

А. В. ШИЛО<sup>1</sup>

## ДИНАМИКА ЭЛЕКТРОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КРЫС И ХОМЯЧКОВ ПРИ ВЫХОДЕ ИЗ ИСКУССТВЕННОГО И ЕСТЕСТВЕННОГО ГИПОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Поступила 25.06.14

У крыс и хомячков (незимне- и зимне-спящих грызунов соответственно) индуцировали искусственное гипометаболическое состояние (ГМС), подвергая их комплексному воздействию гипоксии, гиперкапнии, темноты и низкой температуры, а также индуцировали естественную зимнюю спячку у хомячков путем их содержания в темной холодильной камере. При выходе из искусственного и естественного ГМС у животных регистрировали ЭЭГ-активность (отведения от фронтальной и париетальной коры через жвигленные электроды), ЭМГ мышц шеи и температуру тела. Начальный период саморазогрева после искусственного ГМС у животных обоих видов и после зимней спячки у хомячков характеризовался низкой амплитудой ЭЭГ- и ЭМГ-активности и выраженной депрессией ЭЭГ-осцилляций всех частотных диапазонов, но с относительным превалированием  $\delta$ -колебаний (что, возможно, частично обуславливалось наложением ЭКГ-активности на ЭЭГ). В ходе дальнейшего саморазогрева животных амплитуда ЭЭГ-активности увеличивалась, а ее спектральный состав изменялся. Мощность ряда ЭЭГ-ритмов достигала максимума и затем последовательно нормализовалась, начиная с  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ - и заканчивая  $\beta$ -диапазоном. Наблюдался известный параллелизм между изменениями мощности  $\beta$ -активности в составе ЭЭГ и увеличением интенсивности мышечной активности. Паттерны ЭЭГ-активности, соответствующие тому или иному функциональному состоянию (активное или пассивное бодрствование, медленноволновой или парадоксальный сон), нормализовались у хомячков примерно в два раза быстрее, чем у крыс.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** искусственное гипометаболическое состояние (ИГМС), зимняя спячка, крысы, хомячки, ЭЭГ, ЭМГ.

### ВВЕДЕНИЕ

Искусственное гипометаболическое состояние (ГМС), или «suspended animation», – временное и полностью обратимое изменение функционального состояния организма, характеризующееся снижением интенсивности метаболизма, глубокой гипотермией и замедлением всех физиологических функций. В природе интенсивное подавление метаболизма у гомойотермных животных развивается в состояниях торпора – временного «оцепенения», наблюдаемого у некоторых птиц (например, колибри и стрижей) и мелких млекопитающих, – и гибернации (зимней спячки) у ряда млекопитающих; развитие двух упомянутых состояний запускается

действием внешних факторов (в первую очередь понижением температуры среды и отсутствием достаточного количества пищи) [1, 2]. Формирование искусственного ГМС (ИГМС) может быть реализовано в эксперименте и клинике; последнему аспекту в настоящее время уделяется особое внимание.

Ряд авторов указывают на то, что в динамике спячки некоторый уровень функционирования ЦНС сохраняется даже в условиях существенного снижения температуры мозга. Во время гибернации электрическая активность определенных структур мозга (прежде всего лимбических – гиппокампа и септума) сохраняется, хотя и модифицируется. Снижение уровня метаболизма предшествует падению температуры тела [3]. Отдельные эпизоды спячки (бауты) чередуются с определенной периодичностью. Введение некоторых химических соединений в структуры ЦНС, которые ответственны за процессы терморегуляторной защиты, сопровож-

<sup>1</sup>Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков (Украина).

Эл. почта: oleksandr.v.shylo@gmail.com (А. В. Шило).

ждается увеличением потерь или уменьшением выработки тепла [4]. Все это может свидетельствовать о том, что уменьшение метаболической активности является результатом активного управления со стороны ЦНС [5, 6].

Существующие на сегодняшний день стратегии снижения интенсивности метаболизма используются в медицине и ветеринарии при ишемических и реперфузионных повреждениях организма, лихорадочных состояниях, травматических поражениях мозга и других органов, проведении некоторых хирургических операций. Одним из путей индукции ИГМС является использование газовых смесей, содержащих определенные количества кислорода и углекислого газа. Снижение концентрации первого (гипоксия) и повышение второго (гиперкапния), как полагают, приводят к смещению установочной точки температурного гомеостаза, подавлению химической терморегуляции, последующему замедлению метаболизма и развитию гипотермии [2, 5, 7, 8].

Реакции ЦНС на действие факторов, обуславливающих развитие ГМС, пока изучены недостаточно. Очевидно, что большинство этих факторов (низкая температура, изменение газового состава окружающей среды, повышение концентрации определенных химических веществ) являются потенциально опасными.

Мы регистрировали изменения ЭЭГ- и ЭМГ-активности при выходе из ГМС у крыс и хомячков (незимне- и зимнеспящих грызунов соответственно). При этом использовали индукцию ИГМС у животных обоих указанных видов, а также экспериментальную индукцию естественного состояния зимней спячки у хомячков.

## МЕТОДИКА

Работа выполнялась на пяти-шестимесячных беспородных крысах *Rattus norvegicus* (самцах, масса тела 200–250 г) и шести–восьмимесячных золотистых хомячках *Mesocricetus auratus* обоего пола (масса 95–120 г).

