

УДК 577.422:612.111:57.043

Д.Г. Луценко^{1*}, А.В. Шило¹, Л.Н. Марченко¹, Е.Э. Перский², Г.А. Бабийчук¹

Особенности регуляции сердечного ритма при различных видах холодовой акклимации у крыс

UDC 577.422:612.111:57.043

D.G. Lutsenko^{1*}, A.V. Shylo¹, L.N. Marchenko¹, Ye.E. Perskiy², G.A. Babiychuk¹

Peculiarities of Heart Rhythm Regulation at Different Types of Cold Acclimation in Rats

Реферат: Показано, что при холодовой акклимации важное значение имеет уровень вегетативной регуляции сердечного ритма. Животные с разным исходным уровнем ЧСС, SDNN, TP, HF, LF и LF/HF при длительных режимах холодовой акклимации реализуют разные стратегии вегетативного ответа, которые отличаются степенью вовлечения симпатического и парасимпатического звеньев регуляции сердечного ритма. При ускоренной холодовой акклимации подобного расщепления вегетативного ответа не происходит.

Ключевые слова: ускоренная холодовая акклимация, непрерывная холодовая акклимация, ритмическая холодовая акклимация, вариабельность сердечного ритма.

Реферат: Показано, що при холодовій аклімації важливе значення має рівень вегетативної регуляції серцевого ритму. Тварини з різним вихідним рівнем ЧСС, SDNN, TP, HF, LF і LF/HF при тривалих режимах холодової аклімації реалізують різні стратегії вегетативної відповіді, які відрізняються за ступенем залучення симпатичної та парасимпатичної ланок регуляції серцевого ритму. При прискореній холодовій аклімації подібного розщеплення вегетативної відповіді не відбувається.

Ключові слова: прискорена холодова аклімація, безперервна холодова аклімація, ритмічна холодова аклімація, варіабельність серцевого ритму.

Abstract: It has been shown that the initial level of autonomic regulation of heart rate is of great important during cold acclimation. Animals with different initial level of heart rate, SDNN, TP, HF, LF and LF/HF during long-term regimens of cold acclimation implement various strategies of autonomic response which are different in level of sympathetic and parasympathetic involvement in heart rate regulation. At a short-term cold acclimation such splitting of vegetative response does not occur.

Key words: short-term cold acclimation, continuous cold acclimation, rhythmical cold acclimation, heart rate variability.

Исследования акклимации к холоду ведутся достаточно давно, однако однозначного понимания функционирования всех механизмов, обеспечивающих этот процесс, до настоящего времени еще не выработано. Известно, что холод, являясь одним из основных адаптогенных факторов окружающей среды, может запускать приспособительные реакции даже после однократного кратковременного холодового воздействия, и при этом изменения, как правило, затрагивают весь организм. Сердечно-сосудистая система (ССС) является важным звеном при адаптации к холоду, так как нет практически ни одной реакции организма, в которой бы она не принимала участие. Работу механизмов регуляции, связанных с необходимостью приспособления организма к изменяющимся условиям

Investigations of cold acclimation have been performed for a long time, however, the mechanisms providing this process function, have not been clearly understood. It is known that cold being one of the basic adaptogenic environmental factors can initiate adaptive reactions even after short-term cold exposure, and, herewith, the changes as a rule affect the whole organism. Cardiovascular system (CVS) is an important element during cold acclimation, since it is involved almost in all physiological responses of an organism. Heart rate variability (HRV) reflects the function of regulation mechanisms associated with the necessity of an organism to adapt for the altered conditions of external and internal environments. The analysis of HRV is an adequate method for assessing the functional reserves of an organism and provides the control for involvement

¹Отдел криофизиологии, отдел криоморфологии, Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков
²Кафедра биохимии, Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

*Автор, которому необходимо направлять корреспонденцию:
ул. Переяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015;
тел.: (+38 057) 372-74-35, факс: (+38 057) 373-30-84,
электронная почта: ludg@list.ru

Поступила 13.02.2013
Принята в печать 26.04.2013

Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2013. – Т. 23, №2. – С. 105–115.
© 2013 Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

¹Department of Cryophysiology, and Department of Cryomorphology, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine
²Department of Biochemistry, V.N. Karazin Kharkov National University, Kharkov, Ukraine

* To whom correspondence should be addressed:
23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015;
tel.: +380 57 372 7435, fax: +380 57 373 3084,
e-mail: ludg@list.ru

Received February 13, 2013
Accepted April 26, 2013

Problems of Cryobiology and Cryomedicine. – 2013. – Vol. 23, Nr. 2. – P. 105–115.
© 2013 Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine

внешней и внутренней среды, отражает вариабельность сердечного ритма (ВСР). Анализ ВСР считается адекватным методом оценки функциональных резервов организма и обеспечивает контроль за процессом включения в адаптационную реакцию механизмов саморегуляции [2, 18].

Известно, что животные одного вида могут использовать разные физиологические стратегии при адаптации к холоду [15, 16]. Было высказано предположение, что механизмы формирования адаптации при этом также могут различаться. В частности, при сравнении ускоренной и долговременной акклимации у крыс были обнаружены различия в активности трийодтиронин-тироксिनотой системы [15, 17, 25]. Показано, что вегетативная нервная система (преимущественно её симпатический отдел) играет важную роль при адаптации к холоду [15, 21, 24–26, 29], но работы, в которых бы анализировался баланс между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы при разных видах холодовой акклимации и учитывалось влияние исходного состояния вегетативного гомеостаза на формирование адаптации, практически отсутствуют. Поэтому целью нашей работы было оценить особенности изменения вариабельности сердечного ритма и состояние вегетативной регуляции у крыс при разных режимах холодовой акклимации.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на взрослых белых крысах-самцах ($n = 31$) массой 220–300 г, которые подвергались различным видам холодовой акклимации. Крысы были распределены на три экспериментальные группы: 1) с холодовой акклимацией, сформированной непрерывным воздействием холода (НХА) – в течение 30 суток животные выдерживались в помещении со средней температурой 4...10°C ($n = 11$); 2) с холодовой акклимацией, сформированной ритмическими холодовыми воздействиями (РХА) – на протяжении 30 суток в светлое время суток в автоматическом режиме животные подвергались периодическому обдуву холодным воздухом с температурой 8...10°C в течение первых 15 мин каждого часа с частотой воздействия 0,1 Гц, остальные 45 мин, а также 9 ч темного времени суток животные находились при температуре 19...22°C ($n = 8$); 3) с ускоренной холодовой акклимацией (УХА) – на протяжении 2 суток животные подвергались обдуву холодным воздухом с температурой 8...10°C 15 раз в течение первых 15 мин каждого часа, оставшиеся 45 мин, а также 9 ч темного времени суток животные находились при температуре 19...22°C ($n = 6$). Конт-

of self-regulation mechanisms into adaptation reaction [2, 18].

