

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ БЕЛОКСИНТЕЗИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА СУСЛИКА CITELLUS UNDULATUS ПРИ ЗИМНЕЙ СПЯЧКЕ И ГИПОТЕРМИИ

© Р. Я. Гордон*, Д. А. Игнатъев*, В. В. Розачевский*, Н. И. Медведев**,
И. В. Краев*, И. В. Патрушев*, С. С. Хуцян*, В. И. Попов*

* Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино;

** Филиал Института биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Пущино, Московская обл.

Резюме

Сравнительный анализ состояния компонентов белоксинтезирующей системы нейронов гиппокампа как сусликов в разных фазах цикла оцепенения—активности, так и крыс, охлажденных в условиях гипоксии—гиперкапнии, провели с помощью флуоресцентной и электронной микроскопии. Результаты исследования показали, что в нейронах гиппокампа сусликов, входящих в состояние естественного оцепенения, и крыс в условиях искусственной гипотермии до 17 °С, возможно, функционируют похожие механизмы, одним из обязательных компонентов которых является генерализованное снижение активности белоксинтезирующей системы с последующим ее восстановлением при выходе из гипотермии. Снятие гипоксии—гиперкапнии даже в условиях дальнейшего понижения температуры восстанавливало белоксинтезирующую активность нейронов крыс, что, по-видимому, указывает на наличие потенциальной возможности адаптации нейронов мозга *in vivo* к таким низким температурам, при которых целостный организм незимоспящих теплокровных не выживает.

Введение

Действие повреждающих факторов и смена функционального состояния организма вызывают генерализованное изменение активности белоксинтезирующей системы нейронов головного мозга млекопитающих [1]. Эти изменения затрагивают обмен РНК и белка и выражаются, в частности, в изменении структуры компонентов белоксинтезирующей системы [1—6]. Одним из критериев обратимости подавления физиологических процессов при действии гипоксии, ишемии и ряда других повреждающих факторов является способность клеток к восстановлению синтеза белка и рРНК [7, 8].

У разных видов животных адаптационные возможности различны. Так, состояние оцепенения (торпор) в период гибернации у зимоспящих сопровождается глубокой и регулируемой депрессией глобальных клеточных функций. Мозг зимоспящих, в котором замедление мозгового кровотока вызывает значительное снижение обеспечения клеток кислородом и глюкозой, толерантен к гипотермии, гипоксии и гипогликемии [9]. Зимняя спячка протекает в виде последовательных циклов (баутов) длительностью до 1—2 недель каж-

дый, прерываемых относительно кратковременными пробуждениями [10], и, следовательно, подавление и восстановление функциональной активности и клеточного метаболизма в тканях мозга происходит многократно в течение сезона спячки. Таким образом, зимоспящие обладают особой системой адаптации, механизмы которой пока мало известны.

В мозгу гомеотермных животных с обычными метаболическими потребностями подобная депрессия глобальных клеточных функций вызывает глубокую ишемию, сопровождающуюся часто необратимыми повреждениями ткани. Одним из эффективных методов защиты нервных клеток у гомеотермных теплокровных в условиях общего кислородного голодания организма является искусственная гипотермия, которая снижает скорость метаболических процессов, тормозит освобождение и выход нейротрансмиттеров, снижает продукцию гидроксильных радикалов, вносит соответствующие изменения в проницаемость гематоэнцефалического барьера [11—13].

Диапазоны температур, при которых достигается гипометаболическое состояние, различны у гибернирующих и негибернирующих животных. Например, для сусликов *Citellus undulatus* оптимальная темпера-

тура протекания зимней спячки лежит в пределах 2—4 °С, тогда как максимальная температура тела, при которой еще возможно состояние оцепенения, хотя и в поверхностной форме, составляет примерно 23—25 °С [14]. В то же время, охлаждение обычного теплокровного, например крысы, ниже 15 °С уже не совместимо с жизнью из-за угнетения ЦНС, паралича дыхательных центров, фибрилляции сердца и т. д. [15]. Таким образом, диапазоны температур, при которых возможно достижение состояния гипотермии и у зимоспящих (суслики) и у незимоспящих (крысы) животных, пересекаются в интервале примерно от 15 до 23 °С.

Развитие гипотермии и у зимоспящих и у незимоспящих животных начинается с торможения нервной деятельности высшего отдела ЦНС — неокортекса, постепенно распространяющегося затем и на подкорковые структуры; выход из гипотермии происходит в обратной последовательности [15, 16]. Гиппокамп, ключевая структура лимбического комплекса головного мозга, является своеобразным «сторожевым» пунктом ЦНС, контролирующим протекание спячки [16—18].

Целью настоящего исследования являлся сравнительный анализ состояния белоксинтезирующей системы нейронов зимоспящих (суслики) и незимоспящих (крысы) животных при различных температурных состояниях. Проведено сопоставление нейронов полей CA1 и CA3 гиппокампа, различающихся по ряду биохимических и физиологических критериев и обладающих разной чувствительностью к повреждающим факторам [19, 20].

