

ISSN 2311-4495
 ISSN 2410-5155 (Online)
 УДК
 612.171:[616.839.1+616.839.6]

К ВОПРОСУ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ЧАСТОТНЫХ КОМПОНЕНТОВ СПЕКТРА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
 «Национальный медицинский исследовательский центр имени
 В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
 Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
 25.03.2022 и принята к печати 11.07.2022

Резюме

Оценка симпато-вагусного баланса является важной задачей для прогноза сдвигов в функционировании организма при адаптации к изменяющимся внешним условиям, а также при старении, различных патологических процессах и терапии. Сегодня метод анализа спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) для определения симпато-вагусного баланса благодаря простоте и неинвазивности получил широкое распространение как в клинической практике, так и в экспериментальных исследованиях. В статье анализируются результаты собственных исследований и литературные данные о влиянии различных воздействий на параметры гемодинамики, уровень циркулирующих катехоламинов, симпатическую нервную активность, барорецепторный рефлекс, а также на компоненты спектра ВСР (НЧ (низкочастотный), ВЧ (высокочастотный) и НЧ/ВЧ). Сопоставляя результаты ряда исследований, следует учитывать, что иногда разные авторы при одном и том же воздействии регистрируют различные изменения параметров. Причины этого могут заключаться в использовании разных доз (для препаратов) или разного характера/силы воздействия (для стресса и физической нагрузки), в разном времени между введением препарата и регистрацией данных, в проведении эксперимента под наркозом (у животных) и др. Кроме того, действие некоторых препаратов может быть усилено при наличии у объекта исследования патологии, например, гипертонии.

На основе сопоставления векторов изменения исследуемых параметров, мы пришли к заключению, что с помощью частотного анализа ВСР делать вывод о симпато-вагусном балансе нужно с большой осторожностью из-за неоднозначной природы НЧ компонента, однако ВЧ компонент с достаточной точностью дает представление о тоне вагуса.

Ключевые слова: барорецепторный рефлекс, вариабельность сердечного ритма, катехоламины, парасимпатическая нервная активность, симпатическая нервная активность.

Для цитирования: Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. К вопросу интерпретации частотных компонентов спектра вариабельности сердечного ритма. Трансляционная медицина. 2022;9(3):35-58. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-35-58

TO THE INTERPRETATION OF FREQUENCY COMPONENTS OF THE HEART RATE VARIABILITY

Natalia V. Kuzmenko, Vitaliy A. Tsyrlin, Mikhail G. Pliss

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Kuzmenko,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Received 25 March 2022; accepted 11 July 2022.

Abstract

Assessing the sympathetic-vagal balance is an important task for predicting shifts in the functioning of the body when adapting to changing external conditions, as well as aging, various pathological processes and therapy. Today, the method of analyzing the spectrum of heart rate variability (HRV) for determining the sympathetic-vagal balance due to its simplicity and non-invasiveness has become widespread both in clinical practice and in experimental studies. The article analyzes the results of our own and literary studies of influence of various effects on hemodynamic parameters, the level of circulating catecholamines, sympathetic nervous activity, the baroreceptor reflex, and also on the components of the HRV spectrum (LF (low frequency), HF (high frequency) and LF/HF). Often different authors under the same impact register different changes. Reasons for this include different doses of drugs, nature/strength of exposure (for stress and exercise), time between drug administration and registration. In addition, the effect of some drugs can be enhanced in the case of pathology, such as hypertension.

Based on the comparison of the vectors of changes in the studied parameters, we concluded that, using the frequency analysis of HRV, it is necessary to draw a conclusion about the sympatho-vagal balance with great care due to the ambiguous nature of LF component, but HF component gives information of the tone of the vagus with sufficient accuracy.

Key words: baroreceptor reflex, catecholamines, heart rate variability, parasympathetic nervous activity, sympathetic nervous activity.