It is known that animals of the same species can use different physiological strategies during cold adaptation [15, 16]. It was suggested that mechanisms of forming adaptation could be also different. Particularly, the comparing of short and long-term acclimations in rats revealed the differences of activity in triiodothyronine-thyroxine system [15, 17, 25]. It was shown that vegetative nervous system (predominately its sympathetic link) played an important role during cold adaptation [15, 21, 24–26, 29], but there were no reports analysing the balance between sympathetic and parasympathetic parts of vegetative nervous system at different types of cold acclimation and considering the effect of the initial state of vegetative homeostasis on adaptation formation. In the view of above, the research aim was to assess peculiarities of changes in heart rate variability and state of vegetative regulation in rats at different regimens of cold acclimation.

Materials and methods

The experiments were performed in mature white male rats ($n = 31$) of 220–300 g exposed to different types of cold acclimation. The rats were divided into three experimental groups: 1) with cold acclimation based on continuous cold exposure (CCA), when the animals were exposed for 30 days in the room with average temperature of 4...10°C ($n = 11$); 2) with cold acclimation based on rhythmic cold exposure (RCA), for 30 days in day time under automatic regimen the animals were exposed to periodic blowing with cold air of 8...10°C for the first 15 min of each hour, frequency of exposure was 0.1 Hz, the other 45 min as well as 9 hrs of night time the animals were at 19...22°C ($n = 8$); 3) with short-term cold acclimation (STCA), for 2 days the animals were exposed to blowing with cold air of 8...10°C 15 times for the first 15 min of each hour, the rest 45 min as well as 9 hrs of night time the animals were at 19...22°C ($n = 6$). The control group consisted of animals, selected simultaneously with experimental ones, which were kept at 19...22°C the entire time ($n = 6$). In the experiment with STCA an initial level of HRV in animals was recorded a month prior to exposure to avoid the influence of residual effects of preceded anaesthesia on HRV indices after exposure.

Electrocardiogram was recorded prior to and after acclimation, during 5 min using hardware-software complex Poly-Spectrum (Neurosoft, Russia) in the animals anesthetized with mixture of sodium thiopental (30 mg/kg of animal mass) and sodium oxybutyrate (100 mg/kg of animal mass). Spectral analysis of HRV was performed with Poly-Spectrum-Rhythm software



рольную группу составили животные, отобранные одновременно с экспериментальными, которые все время содержались при температуре 19...22°C ($n = 6$). В эксперименте с УХА исходный уровень ВСП у животных регистрировался за 1 месяц до воздействия, чтобы избежать влияния остаточных эффектов предыдущей анестезии на показатели ВСП после воздействия.

Электрокардиограмму до и после акклимации регистрировали в течение 5 мин на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр» («Нейрософт», Россия) у животных, наркотизированных смесью тиопентала натрия (30 мг) и оксибутирата натрия (100 мг) из расчета на 1 кг массы тела. Спектральный анализ ВСП проводили при помощи программы «Поли-Спектр-Ритм» («Нейрософт»). Рассчитывали следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС); общую мощность спектра ВСП (TP); мощность высокочастотной составляющей общего спектра ВСП (0,15–0,4 Гц) (HF); мощность низкочастотной составляющей общего спектра ВСП (0,04–0,15 Гц) (LF); мощность сверхнизкочастотной составляющей общего спектра ВСП (0,003–0,04 Гц) (VLF); индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF); стандартное отклонение средней продолжительности нормальных RR-интервалов сердечного цикла (SDNN); среднюю длительность нормальных RR-интервалов (RRNN); коэффициент вариации (CV) [1, 22].

Достоверность различий проверяли, используя непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона при помощи программы Statistika 6.0.

Результаты и обсуждение

У контрольных животных при записи ЭКГ через 30 суток после начала эксперимента ни один из показателей значимо не изменялся, хотя была отмечена тенденция прироста мощности в диапазонах VLF и LF при неизменности этого показателя в HF-диапазоне, что нашло отражение в изменении индекса вагосимпатического взаимодействия (табл. 1).

Согласно предположениям Дж. Леблана и Ю.Ф. Пастухова [15, 25] для формирования акклимации животных к холоду может быть достаточно 20–30 кратковременных холодовых воздействий, проведенных в течение 2–5 суток. Такой режим получил название «ускоренной» (в англоязычной литературе *short-term*, т. е. «кратковременной») акклимации.

После проведения УХА (табл. 2) у животных отсутствовали заметные отличия в ЧСС по сравнению с исходным уровнем, но при этом значительно повышалась общая мощность спектра (TP). Увеличение значений мощности спектра ВСП происходило во всех диапазонах (VLF, LF, HF).

(Neurosoft). The following indices were calculated: heart rate (HR); total power of HRV spectrum (TP); power of high-frequency component of total spectrum of HRV (0.15–0.4 Hz) (HF); power of low-frequency component of total spectrum of HRV (0.04–0.15 Hz) (LF); power of very low-frequency component of total spectrum of HRV (0.003–0.04 Hz) (VLF); vagosympathetic interaction ratio (LF/HF); standard deviation of average duration of normal RR-intervals of cardiac cycle (SDNN); average duration of normal RR-intervals (RRNN); coefficient of variation (CV) [1, 22].

Significance of differences was examined by Mann-Whitney and Wilcoxon non-parametric criteria using Statistika 6.0.

Results and discussion

Analysis of ECG in the control animals after 30 days did not revealed any significant changes in studied indices, though we revealed the tendency for increase of power in VLF and LF ranges, whereas this index in HF range was constant, and this was reflected in the change of index of vagosympathetic interaction (Table 1).

J. Le Blanc and Yu.F. Pastukhov [15, 25] suggested that formation of cold acclimation in animals could be achieved already after 20–30 short-term cold exposures performed during 2–5 days. This regimen was defined as short-term acclimation.

