

УДК 612.172.2.084

Н.А. Чиж

Параметры спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у крыс

UDC 612.172.2.084

N.A. Chizh

Parameters of Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Rats

Реферат: Статья посвящена обобщению и анализу литературных данных по использованию параметров спектрального анализа при исследовании вариабельности сердечного ритма (ВСР) у крыс. Приведены критерии электрокардиографической аппаратуры для проведения экспериментов над мелкими млекопитающими, обоснованы показатели длительности записи электрокардиограммы (ЭКГ) и указана необходимость стационарного состояния животных во время регистрации ЭКГ. Описаны диапазоны спектральных частот и на основании данных литературных источников предложены параметры спектрального анализа ВСР при 5-минутной записи ЭКГ у крыс в состоянии бодрствования: TP – 0,015–3 Гц; VLF – 0,015–0,04 Гц; LF – 0,05–0,79 Гц; HF – 0,8–3 Гц. В статье указано на необходимость дополнительных исследований по изучению диапазонов волн Майера, а также на целесообразность проведения спектрального анализа ВСР одновременно с записью графика дыхания. Для уточнения параметров спектральных частот рекомендовано сопоставлять полученные данные с результатами других методов исследования ВСР. Данные статистической обработки кардиоинтервалограмм при регистрации ЭКГ у крыс в свободном поведении позволяют уточнить выбранные параметры и утвердить единый протокол спектрального анализа ВСР у данного вида животных и оценить их вегетативный статус.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, спектральный анализ, частотные диапазоны, крысы.

Реферат: Стаття присвячена узагальненню та аналізу літературних даних щодо використання параметрів спектрального аналізу при дослідженні варіабельності серцевого ритму (ВСР) у щурів. Наведено критерії електрокардіографічної апаратури для проведення експериментів на дрібних ссавцях, обґрунтовано показники тривалості запису електрокардіограми (ЕКГ) та необхідність стаціонарного стану тварин під час реєстрації ЕКГ. Описані діапазони спектральних частот і на підставі даних літературних джерел запропоновано параметри спектрального аналізу ВСР при 5-хвилинному записі ЕКГ у щурів, які знаходяться у стані неспання: TP – 0,015–3 Гц; VLF – 0,015–0,04 Гц; LF – 0,05–0,79 Гц; HF – 0,8–3 Гц. У статті вказано на необхідність додаткових досліджень із вивчення діапазонів хвиль Майєра, а також на доцільність проведення спектрального аналізу ВСР одночасно з записом графіка дихання. Для уточнення параметрів спектральних частот рекомендовано порівнювати отримані дані з результатами інших методів дослідження ВСР. Дані статистичної обробки кардіоінтервалограм, які були отримані під час реєстрації ЕКГ у щурів у вільній поведінці, дозволять уточнити вибрані параметри та затвердити єдиний протокол спектрального аналізу ВСР у даного виду тварин і оцінити їх вегетативний статус.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, спектральний аналіз, частотні діапазони, щури.

Abstract: The paper considers the synthesis and analysis of the reported data on the use of the parameters of spectral analysis when studying the heart rate variability (HRV) in rats. There were demonstrated the criteria for electrocardiographic equipment to perform studies in small mammals, substantiated the indices of duration of electrocardiogram (ECG) recording and indicated the necessity in stationary state of animals during ECG recording. When describing the ranges of spectral frequencies and data-based reports we suggested the parameters of HRV spectral analysis during 5-minute ECG recording in conscious rats such as: TP – 0.015–3 Hz; VLF – 0.015–0.04 Hz; LF – 0.05–0.79 Hz; HF – 0.8–3 Hz. The paper pointed to the need of performing extra-studies on the Mayer wave frequency, as well as the expediency of HRV spectral analysis together with respiration diagram recording. To clarify the parameters of spectral frequencies we recommended the findings comparing with the results of other research methods of HRV. The data of statistical processing of cardiointervalograms during ECG recording in unrestrained rats will enable to specify the selected parameters, accept a common protocol of HRV spectral analysis in this animal species and evaluate their vegetative status.

Key words: heart rate variability, spectral analysis, frequency ranges, rats.

Состояние организма в целом и его равновесие с внешней средой во многом определяется качеством функционирования сердечно-сосудистой системы [1–5, 25, 30, 60]. В этой связи исследование нервной регуляции сердечного ритма – индикатора адаптационных возможностей организма – является актуальной задачей.

State of the whole body and its equilibrium with the environment mostly depend on the quality of cardiovascular system functioning [2–6, 23, 53, 55]. Herewith, the study of nervous regulation of the heart rate, indicating a body adaptability, is an actual task.

Normally, the autonomic nervous system provides a modulating effect on heart rate. The sympathetic

Отдел экспериментальной криомедицины, Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Адрес для корреспонденции:

ул. Переяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015;
тел.: (+38 057) 372-74-35, факс: (+38 057) 373-30-84,
электронная почта: chizh.kol@mail.ru

Поступила 14.10.2014

Принята в печать 02.09.2015

Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2015. – Т. 25, №3. – С. 235–245.
© 2015 Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

Address for correspondence:

23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015;
tel.: +380 57 372 7435, fax: +380 57 373 3084,
e-mail: chizh.kol@mail.ru

Received October, 14, 2014

Accepted September, 02, 2015

Probl. Cryobiol. Cryomed. 2015. 25 (3): 235–245.

© 2015 Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine

В норме модулирующее действие на сердечный ритм обеспечивает автономная нервная система. Симпатическая нервная система стимулирует работу сердца, а парасимпатическая – подавляет ее. Центральная нервная система контролирует уровни активности симпатического и парасимпатического отделов по механизму обратной связи [4, 5, 23, 53, 56].

В качестве критерия функционального состояния часто используют показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) для точной количественной оценки вегетативной функции как в экспериментальных, так и клинических целях [3–5, 23, 32, 64].

Р.М. Баевский и соавт. [5] выделяют несколько направлений применения анализа ВСР для решения конкретных диагностических задач. Результаты ВСР дают возможность не только оценить функциональное состояние организма (вегетативный баланс и уровень нейрогуморальной регуляции), но и спрогнозировать степень выраженности адаптационного ответа организма по состоянию отдельных звеньев регуляторного механизма [5, 23, 32, 64].

Исследование акклимации организма к холоду и влияния локальных криоповреждений тканей органов экспериментальных животных и человека неразрывно связано с изменениями вегетативного статуса, что определяет важность анализа ВСР для криобиологии и криомедицины [21, 31].

Наряду с другими методами оценки ВСР И.Г. Нидеккер и Р.М. Баевским был разработан спектральный анализ, основанный на использовании быстрого преобразования Фурье [2–4]. Данный метод позволяет количественно оценить различные частотные характеристики колебаний ритма сердца и графически представить соотношение разных компонентов сердечного ритма, отражающих активность определенных звеньев регуляции [5, 43, 48].

При спектральном анализе короткой записи ЭКГ (5 мин) ВСР выделяют три основных спектральных компонента, соответствующих определенным физиологическим процессам [23, 32].

Колебания ритма сердца человека в физиологических условиях зависят от дыхательных движений, имеющих частоту 0,15–0,4 Гц (9–24 колебаний/мин). Дыхательные (высокочастотные) волны (*high frequency* – HF) отражают активность парасимпатической нервной системы [23, 35, 38].