Материал и методика

Работа проведена на нейронах головного мозга длиннохвостых сусликов *Citellus undulatus*, находившихся в разных фазах цикла оцепенение—активность (декабрь—январь), а также крыс линии Вистар, подвергнутых зимой искусственному охлаждению в условиях гипоксии—гиперкапнии. Сочетание гипоксии и гиперкапнии с пониженной температурой среды является мощным охлаждающим средством для обычных теплокровных [14, 21, 22], а также естественным фактором, облегчающим некоторым видам зимоспящих вход в спячку. Так, в зимний период в норах сусликов с закрытым входом перед впадением в спячку концентрация кислорода понижалась примерно до 10 %, а содержание углекислого газа повышалось до 9—12 % [23]. Гипоксия—гиперкапния подавляла частоту сердечбиений и терморегуляцию сусликов, способствуя входу в состояние спячки [14]. После засыпания животных и снижения уровня обменных реакций организма газовый состав в норе нормализовался и собственно спячка протекала в нормальной газовой среде.

Сусликов отлавливали летом в окрестностях г. Якутска и содержали в условиях вивария в индивидуальных клетках. Материал для гнезда, пищу и воду давали *ad libitum*. Перед входением в спячку в ноябре животных переносили в темное помещение с температурой 1—3 °С и размещали в деревянных боксах размером 15 × 15 × 20 см. Для идентификации состояния животных (начало входа в спячку, определенные дни баута, начало пробуждения) в подстилку гнезд были вмонтированы термодатчики (терморезисторы ММТ-4). Температура «подстилки» у спящих животных составляла 2—4 °С и поднималась до 12—16 °С при пробуждении. За-

бор материала осуществляли на следующих этапах цикла гибернации: 1) при входе в спячку при температуре мозга (T_m) 21—18 °С; 2) собственно в спячке, $T_m \approx 4$ —7 °С; 3) при пробуждении, $T_m \approx 16$ —21 °С; 4) в состоянии эутермии, $T_m \approx 36$ °С. При входе в спячку животных быстро извлекали из гнезда, декапитировали с помощью гильотины, температуру мозга измеряли датчиком оригинальной конструкции (диаметр 1 мм, длина 10 мм, изготовлен в СКБ БП г. Пушкино, точность 0.2 °С), который помещали в наружный слуховой проход у барабанной перепонки. При выходе сусликов из спячки после спровоцированного пробуждения в процессе саморазогревания животных измеряли ректальную температуру датчиком электротермометра ТЭМП-60 (точность 0.2 °С), помещаемого в ободочную кишку на глубину 6 см, и температуру мозга (см. выше). Необходимость параллельных измерений температуры мозга и ободочной кишки обусловлена тем, что при выходе из спячки в первую очередь разогреваются жизненно важные органы, расположенные в передней части тела (сердце, легкие, головной и спинной мозг), при этом температура мозга в фазе повышенного термогенеза превышает ректальную на 10—12 °С. Состояние сусликов оценивали также по частоте сердечбиений (ЧС), которую регистрировали с помощью электроэнцефалографа ЭЭГП4-02, отводящие игольчатые электроды располагали подкожно на левой передней лапе и над лопаткой животных. Установка термодатчика и электродов занимала 2—3 мин и являлась для сусликов провокацией начала пробуждения.

В опытах на крысах использовали самцов массой 200—250 г. Животных выдерживали 3.5—4 ч в «закрытом сосуде» объемом 5.7 л при температуре среды 2—4 °С, что в условиях нарастающей в процессе дыхания гипоксии—гиперкапнии охлаждало крыс до 17—18 °С. После помещения в нормальную газовую среду при комнатной температуре (18—21 °С) крысы в течение 3—4 ч самостоятельно выходили из состояния гипотермии. В ряде опытов крыс, предварительно охлажденных до 17 °С в условиях гипоксии—гиперкапнии, подвергали дополнительному охлаждению до 13—14 °С в обычной газовой среде.

Состояние крыс оценивали по ректальной температуре, измеряемой датчиком электротермометра ТЭМП-60, а также по частоте сердечбиений (см. выше). Непосредственно после декапитации измеряли температуру мозга (см. выше). Для каждого состояния анализировали мозг 3 животных.

Состояние компонентов белоксинтезирующей системы нейронов исследовали с помощью флуоресцентной и электронной микроскопии, для чего выделенные участки головного мозга фиксировали: для микроспектрального анализа — в жидкости Карнуа с последующими обезвоживанием и заливкой в парафин; для ультраструктурного анализа — в 2.5 % глутаральдегида, приготовленном на 0.1 М каодилатном буферном растворе (рН 7.2—7.4) с последующими постфиксацией в 1%-ном растворе O_5O_4 на том же буфере, обезвоживанием и заключением в эпоксидную смолу [6].

Парафиновые срезы (толщиной 6 мкм) после депарафинирования окрашивали флуоресцентным красителем акридиновым оранжевым (АО) по методике, описанной нами ранее [24]. Мономеры АО образуют комплексы с двунитевыми участками РНК, которые флуоресцируют в области 530 нм, а находящиеся в растворе димеры АО связываются с однотяжевыми участками РНК и флуоресцируют в области 640 нм. Измерения проводили на микроспектрофлуориметре ДМФ-2, описанном ранее [25]. Для анализа состояния цитоплазмы использовался коэффициент $K_a = (I_{640})/(I_{530})$, представляющий собой соотношение интенсивностей красной и зеленой флуоресценции. Ранее было показано, что K_a отражает состояние рРНК в рибосомах и коррелирует с долей рибосом, представленной в полирибосомах, от общего

количества рибосом, что позволяет оценить интенсивность белкового синтеза [24]. Для каждого случая исследовались от 300 до 700 клеток.