Электроды для отведения ЭЭГ и ЭМГ имплантировали в ходе операций под наркозом. ЭЭГ отводили эпидурально от фронтальной и париетальной областей коры (референтный электрод размещался в носовой кости) с помощью миниатюрных винтовых электродов ( $d = 1.6$  мм), ЭМГ – с помощью двух серебряных проволочных электродов ( $d = 0.5$  мм),

помещенных в мышцы шеи. Электроды соединяли пайкой с миниатюрным разъемом, который закрепляли на поверхности черепа с применением быстротвердеющей пластмассы «Протакрил» («Стома», Украина). Через четыре-пять дней после операции животных помещали в экспериментальную камеру. Разъем через легкий гибкий кабель и вращающийся контактор («Moog», Великобритания), что обеспечивало минимальное ограничение двигательной активности животного, подсоединяли к компьютерному электроэнцефалографу («Нейрософт», РФ). При записи ЭЭГ границы фильтров высоких и низких частот равнялись 0.5 и 35 Гц, частота дискретизации –  $200 \text{ с}^{-1}$ . Для ЭМГ соответствующие значения составляли 0.05, 100 Гц и  $200 \text{ с}^{-1}$ . Амплитудный и частотно-спектральный анализ ЭЭГ проводили с помощью программы «Нейрон-Спектр» («Нейрософт», РФ), вычисляя средние амплитуды колебаний того или иного частотного диапазона, средние спектральные мощности ритмов и их индексы (отношения мощности колебаний определенного частотного диапазона в том или ином отведении к полной мощности спектра в этом отведении). Границы частотных диапазонов ЭЭГ были следующими: дельта, 0.5–4 Гц; тета, 4.0–8.0 Гц; альфа, 8.0–12.0 Гц; бета, 12.0–35.0 Гц. Длительность эпох анализа составляла 9 с. В ряде случаев у животных одновременно отводили ЭКГ.

Для индукции ИГМС использовали методику Анджуса–Бахметьева–Джайя (индукцию гипоксически-гиперкапнического гипометаболизма, или метод «закрытого сосуда») [8–11]. Животных в герметично закрытом сосуде (объемом 3 дм<sup>3</sup> для крыс и 2 дм<sup>3</sup> для хомячков) помещали в темную холодную камеру с температурой 3–5 °С. Под влиянием нарастающей гипоксии, гиперкапнии, а также темноты и низкой температуры окружающей среды животные через 2.5–3 ч погружались в ИГМС, сходное по ряду показателей с естественным гипометаболическим состоянием (зимней спячкой). После развития ИГМС животных переносили в условия с нормальным газовым составом и температурой  $22 \pm 1$  °С; им вводили электроды для отведения ЭКГ (под кожу конечностей), датчик для регистрации температуры тела (ректальный для крыс или защечный для хомячков), подсоединяли электроды для отведения ЭЭГ и ЭМГ и начинали запись этих процессов.

Для индукции зимней спячки золотистых хомячков в начале ноября, т. е. перед наступлением естественного сезона спячки, рассаживали в индивидуальные клетки, снабжали гнездовым материалом

(древесные опилки и сено) и переносили в темное термостатируемое помещение – холодовую камеру объемом 20 м<sup>3</sup> с температурой воздуха  $3 \pm 2$  °С. Как правило, животные через 10–14 дней пребывания в холодной камере погружались в спячку. Длительность единичного эпизода спячки (баута) составляла трое-четверо суток.

Выход из спячки инициировали ближе к концу баута, перенося хомячков в освещенную комнату с температурой  $21 \pm 2$  °С. Под кожу передних и задних конечностей им вводили стерильные игольчатые электроды для отведения ЭКГ, помещали термопару в защечное пространство для измерения температуры тела и подсоединяли к вращающемуся контактору кабель для отведения ЭЭГ и ЭМГ. Температуру тела измеряли с помощью тарированной медь-константановой термопары и электронного вольтметра с последующим пересчетом непосредственных показателей вольтметра (мкВ) в температуру с использованием программы «Excel».

Полученные числовые результаты обрабатывали статистически, применяя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

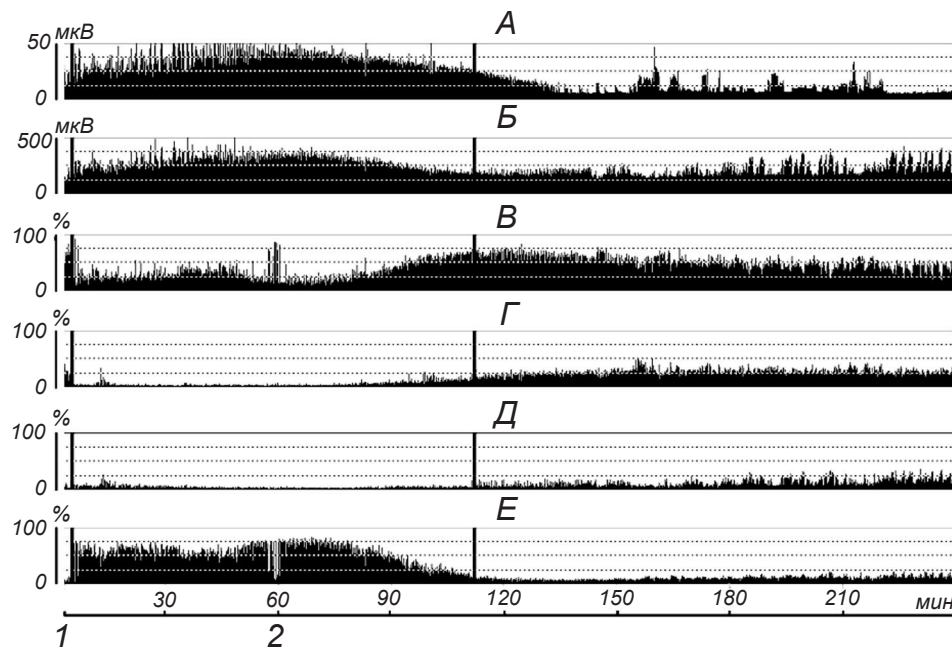
Комбинированное действие гипоксии, гиперкапнии, низкой температуры и темноты приводило к подавлению всех видов терморегуляции, замедлению метаболизма и развитию гипотермии, т. е. к

формированию ИГМС [8, 10–12]. В наших экспериментах температура тела при достижении ИГМС у крыс снижалась в среднем до  $17 \pm 1$ , у хомячков – до  $16 \pm 1$  °С, частота сердечных сокращений (ЧСС) уменьшалась у крыс до  $99 \pm 20$ , у хомячков – до  $119 \pm 8$  мин<sup>-1</sup>.