Другим компонентом спектра являются вазомоторные волны Майера, в основе которых барорефлекторные механизмы. Такие волны называются медленными (низкочастотными) (*low frequency* – LF). У человека их частота составляет 0,04–0,15 Гц (2,4–9 колебаний/мин) [23, 66]. Они имеют

nervous system stimulates the heart function and the parasympathetic one suppresses it. The central nervous system controls the activity levels of the sympathetic and parasympathetic divisions by a feedback mechanism [5, 7, 43, 47, 48].

The indices of heart rate variability (HRV) are frequently used as a criterion of functional state for an accurate quantitative evaluation of vegetative function both for experimental and clinical purposes [3–5, 47, 61, 63].

R.M. Baevsky *et al.* [4] emphasise some ways of HRV analysis application to solve specific diagnostic problems. The HRV data provide an opportunity not only to assess the functional state of a body (autonomic balance and the level of neurohumoral regulation), but also to predict the manifestation rate of adaptive response of a body according to the state of certain links of regulatory mechanism [4, 47, 61, 63].

The study of cold acclimation and influence of local cryoinjuries in tissues from organs of experimental animals and human is inseparably associated with the changes in vegetative status, thereby determining the importance of HRV analysis for cryobiology and cryomedicine [18, 42].

Along with other methods of HRV evaluation I.G. Nidecker and R.M. Baevsky have designed the spectral analysis based on the use of fast Fourier transformation [3, 5, 6]. This method allows a quantitative assessing the various frequency characteristics of heart rhythm fluctuations and graphically represent the interrelations of various components of heart rate, reflecting the activity of certain regulation links [4, 16, 28].

During spectral analysis of short ECG recording (5 min) of HRV three main spectral components are identified corresponding to certain physiological processes [47, 63].

Fluctuations in human heart rate under physiological conditions depend on the respiratory movements having a frequency of 0.15–0.4 Hz (9–24 fluctuations/min). Respiratory (high frequency, HF) waves reflect the activity of the parasympathetic nervous system [9, 12, 47].

The Mayer waves based on baroreflex mechanisms are another component of the spectrum. These vasomotor waves are called slow (Low frequency, LF) ones. In human, their frequency makes 0.04–0.15 Hz (2.4–9 fluctuations/min) [47, 64]. They are of a mixed origin, whereas the spectrum power within this range is affected by the tonicity of mostly sympathetic and partially parasympathetic autonomic nervous system, as well as the other factors [4, 47]. Therefore the state of sympathetic activation is difficult to determine in terms of slow wave indices.



смешанное происхождение, поскольку на мощность спектра в этом диапазоне оказывает влияние тонус преимущественно симпатического и частично парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также другие факторы [5, 23]. Поэтому по показателям медленных волн состояние симпатической активации определить сложно.

Еще одним компонентом спектра являются очень медленные (низкочастотные) волны (*very low frequency* – VLF) с диапазоном 0,003–0,04 Гц. Физиологические факторы, влияющие на VLF, окончательно не исследованы. Предположительно они связаны с гуморально-метаболическим компонентом (ренин-ангиотензин-альдостероновая система почек, концентрация катехоламинов в плазме, система терморегуляции, секреция нейропептидов и др.) [12, 23].

При 24-часовой записи ЭКГ выделяют сверхнизкочастотные колебания (*ultra low frequency* – ULF) [23, 32]. Сумму всех спектральных компонентов называют общей мощностью спектра (*total power* – TP) [4, 32].

В 1996 г. на основании теоретических и экспериментально-клинических данных рабочая группа Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по стимуляции и электрофизиологии провела стандартизацию технологии и разработала рекомендации по практическому использованию ВСП у людей. С целью воспроизведения и сопоставления результатов исследований в разных лабораториях мира параметры ВСП были унифицированы [32].

В связи с необходимостью доклинических испытаний фармакологических препаратов, диагностической аппаратуры и методов лечения важно проведение анализа ВСП в экспериментальных исследованиях на животных, однако на сегодняшний день такой протокол не утвержден [19, 50, 51].

В настоящей работе была предпринята попытка представить и обобщить литературные данные по использованию параметров спектрального анализа ВСП у крыс, а также определить наиболее оптимальные частотные диапазоны.

Современные исследования проводятся на крысах разного возраста, пола, генетических линий, а также с неодинаковым физиологическим состоянием (бодрствование, наркоз), поэтому в литературе отсутствуют единые данные относительно показателей ВСП [18, 24–28].

Для правильной интерпретации результатов исследования ВСП необходимы регламентированные требования к регистрации сигналов, которые невозможно получить без специального оборудования.

Very low frequency (VLF) waves within a range of 0.003–0.04 Hz are other component of the spectrum. Physiological factors affecting VLF have not been completely studied. They are presumably associated with humoral and metabolic component (renin-angiotensin-aldosterone system of kidney, concentration of catecholamines in plasma, thermoregulatory system, secretion of neuropeptides, etc.) [29, 47].

At a 24-hour ECG recording one identifies the ultra-low frequency (ULF) fluctuations [47, 63]. Sum of all the spectral components is called as the total power (TP) of spectrum [5, 63].

In 1996, due to theoretical, experimental and clinical findings, the task group of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology has standardized the technologies and designed the recommendations for practical use of HRV in human. In order to reproduce and compare the findings in different laboratories around the world the HRV parameters were unified [63].

Proceeding from a need in pre-clinical trials of pharmaceutical products, diagnostic equipment and therapeutic methods, it is important to analyse the HRV in experiments with animals, but up to now such a protocol has not been approved yet [35, 36, 38].

In this paper we have attempted to present and summarise the reported data on the use of parameters of HRV spectral analysis in rats, as well as to determine the most optimal frequency ranges.

The current studies are performed in rats of different age, sex, genetic lines, as well as various physiological state (wake, anesthesia), therefore there are no common reported data on HRV indices [37, 49, 55, 57, 58 60].

For a correct interpretation of results of HRV studies the regulated requirements for registration of signals, which can not be obtained without special equipment, are needed.

Medical equipment for electrocardiogram registration to analyse the HRV in human should comply with the requirements, approved by the European Society of Cardiology such as: a high rate of signal-to-noise ratio, the most appropriate level of suppression notch with a high bandpass, etc. [25]. Similar requirements are also imposed to the devices, designed for the HRV study in animals. When performing experiments in rats the sampling frequency of analogue-to-digital converter should not be less than 1,000 Hz; bit capacity: 12 bit, since small mammals are characterised by a high heart rate.

In order to standardise the results of physiological and clinical studies one uses two types of records: a short 5-min one (performed under physiologically stable



Медицинское оборудование для регистрации электрокардиограмм с целью анализа ВСП у людей должно соответствовать требованиям, утвержденным Европейским обществом кардиологов: высокий показатель отношения сигнал/шум, наиболее приемлемый уровень режекторного подавления с высокой полосой пропускания и др. [47]. Аналогичные требования предъявляются и к аппаратам, предназначенным для исследования ВСП у животных. При проведении экспериментов на крысах частота дискретизации аналого-цифрового преобразователя должна быть не менее 1000 Гц; разрядность – 12 бит, поскольку для мелких млекопитающих характерна высокая частота сердечных сокращений.

