

УДК 612.821.6

НЕОБЫЧНЫЙ ХАРАКТЕР ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА МОНГОЛЬСКОГО ХОМЯЧКА (*ALLOCRICETULUS CURTATUS*) ПРИ ГЕТЕРОТЕРМИИ

© 2025 г. В. М. Ковальzon*, А. Д. Комарова, М. Ю. Смагина, Н. Ю. Феоктистова,
член-корреспондент РАН А. В. Суров

Поступило 15.01.2025 г.

После доработки 29.01.2025 г.

Принято к публикации 29.01.2025 г.

Впервые зарегистрирована электроэнцефалограмма (ЭЭГ), температура мозга и брюшной полости, а также двигательная активность у 18 взрослых самцов факультативного гибернатора – монгольского хомячка – в ходе зимней спячки в контролируемых лабораторных условиях в зимний период. При комнатной температуре наблюдались четкие синхронные циркадианные ритмы двигательной активности и температуры тела. У большинства животных постепенное понижение внешней температуры (от 24°C до 4°C) приводило к значительному повышению двигательной активности, сочетавшемуся с увеличением размаха циркадианых колебаний температуры тела. Шесть хомячков демонстрировали бауты торпора и гибернацию с радикальными изменениями ЭЭГ вплоть до достижения изоэлектрической линии, а также исчезновения колебаний температуры мозга. Обнаружено, что монгольские хомячки могут на фоне обычных периодов сна легко входить и выходить как в состояние торпора, так и довольно глубокую гибернацию со снижением температуры тела вплоть до 10°C.

Ключевые слова: зимняя спячка, ЭЭГ, температура тела, температура мозга, двигательная активность, монгольские хомячки

DOI: 10.31857/S2686738925020197

Зимняя спячка и торпор – физиологические состояния, которые уже многие десятилетия привлекают внимание исследователей. Несмотря на огромное количество экспериментальных работ, природа этих состояний остается, по сути, неизвестной. Одной из причин недостаточного понимания механизмов гибернации и торпора является очень ограниченное число видов, на которых проводили электрофизиологические исследования. Это в основном несколько видов сусликов (*Citellus*, *Urocitellus*, *Spermophilus* и *Callospermophilus*). Интересной группой в плане изучения гипотермии являются представители подсемейства *Cricetinae*. В этой довольно компактной в филогенетическом плане группе встречаются облигатные гибернаторы (*Mesocricetus raddei*), факультативные гибернаторы (представители родов *Cricetus*, *Allocricetus*),

виды, впадающие лишь в поверхностный торпор (*Phodopus*), а также виды, вообще не впадающие в оцепенение (представители рода *Cricetus*) [1, 2]. Это позволяет проводить межвидовые и межродовые сравнения, прослеживать эволюцию гетеротермии и механизмы, обеспечивающие переход из состояния нормотермии в гипотермию и обратно. Однако электрофизиологические (ЭЭГ) исследования проведены лишь на сирийском хомячке (*Mesocricetus auratus*) [3] и джунгарском хомячке (*Phodopus sungorus*) [4–7]. В то же время феномены спячки и торпора представлены в животном мире весьма широко, и есть основания полагать, что у разных видов в ходе эволюции эти сходные по внешним признакам явления могли сформироваться на основе различных молекулярно-генетических, биохимических и физиологических механизмов [8, 9]. Задачей настоящего исследования было электроэнцефалографическое изучение феномена спячки/торпора у факультативного гибернатора – монгольского хомячка *Allocricetus curtatus* [10], на котором такие исследования никогда ранее не проводились.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт проблем экологии и эволюции
им. А.Н. Северцова Российской академии наук,
Москва, Россия

*e-mail:kovalzon@sevin.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отобранные для экспериментов животные относились к 6–7 поколению от особей, отловленных в 2009–2011 гг. в Туве. Хомячков содержали в виварии Института попарно в стандартных клетках при естественном световом режиме. За неделю до начала эксперимента животных рассаживали поодиночке. Опыты проводили в зимний период. В них участвовало 18 взрослых самцов весом около 50 г. Методика вживления под общим наркозом (авертин) эпидуральных электродов и внутрибрюшинного термонакопителя, а также регистрации и анализа ЭЭГ у свободноподвижных животных была описана нами ранее [11, 12]. Двум животным в лобную область коры дополнительно вживили миниатюрный термистор. После операции хомячков помещали в индивидуальные боксы из оргстекла размером 20x20x50 см, где находились куски ваты и бумаги, из которых животные могли устраивать гнездо. Каждая особь с помощью гибкого кабеля была постоянно подключена к входу миниатюрного 2-канального автономного усилиеля биопотенциалов (УБП), снабженного 3D акселерометром и передающего сигналы на компьютер по каналу *bluetooth* в стандартных кодах EDF. Применяемая методика позволяет непрерывно в течение многих суток регистрировать в режиме реального времени ЭЭГ, показания акселерометра и температуру мозга животных, не ограничивая свободу перемещений особей в камере. ЭЭГ регистрировали с частотой дискретизации 250 Гц, двигательную активность – 50 Гц, а температуру мозга – 2 Гц. Температуру мозга и тела измеряли в °С, а двигательную активность – в долях G (dG, отклонение ускорения датчика в момент измерения от ускорения свободного падения). Внутрибрюшинные термонакопители фиксировали температуру тела каждую минуту, и эти показатели усредняли за 10-мин период. По окончании эксперимента термонакопитель извлекали из тела животного, и данные считывали *off-line* с помощью специального прибора.