Ранее нами было показано [13], что, несмотря на индивидуальные особенности погружения животных в ИГМС (различная необходимая длительность индукции, степень снижения температуры тела и ЧСС) и выхода из него, в изменениях ЭЭГ и ЭМГ в динамике восстановления температурного гомеостаза можно было выделить два этапа, весьма сходных у всех животных, на которых проводилось исследование.

У крыс для этапа 1 (длительность 5–7 мин) были характерны выраженная депрессия осцилляций ЭЭГ во всех диапазонах частот (рис. 1), но с сохранением относительно более высокого уровня активности в  $\delta$ -диапазоне (рис. 2) и сниженная амплитуда ЭМГ.

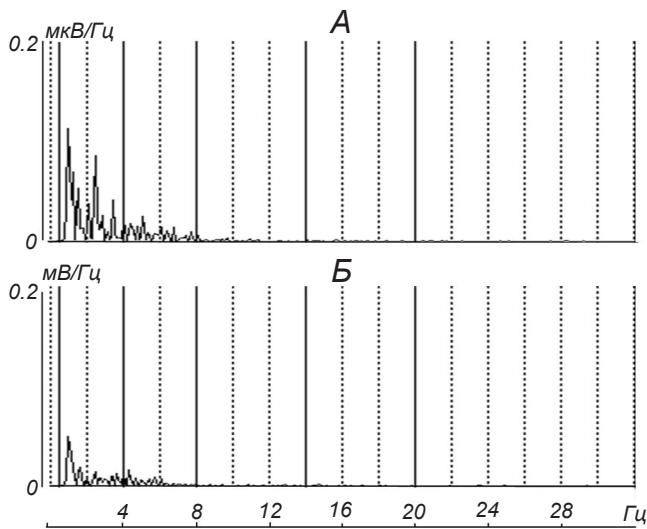
На фоне существенного подавления электрической активности головного мозга (драматического снижения амплитуд ЭЭГ-осцилляций всех частот) у большинства животных в составе ЭЭГ все же регистрировались достаточно отчетливые регулярные низкочастотные колебания. Вопрос об источнике подобных колебаний до сегодняшнего дня остается невыясненным. Предполагается, что они являются отражением активности сердца (наложением ЭКГ на ЭЭГ). Следует, однако, упомянуть, что су-



**Рис. 1.** Пример изменения электрографических показателей в динамике выхода крысы из искусственного гипометаболического состояния (ИГМС).

*A, B* – средняя амплитуда ЭЭГ и ЭМГ (мкВ) соответственно, *B–E* – индексы дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов (%) соответственно. *1* и *2* – показатели в ходе первого и второго этапов выхода из ИГМС.

**Рис. 1.** Приклад змін електрографічних показників у динаміці виходу щура зі штучного гіпометаболічного стану.



**Р и с. 2.** Примеры спектров мощности ЭЭГ (А) и ЭМГ (Б) в пределах первого этапа выхода из искусственного гипометаболического состояния.

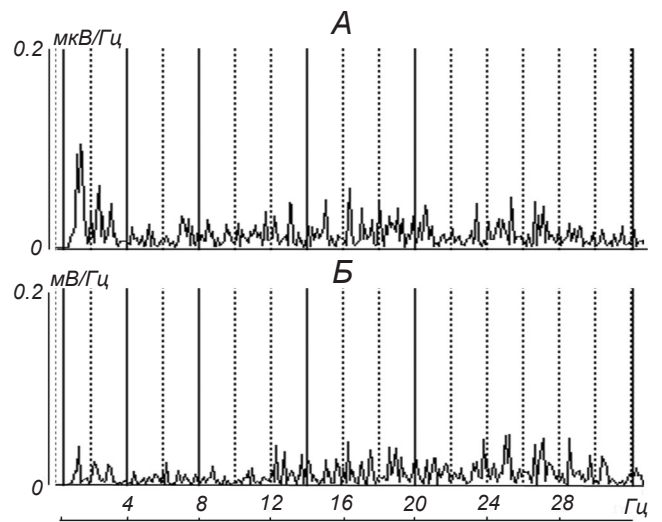
**Р и с. 2.** Приклади спектрів потужності ЕЕГ (А) та ЕМГ (Б) у межах першого етапу виходу зі штучного гіпометаболічного стану.

ществует и точка зрения об их церебральном генезе [14].

В составе ЭМГ также выявлялись регулярные «всплески», возникающие синхронно с сокращениями сердца; они чередовались с периодами абсолютного молчания и появлением редких низкоамплитудных ЭМГ-колебаний.

На следующем этапе (этап 2, длительность около 200 мин) наблюдались постепенное появление, увеличение количества и (в меньшей степени) длительности веретенноподобных ЭМГ-комплексов, а также повышение амплитуды тонической мышечной активности к 90–120-й мин, с их последующим плавным снижением к 200–220-й мин.