С целью стандартизации результатов физиологических и клинических исследований используют два типа записей: кратковременную 5-минутную (выполняется в физиологически стабильных условиях и данные обрабатываются частотными методами) и номинальную 24-часовую (данные обрабатываются с помощью временных методов) [47].

Минимальное время для записи ЭКГ должно составлять 5 мин, при этом максимальный период очень медленных волн ограничивается 1/3 периода записи кардиоинтервалограммы. Таким образом, при 5-минутной записи ЭКГ можно обнаружить волновые колебания с периодами до 99 с, а при холтер-мониторировании – циркадные колебания с периодами до 8 ч [5, 15, 29, 47].

Для обеспечения условий стационарности регистрации 5-минутных записей ЭКГ у человека выполняют в покое или при однообразной физической нагрузке до достижения устойчивого функционального состояния. Однако известны работы, в которых описаны исследования ВСП у человека в нестационарных условиях. Например, В.А. Машин установил, что показатели LF, LF/HF и HFn в таких условиях проявляют устойчивость к коротким временным сегментам в диапазоне (256 ± 64) RR-интервала [22]. Количество RR-интервалов свидетельствует о том, что длительность записи при частоте пульса 60 ударов/мин может сократиться до 3,5 мин.

При проведении экспериментов на животных возникают определенные трудности, связанные с их фиксацией, наложением электродов (зажимов, манжет), поскольку эти манипуляции вызывают дополнительный стресс и дискомфорт [40, 59]. В связи с отсутствием условий стационарности полученные показатели ЭКГ для анализа ВСП могут быть недостоверными. Для мелких млекопитающих во избежание технических наводок и эмоционального стресса при записи ЭКГ используют электроды небольшого размера, которые имплантируют под кожу, а запись ЭКГ проводят с помощью беспроводной связи [58].

conditions and data processed with frequency methods) and nominal 24-hour one (processed with time-domain methods) [25].

The minimum time for ECG recording should be 5 min, wherein a maximum period of very slow waves is limited to 1/3 of period of cardiogram recording. Thus, at 5-min ECG recording and at a Holter monitoring the wave fluctuations with up to 99 s periods and circadian oscillations with up to 8 hrs periods can be detected, respectively [4, 25, 31, 41].

In order to provide the stationary conditions the 5-min-long ECGs are recorded in human when resting or with monotonous physical activity to achieve a sustained functional state. However, there are reported data, obtained during HRV research in human under non-stationary conditions. For example, V.A. Mashin established the fact, that the LF, LF/HF and HFn indices under these conditions were resistant to short time segments within the range (256 ± 64) of RR-interval [45]. The number of RR-intervals testified that recording duration at pulse rate of 60 beats/min could be reduced to 3.5 min.

Experiments in animals are accompanied with the certain difficulties, associated with their fixation, electrode appliance (clamps, cuffs), since these manipulations cause additional stress and discomfort [14, 52]. Due to the absence of stationary conditions the obtained ECG indices for HRV analysis may be insignificant. In order to avoid technological noise and emotional stress during ECG recording for small animals one uses electrodes of small diameter, which are implanted under skin and ECG recording is performed using a wireless communication [51].

After thorough processing of the ECG data (accurate labelling of RR-intervals) it is possible to arrange the frequency range for spectral analysis. However, in some publications, the authors do not specify these ranges, that may put in a doubt the correctness of their conclusions [28].

The question arises which should be the parameters of HRV spectral analysis during a 5-min ECG recording in conscious rats?

The ranges of all the frequencies, composing HRV spectrum have not been distinctly determined so far. For example, some studies have indicated that the total power of RR-interval spectrum is within the range of 0.003–0.4 Hz, *i. e.* the frequency parameters of HRV spectrum in rats are similar to human ones [18, 29, 46]. The respiration rate in animals was 50–150 oscillations/min, therefore the upper limit of HF-waves should not be below 2.5 Hz. Since 60 oscillations/min correspond to the frequency of 1 Hz, 150 oscillations/min should do the frequency of 2.5 Hz. In some papers right this frequency (2.5 Hz) has been proposed as the upper limit of HF-waves range [10, 14, 22, 33], but



После тщательной обработки данных ЭКГ (точная маркировка RR-интервалов) можно выполнить расстановку диапазонов частот для спектрального анализа. Однако в некоторых публикациях авторы не указывают эти диапазоны, что может поставить под сомнение правильность их выводов [12].

Возникает вопрос, какими же должны быть параметры спектрального анализа ВСР при 5-минутной записи ЭКГ у крыс в состоянии бодрствования.

До настоящего времени точно не определены диапазоны всех частот, составляющих спектр ВСР. Так, в некоторых исследованиях указано, что общая мощность спектра RR-интервалов находится в диапазоне 0,003–0,4 Гц, т. е. параметры частот спектра ВСР у крыс аналогичны человеческим [13, 31, 55]. Частота дыхания животных составляет 50–150 колебаний/мин, поэтому верхняя граница HF-волн должна быть не ниже 2,5 Гц. Поскольку 60 колебаний/мин соответствуют частоте 1 Гц, то при 150 колебаний/мин частота должна составлять 2,5 Гц. В некоторых работах именно такую частоту (2,5 Гц) было предложено считать верхней границей диапазона HF-волн [7, 17, 36, 40], однако существует мнение, что таким показателем является частота 3–3,5 Гц (180–210 колебаний/мин). Следует отметить, что у 5,5-месячных животных дыхание происходит с частотой 1,27 Гц, т. е. (75,8 ± 3,3) дыхательных движений/мин [9]. При стрессе или других патологических состояниях данный показатель может увеличиваться до 180 колебаний/мин.

В одних исследованиях нижнюю границу HF-волн устанавливают на уровне 0,6–1 Гц [37, 52, 65], в других – 0,7–0,8 Гц (42–48 колебательных движений/мин) [16, 49, 50, 51, 54].

Диапазоны HF-волн четко не определены, однако установлена их прямая зависимость от частоты дыхания, поэтому целесообразно регистрировать электрокардиографические показатели одновременно с дыхательной кривой, которая показывает респираторную составляющую в вариабельности сердечного ритма.

В некоторых работах установлено, что частота волн Майера в сосудах крыс составляет 0,4 Гц [39, 61]. С. Julien [48] показал, что вазомоторные волны находятся в частотном диапазоне 0,04–1 Гц, а С. Cerutti [41] определил параметры медленных волн – 0,27–0,74 Гц.

D. Brown [39] представил результаты исследования взаимодействия симпатической нервной активности, артериального давления и частоты сердечных сокращений у крыс в состоянии бодрствования, а затем после анестезии фенобарбиталом (30 мг/кг). Пик спектральной мощности находился на уровне 0,4 Гц. Влияние дыхания на вариабельность сердечного ритма наиболее выражено

one believed that such a limit should be the frequency of 3–3.5 Hz (180–210 oscillations/min). It should be noted that in 5.5-month-old animals the respiration occurs with the rate of 1.27 Hz, *i. e.* (75.8 ± 3.3) respiratory movements/min [65]. Under stress or other pathological conditions this index may augment up to 180 oscillations/min.