After performing STCA (Table 2) there were no strong differences of HR revealed in animals if compared with initial level, however the total power (TP) of the spectrum was significantly increased. The increasing of HRV power values occurred in all the ranges (VLF, LF, HF). The highest increment in absolute values was revealed within the range of very low frequency that pointed to activation of thermoregulation and involvement of mechanisms of humoral regulation of cardiac rhythm [2, 13]. Although STCA resulted in the increasing of absolute values of LF and HF in rats, the percentage ratio of the values was decreased for both ranges. Thus, we can assume that short-term cold acclimation was accompanied with activation of both links of vegetative nervous system, the maximum load was adopted by the humoral link of cardiac activity regulation (that was reflected in a significant increase of power in VLF range), which may indicate an incompleteness of adaptation processes in an organism.

Assessment of cold acclimation performed by long-term regimens (RCA and CCA) showed that continuous cold-acclimation was accompanied with activation of parasympathetic regulation and humoral link associated with thermoregulatory centers, while RCA occurred together with sympathetic regulation [8]. The analysis of HRV showed that performed long-term acclimation resulted in appearance of two subgroups



Таблица 1. Показатели вариабельности сердечного ритма у контрольных животных (M ± SEM)

Table 1. Indices of heart rate variability in control animals (M ± SEM)

Показатели Indices	Исходный уровень Initial level	Через 30 суток After 30 days
ЧСС, сокр./мин Heart rate, beats/min	355,00 ± 32,33	349,00 ± 19,94
TP, мс ² TP, ms ²	66,21 ± 41,98	75,00 ± 28,4
VLF, мс ² VLF, ms ²	59,40 ± 35,92	72,10 ± 22,31
LF, мс ² LF, ms ²	1,92 ± 0,35	2,29 ± 0,83
HF, мс ² HF, ms ²	0,67 ± 0,52	0,64 ± 0,46
VLF, %	95,80 ± 14,05	96,10 ± 12,25
LF, %	3,10 ± 1,76	3,05 ± 0,53
HF, %	1,08 ± 0,14	0,85 ± 0,11
LF, н.е. LF, nu	74,20 ± 21,17	78,10 ± 10,67
HF, н.е. HF, nu	25,80 ± 21,17	21,90 ± 10,67
LF/HF	2,87 ± 1,31	3,57 ± 0,64
RRNN, мс RRNN, ms	169,00 ± 16,06	172,00 ± 8,72
SDNN, мс SDNN, ms	4,00 ± 0,80	4,00 ± 0,44
CV, %	2,24 ± 0,58	2,27 ± 0,28

Примечание: SEM (standard error of mean) – стандартная ошибка среднего; н.е. – нормализованные единицы.

Note: SEM – standard error of mean; nu – normalized units.

Наибольший прирост в абсолютных величинах был отмечен в диапазоне сверхнизких частот (VLF), что указывает на активацию процессов терморегуляции и вовлечение механизмов гуморальной регуляции сердечного ритма [2, 13]. И хотя в результате УХА у крыс отмечается увеличение абсолютных значений LF и HF, в процентном соотношении эти показатели снизились в обоих диапазонах. Таким образом, можно считать, что хотя при ускоренной холодной акклимации активируются оба звена вегетативной нервной системы, максимальная нагрузка при этом ложится на гуморальное звено регуляции сердечной деятельности (проявляется в значительном повышении мощности в VLF-диапазоне), что может указывать на незавершенность адаптационных процессов в организме.

Проведение холодной акклимации по длительным режимам (РХА и НХА) показало, что при

among the animals depending on the initial level of SDNN, TP, HF, LF and LF/HF and direction of changes of these parameters. The first subgroup consisted of animals with higher values of TP, VLF and LF, as well as higher values of SDNN and CV, if compared with the 2nd subgroup (Table 3 and 4).

Performed RCA led to the increased HR in the rats of the 1st subgroup, as well as to the reduction of spectral power in all the ranges, accompanied by a change in spectral structure (decrease of VLF part and increase of LF and LF parts) and decrease of vagosympathetic interaction index, SDNN and CV. This allowed to suggest that animals of this subgroup were characterized by prevalence of sympathetic effect on cardiac activity dominates, although the

Таблица 2. Показатели вариабельности сердечного ритма у крыс при ускоренной холодной акклимации (M ± SEM)

Table 2. Indices of heart rate variability in rats at short-term cold acclimation (M ± SEM)

Показатели Indices	Исходный уровень Initial level	После УХА After STCA
ЧСС, сокр./мин Heart rate, beats/min	377,17 ± 10,83	383,50 ± 20,99
TP, мс ² TP, ms ²	57,30 ± 33,36	114,15 ± 57,09*
VLF, мс ² VLF, ms ²	54,26 ± 31,89	108,27 ± 54,75*
LF, мс ² LF, ms ²	2,28 ± 1,24	4,30 ± 1,96*
HF, мс ² HF, ms ²	0,75 ± 0,30	1,64 ± 0,65*
VLF, %	62,30 ± 7,95	67,48 ± 6,79
LF, %	37,70 ± 7,95	32,52 ± 6,79
HF, %	2,16 ± 0,52	2,71 ± 0,66
LF, н.е. LF, nu	91,73 ± 2,07	93,92 ± 0,81
HF, н.е. HF, nu	4,58 ± 0,84	3,98 ± 0,49
LF/HF	3,70 ± 1,82	2,08 ± 0,57
RRNN, мс RRNN, ms	159,67 ± 4,62	159,17 ± 8,96
SDNN, мс SDNN, ms	4,00 ± 0,63	4,50 ± 0,76
CV, %	2,34 ± 0,43	2,84 ± 0,55

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к исходному состоянию; SEM (standard error of mean) – стандартная ошибка среднего; н.е. – нормализованные единицы.

Note: * – $p < 0.05$ if compared to the initial state; SEM – standard error of mean; nu – normalized units.



непрерывной холодной акклимации активируются парасимпатическая регуляция и гуморальное звено, связанное с терморегуляторными центрами, а при РХА – симпатическая регуляция [8]. Анализ ВСР показал, что после проведения длительных режимов акклимации в зависимости от исходного уровня SDNN, TP, HF, LF и LF/HF и направленности изменений этих параметров животных можно было разделить на две подгруппы. В подгруппу 1 были отнесены животные с более высокими значениями TP, VLF и LF, а также более высокими значениями SDNN и CV, чем в подгруппе 2 (табл. 3 и 4).