On-line регистрацию ЭЭГ (лобно-теменные отведения), показаний встроенного в УБП акселерометра и температуры мозга начинали через неделю после операции одновременно у 4-х животных и продолжали непрерывно до окончания опыта, длившегося 6–8 недель. Проводили визуальный анализ полученных записей по 20-сек эпохам с помощью специальной полуавтоматической программы, созданной на базе браузера EDF с открытым кодом. По общепринятым критериям для грызунов выделяли состояния бодрствования, медленного и быстрого сна. Периоды гипотермии с измененной ЭЭГ обозначали, как особое состояние Q (*quite state*). Компрессированные данные подвергали дальнейшей обработке в среде *Excel*.

Индивидуальные боксы с монгольскими хомячками помещали (по 4 бокса) в специальную изолированную и вентилируемую холодильную установку, где животные проходили адаптацию в течение недели при температуре $24.0 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$, световом режиме 12L/12D (свет с 9 до 21 ч) и постоянном доступе к корму и воде. Затем кормление сводили к минимуму, а температуру в камере постепенно понижали до $4.0 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$, на 1°C в день. Период освещенности также постепенно сокращали – с 12 (с 9 до 21 ч) до 2-х (с 14 до 16 ч) часов в сутки, но полчаса в день.

После завершения экспериментов термонакопители под легким наркозом были извлечены через небольшой разрез брюшной полости, рана защищена, кабели срезаны, животным введен антибиотик и они возвращены в свои домовые клетки. Электроды были спонтанно сброшены животными в течение следующего месяца. Хомячки, возвращенные в условия вивария, были в дальнейшем использованы в других экспериментах, в том числе для размножения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось выше, монгольские хомячки относятся к факультативным гибернаторам, и большая часть подопытных животных не погружалась в холодовую спячку. Лишь 6 из 18 самцов демонстрировали бауты торпора и/или гибернации в наших лабораторных условиях. При комнатной температуре у всех хомячков регистрировали четкие циркадианные ритмы: высокий уровень двигательной активности в темный, “ночной” период суток и низкий – в светлый, “дневной”. Ритм температуры тела был синхронен и синфазен с ритмом активности-покоя: подъемы в “ночное” время и спады – в “дневное” (рис. 1).

Как видно из рис. 1, у тех животных, которые не погружались в торpor или спячку, постепенное снижение внешней температуры – от 24°C до 4°C – приводило к значительному повышению двигательной активности в те часы, которые соответствовали “ночным” в период адаптации. Нарастание двигательной активности сочеталось с увеличением размаха циркадианных колебаний температуры, с ее ростом в “ночной” период. Иными словами, чем ниже была внешняя температура, тем больше двигался хомяк в “ночной” период активности (несмотря на то, что светлый период все время сокращался, а корм практически отсутствовал) и сильнее разогревался, что позволяло ему сохранять тепло в течении дневного периода покоя [11].

На рис. 2 представлена типичная картина спячки у одного из шести экспериментальных хомячков. Гибернация начиналась с серии последовательно

