и СА3 примыкают друг к другу и состоят из морфологически сходных пирамидных нейронов. Несмотря на это, при воздействии агентов, вызывающих оксидативный стресс, они реагируют по-разному. Пирамиды СА1 массово гибнут, в то время как клетки СА3 в основном выживают [44–46]. Нейроны СА1 гиппокампа более уязвимы, чем в СА3, ко множеству неблагоприятных условий, включая глобальную церебральную ишемию [47], болезнь Альцгеймера [48], хронические эпилептические припадки [49] и др.

Мы показали, что в области гиппокампа СА3 нарушения, вызванные оксидативным стрессом более выражены, чем в СА1, количество гранул ЛФ в нейронах больше и чаще встречаются его скопления. Можно полагать существование в гиппокампе зон наибольшей активности процессов ПОЛ, развивающихся в экстремальной гипероксии, что согласуется с гетерогенной нейрональной уязвимостью этой области мозга к различным воздействиям [50–51]. Так, область СА1 считается наиболее уязвимой к ишемии и острому оксидативному стрессу, тогда как область СА3 обладает более мощными защитными механизмами [52]. Это объясняется тем, что в СА3 выше эффективность некоторых антиоксидантных систем, в частности митохондриальной тиоредоксиновой системы [53], что позволяет клеткам этой области дольше противостоять апоптозу. Мы полагаем, что нейроны СА3 «успевают» накопить продукты окисления липидов и белков в виде ЛФ, в то время как более уязвимые нейроны СА1 при сильном окислительном стрессе могут просто погибнуть до формирования значительных скоплений пигмента. Кроме того, превалирующее накопление ЛФ в области СА3 гиппокампа может быть связано с более высоким уровнем кровотока в этой области по сравнению с зоной СА1, которая характеризуется более низким кровоснабжением, что в сочетании с высокой метаболической активностью делает ее «критической зоной» при ишемии и гипоксии [54]. Более высокий кровоток в условиях экстремальной гипероксии приводит к увеличению доставки кислорода в эту область мозга, усилению продукции пула ROS и, следовательно, более выраженным клеточным повреждениям, что в конечном итоге увеличивает накопление ЛФ.