Одновременно с усилением ЭМГ-активности повышалась амплитуда ЭЭГ-осцилляций (рис. 1) и изменялся спектральный состав ЭЭГ (рис. 3). Предполагаемый вклад ЭКГ в состав ЭЭГ уменьшался. Значения индексов  $\delta$ - и  $\alpha$ -ритмов по сравнению с таковыми на этапе 1 становились более низкими. На фоне последующего повышения индекса  $\beta$ -ритма вновь отмечался рост активности в  $\delta$ -диапазоне. После достижения максимальных значений индекса  $\beta$ -ритма этот показатель к 200–220-й мин постепенно снижался. В поведении животных появлялись эпизоды сноподобных состояний, позже груминга, поисковой активности и сна [15]. Следует обратить внимание на определенную



**Р и с. 3.** Примеры спектров мощности ЭЭГ (А) и ЭМГ (Б) на втором этапе выхода из искусственного гипометаболического состояния.

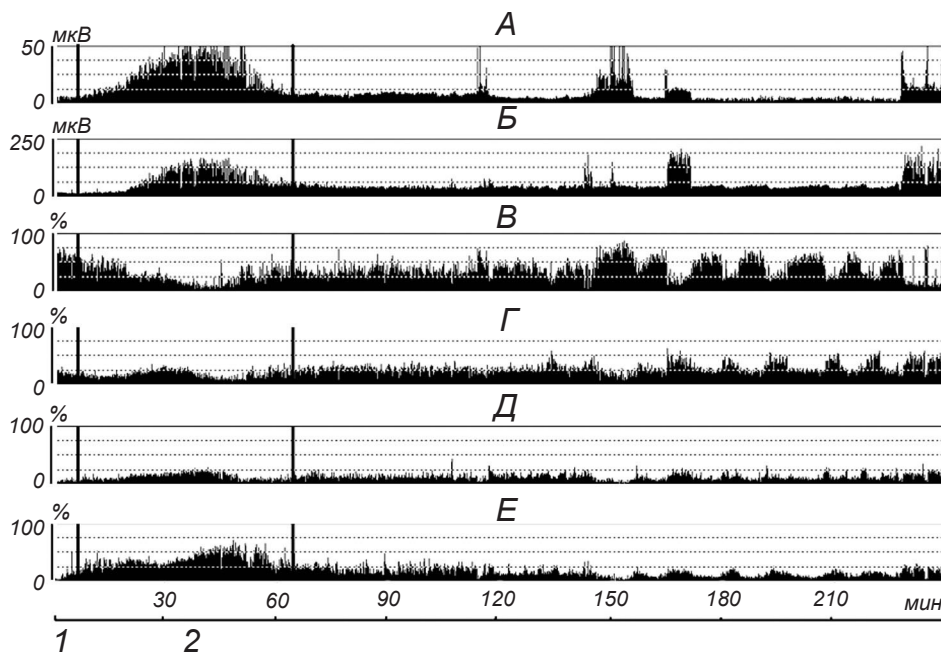
**Р и с. 3.** Приклади спектрів потужності ЕЕГ (А) та ЕМГ (Б) на другому етапі виходу зі штучного гіпометаболічного стану.

синхронность возрастания амплитуд ЭЭГ-колебаний и мышечной активности и повышения относительной мощности ЭЭГ-осцилляций  $\beta$ -диапазона. В дальнейшем индексы того или иного ритма зависели от поведенческого состояния, в котором в пределах соответствующего интервала находилось животное (активное или спокойное бодрствование, медленноволновой или парадоксальный сон).

При сходной динамике изменений амплитудных и частотных показателей ЭЭГ и ЭМГ у хомячков и крыс на начальном этапе выхода из ИГМС этап 2 этого процесса у первых из них демонстрировал некоторые различия. Так, у хомячков отмечалось более плавное снижение интенсивности колебаний  $\delta$ -диапазона по сравнению с таковой на этапе 1. Кроме того, различались и временные параметры восстановления амплитудных и спектральных составляющих ЭЭГ и ЭМГ. У хомячков этап 2 длился до 100 мин с амплитудным максимумом ЭЭГ и ЭМГ на 40–50-й мин; у этих животных сноподобные состояния, груминг и поисковая активность появлялись раньше, чем у крыс (рис. 4).

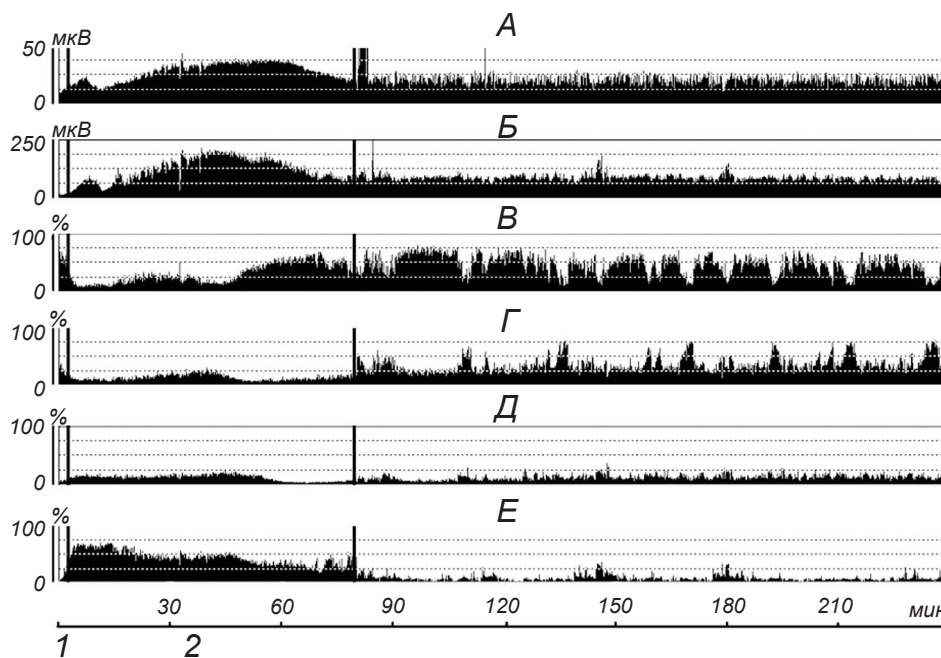
Пребывание золотистых хомячков в течение 10–14 суток при температуре окружающей среды  $5 \pm 2$  °C приводило к погружению животных в состояние естественной зимней спячки (гибернации). Температура тела снижалась в среднем до  $8 \pm 1$  °C, ЧСС уменьшалась до  $5\text{--}13 \text{ мин}^{-1}$ , амплитуда колеба-