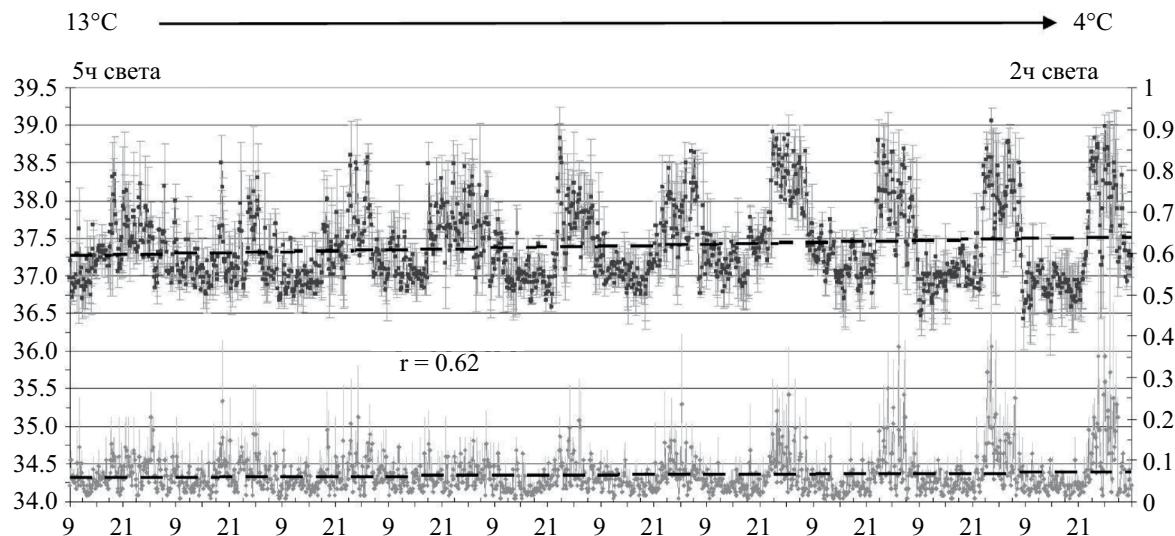


Рис. 1. Усредненный 10-суточный фрагмент двухмесячной записи температуры тела (верхняя кривая, левая ордината, $^{\circ}\text{C}$) и двигательной активности (нижняя кривая, правая ордината, δG) у двух хомячков, не перешедших в гипотермическое состояния при снижении температуры в камере от 24°C (на данном фрагменте – от 13°C) до 4°C . Соответственно, светлый период сокращался от 12 ч (на данном фрагменте – от 5 ч) до 2 ч в сутки. По оси абсцисс – время суток в ч. Пунктиром отмечена линия тренда; $r=0.62$ – коэффициент корреляции между двумя кривыми ($p < 0.05$).

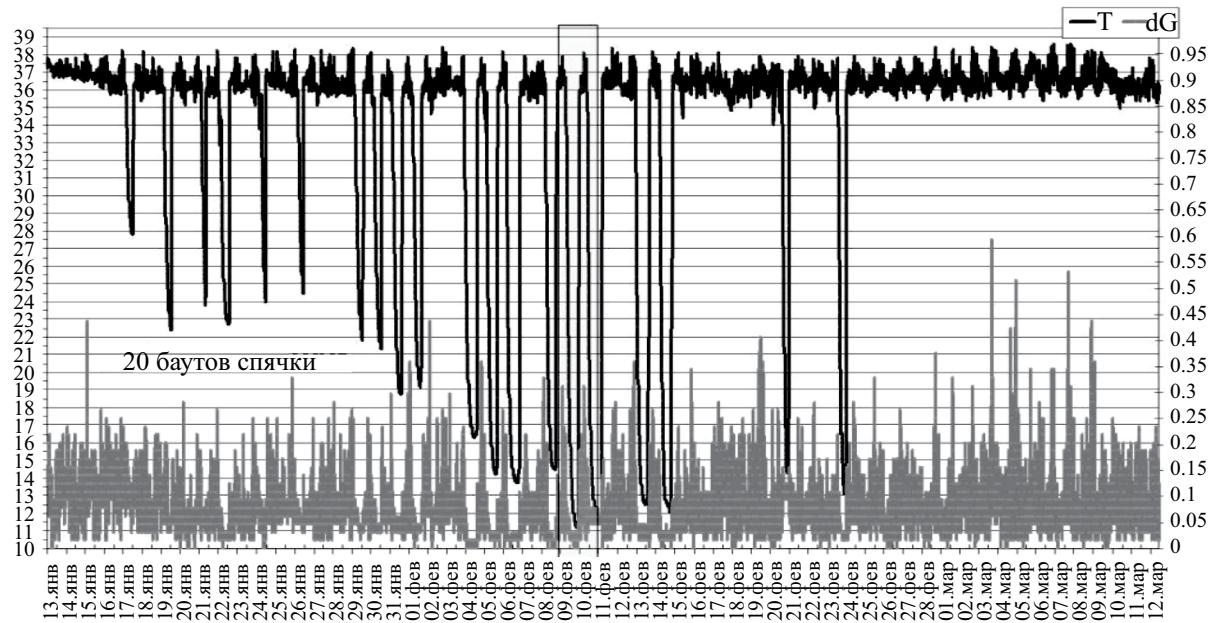


Рис. 2. Типичная холодовая спячка у самца монгольского хомячка в лаборатории в течение двух мес. в зимний период. Вверху – температура тела ($^{\circ}\text{C}$, левая ордината), внизу – двигательная активность (δG , правая ордината). Температуру в экспериментальной камере понижали от 24°C (13.01, начало опыта) до 4°C (4.02) и сохраняли на этом уровне до конца опыта. Световой период также сокращали от 12 ч (13.01) до 2 ч (4.02). Рамкой с затемнением выделен фрагмент, представленный в деталях на рис. 5.