После РХА для крыс подгруппы 1 были характерны повышение ЧСС, снижение мощности спектра во всех диапазонах, сопровождающееся изменением структуры спектра (уменьшение доли VLF и увеличение долей LF и HF) и снижением индекса вагосимпатического взаимодействия, SDNN и CV. Это позволяет предположить, что у животных этой подгруппы преобладает симпатическое влияние на сердечную активность, хотя снижение индекса LF/HF указывает на вовлеченность и парасимпатического звена.

У животных подгруппы 2, напротив, значительно увеличивалось TP за счет повышения мощности во всех диапазонах, но в первую очередь за счет VLF-диапазона. Процентное содержание сверхмедленных колебаний в общей мощности спектра осталось на прежнем уровне, однако изменилось процентное соотношение между диапазонами LF и HF. Соответственно увеличился индекс LF/HF, а также SDNN и CV. Исходя из перечисленного, можно отметить, что в результате РХА у животных подгруппы 2 происходила активация как

Таблица 3. Показатели variability сердечного ритма у крыс после ритмической холодной акклимации (M ± SEM)

Table 3. Indices of heart rate variability in rats after rhythmic cold acclimation (M ± SEM)

Показатели Indices	Подгруппа 1 (n = 4) Subgroup 1 (n = 4)		Подгруппа 2 (n = 4) Subgroup 2 (n = 4)	
	Исходный уровень Initial level	После РХА After RCA	Исходный уровень Initial level	После РХА After RCA
ЧСС, сок./мин Heart rate, beats/min	383,50 ± 10,50	442,00 ± 38,00	394,25 ± 30,88	396,75 ± 24,03 [#]
TP, мс ² TP, ms ²	124,60 ± 94,30	1,09 ± 1,54*	8,60 ± 2,84 [#]	699,97 ± 630,00**
VLF, мс ² VLF, ms ²	118,75 ± 90,25	0,857 ± 1,01*	7,89 ± 2,61	664,38 ± 599,21**
LF, мс ² LF, ms ²	4,63 ± 3,29	0,168 ± 0,15*	0,44 ± 0,18	26,36 ± 22,46**
HF, мс ² HF, ms ²	1,27 ± 0,88	0,065 ± 0,12*	0,26 ± 0,06 [#]	9,25 ± 8,25**
VLF, %	94,85 ± 0,55	78,6 ± 6,21*	90,15 ± 2,46	92,13 ± 3,04
LF, %	4,02 ± 0,41	15,4 ± 4,33*	4,81 ± 0,50	6,24 ± 2,52
HF, %	1,14 ± 0,16	5,92 ± 1,85*	5,05 ± 2,53 [#]	1,66 ± 0,54**
LF, н.е. LF, nu	78,50 ± 0,55	72,30 ± 3,83*	56,05 ± 10,24	77,88 ± 1,57*
HF, н.е. HF, nu	21,95 ± 0,55	27,70 ± 3,83*	43,95 ± 10,24	22,12 ± 1,57*
LF/HF	3,56 ± 0,12	2,61 ± 0,91	1,59 ± 0,46	3,58 ± 0,30
RRNN, мс RRNN, ms	156,50 ± 4,50	136,00 ± 13,50	154,75 ± 11,28	153,75 ± 9,81
SDNN, мс SDNN, ms	5,50 ± 1,50	2,00 ± 1,00*	2,75 ± 0,25 [#]	8,50 ± 4,51**
CV, %	3,46 ± 0,92	1,16 ± 0,53*	1,64 ± 0,11 [#]	5,32 ± 2,46**

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к исходному состоянию; # – $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 1; SEM (standard error of mean) – стандартная ошибка среднего; н.е. – нормализованные единицы.

Note: * – $p < 0.05$ if compared to the initial state; # – $p < 0.05$ if compared to the subgroup 1; SEM – standard error of mean; nu – normalized units.

decrease in LF/HF index indicated the involvement of parasympathetic component as well.

In the animals of the 2nd subgroup, TP was *vice versa* significantly enhanced due to increasing the power in all the ranges, but primarily due to VLF-range. The percentage of ultraslow fluctuations in the spectral total power remained the same, but the percentage between LF and HF ranges changed. Accordingly, the index of LF/HF, as well as SDNN and CV increased. Due to the above mentioned, it should be noted that as a result of RCA in the animals of the 2nd subgroup activation of both central and autonomous links of heart rate regulation occurred. Increasing values of SDNN

центрального, так и автономного звеньев регуляции сердечного ритма. Об усилении вагусного влияния свидетельствуют повышение значений SDNN и CV, в некоторых случаях – замедление ЧСС, а повышение индекса вагосимпатического взаимодействия и нормализованного значения LF указывает на активацию симпатического влияния на ВСП. Повышение TP обычно связывают с повышением вагусного влияния [13], но в данном случае оно вызвано преимущественно увеличением мощности VLF, что может указывать не только на активацию терморегуляторных механизмов, но также и на активацию симпатической регуляции [1, 2].

После НХА (табл. 4) наблюдались изменения ВСП, сходные с описанными при РХА. Животных также можно было разделить на две подгруппы. В подгруппе 1 отмечались значительное падение TP (за счет мощности всех диапазонов), уменьшение доли VLF-диапазона, снижение индекса вагосимпатического взаимодействия, SDNN и CV, что свидетельствовало о преобладании симпатических механизмов регуляции ВСП, хотя уменьшение индекса LF/HF указывало на участие парасимпатического звена. У животных подгруппы 2 значение TP увеличивалось за счет повышения мощности во всех диапазонах, но в первую очередь за счет VLF-диапазона, хотя процентное содержание сверхмедленных колебаний в общей мощности спектра практически не изменялось. Увеличение индексов LF/HF, SDNN и CV указывает на активацию центрального и автономного звеньев регуляции сердечного ритма.

Таким образом, мы обнаружили, что при длительных режимах акклимации к холоду животные с разным исходным уровнем TP реализуют различные страте-

and CV and in some cases slowing heart rate testify to the strengthening of vagal effect and increase of vagosympathetic interaction index and LF normalized value indicates to the activation of sympathetic influence on HRV. Increasing TP is usually associated with the increasing of vagal effect [13], but in this case the growth is mainly induced by an increased power of VLF, that may indicate not only the activation of thermoregulatory mechanisms, but also activation of the sympathetic regulation [1, 2].

Performed CCA (Table 4) resulted in the changes in HRV similar to those discovered under RCA. It was also possible to divide the animals into two subgroups.