В заключение следует подчеркнуть, что однократное воздействие экстремальной гипероксии 5 АТА индуцирует интенсивный окислительный стресс, следствием которого является интрацеллюлярное накопление ЛФ в нейронах гиппокампа. Учитывая метаболическую инертность этого пигмента, его локализация и количественные характеристики могут служить достоверным маркером селективного повреждения популяций нейронов, позволяя оценить количественные характеристики и локализацию последствий кислородной интоксикации. Научная значимость проведенных исследований заключается в возможности экстраполяции полученных на животных данных для разработки и верификации оптимальных кислородных режимов при проведении глубоководных погружений. Данный подход способствует снижению рисков развития патологических состояний, вызванных воздействием гипербарического кислорода. Динамика накопления нейронального ЛФ может рассматриваться как перспективный биомаркер интенсивности ПОЛ и объективный критерий оценки степени развития окислительного стресса в ЦНС.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ciarlone G.E., Hinojo C.M., Stavitzki N.M. et al. CNS function and dysfunction during exposure to hyperbaric oxygen in operational and clinical settings. *Redox Biol.* 2019. Vol. 27. 101159. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101159>
2. Байдин С.А., Граменицкий А.Б., Рубинчик Б.А. (ред.) *Руководство по гипербарической медицине*. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008.
3. Leveque C., Mrakic Sposta S., Theunissen S. et al. Oxidative stress response kinetics after 60 minutes at different (1.4 ATA and 2.5 ATA) hyperbaric hyperoxia exposures. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. No. 15. 12361. <https://doi.org/10.3390/ijms241512361>
4. Dean J.B., Mulkey D.K., Garcia A.J. et al. Neuronal sensitivity to hyperoxia, hypercapnia, and inert gases at hyperbaric pressures. *J. Appl. Physiol.* 2003. Vol. 95. No. 3. Pp. 883–909. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00920.2002>
5. Poff A.M., Kernagis D., D'Agostino D.P. Hyperbaric environment: oxygen and cellular damage versus protection. *Compr. Physiol.* 2017. Vol. 7. No. 1. Pp. 213–234. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150032>
6. Malinska D., Kudin A.P., Debska-Vielhaber G. et al. Quantification of superoxide production by mouse brain and skeletal muscle mitochondria. *Methods Enzymol.* 2009. Vol. 456. Pp. 419–437. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(08\)04423-6](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(08)04423-6)
7. Chen C.T., Green J.T., Orr S.K. et al. Regulation of brain polyunsaturated fatty acid uptake and turnover. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2008. Vol. 79. No. 3–5. Pp. 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2008.09.003>
8. Zecca L., Youdim M.B., Riederer P. et al. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. Vol. 5. No. 11. Pp. 863–873. <https://doi.org/10.1038/nrn1537>
9. Rocco M., Antonelli M., Letizia V. et al. Lipid peroxidation, circulating cytokine and endothelin-1 levels in healthy volunteers undergoing hyperbaric oxygenation. *Minerva Anesthesiol.* 2001. Vol. 67. No. 5. Pp. 393–400.
10. Chen J., Chen Y.H., Lv H.Y. et al. Effect of hyperbaric oxygen on lipid peroxidation and visual development in neonatal rats with hypoxia-ischemia brain damage. *Biomed. Rep.* 2016. Vol. 5. No. 1. Pp. 136–140. <https://doi.org/10.3892/br.2016.673>
11. Булгакова Я.В., Савилов П.Н. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система головного мозга крыс при адаптации к гипероксической нагрузке. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022. Т. 66. № 3. С. 80–90. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.03.80-90>
12. Körpınar Ş., Uzun H. The effects of hyperbaric oxygen at different pressures on oxidative stress and antioxidant status in rats. *Medicina*. 2019. Vol. 55. No. 5. 205. <https://doi.org/10.3390/medicina55050205>
13. Shichiri M. The role of lipid peroxidation in neurological disorders. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2014. Vol. 54. No. 3. Pp. 151–160. <https://doi.org/10.3164/jcbs.14-10>
14. Niki E. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers. *Biofactors*. 2008. Vol. 34. No. 2. Pp. 171–180. <https://doi.org/10.1002/biof.5520340208>
15. Teppner M., Böss F., Ernst B. et al. Application of lipid peroxidation products as biomarkers for glutamide-induced oxidative stress in vitro. *Toxicol. Lett.* 2015. Vol. 238. No. 3. Pp. 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.08.005>

16. Sohal R.S., Brunk U.T. Lipofuscin as an indicator of oxidative stress and aging. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1989. Vol. 266. Pp. 17–26; discussion 27–29. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-5339-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-5339-1_2)
17. Terman A., Brunk U.T. Lipofuscin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004. Vol. 36. No. 8. Pp. 1400–1404. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2003.08.009>
18. Moreno-García A., Kun A., Calero O. et al. An overview of the role of lipofuscin in age-related neurodegeneration. *Front. Neurosci.* 2018. Vol. 12. 464. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00464>
19. Brunk U.T., Terman A. Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radic. Biol. Med.* 2002. Vol. 33. No. 5. Pp. 611–619. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00959-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00959-0)
20. Double K.L., Dedov V.N., Fedorow H. et al. The comparative biology of neuromelanin and lipofuscin in the human brain. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008. Vol. 65. No. 11. Pp. 1669–1682. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7581-9>
21. Jung T., Bader N., Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1119. Pp. 97–111. <https://doi.org/10.1196/annals.1404.008>
22. Zhang Y., Du B., Zou M. et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis—concepts, classification, and avenues for therapy. *CNS Neurosci. Ther.* 2025. Vol. 31. No. 2. e70261. <https://doi.org/10.1111/cns.70261>
23. Mole S.E. The neuronal ceroid lipofuscinoses. In: J.L. Noebels, M. Avoli, M.A. Rogawski et al. (eds.) *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2024. Pp. 1067–1084.
24. Castejón O.J. Biopathology of astrocytes in human traumatic and complicated brain injuries. Review and hypothesis. *Folia Neuropathol.* 2015. Vol. 53. No. 3. Pp. 173–192. <https://doi.org/10.5114/fn.2015.54419>
25. Vkhreva O.V., Rakhmanova V.I., Orlovskaya D.D. et al. Ultrastructural alterations of oligodendrocytes in prefrontal white matter in schizophrenia: a post-mortem morphometric study. *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 177. No. 1–3. Pp. 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.023>
26. El-Ghazzawi E.F., Malaty H.A. Electron microscopic observations on extraneuronal lipofuscin in the monkey brain. *Cell Tissue Res.* 1975. Vol. 161. No. 4. Pp. 555–565. <https://doi.org/10.1007/BF00224144>
27. Гайкова О.Н., Козлов А.А., Катрецькая Г.Г. и др. Морфологические характеристики токсического поражения головного мозга. *Экстремальная биомедицина*. 2024. Т. 26. № 2. С. 13–19. <https://doi.org/10.47183/mes.2024.025>
28. Collins V.P., Arborgh B., Brunk U. et al. Phagocytosis and degradation of rat liver mitochondria by cultivated human glial cells. *Lab. Invest.* 1980. Vol. 42. No. 2. Pp. 209–216.
29. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev.* 2014. Vol. 94. No. 3. Pp. 909–950. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>
30. Vakifahmetoglu-Norberg H., Ouchida A.T., Norberg E. The role of mitochondria in metabolism and cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol. 482. No. 3. Pp. 426–431. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.088>