For citation: Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. To the interpretation of frequency components of the heart rate variability. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2021;9(3):35-58. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-35-58

Список сокращений: А — адреналин, АД — артериальное давление, БР — барорецепторный рефлекс, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ВЧ — высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, МСИ — межсистолический интервал, МСНА — мышечная симпатическая нервная активность, НА — норадреналин, НЧ — низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, ПСНА — почечная симпатическая нервная активность, САД — систолическое артериальное давление. СНА — симпатическая

нервная активность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

Известно, что основные физиологические параметры (частота сердечных сокращений и дыхания, артериальное давление, температура тела и т. д.) находятся под контролем вегетативной нервной системы. Симпатическая и парасимпатическая нервные системы обеспечивают согласованную работу всего организма в меняющихся условиях окружающей

среды. Оценка симпато-вагусного баланса является важной задачей для прогноза сдвигов в функционировании организма при адаптации к изменяющимся внешним условиям, а также при старении, различных патологических процессах и терапии.

Считается, что наиболее точными способами оценки активности симпатической нервной системы (СНА) являются измерение уровня катехоламинов в крови и регистрация активности периферических симпатических нервов с использованием метода микroneйрографии [1]. У людей обычно регистрируют мышечную симпатическую нервную активность (МСНА), у животных — почечную симпатическую нервную активность (ПСНА). Представление о состоянии вегетативной регуляции кровообращения дает величина барорецепторного рефлекса (БР), измеряемого при болюсном введении препаратов, вызывающих повышение и понижение артериального давления (АД) (нитропруссид натрия, фенилэфрина и т. д.), а также величина спонтанных БР, регистрируемых при спонтанных колебаниях уровня АД [1].

Известно, что сердце содержит ауторитмические клетки, самопроизвольно генерирующие потенциалы кардиостимулятора, которые инициируют сердечные сокращения. Эти клетки продолжают вызывать сердцебиение после разрыва всех эфферентных сердечных нервов и удаления сердца из грудной полости. Синоатриальный узел и атрио-вентрикулярный узел являются двумя внутренними кардиостимуляторами, которые несут основную ответственность за инициирование сердцебиения. Интервал между циклами сердечных сокращений зависит от ритмической активности пейсмекерных клеток синоатриального узла, находящихся под нервным и эндокринным контролем [2, 3]. Сердце получает двойную иннервацию от парасимпатических (блуждающих постганглионарных нейронов) и симпатических (симпатических постганглионарных нейронов) отделов вегетативной нервной системы. Главный сердечно-сосудистый центр, расположенный в стволе головного мозга, объединяет сенсорную информацию от проприоцепторов (положение конечностей), хеморецепторов и барорецепторов, а также информацию от коры головного мозга и лимбической системы. Взаимодействие между вегетативной нервной активностью, колебаниями АД и дыхательными модуляциями производит краткосрочные ритмы ВСП [2]. В 1996 году Европейское общество кардиологии и Североамериканское общество электростимуляции и электрофизиологии предложили математический метод обработки (преобразование Фурье) записей пульсаций, полученных, например, при проведении ЭКГ,

для анализа спектра variability сердечного ритма (ВСП), что позволяет косвенно оценить вегетативные влияния на работу сердца [4]. При данном методе анализа низкие частоты спектра (НЧ) связывают с симпатическими влияниями на работу сердца, а высокие частоты (ВЧ) — с парасимпатическими влияниями на работу сердца, а по соотношению НЧ/ВЧ делают вывод о симпато-вагусном балансе. Выделение частотных диапазонов основано на том, что влияние парасимпатической активации является быстрым из-за быстрой деградации ацетилхолина ацетилэстеразой, кроме того, изменения в активности блуждающего нерва вызывают эффекты просто за счет изменения конформации мембранных калиевых каналов ацетилхолином [1, 3]. Влияния симпатической активации развиваются медленнее, поскольку вызывают эффекты через несколько фосфорилирующих ферментативных процессов при внутриклеточной передаче сигнала [3]. Также НЧ и ВЧ диапазоны были определены и опытным путем с помощью фармакологической блокады адренергических и холинергических рецепторов [5].