Достоверность различий средних значений оценивалась по критерию Стьюдента.

Для электронно-микроскопических исследований ультратонкие срезы окрашивали уранилацетатом и цитратом свинца по стандартной методике. Прямое приборное увеличение определяли по реплике решетки (2160 линий/мм). Анализировали морфологию таких компонентов клетки, как ядрышко, эндоплазматический ретикулум (ЭПР), аппарат Гольджи, полирибосомы.

Результаты

Изменение интенсивности белкового синтеза оценивали по изменению величины K_a в нейронах гиппокампа поля СА3 и СА1 у сусликов на разных этапах ба-

ута спячки и у крыс, подвергнутых искусственной гипотермии. Характерно, что значение K_a резко снижалось в процессе вхождения в спячку, когда животные имели еще относительно высокую $T_m \approx (21-18^\circ\text{C})$, и сохранялось таковым в состоянии глубокого оцепенения, $T_m \approx 4^\circ\text{C}$ (рис. 1).

Анализ ультраструктуры цитоплазмы нейронов гиппокампа выявил изменения, сопровождающие переход животных из активного состояния в оцепенение (рис. 2). В частности, происходила диссоциация полирибосом, вызывающая снижение величины K_a . Уже в начале баута оцепенения снижается количество рибосом, ассоциированных с мембранами ЭПР. Мембраны ЭПР, потерявшие рибосомы, иногда образуют пластинчатые, плотно упакованные структуры (мультиламеллярные тела). Кроме того, в цитоплазме нейронов сусликов при входе в состояние оцепенения происхо-

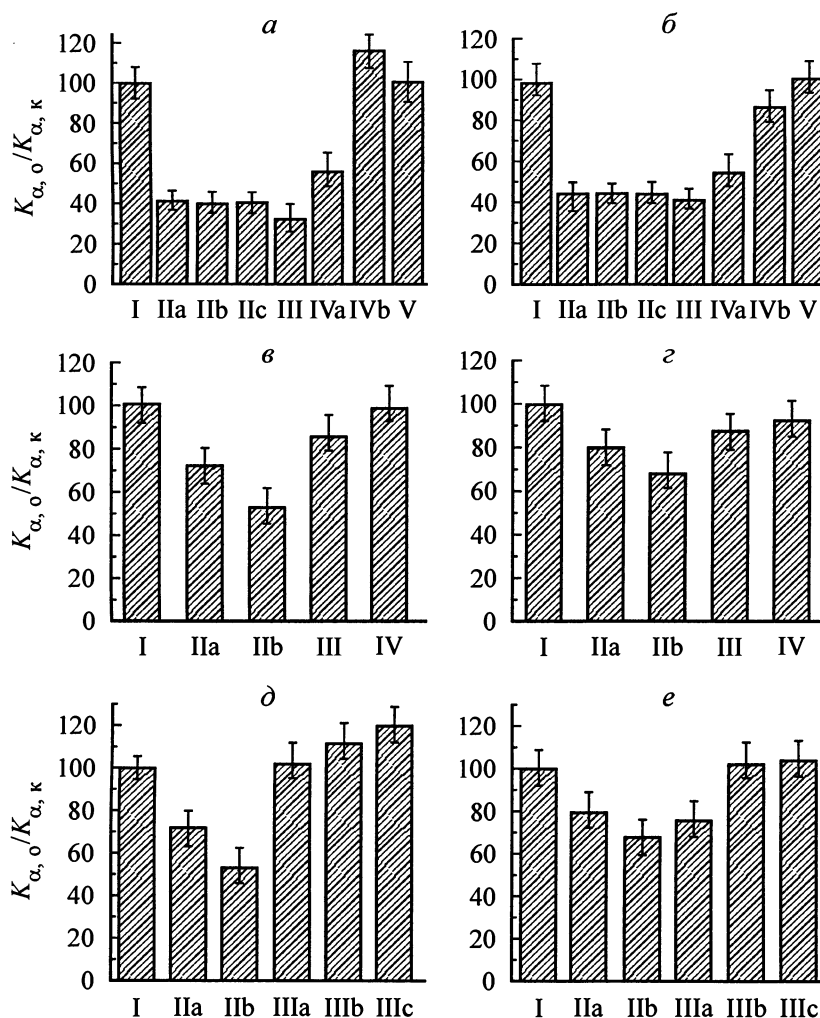


Рис. 1. Гистограмма значений относительной величины $K_{a,o}/K_{a,k}$ (по вертикали, о — опыт, к — контроль) в нейронах полей СА1 (а, в, д), СА3 (б, г, е) гиппокампа сусликов (а, б) и крыс (в—е) в зависимости от состояния животных (по горизонтали).