углубляющихся баутов торпора с пассивным снижением внутрибрюшинной температуры до 11°C и радикальными изменениями ЭЭГ вплоть

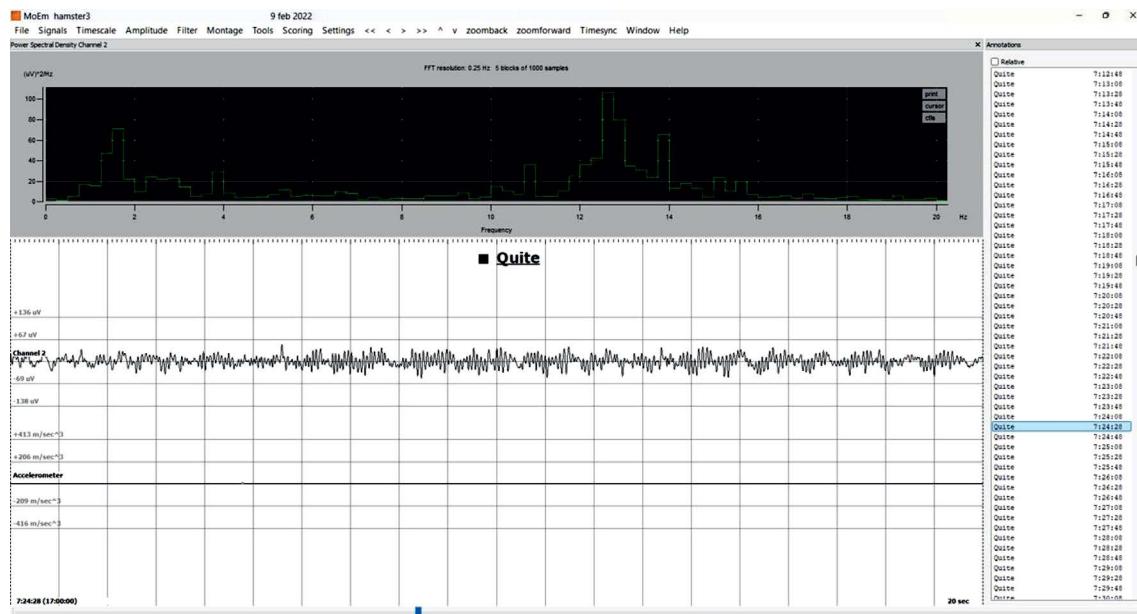
до достижения изоэлектрической линии. Как видно из рисунка, в данном случае в ходе 2-мес. ходового испытания хомячок демонстрировал

последний, 21-й баут гибернации через 42 дня после начала эксперимента, 24 февраля. После этого он спонтанно перешел на вышеописанный тип холодовой адаптации путем повышения двигательной активности в привычные “ночные” часы. У других особей, кроме баутов гибернации, наблюдались также одиночные и групповые периоды

поверхностного торпора, не переходившие в глубокую спячку. В этих баутах температура тела падала лишь до 17–25°C.

Как видно из рисунка 3А, уже через час с небольшим после начала баута, когда температура тела животного опустилась до 30°C, характер ЭЭГ не напоминал ни одно из известных физиологических

(a)



(б)

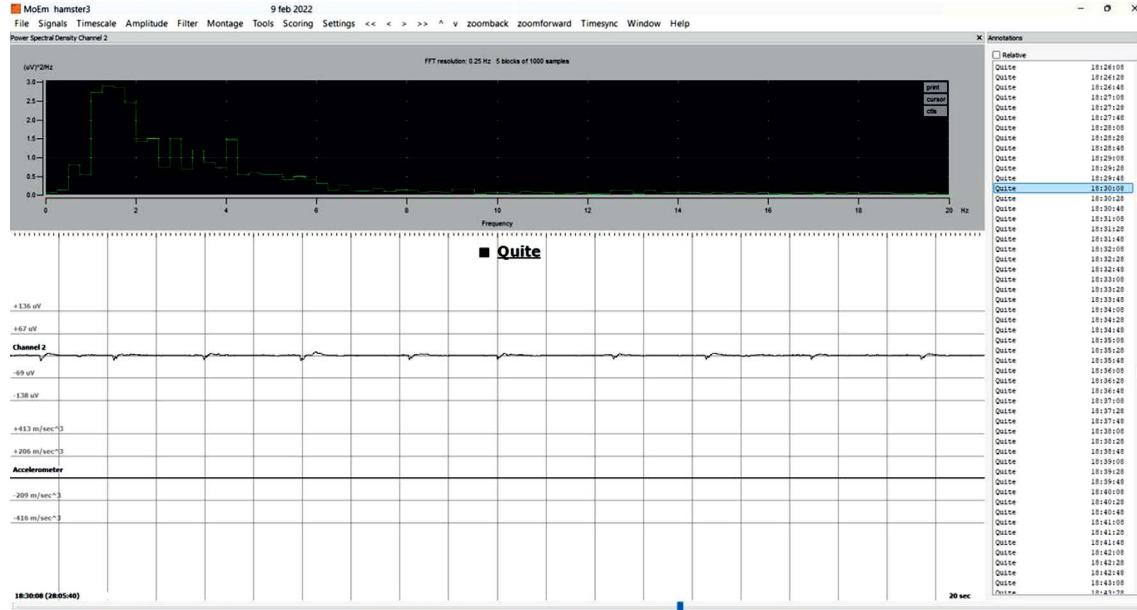


Рис. 3. Радикальные изменения ЭЭГ при погружении в спячку при температуре в камере 4°C. Представлены 20-сек эпохи нативной записи. На белом фоне, вверху – ЭЭГ (Channel 2), внизу – двигательная активность (Accelerometer). На черном фоне – спектральные характеристики ЭЭГ. Столбик справа – результат обработки (стадирования) ЭЭГ по 20-сек эпохам. А, через 1 ч 15 мин от начала баута. Температура тела – 30.6°C. В, через 12 ч 30 мин от начала баута. Нижняя точка баута, температура тела – 11.2°C.