Таблица 4. Показатели вариабельности сердечного ритма у крыс после непрерывной холодовой акклимации (M ± SEM)

Table 4. Indices of heart rate variability in rats after continuous cold acclimation (M ± SEM)

Показатели Indices	Подгруппа 1 (n=4) Subgroup 1 (n=4)		Подгруппа 2 (n=4) Subgroup 2 (n=4)	
	Исходный уровень Initial level	После НХА After CCA	Исходный уровень Initial level	После НХА After CCA
ЧСС, сокр./мин Heart rate, beats/min	360,0 ± 68,80	371,20 ± 44,16	379,17 ± 38,11	349,83 ± 62,83
TP, мс ² TP, ms ²	302,78 ± 136,66	9,13 ± 3,47*	36,35 ± 24,18 [#]	295,55 ± 295,35* [^]
VLF, мс ² VLF, ms ²	291,10 ± 130,68	8,30 ± 3,60*	30,38 ± 21,73 [#]	268,67 ± 285,11* [^]
LF, мс ² LF, ms ²	8,31 ± 4,31	0,50 ± 0,134*	1,75 ± 1,14 [#]	14,42 ± 13,32* [^]
HF, мс ² HF, ms ²	3,59 ± 3,04	0,33 ± 0,162	4,23 ± 3,82	12,21 ± 10,82* [#]
VLF, %	95,08 ± 2,50	88,00 ± 7,96	80,1 ± 14,47 [#]	81,5 ± 18,77
LF, %	3,55 ± 1,73	6,85 ± 3,97	4,81 ± 0,84	7,83 ± 6,52
HF, %	1,36 ± 0,86	5,15 ± 3,98	15,11 ± 14,56	10,67 ± 12,89
LF, н.е. LF, nu	75,10 ± 8,64	61,60 ± 11,12	45,75 ± 24,62	61,98 ± 19,42
HF, н.е. HF, nu	24,91 ± 8,63	38,40 ± 11,12	54,25 ± 24,62	38,02 ± 19,42
LF/HF	4,25 ± 2,54	1,89 ± 0,95	1,71 ± 1,64	2,67 ± 1,81
RRNN, мс RRNN, ms	176,40 ± 37,28	166,00 ± 20,80	160,67 ± 17,22	179,00 ± 33,33
SDNN, мс SDNN, ms	7,60 ± 2,08	2,80 ± 0,32*	3,67 ± 1,44 [#]	7,17 ± 2,61* [^]
CV, %	4,48 ± 0,93	1,66 ± 0,13*	2,30 ± 0,75 [#]	4,03 ± 1,686 [^]

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к исходному состоянию; [#] – $p < 0,05$, [^] – $p < 0,01$ по отношению к подгруппе 1; SEM (standard error of mean) – стандартная ошибка среднего; н.е. – нормализованные единицы.

Note: * – $p < 0.05$ if compared to the initial state; [#] – $p < 0.05$, [^] – $p < 0.01$ if compared to the subgroup 1; SEM – standard error of mean; nu – normalized units.



гии вегетативного ответа, которые отличаются степенью вовлеченности симпатического и парасимпатического звеньев. При исходно высоком значении TP акклимация к холоду реализуется преимущественно за счет активации симпатической регуляции. Если же животные изначально имели низкие значения TP, то в процессе акклимации активировалось как симпатическое, так и парасимпатическое влияние. Следует отметить, что в контрольной группе у животных с УХА такого расщепления не наблюдалось.

В наших предыдущих работах [7, 9] было показано, что кратковременные ритмические холодные воздействия и острое общее охлаждение у наркотизированных крыс не приводили к изменению средней ЧСС, но в обоих случаях повышались значения SDNN и CV. Это указывает на активацию парасимпатической регуляции сердечного ритма при таких воздействиях, эффект которых может быть связан с изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера к вегетотропным веществам [11, 12].

Полученные нами результаты перекликаются с данными работ Е.В. Курьяновой [5, 6], которая выделила три типа стресс-индуцированных изменений параметров ВСР в зависимости от мощности волн сердечного ритма во всех диапазонах и уровня TP в целом. Сбалансированный тип выявлялся у крыс с исходно средней мощностью волн сердечного ритма и характеризовался снижением мощности HF- и повышением мощности LF-волн без значительного изменения общей вариабельности ритма. Взрывной тип был характерен для особей с исходно низкой мощностью волн сердечного ритма и отличался резким повышением индекса напряжения, снижением мощности волн сердечного ритма в первые минуты стресса с последующим резким падением индекса напряжения, повышением общей вариабельности кардиоинтервалов за счет усиления мощности волн HF и особенно LF и VLF. Замедленный тип проявлялся у крыс с исходно высокой мощностью волн сердечного ритма и характеризовался низкими значениями индекса напряжения и стрессорной частоты сердечного ритма, медленным снижением мощности HF-волн, значительным повышением мощности LF- и VLF-волн на завершающем этапе стресса.

Ранее была отмечена зависимость между исходным состоянием вегетативного гомеостаза и последствиями различных стрессорных воздействий [3, 11]. На примерах стресса различного генеза (в том числе и холодного) было показано, что

The 1st subgroup was characterized by a significant reduction in TP (due to reduction of power in all the ranges), decreased VLF range portion, reduction of vagosympathetic interaction ratio, as well as SDNN and CV, that indicated the predominance of sympathetic mechanisms of HRV regulation, although reduction of LF/HF ratio pointed to participation of parasympathetic link. In the animals of 2nd subgroup the TP index was enhanced due to increasing power in all the ranges, primarily VLF range, though the percentage ratio of ultraslow fluctuations in the total power of the spectrum did not change. The increasing in LF/HF, SDNN and CV indices indicated to the activation of central and autonomous links of heart rate regulation.

Thus, we have found that during long-term acclimation to cold the animals with different initial level of TP implemented various strategies of autonomic response, which differed by degree of sympathetic and parasympathetic links involvement. With initially high value of TP the cold acclimation was implemented mainly through the activation of sympathetic regulation. If the animals initially had low values of TP, both sympathetic and parasympathetic effect were activated during acclimation process. It should be noted that in the control group and in the animals with STCA such a splitting was not observed.

In our previous studies [7, 9] it was shown that short-term rhythmic cold exposures and acute general cooling in anesthetized rats did not result in changes of average heart rate, but in both cases the values of SDNN and CV were increased. This demonstrated the activation of parasympathetic regulation of heart rate at such exposures, the effect of which might be associated with changes in blood brain barrier permeability for vegetotropic substances [11,12].