31. Kurz T., Terman A., Gustafsson B. et al. Lysosomes and oxidative stress in aging and apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2008. Vol. 1780. No. 11. Pp. 1291–1303. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.01.009>
32. Elleder M., Sokolová J., Hrebíček M. Follow-up study of subunit c of mitochondrial ATP synthase (SCMAS) in Batten disease and in unrelated lysosomal disorders. *Acta Neuropathol.* 1997. Vol. 93. No. 4. Pp. 379–390. <https://doi.org/10.1007/s004010050629>
33. Okada K., Wangpoengtrakul C., Osawa T. et al. 4-Hydroxy-2-nonenal-mediated impairment of intracellular proteolysis during oxidative stress. Identification of proteasomes as target molecules. *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. No. 34. Pp. 23787–23793. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.34.23787>
34. Höhn A., Grune T. Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy. *Redox Biol.* 2013. Vol. 1. No. 1. Pp. 140–144. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.01.006>
35. Jung T., Höhn A., Grune T. Lipofuscin: detection and quantification by microscopic techniques. *Methods Mol. Biol.* 2010. Vol. 594. Pp. 173–193. [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-411-1\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-411-1_13)
36. Korzhevskii D.E., Sukhorukova E.G., Kirik O.V. et al. Immunohistochemical demonstration of specific antigens in the human brain fixed in zinc-ethanol-formaldehyde. *Eur. J. Histochem.* 2015. Vol. 59. No. 3. Pp. 233–237. <https://doi.org/10.4081/ejh.2015.2530>
37. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Колос Е.А. и др. *Иммуноцитохимия и конфокальная микроскопия*. СПб.: СпецЛит, 2018.
38. Oenzil F., Kishikawa M., Mizuno T. et al. Age-related accumulation of lipofuscin in three different regions of rat brain. *Mech. Ageing Dev.* 1994. Vol. 76. No. 2–3. Pp. 157–163. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(94\)91590-3](https://doi.org/10.1016/0047-6374(94)91590-3)
39. Singh Kushwaha S., Patro N., Kumar Patro I. A sequential study of age-related lipofuscin accumulation in hippocampus and striate cortex of rats. *Ann. Neurosci.* 2018. Vol. 25. No. 4. Pp. 223–233. <https://doi.org/10.1159/000490908>
40. Obad A., Marinovic J., Ljubkovic M. et al. Successive deep dives impair endothelial function and enhance oxidative stress in man. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2010. Vol. 30. No. 6. Pp. 432–438. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2010.00962.x>
41. Bao X.C., Shen Q., Fang Y.Q. et al. Human physiological responses to a single deep helium-oxygen diving. *Front. Physiol.* 2021. Vol. 12. 735986. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.735986>
42. Matsunami T., Sato Y., Sato T. et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in diabetic rats under hyperbaric oxygen exposure. *Physiol. Res.* 2010. Vol. 59. No. 1. Pp. 97–104. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931711>
43. Wang X., Michaelis E.K. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front. Aging Neurosci.* 2010. Vol. 2. 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00012>
44. Wilde G.J., Pringle A.K., Wright P. et al. Differential vulnerability of the CA1 and CA3 subfields of the hippocampus to superoxide and hydroxyl radicals in vitro. *J. Neurochem.* 1997. Vol. 69. No. 2. Pp. 883–886. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.69020883.x>
45. Sarnowska A. Application of organotypic hippocampal culture for study of selective neuronal death. *Folia Neuropathol.* 2002. Vol. 40. No. 2. Pp. 101–106.