На а и б I и V — состояние нормотермии сусликов до и после входа в спячку соответственно, $T_m \approx 35-36^\circ\text{C}$; IIa, IIb, IIc — вход в спячку, $T_m \approx 24-9^\circ\text{C}$; III — состояние собственно спячки, $T_m \approx 4^\circ\text{C}$; IVa, б — выход из спячки, $T_m \approx 16-21^\circ\text{C}$. На рисунках в—е I — контрольные крысы, $T_m \approx 35-36^\circ\text{C}$; IIa и IIб — крысы, подвергнутые зимой искусственному охлаждению в условиях гипоксии—гиперкапнии, $T_m \approx 22$ и 17°C соответственно; на рис. в, г III и IV — выход крыс из состояния IIб после помещения в нормальную газовую среду и комнатную температуру, $T_m \approx 22^\circ\text{C}$ и $T_m \approx 36^\circ\text{C}$ соответственно; на рис. д и е IIIa, IIIб, IIIc — крысы, помещенные в нормальную газовую среду из состояния IIб при температуре среды $2-4^\circ\text{C}$, $T_m \approx 15-13^\circ\text{C}$.

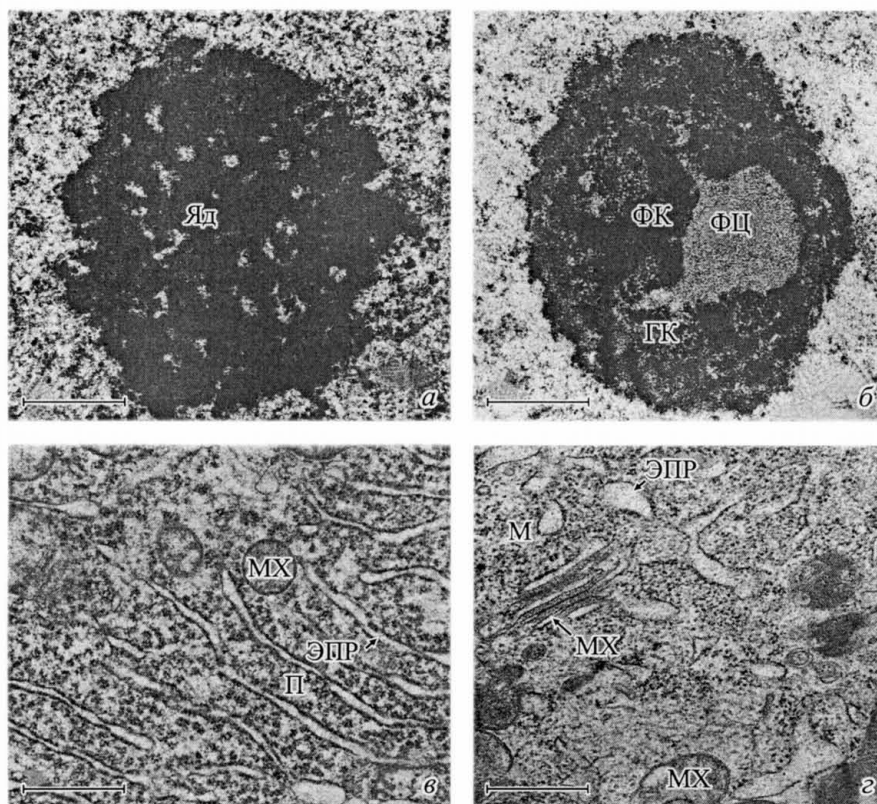


Рис. 2. Ультраструктура ядрышка и цитоплазмы нейронов гиппокампа активных (а, в) и находящихся в состоянии оцепенения (б, г) сусликов.

Яд — ядрышко, ФЦ — фибриллярный центр, ФК — фибриллярный компонент, ГК — гранулярный компонент; ЭПР — эндоплазматический ретикулум, МЛ — мультиламеллярные тела, МХ — митохондрии, П — полирибосомы, М — моносомы. Масштаб 1 мкм.

дит редукция АГ, что значительно увеличивает вакуолизацию цитоплазмы. Похожая картина наблюдается и в цитоплазме нейронов сусликов в состоянии глубокого оцепенения. Значительные изменения происходят и в структуре ядрышка (рис. 2), в котором осуществляется биогенез рРНК. Так, в нейронах гиппокампа активного суслика преобладают ядрышки с переплетенными фибриллярным и гранулярным компонентами и мало заметными фибриллярными центрами (т. е. нуклеолонемные ядрышки с активно работающими рибосомальными генами); уже при входе в состояние оцепенения наблюдается сегрегация его компонентов с образованием единого фибриллярного центра, заметно выраженным фибриллярным компонентом и уменьшением гранулярного компонента, что отражает торможение транскрипции процессинга [26]. Аналогичная картина отмечена и в состоянии оцепенения, однако в этом случае наблюдалось дальнейшее уменьшение размеров гранулярного и фибриллярного компонентов.

На начальном этапе пробуждения, характеризующимся относительно медленным подъемом температуры животных (примерно до 16 °С), значения K_a начинают повышаться. В зоне повышенного термогенеза с более быстрым ростом температуры животных (16—26 °С) значения K_a также резко возрастают; в этот же период резко повышается и ЧС (со 110—120 до 280—290 уд/мин).