Измерение НЧ и ВЧ компонентов спектра ВСП обычно производится в абсолютных значениях мощности (мс^2), но они также могут быть измерены в нормализованных единицах (н. е.), которые представляют относительную величину каждого компонента мощности пропорционально общей мощности ВСП без учета ультранизкочастотного компонента [4].

Сегодня метод анализа спектра ВСП для определения симпато-вагусного баланса благодаря простоте и неинвазивности получил широкое распространение как в клинической практике, так и в экспериментальных исследованиях. В базе PubMed к настоящему времени (2022 г.) по запросу «heart rate variability» найдено 53 958 публикаций (из них 2678 — обзоры). Однако есть мнение, что ВСП не столько отражает состояние вегетативной нервной системы, сколько напрямую зависит от длины межсистолического интервала (МСИ) [6]. О. Monfredi и соавторы, исследуя пульсограммы, полученные от людей и животных, а также действие β -адренергической стимуляции на МСИ и ВСП (на животных и на изолированном сердце, лишенном влияния вегетативной нервной системы), пришли к выводу, что с увеличением длины МСИ увеличивается ВСП, а с уменьшением длины МСИ ВСП уменьшается, и что некорректно интерпретировать изменения ВСП без поправки на изменение длины МСИ [6]. Проведенные нами расчеты взаимосвязи МСИ с компонентами спектра ВСП, снятыми при регистрации 40-секундных пульсаций у интактных 3-месячных самцов крыс линии Wistar по ме-

тодике, описанной в [7], также подтверждают это. МСИ имеет значимую прямую корреляцию с НЧ и ВЧ компонентами и незначимую с НЧ/ВЧ (рис. 1). С другой стороны, E. Zavodna и соавторы отмечали прямую взаимосвязь между базовой длиной МСИ и величиной БР [8], однако при этом ни у кого не вызывает сомнений, что величина БР является основной характеристикой состояния вегетативных механизмов регуляции кровообращения.

К настоящему времени проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований влияния возраста, патологических состояний, введения различных фармакологических агентов и т. п. на параметры гемодинамики, уровень катехоламинов, СНА, величину БР и компоненты спектра ВСР. В данном обзоре мы решили проанализировать взаимосвязь изменений всех этих показателей с целью скорректировать