46. Wang X., Pal R., Chen X.W. et al. High intrinsic oxidative stress may underlie selective vulnerability of the hippocampal CA1 region. *Mol. Brain Res.* 2005. Vol. 140. No. 1–2. Pp. 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.07.018>
47. Olsson T., Wieloch T., Smith M.L. Brain damage in a mouse model of global cerebral ischemia. Effect of NMDA receptor blockade. *Brain Res.* 2003. Vol. 982. No. 2. Pp. 260–269. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(03\)03014-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(03)03014-2)
48. Roussarie J.P., Yao V., Rodriguez-Rodriguez P. et al. Selective neuronal vulnerability in Alzheimer’s disease: a network-based analysis. *Neuron.* 2020. Vol. 107. No. 5. Pp. 821–835.e12. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.010>
49. Mathern G.W., Kuhlman P.A., Mendoza D. et al. Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differ depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1997. Vol. 56. No. 2. Pp. 199–212. <https://doi.org/10.1097/00005072-199702000-00011>
50. Kotapka M.J., Gennarelli T.A., Graham D.I. et al. Selective vulnerability of hippocampal neurons in acceleration-induced experimental head injury. *J. Neurotrauma.* 1991. Vol. 8. No. 4. Pp. 247–258. <https://doi.org/10.1089/neu.1991.8.247>
51. Mattson M.P., Guthrie P.B., Kater S.B. Intrinsic factors in the selective vulnerability of hippocampal pyramidal neurons. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989. Vol. 317. Pp. 333–351.
52. Einkenel A.M., Salameh A. Selective vulnerability of hippocampal CA1 and CA3 pyramidal cells: what are possible pathomechanisms and should more attention be paid to the CA3 region in future studies? *J. Neurosci. Res.* 2024. Vol. 102. No. 1. e25276. <https://doi.org/10.1002/jnr.25276>
53. Yin B., Barrionuevo G., Batinic-Haberle I. et al. Differences in reperfusion-induced mitochondrial oxidative stress and cell death between hippocampal CA1 and CA3 subfields are due to the mitochondrial thioredoxin system. *Antioxid. Redox Signal.* 2017. Vol. 27. No. 9. Pp. 534–549. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6706>
54. Haast R.A.M., Kashyap S., Ivanov D. et al. Insights into hippocampal perfusion using high-resolution, multi-modal 7T MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2024. Vol. 121. No. 11. e2310044121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2310044121>

## REFERENCES

1. Ciarlone G.E., Hinojo C.M., Stavitzski N.M. et al. CNS function and dysfunction during exposure to hyperbaric oxygen in operational and clinical settings. *Redox Biol.* 2019;27:101159. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101159>
2. Baidin S.A., Gramenitsky A.B., Rubinchik B.A. (eds.) *Rukovodstvo po giperbaricheskoy meditsine* [Handbook of Hyperbaric Medicine]. Moscow: OJSC “Izdatelstvo “Medicine”; 2008. (In Russ.)
3. Leveque C., Mrakic Sposta S., Theunissen S. et al. Oxidative stress response kinetics after 60 minutes at different (1.4 ATA and 2.5 ATA) hyperbaric hyperoxia exposures. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(15):12361. <https://doi.org/10.3390/ijms241512361>
4. Dean J.B., Mulkey D.K., Garcia A.J. et al. Neuronal sensitivity to hyperoxia, hypercapnia, and inert gases at hyperbaric pressures. *J. Appl. Physiol.* 2003;95(3):883–909. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00920.2002>