состояний (активное бодрствование, спокойное бодрствование, медленный сон, быстрый сон). Здесь в ЭЭГ доминирует низкоамплитудный высокочастотный ритм 12–14 Гц на фоне полной

неподвижности животного. Такая ЭЭГ-картина ранее не была описана у других зимоспящих видов [13]. Через пять с половиной часов после начала баута температура тела экспериментального

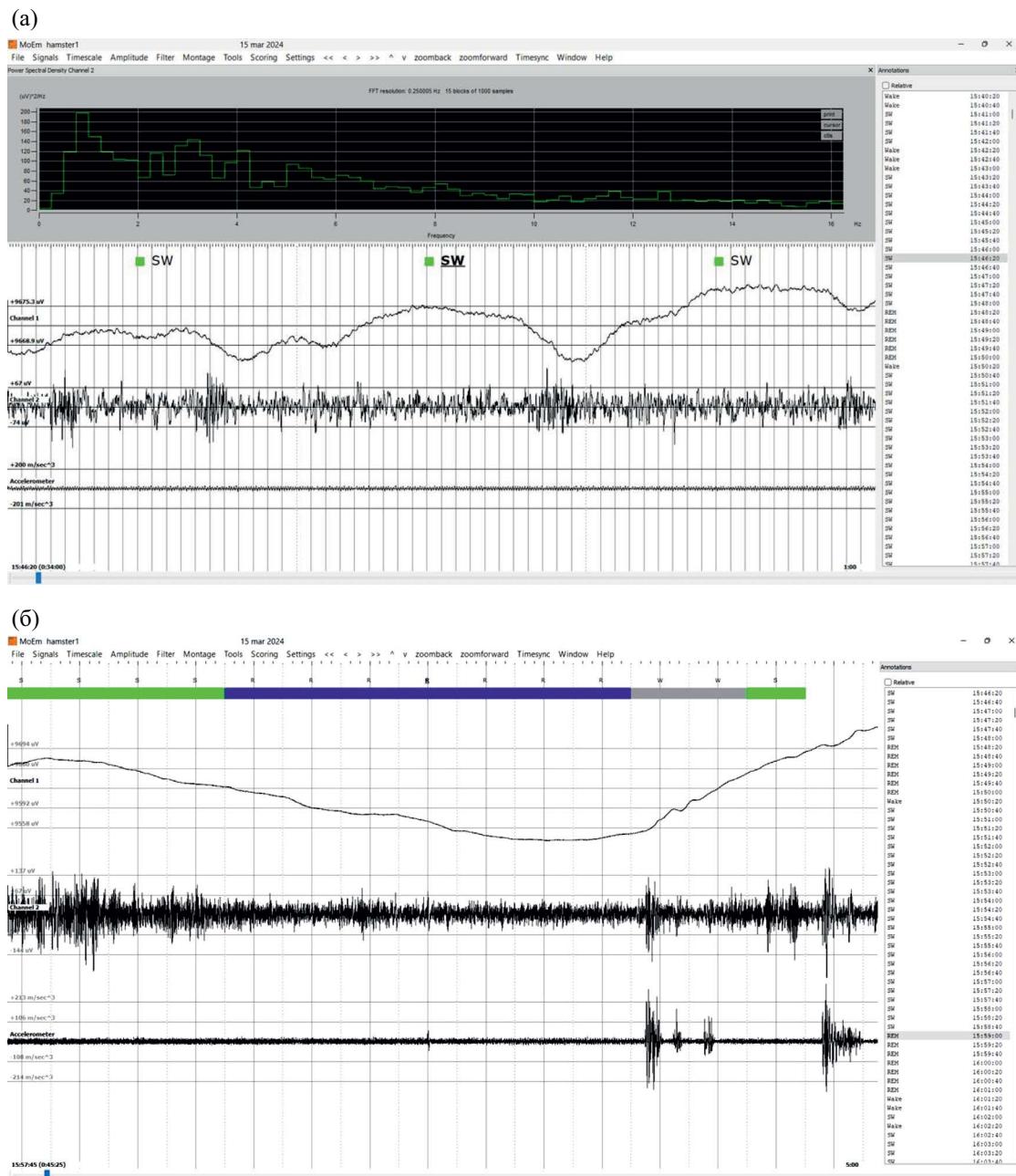


Рис. 4. Динамика ЭЭГ, температуры мозга и двигательной активности при температуре в камере 22°C и температуре мозга 36.2°C. Нативная запись. А, 1-мин эпизод медленного сна (SW). На белом фоне, сверху вниз: температура мозга (Channel 1, отклонение вниз означает подъем температуры, и наоборот), ЭЭГ (Channel 2), двигательная активность (Accelerometer). Калибровка температуры – 0.01°C. Верхний график на черном фоне – спектральная характеристика ЭЭГ. Столбик справа – результат обработки (стадирования) ЭЭГ по 20-сек эпохам. В, 5-мин эпизод медленного сна (S), переходящего в быстрый (R) и завершающегося коротким пробуждением (W). Верхняя кривая – температура мозга (Channel 1, отклонение вниз означает подъем температуры, и наоборот). Калибровка температуры – 0.25°C. Средняя кривая – ЭЭГ (Channel 2), нижняя – двигательная активность (Accelerometer). Столбик справа – результат обработки (стадирования) ЭЭГ по 20-сек эпохам.

животного снизилась до 20°C и головной мозг полностью “выключился”: ЭЭГ представляет собой изоэлектрическую линию, на фоне которой видны лишь артефакты от слабого подергивания сердечной мышцы (рис. 3В). Такое состояние сохранялось еще на протяжении 7 ч, вплоть до начала выхода из спячки. До достижения температурного “дна” (11°C) потребовалось около 14 часов. Радикальные изменения наблюдались не только в ЭЭГ: небольшие колебания температуры мозга, характерные для медленного (рис. 4А) и быстрого (рис. 4В) сна,

исчезали при переходе к бауту спячки, и температура мозга пассивно следовала за температурой тела.

Типичный баут спячки представлен на рис. 5 А, В. Погружение в торpor происходило на фоне обычного периода сна, так что заранее нельзя было предсказать, чем закончится данный цикл сна – пробуждением, переходом в новый цикл или спонтанным переходом в торpor, либо в глубокую гибернацию. В последних двух случаях периоды быстрого сна исчезали, температура мозга и температура тела начинали быстро падать, и характер