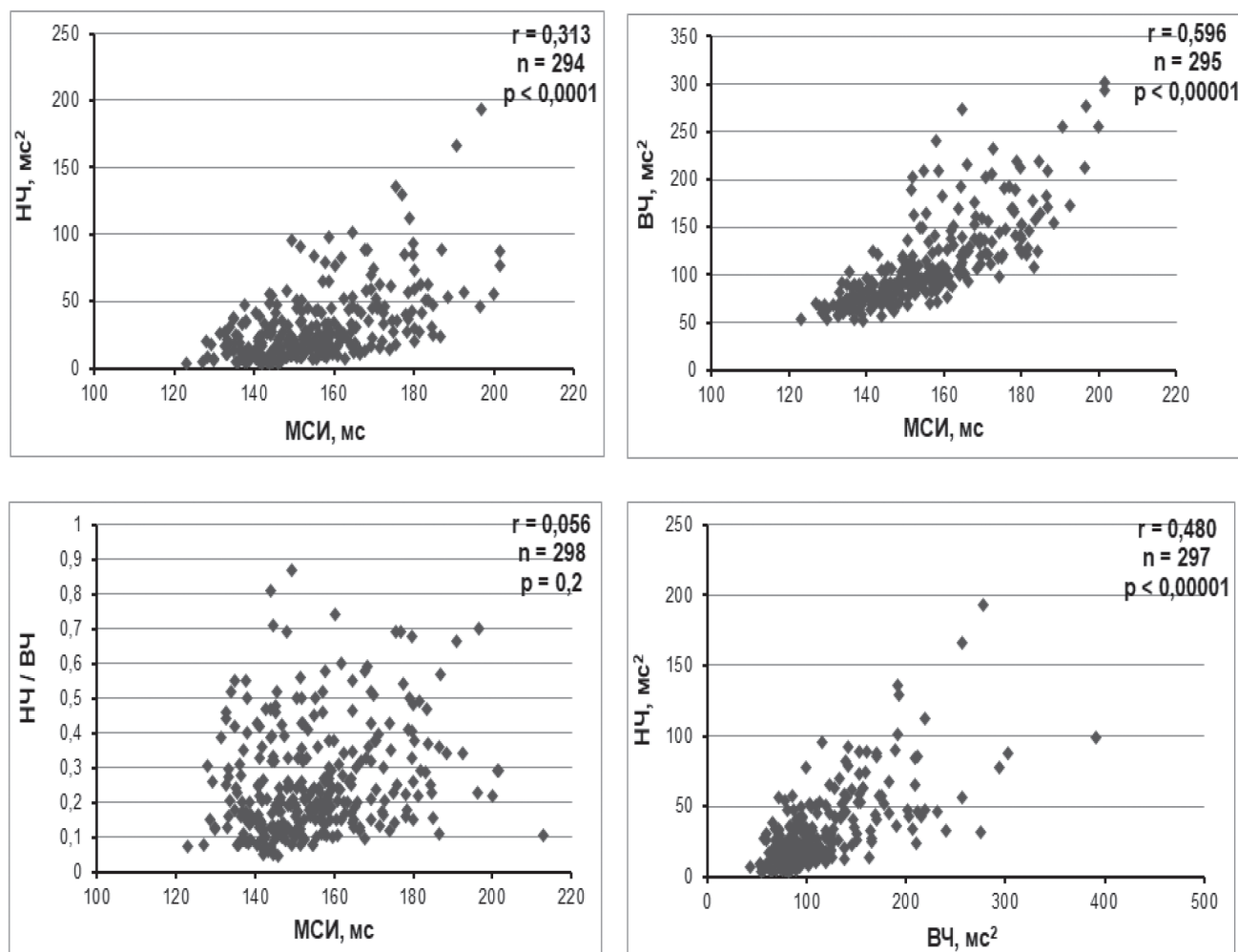


Рис. 1. Взаимосвязь между компонентами спектра вариабельности сердечного ритма и длиной межсистолического интервала у интактных крыс линии Wistar (3-месячные самцы, конвенциональные, неинвазивные измерения на хвостовой артерии)

Примечание: n — количество животных, p — значимость корреляции, r — коэффициент корреляции Пирсона, ВЧ — высокочастотный компонент спектра ВСР, МСИ — межсистолический интервал, НЧ — низкочастотный компонент спектра ВСР

Figure 1. Correlation between the components of the spectrum of heart rate variability and the length of the intersystole interval in intact Wistar rats (3-month-old males, conventional, non-invasive measurements on the tail artery)

Note: HF — high-frequency component of the HRV spectrum, ISI — intersystole interval, LF — low-frequency component of the HRV spectrum, n — number of animals, p — significance of the correlation, r — Pearson correlation coefficient

Таблица 1. Изменение маркеров симпатго-вагусного баланса при различных воздействиях