In some researches, the lower limit of HF-waves was set at the level of 0.6–1 Hz [11, 40, 62], in others it was 0.7–0.8 Hz (42–48 oscillatory movements/min) [32, 34–36, 44].

Ranges of HF-waves are not clearly defined, but their direct dependency on respiration frequency is established, therefore it is expedient to record the electrocardiographic indices simultaneously with respiratory curve, which shows the respiratory component in heart rate variability.

In some reports there was established the fact, that the Mayer wave frequency in rat vessels was 0.4 Hz [13, 54]. С. Julien has demonstrated the vasomotor waves to be within the frequency range of 0.04–1 Hz [27], and С. Cerutti has determined the parameters of slow waves to be 0.27–0.74 Hz [15].

D. Brown [13] presented his findings on the interaction of sympathetic nerve activity, blood pressure and heart rate in conscious rats, and then after pentobarbital anaesthesia (30 mg/kg). The peak of spectral power was at 0.4 Hz. The effect of respiration on the heart rate variability was most pronounced in anaesthetised rats (1.2 Hz), thereby indicating a close relationship between sympathetic nervous system and HRV at 0.4 Hz. [13].

Y. Cheng [17] established the fact that, despite previous experimental data, testifying to a wide involvement of sympathetic component of blood baroreceptor reflex into genesis of Mayer waves, the low frequency oscillations could not be used as a quantitative index of sympathetic baroreflex sensitivity.

Nowadays there are different notions about a range of slow waves, especially their lower limits (0.005–1 Hz) [1, 24, 26, 40, 56, 57].

Most researchers limited the range of LF-waves from 0.19–0.2 Hz to 0.7–0.8 Hz [1, 20, 34, 58, 67]. A.P. Ivanov [26] and E.V. Salnikov [57] have reported the slow waves to have a range of 0.02–0.74 Hz with very small value of lower limit of LF-waves.

E.V. Kuryanova has determined the range of LF-waves in conscious breedless rats to be 0.32–0.9 Hz. The author believed that such a range of LF-waves allowed the recordings of predominance of the effect of parasympathetic nervous system after acute emotional-pain stress in the normal animals, as indicated by high indices of HF [39]. These observations suggested an overrated lower limit of slow waves. Of note is the fact, that M. Kuwahara [40] selected a



у крыс после анестезии (1,2 Гц), что указывает на тесную связь между симпатической нервной системой и ВСП при 0,4 Гц [39].

Y. Cheng [42] установил, что, несмотря на имеющиеся экспериментальные данные, которые свидетельствуют о широком вовлечении симпатической составляющей артериального барорецепторного рефлекса в генез волн Майера, низкочастотные колебания не могут быть использованы в качестве количественного индекса симпатической барорефлекторной чувствительности.

В настоящее время существуют различные мнения относительно диапазона медленных волн, особенно нижних их границ (0,005–1 Гц) [11, 26, 34, 46, 52, 62].

Большинство исследователей определили диапазон LF-волн от 0,19–0,2 Гц до 0,7–0,8 Гц [17, 27, 33, 45, 67]. В работах А.П. Иванова [11] и Е.В. Сальникова [26] установлено, что медленные волны имеют диапазон 0,02–0,74 Гц с очень малым значением нижней границей LF-волн.

Е.В. Курьянова [20] установила диапазон LF-волн у нелинейных крыс в состоянии бодрствования – 0,32–0,9 Гц. По мнению автора, при таком диапазоне LF-волн, в группе нормы после острого эмоционально-болевого стресса превалирует влияние парасимпатических отделов нервной системы, на что указывают высокие показатели HF. Такой результат свидетельствует о завышенной нижней границе медленных волн. Следует отметить, что М. Kuwahara [52] выбрала более широкий частотный диапазон LF-волн на уровне 0,04–1 Гц. Эти параметры считают наиболее оптимальными и другие ученые [46, 62, 65].

Природа VLF-волн у данного вида животных до конца не изучена. Более того, в некоторых экспериментальных исследованиях их совсем не учитывают [11, 26, 49, 52, 54]. По данным других авторов параметры очень медленных волн находятся в диапазоне 0,01–0,04 Гц [53, 57, 63]. Наиболее точно нижняя граница VLF-волн у человека установлена в работе Р.М. Баевского [5]. При кратковременной записи необходимо ограничивать диапазон VLF-волн до 0,015 Гц, а все колебания с периодом более минуты относить к диапазону ULF и непосредственно в нем выделять соответствующие поддиапазоны [2, 5]. Такие значения очень медленных волн относятся как к человеку, так и к животным, поскольку при кратковременной записи главной составляющей является не биологический вид, а временной фактор [2, 5].

Кроме того, в некоторых публикациях наряду с диапазонами медленных и быстрых волн выделяют диапазоны средних (0,27–0,76 Гц) и дыхательных (0,79–2,5 Гц) волн [36]. В работе А. Daffon-

wider frequency range of LF-waves at the level of 0.04–1 Hz. Other scientists considered these parameters as the most optimal ones as well [24, 56, 62].

The nature of VLF-waves in this animal species has not been fully investigated so far. Furthermore, in some experimental studies they are not considered at all [26, 34, 40, 44, 57]. According to the findings of other authors the parameters of very slow waves are within the range of 0.01–0.04 Hz [43, 50, 59]. The lower limit of VLF-waves in human was established most accurately in the studies of R.M. Baevsky [4]. During short-term recording it is necessary to limit the range of VLF-waves up to 0.015 Hz, and all the oscillations with a period of more than a minute should be referred to the ULF range with selecting the corresponding sub-ranges directly in it [4, 6]. These values of very slow waves are referred both to human and animals, since at a short-term recording the main component is not a biological species, but time factor [4, 6].

Moreover, some reports contain together with the ranges of slow and fast waves the medium and respiratory waves: 0.27–0.76 Hz and 0.79–2.5 Hz, correspondingly [10]. In the paper of A. Daffonchio the medium waves are localized within the range of 0.1–0.6 Hz [19].

Thus, up to now there is no consensus on the indices of frequencies of HRV spectral analysis in rats. Taking into account the physiological peculiarities of this animal species, we can emphasize the following parameters of HRV spectral analysis during the 5-minute ECG recording: TP – 0.015–3 Hz; VLF – 0.015–0.04 Hz; LF – 0.05–0.79 Hz; HF – 0.8–3 Hz.

For the most HRV indices in human there were revealed such high correlations as: the RR-interval value was positively and high correlating with the mean of standard deviations for all 5-min sites (SDNN-i), VLF, LF, HF, and negatively with the Baevsky index and mode amplitude (AMo) [7, 21, 30]. There was noted a high correlation between the root mean square of the successive differences (RMSSD) and HF, characterising a high-frequency heart rate variability, associated with the modulation of parasympathetic activity during respiration [30, 66].

Proceeding from this fact, in order to specify the frequency ranges of spectral analysis in rats one should also consider the data obtained with statistical, geometric methods and correlation rhythmography (scatterography), characterising the HRV without any mathematical transformations.