The obtained results coincide with the data reported by E.V. Kurianova [5, 6], who distinguished three types of stress-induced changes in HRV parameters, depending on power of heart rate waves in all the ranges and level of TP in a whole. Balanced type was revealed in rats with initially moderate power of heart rate waves and was characterized by decreasing HF waves power and increasing power of LF ones without a significant change in the overall variability of rhythm. Burst-like type was typical for the rats with initially low power of heart rate waves and differed by a sharp rise of tension index, decreasing heart rate wave power in the first minutes of stress and with the following sharp fall of tension index, increasing the total variability of heart rate due to strengthening the power of HF waves, and especially of LF and VLF waves. Slow type was manifested in rats with initially high power



животные, обладающие повышенным тонусом симпатической нервной системы, оказались наиболее устойчивы к относительно кратковременным стрессовым воздействиям и наименее устойчивы к более длительным. При этом крысы с повышенным тонусом парасимпатической нервной системы были менее устойчивы на первых стадиях стресса, но имели более высокий показатель выживаемости в условиях длительного стресса. Крысы с равновесием вегетативного гомеостаза и средним напряжением регуляторных механизмов имели среднюю устойчивость на всех стадиях стрессорного воздействия. Однако в этих исследованиях авторы подробно не рассматривали процесс формирования адаптации организма к стрессорным воздействиям.

У человека также отмечается разный вегетативный ответ сердечной регуляции при различных нагрузках в зависимости от исходных значений [4]. В частности было показано, что мужчины и женщины отличаются исходными значениями ВСП, и холодовые воздействия приводят к различной направленности изменений ВСП [10, 14]. У мужчин после однократного применения холодовых воздействий [10] и после 20-дневного курса, состоявшего из сеансов длительностью 1–3 мин каждый [14], отмечалось одновременное снижение тонуса симпатического звена регуляции и повышение парасимпатического, в то время как у женщин после обоих видов холодовых воздействий основные изменения происходили только за счет повышения тонуса парасимпатического звена [10, 14].

Говоря о значении исходного уровня вегетативной регуляции для прогнозирования последующего ответа на холодовое раздражение, следует более тщательно подходить к оценке контрольного состояния. Известно, что животные условно могут быть разделены на виды с преобладанием симпатической регуляции ВСП (крысы, мыши, собаки, коровы, кролики) [20, 23, 27] и преобладанием парасимпатической регуляции (полевки и морские свинки) [19, 23]. Такое разделение было основано на данных, полученных при температуре окружающей среды 19...23°C. Swoap S. J. и соавт. [28] в своей работе оценивали ВСП у мышей в условиях термонеutralности, т. е. при полном отсутствии холодового раздражения (30°C), и обнаружили, что у мышей преобладало парасимпатическое звено регуляции ВСП. При такой температуре были практически не активны холодовые рецепторы [16], т. е. в условиях «комнатной температуры» (19...23°C) повышенный уровень симпатического влияния может быть обусловлен стимулированием холодовых рецепторов. Таким образом, возможный меха-

of heart rate waves and was characterized by low values of tension index of stress heart rate, slow reduction of HF waves power, a significant increase of LF and VLF waves power at the final stage of stress.

Correlation between the initial state of vegetative homeostasis and the effects of various stress exposures was already discovered previously [3, 11]. There was shown in terms of stress of various genesis (including cold one) that the animals possessing an increased tone of sympathetic nervous system were the most resistant to the relatively short-term stress exposures and were the least resistant to longer ones. Herewith, the rats with an increased tone of parasympathetic nervous system were less resistant at early stages of stress, but had higher rate of survival under conditions of prolonged stress. The rats with a balanced vegetative homeostasis and medium tension of regulation mechanisms had an moderate resistance at all the stages of stress exposure. However, these reports did not consider in details the forming adaptation of an organism to stress exposure.

Different vegetative response of cardiac regulation at different loads, depending on initial values was found in human too [4]. In particular, it has been shown that men and women differ by initial values of HRV, and cold exposures lead to various kinds of changes in HRV [10, 14]. In men, after single use of cold exposures [10] and after a 20-day-long course consisting of 1–3 minute-long sessions [14], a simultaneous reduction of tone of regulation sympathetic link and increasing parasympathetic one were noted, while in women the major changes after both types of cold exposures occurred only due to increasing tone of parasympathetic link [10, 14].

Speaking about the importance of initial level of vegetative regulation to predict the following response to cold irritation, the control state should be more carefully assessed. It is known that animals can be conditionally divided into the species with a predominance of sympathetic regulation of HRV (rats, mice, dogs, cows, rabbits) [20, 23, 27] and predominant parasympathetic regulation (voles and guinea pigs) [19, 23]. This division was based on the data obtained at environmental temperature of 19...23°C. Swoap *et al.* [28] assessed HRV in mice at thermoneutrality, *i.e.* at total absence of cold irritation (30°C) and found that parasympathetic link of HRV regulation in mice prevailed under such conditions. Cold receptors were almost inactive under this temperature [16], *i.e.* at 'room temperature' (19...23°C) the increased level of sympathetic effect might be stipulated by stimulation of cold receptors. Thus, a potential mechanism of various reaction of an organism to cold exposures may consist in



низм различного реагирования организма на холодовые воздействия может заключаться в зависимости его исходных уровней ВСР от степени активации вегетативной нервной системы, связанной с нахождением животных в разных участках диапазона термонеutralности, адаптированности к этому диапазону и адаптационных возможностей (генетически предопределенных) в целом.

Заключение

В отличие от непродолжительных или разовых холодовых воздействий при длительных режимах акклимации к холоду запускается более сложный комплекс реакций. При адаптации к холоду в организме активируются все уровни регуляции сердечного ритма. При этом важен исходный уровень вегетативной регуляции.

Животные с разным исходным уровнем общей мощности спектра при длительных режимах акклимации к холоду реализуют разные стратегии вегетативного ответа, которые отличаются степенью вовлеченности симпатического и парасимпатического отделов. Если животные имеют исходно высокие значения ТР, то при акклимации к холоду преимущественно активируется симпатическая регуляция. При низких значениях ТР в процессе акклимации активируются и симпатический, и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы.

Ускоренная акклимация у крыс приводит к повышению абсолютных значений мощности спектра ВСР во всех исследуемых диапазонах, но максимальная нагрузка при этом ложится на гуморальное звено регуляции сердечной деятельности, что может указывать на незавершенность адаптационных процессов в организме.