**Р и с. 4.** Пример изменений электрографических показателей в динамике выхода из искусственного гипометаболического состояния у хомячка. Обозначения те же, что и на рис. 1.

**Р и с. 4.** Приклад змін електрографічних показників у динаміці виходу зі штучного гіпометаболічного стану у хом'ячка.



**Р и с. 5.** Пример изменений электрографических показателей в динамике пробуждения хомячка из гибернации. Обозначения те же, что и на рис. 1.

**Р и с. 5.** Приклад змін електрографічних показників у динаміці пробудження хом'ячка з гібернації.

ний ЭЭГ и ЭМГ существенно снижалась.

На этапе 1 у хомячков, которые пробуждались от зимней спячки, инициированной перемещением животных в условия комнатной температуры, как и в случае ИГМС, отмечались выраженное падение амплитуды осцилляций ЭЭГ и общая депрессия частотных составляющих последней (на фоне некоторого доминирования  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмов). На этапе 2 при выходе из спячки, как и в условиях ИГМС, параметры ЭЭГ, ЭМГ и ЭКГ постепенно восстанав-

ливались. Динамика восстановления электрической активности мозга и мышц и температуры тела хомячков, которые пробуждались от зимней спячки, инициированной перемещением животных в условия комнатной температуры, в целом была весьма подобна таковой в условиях выхода крыс и хомячков из ИГМС (рис. 5). Таким образом, несмотря на более значительное снижение температуры тела у хомячков – до  $8^{\circ}\text{C}$  в состоянии спячки по сравнению с  $16\text{--}17^{\circ}\text{C}$  в ИГМС – и отсутствие влияния та-

ких факторов, как гипоксия и гиперкапния, время восстановления электрографических параметров в условиях выхода из гибернации приблизительно соответствовало времени выхода хомячков из ИГМС. Этап 2 длился около 120 мин с максимумом амплитуд ЭЭГ- и ЭМГ-осцилляций на 50–60-й мин. Время появления эпизодов снопоподобных состояний, груминга, поисковой активности было близко к таковому у хомячков, выходящих из ИГМС.

Следует также обратить внимание на тот факт, что как после ИГМС, так и после зимней спячки индексы ритмов ЭЭГ достигали максимальных значений и впоследствии нормализовались в определенной последовательности – начиная с  $\delta$ -, затем  $\theta$ -,  $\alpha$ - и заканчивая  $\beta$ -диапазоном.

Несмотря на то что гипотермия приводит к драматическому уменьшению возбудимости и синаптической чувствительности нейронов, изменения ряда базисных функциональных характеристик, в том числе свойств мембран нервных клеток, являются обратимыми и после поверхностной и глубокой гипотермии могут претерпевать обратные сдвиги [16].

Согласно существующим на сегодня представлениям, паттерн ЭЭГ в значительной степени определяется суммацией электрических активностей популяций нейронов (как пейсмекерных, способных генерировать собственные ритмические осцилляции, так и «обычных» синаптических связанных единиц, которые могут объединяться в так называемые нейронные осцилляторы). Активность таких сетей может быть синхронизирована через возбуждающие и/или тормозные синаптические связи [17, 18]. Возможно, что некоторый вклад в генерацию ЭЭГ вносят глиальные клетки. Основную вклад в этот процесс обеспечивают относительно медленные синаптические потенциалы, а не «быстрая» импульсная активность нейронов. ЭЭГ-колебания различных частот объединены в ряд ритмов; характеристики последних, видимо, в значительной степени коррелируют с определенными функциональными состояниями организма. ЭЭГ-активность различных областей коры может быть связана по фазе (phase-coupled), обеспечивая синхронизацию импульсной активности нейронов и их объединений. Предполагают, что быстрые ЭЭГ-осцилляции связаны с объединением относительно небольших ансамблей нейронов, тогда как медленные – с вовлечением в активность нейронов различных структур мозга [19, 20]. Каким образом охлаждение модифицирует функциональную активность этих

ансамблей и какой вклад соответствующие сдвиги вносят в изменение паттерна ЭЭГ при выходе из ИГМС и зимней спячки, пока остается в значительной мере невыясненным.

Существует мнение, что некоторые нейробиологические процессы, связанные с восстановлением активности ЦНС после воздействия низкой температуры во время гибернации, отражаются прежде всего в увеличении мощности осцилляций низкочастотных ( $\delta$ - и  $\theta$ -) диапазонов во время пробуждения [21].