5. Poff A.M., Kernagis D., D'Agostino D.P. Hyperbaric environment: oxygen and cellular damage versus protection. *Compr. Physiol.* 2017;**7**(1):213–234. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150032>
6. Malinska D., Kudin A.P., Debska-Vielhaber G. et al. Quantification of superoxide production by mouse brain and skeletal muscle mitochondria. *Methods Enzymol.* 2009;**456**:419–437. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(08\)04423-6](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(08)04423-6)
7. Chen C.T., Green J.T., Orr S.K. et al. Regulation of brain polyunsaturated fatty acid uptake and turnover. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2008;**79**(3–5):85–91. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2008.09.003>
8. Zecca L., Youdim M.B., Riederer P. et al. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004;**5**(11):863–873. <https://doi.org/10.1038/nrn1537>
9. Rocco M., Antonelli M., Letizia V. et al. Lipid peroxidation, circulating cytokine and endothelin-1 levels in healthy volunteers undergoing hyperbaric oxygenation. *Minerva Anesthesiol.* 2001;**67**(5):393–400.
10. Chen J., Chen Y.H., Lv H.Y. et al. Effect of hyperbaric oxygen on lipid peroxidation and visual development in neonatal rats with hypoxia-ischemia brain damage. *Biomed. Rep.* 2016;**5**(1):136–140. <https://doi.org/10.3892/br.2016.673>
11. Bulgakova Ya.V., Savilov P.N. Perekisnoye okisleniye lipidov i antioksidantnaya sistema golovnogo mozga kryz pri adaptatsii k giperoksidicheskoy nagruzke [Lipid peroxidation and the antioxidant system of the rat brain during adaptation to hyperoxic load]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy.* 2022;**66**(3):80–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.03.80-90>
12. Körpınar Ş., Uzun H. The effects of hyperbaric oxygen at different pressures on oxidative stress and antioxidant status in rats. *Medicina.* 2019;**55**(5):205. <https://doi.org/10.3390/medicina55050205>
13. Shichiri M. The role of lipid peroxidation in neurological disorders. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2014;**54**(3):151–160. <https://doi.org/10.3164/jcfn.14-10>
14. Niki E. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers. *Biofactors.* 2008;**34**(2):171–180. <https://doi.org/10.1002/biof.5520340208>
15. Teppner M., Böss F., Ernst B. et al. Application of lipid peroxidation products as biomarkers for flutamide-induced oxidative stress in vitro. *Toxicol. Lett.* 2015;**238**(3):53–59. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.08.005>
16. Sohal R.S., Brunk U.T. Lipofuscin as an indicator of oxidative stress and aging. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1989;**266**:17–26; discussion 27–29. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-5339-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-5339-1_2)
17. Terman A., Brunk U.T. Lipofuscin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004;**36**(8):1400–1404. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2003.08.009>
18. Moreno-García A., Kun A., Calero O. et al. An overview of the role of lipofuscin in age-related neurodegeneration. *Front. Neurosci.* 2018;**12**:464. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00464>
19. Brunk U.T., Terman A. Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radic. Biol. Med.* 2002;**33**(5):611–619. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00959-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00959-0)
20. Double K.L., Dedov V.N., Fedorow H. et al. The comparative biology of neuromelanin and lipofuscin in the human brain. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008;**65**(11):1669–1682. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7581-9>