Выявленные закономерности указывают на важность предварительного анализа исходного уровня показателей вариабельности сердечного ритма для прогнозирования результатов адаптации к холоду.

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. – 2001. – №24. – С. 65–87.
2. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – Т. 1, №1. – С. 54–64.
3. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука. – 1984. – 222 с.

dependence of its initial HRV levels on rate of vegetative nervous system activation, caused by situation of animals within different ranges of thermo-neutrality, adaptation to this range and adaptive capability (predetermined genetically) in a whole.

Conclusion

In contrast to short-term exposures, the long-term regimens of cold acclimation initiate more complicated complex of reactions. Adaptation to cold of an organism is accompanied by activation of all the levels of heart rate regulation. Herewith, the initial level of vegetative regulation is essential.

The animals with different initial level of total power of spectrum implement various strategies of vegetative response at long-term regimens of cold acclimation, which differ by the degree of involvement of sympathetic and parasympathetic divisions. If the animals have equally high values of TP, the sympathetic regulation is mainly activated during cold acclimation. Sympathetic and parasympathetic divisions of vegetative nervous system are activated under low values of TP during acclimation.

Short-term acclimation in rats leads to the increased values of HRV spectrum power within all the studied ranges, however the maximal load falls on humoral link of cardiac regulation, probably pointing to the incompleteness of adaptive processes in an organism.

The revealed regularities attest the importance of preliminary analysis of initial level of heart rate variability indices for forecasting the results of cold adaptation.

References

1. Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. et al. Analysis of heart rate variability of various ECG systems (Methodical guidelines) // Vestnik Aritmologii. – 2001. – N24. – P. 65–87.
2. Baevsky R.M. Analysis of heart rate variability: history and philosophy, theory and practice // Clinical Informatics and Telemedicine. – 2004. – Vol.1, N1. – P. 54–64.
3. Baevsky R.M., Kirillov O.I., Kletskin S.Z. Mathematical analysis of heart rate variability during stress. – Moscow: Nauka. – 1984. – 222p.
4. Krivoruchenko Y.V. Heart rhythm variability in practice of sport medicine and sports preparation: review of scientific literature / Sportyvna Meditsina. – 2006. – N1. – P. 37–45.
5. Kurianova E.V. Basic types of stress-induced changes of heart rate variability and peroxidation intensity at inbred rats under the sharp stress // Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2011. – N6. – P. 47–55.
6. Kurianova E.V. To a question on application of spectral and statistical parameters of heart rate variability for an estimation neurovegetative conditions of an organism in experiment // Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2009. – N6. – P. 30–37.
7. Lutsenko D.G. Rat's brain microhemocirculation after hypothermic effect // Problems of Cryobiology. – 2008. – Vol.18, N1. – P. 81–84.