Среди большого количества метаболических эффектов, связанных с интенсификацией расщепления энергетических резервов в процессе выхода из зимней спячки [2, 5], с изменениями ЭЭГ-активности  $\delta$ -диапазона коррелирует увеличение высвобождения нейронами аденозина. Последний, взаимодействуя с аденозиновыми рецепторами первого типа (AP1), обуславливает гиперполяризацию таламических и кортикальных клеток, что и отражается в увеличении активности  $\delta$ -диапазона [22]. Показано также, что активация центральных AP1 у грызунов приводит к синхронизации ЭЭГ-осцилляций [23], а активация таламических AP1 снижает амплитуду этих колебаний [24].

Более того, уровень аденозина, являющегося побочным продуктом метаболизма АТФ, рассматривается в качестве основного фактора, обеспечивающего индукцию гипометаболических состояний. Так, показано, что активация центральных AP1 необходима для индукции и поддержания гибернации [25], дневного торпора [26] и развития гипометаболического торпороподобного состояния у крыс [27]. Центральное введение АМФ приводит к выраженной гипотермии у мышей [28]. Как и в случае развития природного торпора, физиологическое состояние, вызванное активацией центральных AP у негибернирующих животных, характеризуется выраженным сдвигом в сторону устойчивых гипотермии, гипометаболизма и брадикардии [27]; при этом параллельно значительно снижаются амплитудные показатели ЭЭГ. Несмотря на то что AP экспрессированы в ЦНС повсеместно, наибольшее их скопление отмечается в промежуточном ядре солитарного тракта (*NTS*) [29], контролирующем кардиоваскулярные, респираторные, температурные и метаболические функции [30, 31]. Активность нейронов *NTS* также может оказывать влияние на характеристики ЭЭГ [32].

Высвобождение аденозина в *NTS* способно также влиять определенным образом на компенсаторный

ответ на гипоксию [33], которая является ведущим фактором развития состояния гипоксического/гиперкапнического гипометаболизма. Аденозин, очевидно, является основным медиатором, определяющим ингибиторное влияние острой гипоксии на синаптическую передачу. Депрессия этой передачи при гипоксии или обусловленных ишемией состояниях подавляется агонистами AP1 [34] и коррелирует по времени с процессом высвобождения аденозина [35]. Кроме того, церебральный аденозин может подавлять высвобождение возбуждающих аминокислот (например, глутамата) и/или быть антагонистом дофамина, подавляя высокочастотные компоненты в составе ЭЭГ [36]; последний феномен как раз и наблюдается в условиях ИГМС и зимней спячки.

Депрессия ЭЭГ-активности во время развития гипоксии связана с активным подавлением метаболических процессов в мозгу [37]. При этом ЭЭГ, являясь результатом суммации внутри- и внеклеточных потенциалов и токов, генерируемых в больших популяциях нейронов, зависит от связей между данными популяциями и их элементами (в частности, от активности цепей обратных связей), геометрии внеклеточных полей и цитоархитектуры нейронных популяций [17]. Последняя, как оказалось, может заметно изменяться в условиях охлаждения. Пик выраженности колебаний  $\delta$ -диапазона соответствует интервалу времени, в котором происходит массивный обратный рост дендритов и усиливается синаптогенез. Изменения мощности  $\delta$ -ритма после пробуждения из гибернации также могут быть связаны с зависящей от температуры потерей дендритов и синапсов в процессе зимней спячки (более выраженной в коре, чем в гиппокампе) и их повторным структурным восстановлением во время пробуждения [38–41].

Повышение мощности  $\delta$ -ритма также связывают с развитием гипогликемии [42]. В условиях как естественного [43], так и искусственного гипометаболизма [8] уровни глюкозы в плазме и мозгу увеличиваются. Было, однако, высказано предположение [21], что региональное снабжение нейронов глюкозой может в этом случае оказаться недостаточным из-за ограниченной (не соответствующей запросам) интенсивности перфузии во время пробуждения.

Таким образом, и комбинированное действие таких физических факторов, как гиперкапния, гипоксия, низкая температура и темнота, приводящее к погружению крыс и хомячков в ИГМС, и со-

вместное влияние низкой температуры и темноты, способствующее погружению хомячков в зимнюю спячку, продуцируют выраженные сдвиги в активности ЦНС животных. Наблюдаются общее снижение интенсивности ЭЭГ-активности, депрессия всех ее частотных составляющих; при этом  $\delta$ -колебания сохраняются в большей степени и относительно доминируют. У части животных отмечается такой феномен, как «генерализация» электрической активности сердца и наложение ее на ЭЭГ. В процессе саморазогрева мощность и количество восстанавливающихся спектральных компонентов ЭЭГ увеличиваются, а индексы ряда ритмов достигают максимальных значений. Впоследствии все показатели нормализуются последовательно, начиная с  $\delta$ -, затем  $\theta$ -,  $\alpha$ - и заканчивая  $\beta$ -диапазоном. При этом параллельно с нарастанием мышечной активности возрастает доля  $\beta$ -волн в спектре ЭЭГ. Показатели активности мозга достигают нормальных значений, соответствующих тому или иному функциональному состоянию (активное или пассивное бодрствование, медленноволновой или парадоксальный сон), у зимнеящих животных (хомячков) примерно в два раза быстрее, чем у крыс.

Выражаю глубокую благодарность канд. биол. наук Е. А. Венцовской и канд. биол. наук В. В. Ломако за помощь в проведении экспериментов.

Эксперименты были проведены в соответствии с Законом Украины «О защите животных от жестокого обращения» и согласованы с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1985 г.).

Выполнение данной работы и публикация результатов не были связаны с какими-либо конфликтами, касающимися коммерческих или финансовых отношений, а также отношений с организациями и/или лицами, которые могли быть связаны с исследованием.