21. Jung T., Bader N., Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;**1119**:97–111. <https://doi.org/10.1196/annals.1404.008>
22. Zhang Y., Du B., Zou M. et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis—concepts, classification, and avenues for therapy. *CNS Neurosci. Ther.* 2025;**31**(2):e70261. <https://doi.org/10.1111/cns.70261>
23. Mole S.E. The neuronal ceroid lipofuscinoses. In: J.L. Noebels, M. Avoli, M.A. Rogawski et al. (eds.) *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2024, Pp. 1067–1084.
24. Castejón O.J. Biopathology of astrocytes in human traumatic and complicated brain injuries. Review and hypothesis. *Folia Neuropathol.* 2015;**53**(3):173–192. <https://doi.org/10.5114/fn.2015.54419>
25. Vikhreva O.V., Rakhmanova V.I., Orlovskaya D.D. et al. Ultrastructural alterations of oligodendrocytes in prefrontal white matter in schizophrenia: a post-mortem morphometric study. *Schizophr. Res.* 2016;**177**(1–3):28–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.023>
26. El-Ghazzawi E.F., Malaty H.A. Electron microscopic observations on extraneuronal lipofuscin in the monkey brain. *Cell Tissue Res.* 1975;**161**(4):555–565. <https://doi.org/10.1007/BF00224144>
27. Gaikova O.N., Kozlov A.A., Katretskaya G.G. et al. Morfologicheskiye kharakteristiki toksicheskogo porazheniya golovnogogo mozga [Morphological characteristics of toxic brain damage]. *Ekstremal'naya biomeditsina = Extreme Medicine*. 2024;**26**(2):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.47183/mes.2024.025>
28. Collins V.P., Arborgh B., Brunk U. et al. Phagocytosis and degradation of rat liver mitochondria by cultivated human glial cells. *Lab. Invest.* 1980;**42**(2):209–216.
29. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev.* 2014;**94**(3):909–950. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>
30. Vakifahmetoglu-Norberg H., Ouchida A.T., Norberg E. The role of mitochondria in metabolism and cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;**482**(3):426–431. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.088>
31. Kurz T., Terman A., Gustafsson B. et al. Lysosomes and oxidative stress in aging and apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008;**1780**(11):1291–1303. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.01.009>
32. Elleder M., Sokolová J., Hřebíček M. Follow-up study of subunit c of mitochondrial ATP synthase (SCMAS) in Batten disease and in unrelated lysosomal disorders. *Acta Neuropathol.* 1997;**93**(4):379–390. <https://doi.org/10.1007/s004010050629>
33. Okada K., Wangpoengtrakul C., Osawa T. et al. 4-Hydroxy-2-nonenal-mediated impairment of intracellular proteolysis during oxidative stress. Identification of proteasomes as target molecules. *J. Biol. Chem.* 1999;**274**(34):23787–23793. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.34.23787>
34. Höhn A., Grune T. Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy. *Redox Biol.* 2013;**1**(1):140–144. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.01.006>
35. Jung T., Höhn A., Grune T. Lipofuscin: detection and quantification by microscopic techniques. *Methods Mol. Biol.* 2010;**594**:173–193. [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-411-1\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-411-1_13)

36. Korzhevskii D.E., Sukhorukova E.G., Kirik O.V. et al. Immunohistochemical demonstration of specific antigens in the human brain fixed in zinc-ethanol-formaldehyde. *Eur. J. Histochem.* 2015;**59**(3):233–237. <https://doi.org/10.4081/ejh.2015.2530>
37. Korzhevskii D.E., Kirik O.V., Kolos E.A. et al. *Immunotsitokhimiya i konfokal'naya mikroskopiya [Immunocytochemistry and confocal microscopy]*. St. Petersburg: SpetsLit; 2018. (In Russ.)
38. Oenzil F., Kishikawa M., Mizuno T. et al. Age-related accumulation of lipofuscin in three different regions of rat brain. *Mech. Ageing Dev.* 1994;**76**(2–3):157–163. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(94\)91590-3](https://doi.org/10.1016/0047-6374(94)91590-3)
39. Singh Kushwaha S., Patro N., Kumar Patro I. A Sequential Study of Age-Related Lipofuscin Accumulation in Hippocampus and Striate Cortex of Rats. *Ann. Neurosci.* 2018;**25**(4):223–233. <https://doi.org/10.1159/000490908>
40. Obad A., Marinovic J., Ljubkovic M. et al. Successive deep dives impair endothelial function and enhance oxidative stress in man. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2010;**30**(6):432–438. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2010.00962.x>
41. Bao X.C., Shen Q., Fang Y.Q. et al. Human Physiological Responses to a Single Deep Helium-Oxygen Diving. *Front. Physiol.* 2021;**12**:735986. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.735986>
42. Matsunami T., Sato Y., Sato T. et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in diabetic rats under hyperbaric oxygen exposure. *Physiol. Res.* 2010;**59**(1):97–104. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931711>
43. Wang X., Michaelis E.K. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front. Aging Neurosci.* 2010;**2**:12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00012>
44. Wilde G.J., Pringle A.K., Wright P. et al. Differential vulnerability of the CA1 and CA3 subfields of the hippocampus to superoxide and hydroxyl radicals in vitro. *J. Neurochem.* 1997;**69**(2):883–886. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.69020883.x>
45. Sarnowska A. Application of organotypic hippocampal culture for study of selective neuronal death. *Folia Neuropathol.* 2002;**40**(2):101–106.
46. Wang X., Pal R., Chen X.W. et al. High intrinsic oxidative stress may underlie selective vulnerability of the hippocampal CA1 region. *Mol. Brain. Res.* 2005;**140**(1–2):120–126. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.07.018>
47. Olsson T., Wieloch T., Smith M.L. Brain damage in a mouse model of global cerebral ischemia. Effect of NMDA receptor blockade. *Brain Res.* 2003;**982**(2):260–269. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(03\)03014-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(03)03014-2)
48. Roussarie J.P., Yao V., Rodriguez-Rodriguez P. et al. Selective Neuronal Vulnerability in Alzheimer's Disease: A Network-Based Analysis. *Neuron.* 2020;**107**(5):821–835.e12. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.010>
49. Mathern G.W., Kuhlman P.A., Mendoza D. et al. Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differ depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1997;**56**(2):199–212. <https://doi.org/10.1097/00005072-199702000-00011>
50. Kotapka M.J., Gennarelli T.A., Graham D.I. et al. Selective vulnerability of hippocampal neurons in acceleration-induced experimental head injury. *J. Neurotrauma.* 1991;**8**(4):247–258. <https://doi.org/10.1089/neu.1991.8.247>