Conclusions

According to the reported data there was established the fact, that in rats during HRV spectral analysis there were determined different frequency ranges of all spectral components.



chio [44] средние волны представлены в диапазоне 0,1–0,6 Гц.

Таким образом, единого мнения о показателях частот спектрального анализа ВСП у крыс до настоящего времени не существует. Учитывая физиологические особенности данного вида животных, можно выделить следующие параметры спектрального анализа ВСП при 5-минутной записи ЭКГ: TP – 0,015–3 Гц; VLF – 0,015–0,04 Гц; LF – 0,05–0,79 Гц; HF – 0,8–3 Гц.

Для большинства показателей ВСП у человека выявлены высокие коррелятивные связи: величина RR-интервала положительно и высоко коррелирует со средним значением стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам (SDNN-i), VLF, LF, HF, а отрицательно – с индексом Баевского и амплитудой моды (АМо) [6, 8, 14]. Отмечена высокая корреляция между квадратным корнем из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов (RMSSD) и HF, которые характеризуют высокочастотную вариабельность ритма сердца, связанную с модуляцией парасимпатической активности при дыхании [10, 14].

В связи с этим для уточнения диапазонов частот спектрального анализа у крыс необходимо также учитывать данные, полученные статистическими, геометрическими методами и корреляционной ритмографией (скатерографией), которые характеризуют ВСП без каких-либо математических преобразований.

Выводы

По результатам анализа литературных данных установлено, что у крыс при спектральном анализе ВСП определяются различные частотные диапазоны всех составляющих спектра.

В связи с тем, что в современных публикациях отсутствуют общие критерии выбора конкретных частотных диапазонов, мы предложили выделить следующие: TP – 0,015–3 Гц; VLF – 0,015–0,04 Гц; LF – 0,05–0,79 Гц; HF – 0,8–3 Гц.

Предлагаемые параметры спектрального анализа ВСП у крыс требуют уточнения, поэтому необходимо дополнительно изучить диапазоны волн Майера и проводить анализ ВСП, параллельно записывая график дыхания. При этом важно сопоставлять полученные результаты с данными других методов исследования ВСП.

Статистическая обработка кардиоинтервалограмм при регистрации ЭКГ у крыс в свободном поведении позволит уточнить выбранные параметры, утвердить единый протокол спектрального анализа ВСП для данного вида животных и оценить их вегетативный статус.

Таким образом, по единым оптимальным параметрам спектрального анализа ВСП можно более

Due to the fact that in current publications there are no common criteria for selection of specific frequency ranges, we have proposed to emphasise the following ones: TP – 0.015–3 Hz; VLF – 0.015–0.04 Hz; LF – 0.05–0.79 Hz; HF – 0.8–3 Hz.

The proposed parameters of HRV spectral analysis in rats need to be specified, therefore it is necessary to perform additional studies on the Mayer wave ranges and analyse the HRV together with respiration diagram recording. In this case it is important to compare the findings obtained with those of other research methods for HRV.

Statistical processing of cardiointervalograms during ECG recording in unrestrained rats will enable to clarify the selected parameters, to accept the common protocol of HRV spectral analysis for this animal species and to assess their vegetative status.

Thus, having the common optimal parameters for HRV spectral analysis this method may be more widely and correctly applied in cryobiology and cryomedicine.

References

1. Albarwani S., Al-Siyabi S., Tanira M.O. Lisinopril indifferently improves heart rate variability during day and night periods in spontaneously hypertensive rats. *Physiol Res* 2013; 62 (3): 237–245.
2. Alipov N.N., Sergeeva O.V., Kuznetsova T.E. et al. Role of sympathetic and parasympathetic nervous systems in heart rate regulation in cats. *Bull Exp Biol Med* 2005; 140 (11): 484–489.
3. Baevsky R.M. Cybernetic analysis of managerial processes of a heart rhythm. In: *Actual problems of physiology and blood circulation pathology*. Vol. 59. Moscow: Meditsina; 1976; P. 161–175.
4. Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems. *Vestnik Aritmologii* 2001; (24): 65–87.
5. Baevsky R.M., Kirillov O.I., Kletskin S.Z. *Mathematical analysis of heart rate changes under stress*. Moscow: Nauka; 1984.
6. Baevsky R.M., Nidekker I.G. Methods and some results of autocorrelation and spectral analysis of heart rate. In: *Computing techniques in physiology and medicine*. Moscow; 1968; P. 151–162.
7. Ban A.S., Paramonova N.A., Zagorodnyy G.M., Ban D.S. Analysis of the relationship of heart rate variability indices. *Voennaya Meditsina* 2010; (4): 21–24.
8. Barres C., de Souza Neto E.P., Julien C. Effect of alpha-adrenoceptor blockade on the 0.4 Hz sympathetic rhythm in conscious rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28 (12): 983–985.
9. Baumert M., Brechtel L. M., Lock J. et al. Scaling graphs of heart rate time series in athletes demonstrating the VLF, LF and HF regions. *Physiol Meas* 2006; 27 (9): 35–39.
10. Bertram D., Orea V., Chapuis B. et al. Differential responses of frequency components of renal sympathetic nerve activity to arterial pressure changes in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289 (4): 1074–1082.
11. Blanc J., Grichois M.L., Vincent M. et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in response to stress from air-jet in the Lyon rat. *J Auton Pharmacol* 1994; 14 (1): 37–48.



широко и правильно применять данный метод в криобиологии и криомедицине.