Воздействие	Параметры гемодинамики			Уровень катехоламинов в плазме		МСНА (люди) или ПСНА (животные)	БР	Компоненты спектра ВСР		
	АД	ЧСС	НА	А				НЧ	ВЧ	НЧ/ВЧ
1	2	3	4	5	6	7		8	9	10
Старение, животные	↑ [9, 10, 11] б/и [12, 13, 14]	↑ [10] б/и [9, 11, 12, 13, 14, 21]	б/и [15, 16] ↑ [17, 18]	б/и [15] ↑ [16, 17, 18]	б/и [13]	↓ [12, 13, 19, 20]		-	↓ [21]	б/и [21]
Старение, люди	↑ [22]	б/и [22]	↑ [22]	б/и [22]	↑ [22]	↓ [22]		↓ [22]	↓ [22]	↑ [22]
Денервация основных барорецепторных зон, животные	↑ [7, 23, 24, 25, 26] б/и [27]	↑ [7, 23, 24, 25, 26, 27]	↑ [24]	↑ [24]	↑ [25, 26] б/и [27]	↓ [7, 23, 24, 25, 26, 27]		↓ [7, 27]	↓ [7, 27]	↓ [7, 27]
Блокада холинергических рецепторов (атропин), люди	↑ [28, 29, 30, 34]	↑ [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]	б/и [30]	б/и [30]	б/и [30]	↓ [31, 34]		↓ [28, 29, 30]	↓ [28, 29, 30]	↑ [28, 29, 30, 32]
Блокада холинергических рецепторов (атропин), животные	↑ [35, 36] б/и [37, 38]	↑ [35, 36, 38, 39, 40, 41] б/и [37]	↑ [42, 43]	↑ [42, 43]	↓ [37]	↓ [41, 44]		↓ [36, 38, 39, 40, 45] б/и [41]	↓ [36, 38, 39, 40, 41, 45]	↓ [38] б/и [39] ↑ [36, 40]
Блокада β-адренорецепторов, люди	б/и [28, 46, 47, 49, 50] ↓ [48]	↓ [28, 46, 48, 49, 50, 51, 52] б/и [47]	б/и [46, 48, 53]	б/и [46, 48, 53]	б/и [49, 51, 53] ↑ [50]	↑ [47]		б/и [46, 47, 52] ↓ [28]	б/и [28, 46, 52] ↑ [47]	б/и [32, 46, 47, 52] ↓ [28]
Блокада β-адренорецепторов, животные	↓ [35, 36, 54, 55, 56, 57, 58] б/и [38]	↓ [35, 36, 38, 39, 40, 54, 55, 56, 57, 58, 59]	↓ [42, 54] ↑ [55]	↓ [42, 54] ↑ [55]	↑ [56]	б/и [57, 58] ↑ [59]		↓ [36, 38, 39, 40, 45]	↑ [36, 38] ↓ [39, 40] б/и [45]	↓ [36, 38, 39]
Блокада холинергических и β-адренорецепторов, люди	б/и [28, 46] ↑ [34]	↑ [28, 32, 34, 46]	б/и [46]	б/и [46]	-	↓ [34]		↓ [46]	↓ [46]	↑ [32, 46]

Блокада холинэргических и β-адренорецепторов, животные	-	↓ [41]	-	-	↓ [41]	-	↓ [41]
Агонисты α2-адренорецепторов (клонидин), люди	↓ [34, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]	↓ [34, 61, 62, 64, 66, 67]	↓ [62, 63, 65, 67]	↓ [62, 63, 67]	↓ [61, 62, 65]	↑ [34, 61, 66, 67]	↓ [61, 62, 64]
Агонисты α2-адренорецепторов (клонидин), животные	↓ [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76]	↓ [68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76]	↓ [68, 69, 70, 71]	↓ [68, 69, б/и [70]	↓ [72, 73, 77]	↑ [74, 75, 76]	↓ [78, 79]
Блокаторы α2-адренорецепторов, люди	↑ [80, 81, 82, 83, 84] б/и [85]	б/и [81] ↑ [82, 83, 84, 85]	↑ [80, 81, 83, 85]	б/и [81, 83]	б/и [82] ↑ [83, 84]	↓ [82]	↑ [85]
Блокаторы α2-адренорецепторов, животные	б/и [74, 87, 89] ↑ [78]	б/и [74, 89] ↑ [87, 78]	б/и [87] ↑ [88, 89]	б/и [87] ↑ [88, 89]	-	б/и [74, 78]	↑ [78]
Блокаторы α1- и α2-адренэргических рецепторов (празозин), люди	↓ [67, 90, 91, 92]	↑ [67, 90, 91, 92]	б/и [67] ↑ [90, 91, 92, 93]	б/и [67] ↑ [90, 93]	↑ [91]	б/и [67]	-
Блокаторы α1- и α2-адренэргических рецепторов (празозин), животные	↓ [94, 95]	↑ [94, 96]	↑ [42, 94]	↑ [42, 94]	б/и [95]	б/и [97]	-
Эмоциональный стресс, люди	↑ [98, 99, 100, 101]	↑ [98, 99, 100, 101]	↑ [100, 102]	↑ [100, 102]	↑ [98, 99]	↓ [103]	↑ [101, 104] ↓ [104]
Эмоциональный стресс, животные	↑ [74, 96, 105, 106, 107, 108]	↑ [74, 96, 105, 106, 108]	↑ [102]	↑ [102]	↑ [106, 107]	↓ [74, 103, 105]	↑ [108, 109]
Физические упражнения, люди	↑ [98, 99, 110]	↑ [98, 99, 110]	↑ [99, 102]	↑ [102]	↑ [98, 99]	↓ [103, 110]	↑ [110, 111]
Физические упражнения, животные	↑ [112, 113]	↑ [112, 113]	↑ [102, 112, 114, 115, 116]	↑ [102, 112, 114, 115, 116]	↑ [113, 117]	↓ [103]	-