*О. В. Шило<sup>1</sup>*

ДИНАМІКА ЕЛЕКТРОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЦУРІВ І ХОМ'ЯЧКІВ ПРИ ВИХОДІ ІЗ ШТУЧНОГО І ПРИРОДНОГО ГІПОМЕТАБОЛІЧНИХ СТАНІВ

<sup>1</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків (Україна).

Резюме

У щурів і хом'яків (незимово- та зимовосплячих гризунів відповідно) індукували штучний гіпометаболічний стан (ГМС), піддаючи їх комплексній дії гіпоксії, гіперкапнії, темряви та низької температури, а також індукували природну зимову сплячку у хом'яків за допомогою їх утримання в темній холодовій камері. При виході зі штучного та природного ГМС у тварин реєстрували ЕЕГ-активність (відведення від фронтальної та парієтальної кори через вживлені електроди), ЕМГ м'язів шиї, ЕКГ і температуру. Початковий період саморозігріву після штучного ГМС у тварин обох видів і після зимової сплячки в хом'яків характеризувався низькою амплітудою ЕЕГ- та ЕМГ-активності і вираженою депресією ЕЕГ-осциляцій усіх частотних діапазонів, але з відносним домінуванням  $\delta$ -коливань (що, можливо, частково зумовлювалося накладанням ЕКГ-активності на ЕЕГ). У перебігу подальшого саморозігріву тварин амплітуда ЕЕГ-активності збільшувалась, а її спектральний склад змінювався. Потужність низки ЕЕГ-ритмів досягала максимуму, згодом нормалізуючись послідовно починаючи з  $\delta$ -, потім  $\theta$ -,  $\alpha$ - та закінчуючи  $\beta$ -діапазоном. Спостерігався певний паралелізм між змінами потужності  $\beta$ -активності в складі ЕЕГ і збільшенням інтенсивності м'язової активності. Патерни ЕЕГ-активності, що відповідали тому чи іншому функціональному стану (активне або пасивне неспання, повільнохвильовий або парадоксальний сон), нормалізувались у хом'яків приблизно вдвічі швидше, ніж у щурів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. R. G. Melvin and M. T. Andrews, "Torpor induction in mammals: recent discoveries fuelling new ideas," *Trends Endocrinol. Metab.*, **20**, 490-498 (2009).
2. H. V. Carey, M. T. Andrews, and S. L. Martin, "Mammalian hibernation: cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature," *Physiol. Rev.*, **83**, No. 4, 1153-1181 (2003).
3. G. Heldmaier, S. Ortmann, and R. Elvert, "Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals," *Respirat. Physiol. Neurobiol.*, **141**, 317-329 (2004).
4. S. F. Morrison and K. Nakamura, "Central neural pathways for thermoregulation," *Front. Biosci.*, **16**, 74-104 (2011).
5. K. L. Drew, C. L. Buck, B. M. Barnes, et al., "Central nervous system regulation of mammalian hibernation: implications for metabolic suppression and ischemia tolerance," *J. Neurochem.*, **102**, No. 6, 1713-1726 (2007).
6. Y. Tamura, M. Shintani, A. Nakamura, et al., "Phase-specific central regulatory systems of hibernation in Syrian hamsters," *Brain Res.*, **1045**, 88-96 (2005).
7. H. R. Bouma, E. M. Verhaag, J. P. Otis, et al., "Induction of torpor: mimicking natural metabolic suppression for biomedical applications," *J. Cell. Physiol.*, **227**, 1285-1290 (2012).
8. С. Д. Мельничук, Д. О. Мельничук, *Гіпобіоз тварин (молекулярні механізми та практичне значення для сільськогосподарства і медицини)*, НАУ, Київ (2007).
9. А. В. Шило, В. В. Ломако, Т. Н. Бондарь, Г. А. Бабийчук, "Конечные продукты метаболизма оксида азота при искусственном гипометаболизме у крыс и хомяков", *Пробл. криобиологии*, **15**, № 1, 3-13 (2005).
10. Н. Н. Тимофеев, Л. П. Прокофьева, *Нейрохимия гипобиоза и пределы криорезистентности организма*, Медицина, Москва (1997).
11. Д. А. Игнатъев, Р. Я. Гордон, В. В. Воробьев, В. В. Рогачевский, "Сравнительный анализ процессов восстановления электроэнцефалографической и белоксинтезирующей активности неокортекса и гиппокампа зимнеспящих (суслики) и незимнеспящих (крысы) животных при выходе из гипотермии", *Биофизика*, **50**, № 1, 140-151 (2005).
12. *Экологическая физиология животных*, ч. 1, под ред. А. А. Слонима, Наука, Ленинград (1979).
13. А. В. Шило, В. В. Ломако, Е. А. Венцковская, Г. А. Бабийчук, "Биоэлектрическая активность мозга и мышц крыс в процессе выхода из искусственного гипометаболического состояния", *Пробл. криобиологии*, **18**, № 3, 370-373 (2008).
14. М. Б. Штарк, *Мозг зимнеспящих*, Наука, Новосибирск (1970).
15. А. В. Шило, Е. А. Венцковская, Г. А. Бабийчук, "Изменение структуры сна у крыс после искусственного гипометаболического состояния", *Пробл. криобиологии*, **20**, № 1, 25-33 (2010).
16. H. Aihara, Y. Okada, and N. Tamaki, "The effects of cooling and rewarming on the neuronal activity of pyramidal neurons in guinea pig hippocampal slices," *Brain Res.*, **893**, 36-45 (2001).
17. A. M. Ivanitsky, A. R. Nikolaev, and G. A. Ivanitsky, "Electroencephalography (Chapt. 35)," in: *Modern Techniques in Neuroscience Research*, U. Windhorst and H. Johansson (eds.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1999), pp. 971-996.
18. M. Steriade, P. Gloor, R. R. Llinas, et al., "Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **76**, 481-508 (1990).
19. M. Penttonen and G. Buzsáki, "Natural logarithmic relationship between brain oscillators," *Thalamus Related Systems*, **2**, 145-152 (2003).
20. P. Olejnicza, "Neurophysiologic basis of EEG," *J. Clin. Neurophysiol.*, **23**, No. 3, 186-189 (2006).
21. J. E. Larkin and H. C. Heller, "The disappearing slow wave activity of hibernators," *Sleep Res. Online*, **1**, No. 2, 96-101 (1998).
22. J. H. Benington and H. C. Heller, "Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep," *Prog. Neurobiol.*, **45**, 347-360 (1995).
23. T. Porkka-Heiskanen, A. Kalinchuk, L. Alanko, et al., "Adenosine, energy metabolism, and sleep," *Sci. World J.*, **3**, 790-798 (2003).
24. D. Ulrich and J. R. Huguenard, "Purinergic inhibition of GABA and glutamate release in the thalamus: implications for thalamic network activity," *Neuron*, **15**, 909-918 (1995).
25. T. R. Jinka, Ø. Tøien, and K. L. Drew, "Season primes the brain in an arctic hibernator to facilitate entrance into torpor mediated by adenosine A1 receptors," *J. Neurosci.*, **31**, 10752-10758 (2011).
26. B. W. Iliff and S. J. Swoap, "Central adenosine receptor signalling is necessary for daily torpor in mice," *Am. J. Physiol. Regulat. Integrat. Comp. Physiol.*, **303**, R477-R484 (2012).
27. D. Tupone, C. J. Madden, and S. F. Morrison, "Central