Литература

1. Алипов Н.Н., Сергеева О.В., Кузнецова Т.Е. и др. Роль симпатической и парасимпатической нервных систем в управлении ритмом сердца у кошек // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, №11. – С. 484–489.
2. Баевский Р.М., Нидеккер И.Г. Методика и некоторые результаты автокорреляционного и спектрального анализа ритма сердечных сокращений. Сб.: «Вычислительная техника в физиологии и медицине». – М., 1968. – С. 151–162.
3. Баевский Р.М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом. Сб.: Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. – М.: Медицина, 1986. – Т. 59. – С. 161–175.
4. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М., 1984. – 219 с.
5. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии. – 2001. – №24. – С. 65–87.
6. Бань А.С., Парамонова Н.А., Загородный Г.М., Бань Д.С. Анализ взаимосвязи показателей вариабельности ритма сердца // Военная медицина. – 2010. – №4. – С. 21–24.
7. Дворников А.В., Мухина И.В., Крылов В.Н. Измерение вариабельности сердечного ритма в условиях эмоционального стресса у крыс на фоне введения блокатора бета 1-адренорецепторов // Нижегород. мед. журнал. – 2003. – №1. – С. 8–12.
8. Дурнова Н.Ю., Довгалецкий Я.П., Бурлака А.Н. и др. Изучение зависимостей между показателями вариационной пульсометрии, энтропии ритма сердца, временного и спектрального анализов вариабельности ритма сердца в норме и при ишемической болезни сердца // Саратов. науч.-мед. журнал. – 2011. – Т. 7, №3. – С. 607–611.
9. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. – К.: Вища шк., 1983. – 380 с.
10. Зарубин Ф.Е. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, показатели, особенности метода // Вестник аритмологии. – 1998. – №10. – С. 25–30.
11. Иванов А.П., Фатеев Д.М. Изменения вариабельности сердечного ритма у крыс после резекции почки // Ярослав. пед. вестник. – 2011. – Т. 3, №3. – С. 94–97.
12. Каверина Н.В., Попова Е.П. Влияние антиаритмика III класса кардиоциклида на вариабельность ритма сердца у крыс в условиях эмоционального стресса // Вестник аритмологии. – 2010. – №62. – С. 47–51.
13. Каверина Н.В., Попова Е.П., Яркова М.Я., Середенин С.Б. Влияние афобазола на вариабельность ритма сердца у крыс, отличающихся по поведению в тесте «открытое поле» // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, №1. – С. 33–40.
14. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике (возрастные аспекты). – К., 2002. – 191 с.
15. Корнелюк И.В., Никитин Я.Г., Коптюх Т.М. и др. Роль анализа параметров вариабельности для оценки эффекта дифференцированного антиаритмического лечения фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. – 2004. – №36. – С. 18–22.
16. Королев И.Б., Котельников В.Н., Осипов И.О. Изменения спектральных показателей вариабельности сердечного ритма у крыс с повышенным уровнем артериального да-
12. Bosquet L., Merkari S., Arvaisis D. et al. Is heart rate a convenient tool to monitor over-reaching? A systematic review of the literature. *Br J Sports Med* 2008; 42 (9): 709–714.
13. Brown D.R., Brown L.D., Patwardhan A. et al. Sympathetic activity and blood pressure are tightly coupled at 0.4 Hz in conscious rats. *Am J Physiol* 1994; 267 (5): 1378–1384.
14. Carnevali L., Sgoifo A. Vagal modulation of resting heart rate in rats: the role of stress, psychosocial factors, and physical exercise. *Front Physiol* 2014; 24 (5): 1–10.
15. Cerutti C., Barres C., Paultre C. Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis. *Am J Physiol* 1994; 266 (5): 1993–2000.
16. Chen S.W. A new algorithm developed bases on a mixture of spectral and nonlinear techniques for the analysis of heart rate variability. *J Med Eng Technol* 2007; 31 (3): 210–219.
17. Cheng Y., Cohen B., Orea V. et al. Baroreflex control of renal sympathetic nerve activity and spontaneous rhythms at Mayer wave's frequency in rats. *Auton Neurosci* 2004; 111 (2): 80–88.
18. Chizh N.A., Babaeva A.G., Galchenko S.E., Sandomirskiy B.P. Heart rate variability when modeling myocardial necrosis by surgical method. *Exp Clin Med* 2011; 51 (2): 44–48.
19. Daffonchio A., Franzelli C., Radaelli A. et al. Sympathectomy and cardiovascular spectral components in conscious normotensive rats. *Hypertension* 1995; 25 (6): 1287–1293.
20. Dobrek L., Skowron B., Baranowska A., Thor P.J. Spectral heart rate variability analysis in experimental obstructive and chemical overactive bladder models. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22 (3): 337–346.
21. Durnova N.Yu., Dovgalevskiy Ya.P., Burlaka A.N. et al. Interdependence of parameters of variational pulsometry, entropy of heart rate, temporal and spectral analyses of heart rate variability in normal state and in ischemic heart disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2011; 7 (3): 607–611.
22. Dvornikov A.V., Mukhina I.V., Krylov V.N. Changes in heart rate variability under emotional stress conditions in rats with administration of adrenergic blocker of b1-receptors. *Nizhegorod Med Zhurnal* 2003; (1): 8–12.
23. Haspekova N.B. Diagnostic informative monitoring of heart rate variability. *Vestnik Aritmologii* 2003; 32: 15–23.
24. Hauton D., May S., Egginton S. et al. Cold-impaired cardiac performance in rats is only partially overcome by cold acclimation. *J Exp Biol* 2011; 214: 3021–3031.
25. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93 (5): 1043–1065.
26. Ivanov A.P., Fateyev D.M. Changes of heart rate variability of rats after kidney resection. *Yaroslavl Ped Bull* 2011; 3 (3): 94–97.
27. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. 2006; 70 (1): 12–21.
28. Kaverina N.V., Popova E.P. Influence of an III class antiarrhythmic cardiocyclid on heart rate variability in rats under emotional stress. *Vestnik Aritmologii* 2010; 62: 47–51.
29. Kaverina N.V., Popova E.P., Yarkova M.Ya., Seredenin S.B. Aphobazolium effect on heart rate variability in rats with different behaviors in 'open field' test. *Exp Klin Farmakol* 2009; 72 (1): 33–40.
30. Korkushko O.V., Pisaruk A.V., Shatilo V.B. et al. Analysis of heart rate variability in clinical practice (age-sensitive). Kiev; 2002.
31. Kornelyuk I.V., Nikitin Ya.G., Koptuykh T.M. et al. Significance of heart rate variability assessment to evaluate the efficiency of differentiated anti-arrhythmic therapy of atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii* 2004; 36: 18–22.
32. Korolev I.B., Kotelnikov V.N., Osipov I.O. Changes in spectral parameters of heart rate variability in rats with elevated blood pressure. *Zdorovie Med Ekologiya Nauka* 2014; 56 (2): 38–41.
33. Korolev I.B., Kotelnikov V.N., Osipov I.O. Comparative assessment of state of sympathetic and parasympathetic parts