Сокращения: А — адреналин, АД — артериальное давление, БР — барорецепторный рефлекс, ВЧ — высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, МСНА — мышечная симпатическая нервная активность, НА — норадреналин, НЧ — низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, ПСНА — почечная симпатическая нервная активность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение, б/и — без изменений.

Table 1. Changes in sympatho-vagal balance markers under various influences

Effect	Hemodynamic parameters			Plasma catecholamine levels		MSNA (human) or RSNA (animals)	BR	Components of the HRV spectrum		
	BP	HR		NorEp	Ep			LF	HF	LF/HF
1	2	3		4	5	6	7	8	9	10
Aging, animals	↑ [9, 10, 11] = [12, 13, 14]	↑ [10] = [9, 11, 12, 13, 14, 21]		= [15, 16] ↑ [17, 18]	= [15] ↑ [16, 17, 18]	= [13]	↓ [12, 13, 19, 20]	-	↓ [21]	= [21]
Aging, human	↑ [22]	= [22]		↑ [22]	= [22]	↑ [22]	↓ [22]	↓ [22]	↓ [22]	↑ [22]
Denervation of the main baroreceptor zones, animals	↑ [7, 23, 24, 25, 26] = [27]	↑ [7, 23, 24, 25, 26, 27]		↑ [24]	↑ [24]	↑ [25, 26] = [27]	↓ [7, 23, 24, 25, 26, 27]	↓ [7, 27]	↓ [7, 27]	↓ [7, 27]
Blockade of cholinergic receptors (atropine), humans	↑ [28, 29, 30, 34]	↑ [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]		= [30]	= [30]	↓ [29]	↓ [31, 34]	↓ [28, 29, 30]	↓ [28, 29, 30]	↑ [28, 29, 30, 32]
Blockade of cholinergic receptors (atropine), animals	↑ [35, 36] = [37, 38]	↑ [35, 36, 38, 39, 40, 41] = [37]		↑ [42, 43]	↑ [42, 43]	↓ [37]	↓ [41, 44]	↓ [36, 38, 39, 40, 45] = [41]	↓ [36, 38, 39, 40, 41, 45] = [41]	↓ [38] = [39] ↑ [36, 40]
Blockade of β-adrenergic receptors, people	= [28, 46, 47, 49, 50] ↓ [48]	↓ [28, 46, 48, 49, 50, 51, 52] = [47]		= [46, 48, 53]	= [46, 48, 53]	= [49, 51, 53] ↑ [50]	↑ [47]	= [46, 47, 52] ↓ [28]	= [28, 46, 52] ↑ [47]	= [32, 46, 47, 52] ↓ [28]
Blockade of β-adrenergic receptors, animals	↓ [35, 36, 54, 55, 56, 57, 58] = [38]	↓ [35, 36, 38, 39, 40, 54, 55, 56, 57, 58, 59]		↓ [42, 54] ↑ [55]	↓ [42, 54] ↑ [55]	↑ [56]	= [57, 58] ↑ [59]	↓ [36, 38, 39, 40, 45]	↑ [36, 38] ↓ [39, 40] = [45]	↓ [36, 38, 39]
Blockade of cholinergic and β-adrenergic receptors, people	= [28, 46] ↑ [34]	↑ [28, 32, 34, 46]		= [46]	= [46]	-	↓ [34]	↓ [46]	↓ [46]	↑ [32, 46]
Blockade of cholinergic and β-adrenergic receptors, animals	-	↓ [41]		-	-	-	↓ [41]	-	-	↓ [41]