- activation of the A1 adenosine receptor (A1AR) induces a hypothermic, torpor-like state in the rat,” *J. Neurosci.*, **33**, No. 36, 14512-14525 (2013).
28. M. Muzzi, F. Blasi, A. Masi, et al., “Neurological basis of AMP-dependent thermoregulation and its relevance to central and peripheral hyperthermia,” *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, **33**, 83-190 (2013).
29. V. M. Pickel, J. Chan, J. Linden, and D. L. Rosin, “Subcellular distributions of adenosine A1 and A2A receptors in the rat dorsomedial nucleus of the solitary tract at the level of the area postrema,” *Synapse*, **60**, 496-509 (2006).
30. M. C. Andresen and D. L. Kunze, “Nucleus tractus solitarius – gateway to neural circulatory control,” *Annu. Rev. Physiol.*, **56**, 93-116 (1994).
31. W. H. Cao, C. J. Madden, and S. F. Morrison, “Inhibition of brown adipose tissue thermogenesis by neurons in the ventrolateral medulla and in the nucleus tractus solitarius,” *Am. J. Physiol. Regulat. Integrat. Comp. Physiol.*, **299**, R277-R290 (2010).
32. E. V. Golanov and D. J. Reis, “Neurons of nucleus of the solitary tract synchronize the EEG and elevate cerebral blood flow via a novel medullary area,” *Brain Res.*, **892**, 1-12 (2001).
33. S. Yan, A. Laferrière, C. Zhang, and I. R. Moss, “Microdialyzed adenosine in nucleus tractus solitarii and ventilatory response to hypoxia in piglets,” *J. Appl. Physiol.*, **79**, 405-410 (1995).
34. E. D. Martin, M. Fernández, G. Perea, et al., “Adenosine released by astrocytes contributes to hypoxia-induced modulation of synaptic transmission,” *Glia*, **55**, 36-45 (2007).
35. S. Latini and F. Pedata, “Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations,” *J. Neurochem.*, **79**, 463-484 (2001).
36. K. Plaschke, D. Boeckler, H. Schumacher, et al., “Adenosine-induced cardiac arrest and EEG changes in patients with thoracic aorta endovascular repair,” *Br. J. Anaesthesia*, **96**, No. 3, 310-316 (2006).
37. G. Wassink, L. Bennet, J. O. Davidson, et al., “Pre-existing hypoxia is associated with greater EEG activity during brief repeated asphyxia in near-term fetal sheep suppression and early onset of evolving seizure,” *Plos One*, **8**, No. 8, e73895 (2013).
38. C. G. von der Ohe, C. Darian-Smith, C. C. Garner, and H. C. Heller, “Ubiquitous and temperature-dependent neural plasticity in hibernators,” *J. Neurosci.*, **26**, No. 41, 10590-10598 (2006).
39. A. M. Magarinós, B. S. McEwen, M. Saboureau, and P. Pevet, “Rapid and reversible changes in intrahippocampal connectivity during the course of hibernation in European hamsters,” *PNAS*, **103**, No. 49, 18775-18780 (2006).
40. V. I. Popov and L. S. Bocharova, “Hibernation-induced structural changes in the synaptic contacts between mossy fibres and hippocampal pyramidal neurons,” *Neuroscience*, **48**, 53-62 (1992).
41. V. I. Popov, L. S. Bocharova, and A. G. Bragin, “Repeated changes of dendritic morphology in the hippocampus of ground squirrels in the course of hibernation,” *Neuroscience*, **48**, 45-51 (1992).
42. I. Bendtson, J. Gade, A. M. Rosenfalck, et al., “Nocturnal electroencephalogram registrations in type I (insulin-dependent) diabetic patients with hypoglycaemia,” *Diabetologia*, **34**, 750-756 (1991).
43. W. D. Lust, A. B. Wheaton, G. Feussner, and J. Passonneau, “Metabolism in the hamster brain during hibernation and arousal,” *Brain Res.*, **489**, 12-20 (1989).