- ления // Здоровье. Мед. экология. Наука. – 2014. – Т. 56, №2. – С. 38–41.
17. Королев И.Б., Котельников В.Н., Осипов И.О. Сравнительная оценка состояния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при повышенном уровне артериального давления у крыс // Наука и мир. Междунар. науч. журнал. – 2014. – Т. 7, №3. – С. 122–127.
 18. Курьянова Е.В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований. – 2-е изд., испр. и доп. – Астрахань: Издат. дом «Астраханский университет», 2011. – 139 с.
 19. Курьянова Е.В., Теплый Д.Л. Особенности типов реакции на острый стресс по параметрам variability сердечного ритма у нелинейных крыс на фоне приема альфа-токоферола // Известия Самар. науч. центра РАН. – 2012. – Т. 14, №5. – С. 471–475.
 20. Курьянова Е.В., Теплый Д.Л. Влияние центральных нейромедиаторных процессов на variability сердечного ритма нелинейных крыс в покое и в условиях острого стресса: к вопросу о природе очень медленноволновой компоненты спектра // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, №1. – С. 14–17.
 21. Луценко Д.Г., Шило А.В., Марченко Л.Н. и др. Особенности регуляции сердечного ритма при различных видах холодной акклимации у крыс // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2013. – Т. 23, №2. – С. 105–115.
 22. Машин В.А. Нестационарность и длительность временного ряда сердечного ритма при диагностике функциональных состояний операторов // Биофизика. – 2007. – Т. 52, №2. – С. 344–354
 23. Михайлов В.М. Variability сердечного ритма сердца: опыт практического применения метода. – Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. – 290 с.
 24. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. – Л., 1983. – 296 с.
 25. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Variability ритма сердца. – М.: Изд-во «СтарКо», 1998. – 200 с.
 26. Сальников, Е.В., Фатеев М.М., Сидоров А.В. и др. Variability сердечного ритма у бодрствующих и наркотизированных крыс при воздействии β -адреноблокаторов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, №10. – С. 372–375.
 27. Сергеева О.В., Алипов Н.Н., Смирнов В.М. Влияние атропина, пропранолола и атенолола на волновую структуру колебаний ритма сердца у крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, №5. – С. 364–367.
 28. Ситдииков Ф.Г., Гильмутдинова Р.И., Миннахметов Р.Р., Зефирова Т.Л. Асимметрия влияний блуждающих нервов на функциональные показатели сердца крыс в постнатальном онтогенезе // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – Т. 130, №7. – С. 10–13.
 29. Справочник по прикладной статистике. Т. 2 / Под ред. – Э. Ллойда, У. Ледермана, С.А. Айвазяна, Ю.Н. Тюрина. – М.: Финансы и статистика, 1990. – 526 с.
 30. Хаспекова Н. Б. Диагностическая информативность мониторинга variability ритма сердца // Вестник аритмологии. – 2003. – №32. – С. 15–23.
 31. Чиж Н.А., Бабаева А.Г., Гальченко С.Е., Сандомирский Б.П. Variability сердечного ритма при моделировании некроза миокарда криохирургическим способом // Эксперим. и клин. медицина. – 2011. – Т. 51, №2. – С. 44–48.
 32. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Variability сердечного ритма в помощь практическому врачу. – Харьков: 2010. – 131 с.
 33. Albarwani S., Al-Siyabi S., Tanira M.O. Lisinopril indifferently improves heart rate variability during day and night periods in spontaneously hypertensive rats // Physiol Res. – 2013. – Vol. 62, №3. – P. 237–245.
 34. Kruger C., Kalenka A., Haunstetter A. et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in conscious rats with myocardial infarction. *Am J Physiol* 1997; 273 (5): 2240–2247.
 35. Kumae T. Assessment of training effects on autonomic modulation of the cardiovascular system in mature rats using power spectral analysis of heart rate variability. *Environ Health Prev Med* 2012; 17 (5): 415–422.
 36. Kumae T., Arakawa H. A study for assessment of day-night cycle disturbance effects on the autonomic modulation in freely behaving rats using spectral analysis of heart rate variability. *J Phys Fit Neut Immun* 2003; 13: 112–120.
 37. Kuryanova E.V. Vegetative regulation of cardiac rhythm: results and prospects of research. Astrakhan: Publishing House 'Astrakhanskiy Universitet'; 2011.
 38. Kuryanova E.V., Teplyy D.L. Features of reaction types to a sharp stress by the parameters of heart rate variability in nonlinear rats against administration of alpha tocopherol. *Proceeding of the Samara Scientific Center of Rus Acad Sci* 2012; 14 (5): 471–475.
 39. Kuryanova E.V., Teplyy D.L. Influence of central neurotransmitters on heart rate variability in outbred rats at rest and during acute stress: to the question on the nature of very-low-wave spectrum component. *Bull Exp Biol Med* 2010; 149 (1): 14–17.
 40. Kuwahara M., Yayou K., Ishii K. et al. Power spectral analysis of heart rate variability as a new method for assessing autonomic activity in the rat. *J Electrocardiol* 1994; 27(4): 333–337.
 41. Lloyd E., Lederman U., Aivazyan S.A., Tyurin Yu.N., editors. *Applied statistics handbook. Vol. 2. Moscow: Finansy i statistika; 1990.*
 42. Lutsenko D.G., Shylo A.V., Marchenko L.N. et al. Peculiarities of heart rhythm regulation at different types of cold acclimation in rats. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine* 2013; 23 (2): 105–115.
 43. Malliani A., Pagani M., Lombardi F. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84 (2): 482–492.
 44. Marocolo M., Maior A., Katayama P. et al. Anabolic steroid treatment induces cardiac autonomic dysfunction in rats: time-course of heart rate variability. *Am J Biomed Eng* 2013; 3 (3): 54–62.
 45. Mashin V.A. Nonstationarity and duration of the cardiac interval time series in assessing the functional state of personnel. *Biofizika* 2007; 52(2): 344–354.
 46. Mazloom R., Eftekhari G., Rahimi M. et al. The Role of α_7 nicotinic acetylcholine receptor in modulation of heart rate dynamics in endotoxemic rats. *PLoS One* 2013; 8 (12): e82251.
 47. Mikhailov V.M. Heart rate variability: experience of practical application of the method. *Ivanovo; 2002.*
 48. Montano N., Ruscone T., Porta A. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90 (4): 1826–1831.
 49. Nozdrachev A.D. *Physiology of the autonomic nervous system. Leningrad; 1983.*
 50. Ori Z., Monir G., Weiss J. et al. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 1992; 10 (3): 499–537.
 51. Pereira-Junior P.P., Chaves E.A., Costa-e-Sousa R.H. et al. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid. *Eur J Appl Physiol* 2006; 96: 487–494.
 52. Pereira-Junior P.P., Marocolo M., Rodrigues F.P. et al. Non-invasive method for electrocardiogram recording in conscious rats: feasibility for heart rate variability analysis. *An Acad Bras Sci* 2010; 82 (2): 431–437.
 53. Pokrovskii V.M. Hierarchy of the heart rhythmogenesis levels is a factor in increasing the reliability of cardiac activity. *Med Hypotheses* 2006; 66 (1): 158–164.