α_2 -adrenergic agonists (clonidine), humans	↓ [34, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]	↓ [34, 61, 62, 64, 66, 67]	↓ [62, 63, 65, 67]	↓ [62, 63, 67]	↓ [61, 62, 65]	↑ [34, 61, 66, 67]	= [61, 62]	↑ [61, 62, 64]	↓ [61, 62, 64]
α_2 -adrenergic agonists (clonidine), animals	↓ [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76]	↓ [68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76]	↓ [68, 69, 70, 71]	↓ [68, 69]	↓ [72, 73, 77]	↑ [74, 75, 76]	= [78]	↑ [78]	↓ [78, 79]
α_2 -adrenergic blockers, humans	↑ [80, 81, 82, 83, 84] [85]	= [81] ↑ [82, 83, 84, 85]	↑ [80, 81, 83, 85]	= [81, 83]	= [82] ↑ [83, 84]	↓ [82]	↑ [85, 86]	↑ [85, 86]	↑ [85]
α_2 -adrenergic blockers, animals	= [74, 87, 89] ↑ [78]	= [74, 89] ↑ [87, 78]	= [87] ↑ [88, 89]	= [87] ↑ [88, 89]	-	= [74, 78]	= [78]	= [78]	↑ [78]
α_1 - and α_2 -adrenergic receptor blockers (prazosin), humans	↓ [67, 90, 91, 92]	↑ [67, 90, 91, 92]	= [67] ↑ [90, 91, 92, 93]	= [67] ↑ [90, 93]	↑ [91]	= [67]	-	-	-
α_1 - and α_2 -adrenergic receptor blockers (prazosin), animals	↓ [94, 95]	↑ [94, 96]	↑ [42, 94]	↑ [42, 94]	= [95]	= [97]	= [96]	↑ [96]	-
Emotional stress, human	↑ [98, 99, 100, 101]	↑ [98, 99, 100, 101]	↑ [100, 102]	↑ [100, 102]	↑ [98, 99]	↓ [103]	↓ [101, 104] ↑ [104]	↓ [101, 104]	↑ [101, 104] ↓ [104]
Emotional stress, animal	↑ [74, 96, 105, 106, 107, 108]	↑ [74, 96, 105, 106, 108]	↑ [102]	↑ [102]	↑ [106, 107]	↓ [74, 103, 105]	↑ [96, 108]	↓ [108] ↑ [96]	↑ [108, 109]
Physical exercise, human	↑ [98, 99, 110]	↑ [98, 99, 110]	↑ [99, 102]	↑ [102]	↑ [98, 99]	↓ [103, 110]	↑ [110, 111]	↓ [110, 111]	↑ [110, 111]
Physical exercise, animals	↑ [112, 113]	↑ [112, 113]	↑ [102, 112, 114, 115, 116]	↑ [102, 112, 114, 115, 116]	↑ [113, 117]	↓ [103]	-	-	-

Abbreviations: BP — blood pressure, BR — baroreceptor reflex, Ep — epinephrine, HF — high-frequency component of heart rate variability, HR — heart rate, LF — low-frequency component of heart rate variability, MSNA — muscle sympathetic nerve activity, NorEp — norepinephrine, RSNA — renal sympathetic nerve activity, ↑ — increase, ↓ — decrease, (=) — without changes.