4. Криворученко Е.В. Вариабельность сердечного ритма в практике спортивной медицины и спортивной подготовки: обзор научной литературы // Спортивна медицина. – 2006. – № 1. – С. 37–45.
5. Курьянова Е.В. Основные типы стресс-индуцированных изменений variability сердечного ритма и интенсивности свободнорадикальных процессов у нелинейных крыс в условиях острого напряжения // Бюл. СО РАМН. – 2011. – №6. – С. 47–55.
6. Курьянова Е.В. К вопросу о применении спектральных и статистических параметров variability сердечного ритма для оценки нейровегетативного состояния организма в эксперименте // Бюл. СО РАМН. – 2009. – №6. – С. 30–37.
7. Луценко Д.Г. Микрогемодициркуляция головного мозга крыс после гипотермических воздействий // Проблемы криобиологии. – 2008. – Т. 18, №1. – С. 81–84.
8. Луценко Д.Г., Марченко В.С. Показатели вегетативного статуса организма при различных видах акклимации к холоду // Медична наука: нові ідеї та концепції. Зб. матеріалів міжнарод. науково-практ. конференції. – Дніпропетровськ, 2012. – С. 19–22.
9. Луценко Д.Г., Марченко В.С., Слета И.В. Применение фрактального анализа для комплексной оценки структурно-функционального состояния микрогемодициркуляции у крыс после общей гипотермии // Проблемы криобиологии. – 2008. – Т. 18, №3. – С. 391–393.
10. Лях Ю.Е., Панченко О.А., Панченко Л.В. и др. Характеристика функционального состояния организма человека при дозированном общем криотерапевтическом воздействии // Реабилитация и абилитация человека, клиническая и информационная проблематика. Материалы 5-й научно-практ. конференции. – Киев, 2012. – С. 94–99.
11. Марченко В.С., Бабийчук В.Г. Кардиорегуляторная функция гематоэнцефалического барьера при резонансной гипотермии // Проблемы криобиологии. – 2001. – №4. – С. 17–29.
12. Марченко В.С., Бабийчук В.Г., Ломакин И.И. та ін. Механізми лікувальної дії інтенсивної кріотерапії // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, №2, Ч. 2. – С. 491–493.
13. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. – Иваново, 2000. – 200 с.
14. Онищенко В.О., Чистилина Е.С., Щеголь М.В. Влияние экстремальной криотерапии на variability сердечного ритма // Реабилитация и абилитация человека, клиническая и информационная проблематика. Материалы 5-й научно-практ. конференции. – Киев, 2012. – С. 119–124.
15. Пастухов Ю.Ф., Максимов А.Л., Хаскин В.В. Адаптация к холоду и условиям Субарктики: проблемы термофизиологии. – Магадан: СВНЦ ДВО РАН. – 2003. – Т. 1. – 373 с.
16. Физиология терморегуляции: Руководство по физиологии / Под ред. К.П. Иванова. – Л.: Наука, 1984. – 470 с.
17. Шило А.В., Венцовская Е.А., Семенченко А.Ю., Бабийчук Г.А. Влияние холодных воздействий на тиреоидную активность и спектр полипептидов средней массы у крыс // Проблемы криобиологии. – 2012. – Т. 22, №1. – С. 3–13.
18. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. – Харьков, 2010. – 131 с.
19. Akita M., Ishii K., Kuwahara M., Tsubone H. Power spectral analysis of heart rate variability for assessment of diurnal variation of autonomic nervous activity in guinea pigs // Exp. Anim. – 2002. – Vol. 51, №1. – P. 1–7.
20. Hashimoto M., Kuwahara M., Tsubone H., Sugano S. Diurnal variation of autonomic nervous activity in the rat: investigation by power spectral analysis of heart rate variability // J. Electrocardiol. – 1999. – Vol. 32, №2. – P. 167–171.
21. Lutsenko D.G., Marchenko V.S. Indices of organism's vegetative state at different types of acclimation to cold // Medical Science: new ideas and concepts. Proceedings of the Conference. – Dnipropetrovsk, 2012. – P. 19–22.
22. Lutsenko D.G., Marchenko V.S., Sleta I.V. Use of fractal analysis for complex assessment of structural and functional state of microhemocirculation in rats after general hypothermia // Problems of Cryobiology. – 2008. – Vol. 18, N3. – P. 391–393.
23. Lyakh Yu.E., Panchenko O.A., Panchenko L.V. et al. Characteristics of functional state of human organism at dosed general therapeutic effect // Human rehabilitation and abilitation, clinical and informational problems. Proceedings of the 5th Scientific Conference. – Kiev, 2012. – P. 94–99.
24. Marchenko V.S., Babiychuk V.G. Cardiorespiratory function of blood brain barrier under resonance hypothermia // Problems of Cryobiology. – 2001. – N4. – P. 17–29.
25. Marchenko V.S., Babiychuk V.G., Lomakin I.I. et al. Mechanisms of treatment effect if intensive cryotherapy // Klinichna ta Experymentalna Patologiya. – 2004. – Vol.3, N2, Part 2. – P. 491–493.
26. Mikhailov V.M. Heart rate variability. The experience of practical application. – Ivanovo, 2000. – 200 p.
27. Onischenko V.O., Chistilina E.S., Schegol M.V. Effect of extreme cryotherapy on heart rate variability // Human rehabilitation and abilitation, clinical and informational problems: Proceedings of the 5th Scientific Conference. – Kiev, 2012. – P. 119–124.
28. Pastukhov Yu.F., Maximov A.L., Khaskin V.V. Adaptation to cold and subarctic conditions: the problems of thermophysiology. – Magadan: North-East Scientific Centre of the Far East Branch of Russian Academy of Sciences. – 2003. – Vol.1. – 373 p.
29. Physiology of thermoregulation: Handbook of Physiology / Ed. by K.P. Ivanov. – Leningrad: Nauka, 1984. – 470 p.
30. Shylo A.V., Ventskovskaya E.A., Semenchenko A.Yu., Babiychuk G.A. Effect of cold exposures on thyroid activity and low-molecular weight peptides spectrum in rats // Problems of Cryobiology. – 2012. – Vol.22, N1. – P. 3–13.
31. Yabluchansky N.I., Martynenko A.V. Heart rate variability for practitioners. Kharkov, 2010. – 131 p.
32. Akita M., Ishii K., Kuwahara M., Tsubone H. Power spectral analysis of heart rate variability for assessment of diurnal variation of autonomic nervous activity in guinea pigs // Exp. Anim. – 2002. – Vol. 51, N1. – P. 1–7.
33. Hashimoto M., Kuwahara M., Tsubone H., Sugano S. Diurnal variation of autonomic nervous activity in the rat: investigation by power spectral analysis of heart rate variability // J. Electrocardiol. – 1999. – Vol. 32, N2. – P. 167–171.
34. Hauton D., May S., Sabharwal R. et al. Cold-impaired cardiac performance in rats is only partially overcome by cold acclimation // J. Exp. Biol. – 2011. – Vol. 214, N18. – P. 3021–3031.
35. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93, N5. – P. 1043–1065.
36. Ishii K., Kuwahara M., Tsubone H., Sugano S. Autonomic nervous function in mice and voles (*Microtus arvalis*): investigation by power spectral analysis of heart rate variability // Lab. Anim. – 1996. – Vol. 30, N4. – P. 359–364.
37. Kirov S.A., Talan M.I., Engel B.T. Sympathetic outflow to interscapular brown adipose tissue in cold acclimated mice // Physiology & Behavior. – 1996. – Vol. 59, N2. – P. 231–235.
38. LeBlanc J., Roberge C., Valliere J., Oakson G. The sympathetic nervous system in short-term adaptation to cold // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1971. – Vol. 49, N2. – P. 96–101.
39. Lunt H.C., Barwood M.J., Corbett J., Tipton M.J. 'Cross-adaptation': habituation to short repeated cold-water immersions affects the response to acute hypoxia in humans // J. Physiol. – 2010. – Vol. 588, N18. – P. 3605–3613.
40. Manzo A., Ootaki Y., Ootaki C. et al. Comparative study of heart rate variability between healthy human subjects and



21. Hauton D., May S., Sabharwal R. et al. Cold-impaired cardiac performance in rats is only partially overcome by cold acclimation // *J. Exp. Biol.* – 2011. – Vol. 214, №18. – P. 3021–3031.
22. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93, №5. – P. 1043–1065.
23. Ishii K., Kuwahara M., Tsubone H., Sugano S. Autonomic nervous function in mice and voles (*Microtus arvalis*): investigation by power spectral analysis of heart rate variability // *Lab. Anim.* – 1996. – Vol. 30, №4. – P. 359–364.
24. Kirov S.A., Talan M.I., Engel B.T. Sympathetic outflow to interscapular brown adipose tissue in cold acclimated mice // *Physiology & Behavior.* – 1996. – Vol. 59, №2. – P. 231–235.
25. LeBlanc J., Roberge C., Valliere J., Oakson G. The sympathetic nervous system in short-term adaptation to cold // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1971. – Vol. 49, №2. – P. 96–101.
26. Lunt H.C., Barwood M.J., Corbett J., Tipton M.J. 'Cross-adaptation': habituation to short repeated cold-water immersions affects the response to acute hypoxia in humans // *J. Physiol.* – 2010. – Vol. 588, №18. – P. 3605–3613.
27. Manzo A., Ootaki Y., Ootaki C. et al. Comparative study of heart rate variability between healthy human subjects and healthy dogs, rabbits and calves // *Lab Anim.* – 2009. – Vol. 43, №1. – P. 41–45.
28. Swoap S.J., Li C., Wess J. et al. Vagal tone dominates autonomic control of mouse heart rate at thermoneutrality // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294, №4. – P. H1581–H1588.
29. Wang J.-J., Chen C.-C. Study of the effect of short-time cold stress on heart rate variability // *IFMBE Proceedings.* – 2009. – Vol. 23, Track 1. – P. 490–492.