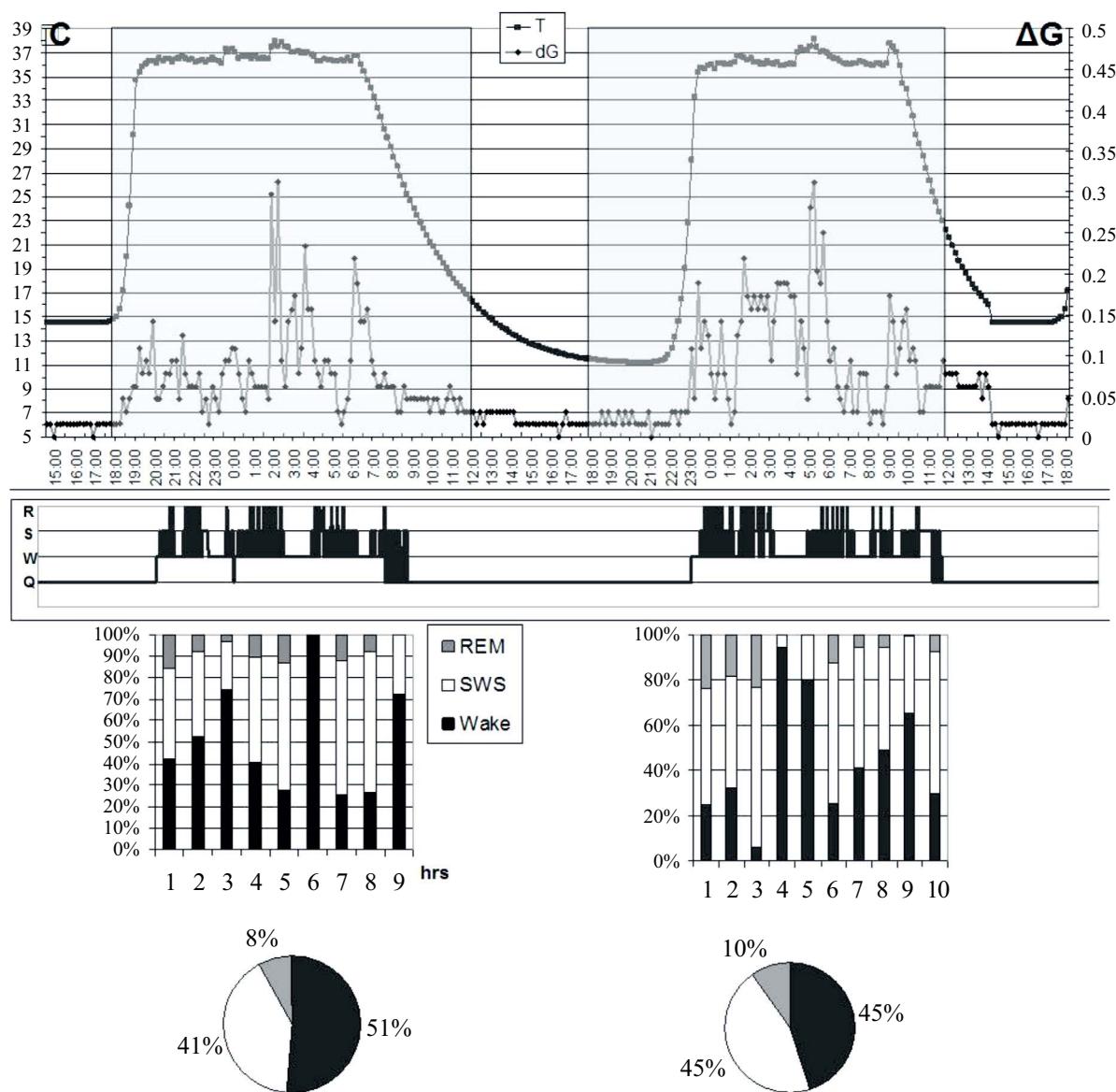


Рис. 5. Репрезентативный баут спячки. А, температура тела (верхняя кривая, °С, левая ордината) и двигательная активность (нижняя кривая, δG , правая ордината). Абсцисса – время суток. В, скомпрессированный результат обработки ЭЭГ: Q – неподвижное состояние, отличное от сна и бодрствования; W – бодрствование; S – медленный (медленноволновый) сон; R – быстрый (парадоксальный, REM) сон. С, почасовая представленность бодрствования (Wake), медленного сна (SWS) и быстрого (REM) сна во время двух межбаутных периодов. Д – суммарный процент трех состояний за весь межбаутный период. Затемненная часть – темный период в камере.

ЭЭГ радикально менялся, как описано выше. Анализ межбаутных интервалов показывает, однако, что длительные периоды особо глубокого медленного сна с необычно мощными дельта-волнами (такие периоды считаются непременным признаком гибернации у исследованных видов), предшествующие переходу в баут, отсутствуют. Не было также и выраженных периодов “отдачи” медленного сна, обычно наблюдающихся у других видов по выходе из баута [8, 13]. Как видно из рис. 5С, D, 9–10-ч межбаутные периоды либо не демонстрировали никаких отличий от статистической нормы (1-й период), либо наблюдалось очень небольшое преобладание медленного и быстрого сна, в пределах внутрисуточных вариаций. Также видно, что в первые 2 ч после выхода из состояния гипотермии, когда и должен наиболее ярко наблюдаться феномен “отдачи”, никакого возрастания доли медленного сна в записи не происходило.

Выход из баута происходил путем активного разогревания в течение 2.5–3 ч. При этом восстановление ЭЭГ шло в порядке, обратном тому, который наблюдался при погружении в спячку, но гораздо быстрее, как это происходит и у других зимоспящих [14].

Таким образом, наше исследование показало, что неоднократно описанная в литературе так называемая “особая связь” медленного сна с гибернацией [8, 9], по-видимому, все же не является облигатной особенностью этого процесса. Эта связь выражается у некоторых гибернаторов в виде необычно длинных периодов медленного сна как при наступлении баута, так и при выходе из него с преобладанием мощно выраженных дельта-волн высокой амплитуды и низкой частоты. Это послужило основой для глобальных выводов о структурно-функциональных перестройках в головном мозге зимоспящих грызунов при входжении в каждый баут и при выходе из него, а также о депривации сна во время баута и “отдаче” (rebound) сна после выхода из баута [15]. Однако настоящее