Как показал ультраструктурный анализ, выход из спячки сопровождается восстановлением целостности ЭПР и АГ, увеличением количества полирибосом, восстановлением нуклеолонемной структуры ядрышка. Уже при $T_m \approx 21$ °С ультраструктура нейронов пробуждающихся сусликов приближается к таковой у бодрствующих животных.

В отличие от сусликов у крыс, охлажденных в условиях гипоксии—гиперкапнии, снижение величины K_a в нейронах гиппокампа происходит постепенно. Минимального значения эта величина достигала в наших опытах при $T_m \approx 17$ °С (рис. 1).

Ультраструктурный анализ нейронов гиппокампа крыс, подвергнутых охлаждению, показал следующее (рис. 3). Снижение T_m до 17 °С вызывает значительные изменения состояния всех компонентов белоксинтезирующей системы: диссоциацию полирибосом, значительное набухание ЭПР с частичным осыпанием рибосом, потерю целостности структуры ЭПР, набухание и частичную редукцию АГ. Ультраструктура ядрышка также значительно отличается от нормы: его фибриллярный компонент слабо выражен, тогда как гранулярный компонент практически отсутствует, что отражает торможение процессов транскрипции и процессинга рРНК. В нейронах поля СА3 изменения менее выражены по сравнению с нейронами поля СА1. Однако после снятия повреждающего фактора (помещение крыс в обычную газовую среду и повышение температуры

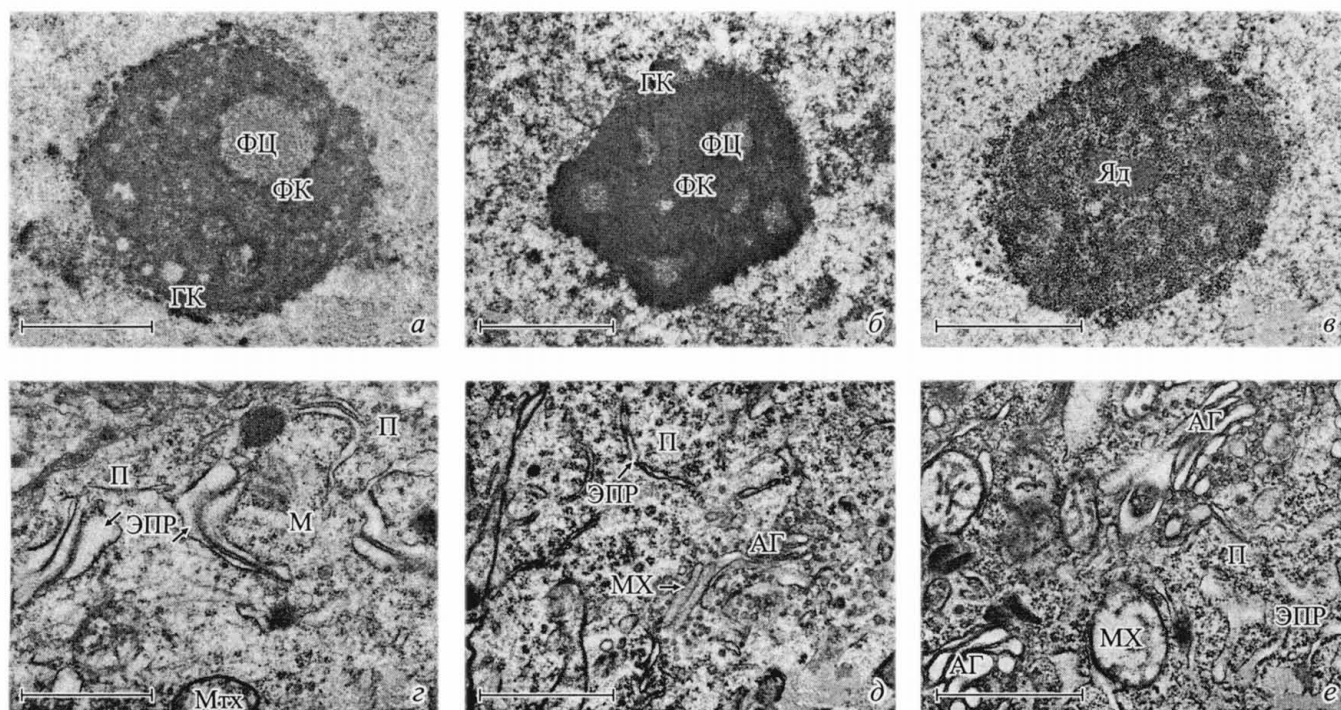


Рис. 3. Ультраструктура ядрышка и цитоплазмы нейронов гиппокампа крыс, охлажденных до 17 °С в условиях гипоксии—гиперкапнии (а, з), и до 15 °С (б, д) и 13 °С (в, е) после снятия гипоксии—гиперкапнии.

АГ — аппарат Гольджи. Остальные обозначения как на рис. 2.

Обсуждение

животных) происходит восстановление белоксинтезирующей системы, аналогично тому, как это наблюдалось в нейронах мозга сусликов при выходе из состояния оцепенения. Уже при $T_m \approx 22$ °С K_a значительно возрастает, что отражает увеличение количества рибосом, ассоциированных в полирибосомы, происходит восстановление целостности ЭПР и аппарата Гольджи, ядрышко приобретает нуклеолемную структуру с увеличением гранулярного компонента.