34. Barres C., de Souza Neto E.P., Julien C. Effect of alpha-adrenoceptor blockade on the 0.4 Hz sympathetic rhythm in conscious rats // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2001. – Vol. 28, №12. – P. 983–985.
35. Baumert M., Brechtel L. M., Lock J. et al. Scaling graphs of heart rate time series in athletes demonstrating the VLF, LF and HF regions // *Physiol. Meas.* – 2006. – Vol. 27, №9. – P. 35–39.
36. Bertram D., Orea V., Chapuis B. et al. Differential responses of frequency components of renal sympathetic nerve activity to arterial pressure changes in conscious rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – Vol. 289, №4. – P. 1074–1082.
37. Blanc J., Grichois M.L., Vincent M. et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in response to stress from air-jet in the Lyon rat // *J. Auton. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 14, №1. – P. 37–48.
38. Bosquet L., Merkari S., Arvaisis D. et al. Is heart rate a convenient tool to monitor over-reaching? A systematic review of the literature // *Br J. Sports Med.* – 2008. – Vol. 42, №9. – P. 709–714.
39. Brown D.R., Brown L.D., Patwardhan A. et al. Sympathetic activity and blood pressure are tightly coupled at 0.4 Hz in conscious rats // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267, №5, Pt. 2. – P. 1378–1384.
40. Carnevali L., Sgoifo A. Vagal modulation of resting heart rate in rats: the role of stress, psychosocial factors, and physical exercise // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 24, №5. – P. 1–10.
41. Cerutti C., Barres C., Paultre C. Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis // *Am J. Physiol.* – 1994. – Vol. 266, №5, Pt. 2. – P. 1993–2000.
42. Cheng Y., Cohen B., Orea V. et al. Baroreflex control of renal sympathetic nerve activity and spontaneous rhythms at Mayer wave's frequency in rats // *Auton. Neurosci.* – 2004. – Vol. 111, №2. – P. 80–88.
43. Chen S.W. A new algorithm developed bases on amixture of spectral and nonlinear techniques for the analysis of heart rate variability // *J. Med. Eng. Technol.* – 2007. – Vol. 31, №3. – P. 210–219.
44. Daffonchio A., Franzelli C., Radaelli A. et al. Sympathectomy and cardiovascular spectral components in conscious normotensive rats // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25, №6. – P. 1287–1293.
45. Dobrek L., Skowron B., Baranowska A., Thor P.J. Spectral heart rate variability analysis in experimental obstructive and chemical overactive bladder models // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 22, №3. – P. 337–346.
46. Hauton D., May S., Egginton S. et al. Cold-impaired cardiac performance in rats is only partially overcome by cold acclimation // *J. Exp. Biol.* – 2011. – Vol. 214. – P. 3021–3031.
47. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93, №5. – P. 1043–1065.
48. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 70, №1. – P. 12–21.
49. Kruger C., Kalenka A., Haunstetter A. et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in conscious rats with myocardial infarction // *Am J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273, №5, Pt. 2. – P. H2240–2247.
50. Kumae T., Arakawa H. A study for assessment of day-night cycle disturbance effects on the autonomic modulation in freely behaving rats using spectral analysis of heart rate variability // *J. Phys. Fit. Neut. Immun.* – 2003. – Vol. 13. – P. 112–120.
51. Kumae T. Assessment of training effects on autonomic modulation of the cardiovascular system in mature rats using power spectral analysis of heart rate variability // *Environ. Health. Prev. Med.* – 2012. – Vol. 17, №5. – P. 415–422.
54. Ramaekers D., Beckers F., Demeulemeester H., Aubert A. Cardiovascular autonomic function in conscious rats: a novel approach to facilitate stationary conditions. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002; 7: 307–318.
55. Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Heart rate variability. Moscow: Starko; 1998.
56. Sabharwal R., Coote J.H., Johns E.J., Egginton, S. Effect of hypothermia on baroreflex control of heart rate and renal sympathetic nerve activity in anaesthetized rats. *J Physiol* 2004; 557: 247–259.
57. Salnikov, E.V., Fateev M.M., Sidorov A.V. et al. Effect of beta-adrenoblockers on heart rate variability in conscious and narcotized rats. *Bull Exp Biol Med* 2007; 144 (10): 372–375.
58. Sergeeva O.V., Alipov N.N., Smirnov V.M. Effect of atropine, propranolol and atenolol on the wave structure of heart rate oscillations in rats. *Bull Exp Biol Med* 2008; 145 (5): 364–367.
59. Silveira L.C.R., Tezini G.C., Schujmann S.D. et al. Comparison of the effects of aerobic and resistance training on cardiac autonomic adaptations in ovariectomized rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2011; 162: 35–41.
60. Sitdikov F.G., Gil'mutdinova R.I., Minnakhmetov R.R., Zefirov T.L. Asymmetrical effects of vague nerves on functional parameters of rat heart in postnatal ontogenesis. *Bull Exp Biol Med* 2000; 130 (7): 10–13.
61. Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 141 (2): 122–131.
62. Xin-Yan G., Kun L., Bing Z., Litscher G. Sino-European transcontinental basic and clinical high-tech acupuncture studies – Part 1: Auricular acupuncture increases heart rate variability in anesthetized rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012: 8173–8178.
63. Yabluchansky N.I., Martynenko A.V. Heart rate variability to help practicing physician. Kharkov; 2010.
64. Yukinaka M., Nomura M., Saijo T. et al. Evaluation of autonomic nervous function in patients with essential hypertension complicated with peptic ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (1): 40–44.
65. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakharia E.A., Zapadnyuk B.V. Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in experiments. Kiev: Vyscha shkola; 1983.
66. Zarubin F.E. Heart rate variability: measurement standards, indices, method peculiarities. *Vestnik Aritmologii* 1998; (10): 25–30.
67. Zigon N.J. Blood pressure and heart rate spectral changes induced by the modulation of the cholinergic transmission by physostigmine and neostigmine. *Jugoslav Physiol Pharmacol Acta* 1998; 34 (1): 111–120.



52. Kuwahara M., Yagou K., Ishii K. et al. Power spectral analysis of heart rate variability as a new method for assessing autonomic activity in the rat // *J. Electrocardiol.* – 1994. – Vol. 27, №4. – P. 333–337.
53. Malliani A., Pagani M., Lombardi F. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84, №2. – P. 482–492.
54. Marocolo M., Maior A., Katayama P. et al. Anabolic steroid treatment induces cardiac autonomic dysfunction in rats: time-course of heart rate variability // *Am. J. Biomed. Engineer.* – 2013. – Vol. 3, №3. – P. 54–62.
55. Mazloom R., Eftekhari G., Rahimi M. et al. The Role of α_7 Nicotinic Acetylcholine Receptor in Modulation of Heart Rate Dynamics in Endotoxemic Rats // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, №12. – e82251.
56. Montano N., Ruscone T., Porta A. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90, №4. – P. 1826–1831.
57. Ori Z., Monir G., Weiss J. et al. Heart rate variability. Frequency domain analysis // *Cardiol. Clin.* – 1992. – Vol. 10, №3. – P. 499–537.
58. Pereira-Junior P.P., Chaves E.A., Costa-e-Sousa R.H. et al. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 96. – P. 487–494.
59. Pereira-Junior P.P., Marocolo M., Rodrigues F.P. et al. Non-invasive method for electrocardiogram recording in conscious rats: feasibility for heart rate variability analysis // *An. Acad. Bras. Cienc.* – 2010. – Vol. 82, №2. – P. 431–437.
60. Pokrovskii V.M. Hierarchy of the heart rhythmogenesis levels is a factor in increasing the reliability of cardiac activity // *Med. Hypotheses.* – 2006. – Vol. 66, №1. – P. 158–164.
61. Ramaekers D., Beckers F., Demeulemeester H., Aubert A. Cardiovascular autonomic function in conscious rats: a novel approach to facilitate stationary conditions // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2002. – Vol. 7. – P. 307–318.
62. Sabharwal R., Coote J.H., Johns E.J., Egginton, S. Effect of hypothermia on baroreflex control of heart rate and renal sympathetic nerve activity in anaesthetized rats // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 557. – P. 247–259.
63. Silveira L.C.R., Tezini G.C., Schujmann S.D. et al. Comparison of the effects of aerobic and resistance training on cardiac autonomic adaptations in ovariectomized rats // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* – 2011. – Vol. 162. – P. 35–41.
64. Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 141, №2. – P. 122–131.
65. Xin-an G., Kun L., Bing Z., Litscher G. Sino-European Transcontinental Basic and Clinical High-Tech Acupuncture Studies-Part 1: Auricular Acupuncture Increases Heart Rate Variability in Anesthetized Rats // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2012. – P. 8173–8178.
66. Yukinaka M., Nomura M., Saijyo T. et al. Evaluation of autonomic nervous function in patients with essential hypertension complicated with peptic ulcer // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15, №1. – P. 40–44.
67. Zigon N.J. Blood pressure and heart rate spectral changes induced by the modulation of the cholinergic transmission by physostigmine and neostigmine // *Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta.* – 1998. – Vol. 34, №1. – P. 111–120.