исследование монгольского хомячка не подтверждает этих наблюдений. Впервые показано, что эти факультативные гибернаторы могут легко погружаться не только в состояние поверхностного торпора, но и довольно глубокую гибернацию со снижением температуры тела до 10°C (и даже до 4°C [10]). Для погружения и выхода из баута им не требуется особых периодов сна, и они не испытывают дополнительной потребности в обычном сне после выхода из спячки.

Необычной характеристикой ЭЭГ монгольских хомячков при переходе в торпор, не описанной у других гетеротермных грызунов, является быстрое исчезновение медленных волн и доминирование ритма 13–14 Гц уже при снижении температуры “сердцевины” тела до 30°C. При температуре тела

20°C ЭЭГ полностью исчезает и на записи остается видна лишь изоэлектрическая линия. Параллельно с исчезновением ЭЭГ признаков медленного и быстрого сна исчезают и небольшие колебания температуры мозга, свойственные этим состояниям. Возможно, все эти особенности связаны с быстрым погружением и короткой продолжительностью баутов спячки у этого вида.

Погружение в состояния торпора и спячки связано со способностью организма животного выключать и вновь включать гипоталамический терморегуляционный “центр” [16–18]. Такая способность довольно широко распространена среди мелких млекопитающих и наблюдается в разных экологических условиях. Так, негибернирующее млекопитающее – лабораторная мышь (*Mus musculus*) – может спонтанно погружаться в торpor при комнатной температуре в отсутствие еды [19]. Недавно нами было обнаружено, что голые землекопы (*Heterocephalus glaber*) выключают свою терморегуляцию в состоянии поведенческой активности и включают ее в периоды покоя и сна, демонстрируя феномен гетеротермии при окружающей температуре 28°C [11]. Таким образом эти грызуны, видимо, спасаются от перегрева в душных подземных коридорах на территории Северной Африки, где они обитают. Нейронные и нейрохимические механизмы включения и выключения терморегуляции были недавно детально исследованы на лабораторных мышах [17]. Однако насколько они универсальны для всех млекопитающих, гибернирующих и негибернирующих – остается неизвестным. Расширение спектра исследуемых видов позволит дать ответы на поставленные вопросы и выявить ранее неизвестные механизмы, характерные для млекопитающих с разной стратегией переживания неблагоприятных условий. Изучение этих нейронных систем представляет значительный интерес как с научной, так и прикладной точек зрения, в том числе и применительно к человеку [20].