В опытах со снижением T_m крыс ниже 17 °С после снятия гипоксии—гиперкапнии значение K_a начинало повышаться уже при 15 °С; при 13 °С оно достигало максимального значения, хотя при этой температуре ЧС крыс составляла всего 30—36 уд/мин. Одновременно с увеличением K_a при 15 °С наблюдали увеличение количества рибосом, ассоциированных в полирибосомы, практически полное восстановление структуры ЭПР и аппарата Гольджи нейронов поля СА3, в нейронах же поля СА1 сохранялась частичная утрата мембранами ЭПР рибосом, наблюдались мультимеллярные тела, обнаруживаемые и у сусликов в период оцепенения. Наблюдала пролиферацию аппарата Гольджи, большое количество везикул, что связано с повышением функции этих органелл. При 13 °С в нейронах поля СА1 происходило дальнейшее разрастание элементов аппарата Гольджи, полное осыпание рибосом с мембран ЭПР и набухание его цистерн, между которыми наблюдались значительные скопления полирибосом. Похожая картина наблюдалась и в нейронах поля СА3, однако осыпания рибосом с ЭПР в этом случае не происходило. И в поле СА1, и в поле СА3 наблюдались активно функционирующие ядрышки.

Результаты проведенного исследования показывают, что в нейронах гиппокампа сусликов, входящих в состояние естественного оцепенения, и крыс, подвергнутых охлаждению до 17 °С в условиях гипоксии—гиперкапнии, возможно, функционируют схожие механизмы, одним из обязательных компонентов которых является генерализованное снижение активности белоксинтезирующей системы с последующим ее восстановлением при выходе из состояния гипотермии, однако у зимоспящих этот процесс происходит в более широком температурном диапазоне и в более выраженной и динамичной форме.

В нейронах гиппокампа суслика в состоянии оцепенения и крысы, подвергнутой гипоксии—гиперкапнии при условии гипотермии, снижается скорость биогенеза рРНК (транскрипция, процессинг), тормозится синтез белка, проявляющийся в снижении значения K_a , что отражает в свою очередь степень диссоциации полирибосом, меняется структура мембранных компонентов цитоплазмы (ЭПР, аппарат Гольджи). Ранее было показано, что снижение белоксинтезирующей активности в нейронах мозга крыс, подвергнутых гипоксии, и у сусликов в состоянии оцепенения осуществляется в результате ингибирования образования иницирующего комплекса [27—29].

Однако скорость и глубина снижения белоксинтезирующей активности в нейронах гиппокампа сусликов, входящих в спячку, отличаются от аналогичных параметров, характеризующих нейроны крыс, подвергнутых гиперкапнии—гипоксии в условиях гипотер-

мии. Так, у сусликов уже при $T_m \approx 22^\circ\text{C}$ эта активность максимально снижена и достигает значений, которые наблюдаются и в состоянии глубокого оцепенения при $T_m \approx 4^\circ\text{C}$. Аналогичный результат получен и Фрерикс с соавторами [27] при исследовании скорости белкового синтеза в гомогенате мозга сусликов, входящих в оцепенение при $T_m \approx 19^\circ\text{C}$ и в состоянии собственно оцепенения при $T_m \approx 6\text{--}7^\circ\text{C}$. Таким образом, начало входа сусликов в спячку определяется значительным торможением функциональной и метаболической активности, опережающим температурные изменения, что является принципиальным адаптационным моментом, способствующим сохранению жизнедеятельности организма в условиях низких температур. У крыс же снижение белоксинтезирующей активности в нейронах мозга происходит постепенно.

Пробуждение сусликов от спячки также является весьма активным процессом, переход от спячки к фазе повышенного термогенеза в ходе саморазогревания животных сопровождается резким увеличением скорости метаболических процессов; в этот период ЧС сусликов и соответственно скорость потребления кислорода в 2—4 раза выше, чем у нормотермных животных [14, 30].

Таким образом, гипотермия не является основным фактором изменения белоксинтезирующей активности в нейронах гиппокампа сусликов. Поскольку гибернаторы обладают большей толерантностью к гипоксии, чем негибернирующие животные, то такая толерантность, как считает Буллард с соавторами [31], ассоциируется с подавлением метаболизма у гибернаторов.

Это явление можно объяснить тем, что в мозгу сусликов даже в состоянии глубокой спячки не отмечено истощения энергетических субстратов и падения концентрации АТФ [3, 32], в связи с чем снижение метаболической активности функционально обусловлено и связано в большой степени с изменением активности ряда медиаторных систем [3, 33, 34]. В процессе погружения в спячку в структурах головного мозга значительно повышается уровень тормозных медиаторов с одновременным снижением содержания возбуждающих.