51. Mattson M.P., Guthrie P.B., Kater S.B. Intrinsic factors in the selective vulnerability of hippocampal pyramidal neurons. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989;**317**:333–351.
52. Einenkel A.M., Salameh A. Selective vulnerability of hippocampal CA1 and CA3 pyramidal cells: What are possible pathomechanisms and should more attention be paid to the CA3 region in future studies? *J. Neurosci. Res.* 2024;**102**(1):e25276. <https://doi.org/10.1002/jnr.25276>
53. Yin B., Barrionuevo G., Batinic-Haberle I. et al. Differences in Reperfusion-Induced Mitochondrial Oxidative Stress and Cell Death Between Hippocampal CA1 and CA3 Subfields Are Due to the Mitochondrial Thioredoxin System. *Antioxid Redox Signal.* 2017;**27**(9):534–549. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6706>
54. Haast R.A.M., Kashyap S., Ivanov D. et al. Insights into hippocampal perfusion using high-resolution, multi-modal 7T MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2024;**121**(11):e2310044121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2310044121>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексеева Ольга Сергеевна – канд. биол. наук; вед. науч. сотр., лаборатория «Клеточные механизмы гомеостаза крови», Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: [osa72@inbox.ru](mailto:osa72@inbox.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-5688-347X>

Кирик Ольга Викторовна – канд. биол. наук; ст. науч. сотр., лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: [olga\\_kirik@mail.ru](mailto:olga_kirik@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-6113-3948>

Суфиева Дина Азатовна – канд. биол. наук; ст. науч. сотр., лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: [dinobrione@gmail.com](mailto:dinobrione@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-0048-2981>

Коржевский Дмитрий Эдуардович – д-р биол. наук; проф. РАН; зав. лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: [DEK2@yandex.ru](mailto:DEK2@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>

Поступила в редакцию 27.12.2025  
После доработки 04.04.2026  
Принята к публикации 07.04.2026

## ABOUT THE AUTHORS

Alekseeva, Olga S. – Cand. Sc. (Biology); Head Scientist Researcher, Laboratory of Cellular Mechanisms of Blood Homeostasis, Federal State Budgetary Institution of Science Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: osa72@inbox.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5688-347X>

Kirik, Olga V. – Cand. Sc. (Biology); Senior Research Officer, Laboratory of Functional Morphology of the Central and Peripheral Nervous System, Federal State Budgetary Scientific Institution “Institute of Experimental Medicine”, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: olga\_kirik@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6113-3948>

Sufieva, Dina A. – Cand. Sc. (Biology); Senior Research Officer, Laboratory of Functional Morphology of the Central and Peripheral Nervous System, Federal State Budgetary Scientific Institution “Institute of Experimental Medicine”, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: dinobrione@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-0048-2981>

Korzhevskii, Dmitry E. – Ph.D. (Biology); Full Professor, Russian Academy of Sciences; Head of the Laboratory of Functional Morphology of the Central and Peripheral Nervous System, Federal State Budgetary Scientific Institution “Institute of Experimental Medicine”, Saint Petersburg, Russian Federation  
E-mail: DEK2@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>

Received December 27, 2025

Revised April 04, 2026

Accepted April 07, 2026