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Г.Н. Фесенко за участие в проведении настоящего исследования и анонимного рецензента журнала за тщательное прочтение рукописи и ценное замечание, позволившее ее значительно улучшить.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Института. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ И СТАНДАРТОВ

Все экспериментальные процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, и принципам Базельской декларации и одобрены биоэтической комиссией ИПЭЭ РАН (заявка №61 от 02.03.2024).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калабухов Н.И. Спячка млекопитающих. М.: Наука, 1985.
2. Ushakova M.V., Kropotkina M.V., Feoktistova N.Y., et al. // Rus. J. Ecol. 2012. V. 43. № 1. P. 62–66.
3. Shylo A.V. // Neurophysiology. 2015. V. 47. № 1. P. 84–91.
4. Deboer T., Tobler I. // Neurosci. Lett. 1994. V. 166. № 1. P. 35–38.
5. Deboer T., Tobler I. // Neuroreport. 2000. V. 11. № 4. P. 881–885.
6. Palchykova S., Deboer T., Tobler I. // J. Sleep Res. 2002. V. 11. № 4. P. 313–319.
7. Vyazovskiy V.V., Palchykova S., Achermann P., et al. // Cerebr. Cort. 2017. V. 27. № 2. P. 950–961.
8. Heller H.C., Ruby N.F. // Annu. Rev. Physiol. 2004. V. 66. P. 275–289.
9. Mohr S.M., Bagriantsev S.N., Gracheva E.O. // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2020. V.36. P.13.1–13.24.
10. Feoktistova N.Yu., Naidenko S.V., Surov A.V., et al. // Rus. J. Ecol. 2013. V. 44. No. 1. P. 56–59.
11. Kovalzon V.M., Averina O.A., Minkov V.A., et al. // J. Evol. Biochem. Physiol. 2020. V. 56. № 5. P. 451–458.
12. Kovalzon V.M., Komarova A.D., Erofeeva M.N., et al. // Eur. Phys. J. Spec. Top. 2024. V. 233. P.659–670.
13. Harding E.C., Franks N.P., Wisden W. // Front. Neurosci. 2019. V. 13. Paper 336.
14. Украинцева Ю.В., Соловьева А.К. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123. №5 (вып. 2). С. 21–27.
15. Heller C. // Sleep. 2014. V. 37. №7. P. 1157–1158.
16. Ambler M., Hitrec T., Pickering A. Turn it off and on again: characteristics and control of torpor // Wellcome Open Research. 2022. V. 6. Article 313. doi:10.12688/wellcomeopenres.17379.2
17. Rothhaas R., Chung S. // Front. Neurosci. 2021. V. 15. Article 664781.
18. Hrvatin, S., Sun, S., Wilcox, O. F., et al. // Nature. 2020. V. 583. P. 115–121.
19. Huang Y.G., Flaherty S.J., Pothecary C.A., et al. // Sleep. 2021. V. 44. №9. Article zsab093.
20. Shi Z., Qin M., Huang L., et al. // Biol. Rev. 2021. V. 96. No. 2. P. 642–672.

UNUSUAL PATTERN OF CEREBRAL ELECTRICAL ACTIVITY IN THE MONGOLIAN HAMSTER (*ALLOCRICETULUS CURTATUS*) DURING HETEROTHERMIA

V. M. Kovalzon*, A. D. Komarova, M. Yu. Smagina, N. Yu. Feoktistova,
Corresponding Member of the RAS A. V. Surov

Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

*e-mail:kovalzon@sevin.ru

Electroencephalogram (EEG), brain and abdominal temperature, and motor activity were recorded for the first time in 18 adult males of facultative hibernator, the Mongolian hamster, during hibernation under controlled laboratory conditions in winter. At room temperature, clear synchronous circadian rhythms of motor activity and body temperature were observed. In most animals, a gradual decrease in external temperature (from 24°C to 4°C) led to a significant increase in motor activity, combined with an increase in the amplitude of circadian oscillations of body temperature. Six hamsters demonstrated torpor bouts and hibernation with radical changes in the EEG up to reaching the isoelectric line, as well as the disappearance of oscillations of brain temperature. It has been found that Mongolian hamsters can easily enter and exit both a state of torpor and a fairly deep hibernation with a decrease in body temperature down to 10°C during normal sleep periods.

Keywords: hibernation, EEG, body temperature, brain temperature, motor activity, Mongolian hamster