В мозгу крыс, охлажденных в условиях гипоксии—гиперкапнии, в результате энергетического дефицита происходит ряд существенных сдвигов в обмене веществ, проявляющихся, в частности, в подавлении интенсивности синтеза компонентов пластического обмена. Однако если сами по себе гипоксия и ишемия мозга негибернирующих животных вызывают активацию глутаматергических структур мозга, повышая тем самым общий уровень возбудимости ткани, что может привести к гибели нейронов [35], то глубокая гипотермия, совмещенная с этими факторами, как отмечают многие авторы [11, 36], осуществляет защитный эффект. Характерно, что если в нейронах полей СА1 и СА3 гиппокампа сусликов на протяжении баута спячки происходят сходные изменения в состоянии белоксинтезирующей системы, то в нейронах поля СА1 крыс, охлажденных до 17°C , эти изменения более выражены по сравнению с нейронами поля СА3.

Таким образом, в нейронах гиппокампа крыс, охлажденных до 17°C в условиях гиперкапнии—гипо-

ксии, обратимое снижение белоксинтезирующей активности происходит, вероятно, в значительной степени благодаря собственно гипотермии, сохраняющей жизнеспособность нейронов; возможно также, что при этом начинают функционировать и некоторые сопутствующие гибернации механизмы.

Снятие гипоксии—гиперкапнии приводило к восстановлению активности белоксинтезирующей системы нейронов даже в условиях продолжающегося охлаждения крыс; у сусликов же после входа в спячку и дальнейшем снижении температуры в нормальной газовой среде белоксинтезирующая активность не восстанавливалась и даже несколько снижалась.

Таким образом, адаптационные механизмы зимоспящих обеспечивают подавление метаболической активности нейронов с углублением гипотермии до более низких температур, тогда как у незимоспящих животных нервные клетки имеют некоторые потенциальные возможности адаптации к условиям дискомфорта, но организм в целом оказывается нежизнеспособным вследствие необратимых изменений, происходящих в жизненно важных органах: паралич дыхательных центров, фибрилляция сердца, угнетение ЦНС и т. д. [15]. При температуре примерно в 15°C крысы утрачивают способность к саморазогреванию и восстановлению физиологических функций [15, 37], локальное же отогревание сердца возвращало к жизни таких животных, если период их охлаждения не превышал 1—2 ч [38].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 02-04-48877 и 02-04-48890).

Список литературы

- [1] Гордон Р. Я. Исследование генерализованного метаболического ответа нервных клеток на смену функционального состояния и на действие повреждающих факторов: Автореф. докт. дис. Пушино, 2000.
- [2] Манина А. А. Ультраструктурные изменения и репаративные процессы в центральной нервной системе при различных воздействиях. Л., 1971.
- [3] Демин Н. Н., Шортанова Т. Х., Эмирбеков Э. З. Нейрохимия зимней спячки млекопитающих. Л., 1988.
- [4] Гордон Р. Я., Бочарова Л. С., Архипов В. И., Карнаухов В. Н. Метаболизм РНК и транспорт уридина в мозге зимнеспящих // Эволюционные аспекты зимней спячки / Ред. Е. М. Крепс. Л., 1986. С. 73—79.
- [5] Bocharova L. S., Gordon R. Ya., Popov V. I. RNA metabolism in the brain of hibernators. 2. Rapid changes in the neuronal ribosome RNA content // Mechanisms of natural hypometabolic states / Eds S. Kovaleva, N. Popova, N. Solomonov, L. Wang. Puschino, 1992. P. 125—132.
- [6] Popov V. I., Bocharova L. S. Hibernation-induced structural changes in synaptic contacts between mossy fibres and hippocampal pyramidal neurons // Neuroscience. 1992. V. 48. P. 53—62.
- [7] Planas A. M., Soriano M. A., Estrada A., Estrada A., Sanz O., Martin F., Ferrer I. The heat shock stress response after brain lesions: induction of 72 kDa heat shock protein (cell types involved, axonal transport, transcriptional regulation) and protein synthesis inhibition // Progress in neurobiology, 1997. V. 51. P. 607—636.

- [8] Black A. B., Subject J. E. Involvement of rRNA synthesis in the enhanced survival and recovery of proteins synthesis seen in thermotolerance // *J. Cell Physiol.* 1989. V. 138. P. 439—449.
- [9] Frerichs K. U., Hallenbeck J. M. Hibernation in Ground Squirrels induced state and species—specific tolerance to hypoxia and aglycemia: an in vitro study in hippocampal slices // *J. Cereb. Blood Flow Met.* 1998. V. 18. P. 168—175.
- [10] Krilovicz B. L., Glotzbach S. F., Heller H. C. Neuronal activity during sleep and complete bouts of hibernation // *Am. J. Physiol.* 1088. V. 255. P. 1008—1019.
- [11] Fischer S. et al. Hypothermic abolishes hypoxia—induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells // *Mol. Brain Res.* 1999. V. 74. P. 135—144.
- [12] Zhang Z., Sobel R. A., Cheng D., Steinberg G. K., Yenari M. A. Mild hypothermia increases Bcl-2 protein expression following global cerebral ischemia // *Mol. Brain Res.* 2001. V. 95. P. 75—85.
- [13] Drew K. L., Rice M. E., Kuhn T. B., Smith M. A. Neuroprotective adaptations in hibernation: therapeutic implication for ischemia-reperfusion, traumatic brain injury and neurodegenerative diseases // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. V. 31. P. 563—573.
- [14] Игнатъев Д. А., Сухова Г. С., Сухов В. П. Анализ изменений частоты сердцебиений и температуры суслика *Citellus undulatus* в различных физиологических состояниях // *Ж. общ. биол.* 2001. Т. 62. С. 66—67.
- [15] Майстрах Е. В. Гипотермия и гипобиоз. М., 1964.
- [16] Шмарк М. Б. Мозг зимне спящих. Новосибирск, 1970.
- [17] Heller H. C. Hibernation: Neuronal aspects // *Annual Review of Physiology.* 1979. V. 40. P. 305—332.
- [18] Bekman A. L., Stanton T. L. Properties of the CNS during the state of hibernation // *The Neural Basis of Behavior* / Ed. A. L. Bekman. New York, 1982. P. 19—45.
- [19] Виноградова О. С. Гиппокамп и память. М., 1975.
- [20] Matson M. P., Kater S. B. Development and selective neurodegeneration in cell cultures from different hippocampal regions // *Brain Res.* 1989. V. 490. P. 110—125.
- [21] Gajda J. Hypothermie, hibernation et poikilothermie experimentale // *Biol. Med.* 1953. V. 42. P. 545—552.
- [22] Тимофеев М. Н. Искусственный гипобиоз. М., 1983.
- [23] Винокуров В. Н., Ахременко А. К. Популяционная экология длиннохвостых сусликов Якутии, 1982.
- [24] Gordon R. Ya., Bocharova L. S., Kruman I. I., Kruman I. I., Popov V. I., Kazantsev A. P., Khutzhian S. S., Karnaukhov V. N. Acridine Orange as an Indicator of the Cytoplasmic Ribosome State // *Cytometry.* 1997. V. 29. P. 215—221.
- [25] Карнаухов В. Н., Яшин В. А., Казанцев А. Р., Карнаухова Н. А., Кулаков В. И. Двухволновый микрофлюориметр-фотометр, основанный на стандартном оборудовании // *Цитология*, 1987. Т. 29. С. 113—118.
- [26] Челидзе П. В., Зацепина О. В. Морфофункциональная классификация ядрышек // *Цитология*, 1988. Т. 105. С. 252—268.
- [27] Frerichs K. U., Smith C. B., Brenner M., DeGracia D. J., Krause G. S., Marrone L., Dever T. E., Hallenbeck J. V. Suppression of protein synthesis in brain during hibernation involves inhibition of protein initiation and elongation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. V. 95. P. 14 511—14 516.
- [28] Krause G. S., Tiffany B. R. Suppression of protein synthesis in the reperfused brain // *Stroke.* 1993. V. 24. P. 747—756.
- [29] Doutheil J., Gissel C., Oshlies U., Hossmann K.-A., Paschen W. Relation of neuronal endoplasmic reticulum calcium homeostasis to ribosomal aggregation and protein synthesis: implications for stress-induced suppression of protein synthesis // *Brain Res.* 1997. V. 772. P. 43—51.
- [30] Игнатъев Д. А., Воробьев В. В., Сухова Г. С., Зиганшин Р. Х., Темнов А. В., Темнов А. А., Ашмарин И. П. Зимняя спячка и искусственный гипобиоз // *Нейрохимия.* 1998. Т. 15. С. 240—263.
- [31] Bullard F. W., David G., Nichols C. T. The mechanism of hypoxic tolerance in hibernating and non-hibernating mammals // *Mammalian hibernation, Bulletin of the museum of comparative zoology at Harvard College* / Eds C. P. Lyman, A. R. Dawe. Cambridge, MA., 1960. P. 322—335.
- [32] Lust W. D., Wharton A. B., Feussner G., Passonneau J. Metabolism in the hamster brain during hibernation and arousal // *Brain Res.* 1989. V. 486. P. 12—20.
- [33] Haak L. L., Mignot E., Kilduff T. S., Dement W. C., Heller H. C. Regional changes in central monoamine and metabolite levels during the hibernation cycle in the golden-mantled ground squirrel // *Brain Res.* 1991. V. 563. P. 215—220.
- [34] Osborne P. G., Hu Y., Covey D. N., Barns B. N., Katz Z., Drew K. L. Determination of striatal extracellular gamma-aminobutyric acid in non-hibernating and hibernating arctic ground squirrels using quantitative microdialysis // *Brain Res.* 1999. V. 839. P. 1—6.
- [35] Choi D. W. Cerebral hypoxia: some new approaches and unanswered questions // *J. Neuroscience.* 1990. V. 10. P. 2493—2501.
- [36] Shaver E. G., Welsh F. A., Sutton L. N., Mora G., Gennarelli L. M., Norwood C. R. Deep hypothermia diminishes the ischemic induction of heat-shock protein-72 mRNA in piglet brain // *Stroke.* 1995. V. 26. P. 1273—1278.
- [37] Иванов К. П. Изменения физиологических функций, механизмы их восстановления и температурные границы жизни при гипотермии // *Усп. физиол. наук*, 1996. Т. 27. С. 84—105.
- [38] Andjus R. K. Suspended animation in cooled, supercooled and frozen rats // *J. Physiol. (England)*, 1955. V. 128. P. 547—556.

Поступила 29 IX 2004