интерпретацию компонентов спектра ВСР. Из базы PubMed были отобраны работы, в которых исследовались изменения в симпато-вагусном балансе при старении, денервации барорецепторных зон, воздействии блокаторов холинергических рецепторов, активаторов и блокаторов различных типов адренергических рецепторов, а также при эмоциональном стрессе и физической нагрузке (табл. 1).

Результаты анализа взаимосвязи компонентов спектра ВСР с АД, ЧСС, БР и симпатической активностью

В таблице 2 приведены результаты обработки данных отобранных публикаций. При подсчете взаимосвязей между параметрами, если в результате воздействия параметры изменялись однонаправленно или оба параметра не изменялись, связь между ними считалась прямой. Если при воздействии параметры изменялись в противоположных направлениях или один параметр изменялся, а другой нет, то связь между ними считалась обратной. Противоречивые результаты не учитывались.

Как видно из таблицы 2, чаще АД и ЧСС изменяются однонаправленно. Это подтверждают и результаты наших исследований на интактных крысах линии Wistar (рис. 2) [118]. Также АД и ЧСС имеют прямую взаимосвязь с уровнем катехоламинов и обратную взаимосвязь с величиной БР (табл. 2). БР и концентрация катехоламинов в плазме изменяются разнонаправленно (табл. 2). Кратковременная регуляция АД осуществляется сложной сетью чувствительных к давлению барорецепторов или механочувствительных нейронов, которые расположены по всей сердечно-сосудистой системе. Основные барорецепторные зоны расположены в дуге аорты (барорецепторы высокого давления) и каротидном синусе (барорецепторы высокого и низкого давления). Поскольку регуляция АД является главной целью сердечно-сосудистой системы, факторы, влияющие на АД, также влияют на колебания ЧСС. Аfferентные импульсы от основных барорефлекторных зон по глоссофарингеальному и блуждающему нервам направляются к ядру солитарного тракта, который соединяется с другими регулирующими центрами ствола, чтобы модулировать симпатический отток к сердцу и кровеносным сосудам [2]. По результатам наших наблюдений у крыс линии Wistar уровень АД не имел значимой корреляции с компонентами спектра ВСР (рис. 2) [118].

Проведенный нами анализ литературных данных влияния различных воздействий на маркеры симпато-вагусного баланса показал, что ВЧ компонент чаще демонстрирует обратную взаимос-

вязь с АД, ЧСС и уровнем катехоламинов, а также прямую взаимосвязь с величиной БР (табл. 2). Все это подтверждает влияние активности блуждающего нерва на ВЧ компонент спектра ВСР, и даже позволяет по изменению ВЧ компонента косвенно делать предположения об изменении уровня циркулирующих катехоламинов, однако здесь следует проявлять большую осторожность. Например, мы наблюдали прямую взаимосвязь между величиной ВЧ и уровнем циркулирующего норадреналина у крыс с односторонней ишемией почечной артерии [119]. V. M. Farah и соавторы (2006 г.) отмечали увеличение НЧ и ВЧ компонентов у мышей после стрессирования с помощью встряхивания [96], а известно, что любой стресс сопровождается увеличением уровня катехоламинов. Y. Liu и коллеги зафиксировали параллельное усиление активностей блуждающего и шейного симпатического нервов [120]. Несмотря на то, что симпатическая нервная система не может передавать ВСР больше нижней границы НЧ диапазона, она может модулировать величину парасимпатических влияний на сердечный ритм [121]. Взаимную модуляцию НЧ и ВЧ компонентов подтверждает анализ литературных данных (табл. 1, 2), эксперименты с холинергической блокадой, изменение компонентов ВСР при старении, а также результаты наших исследований взаимосвязи НЧ и ВЧ у интактных крыс (рис. 1) [118] и у крыс с денервацией барорецепторных зон (рис. 3), при которой перерезаются с двух сторон аортальный нерв и симпатический шейный ствол и прижигается фенолом бифуркация сонной артерии. Так, холинергическая блокада, денервация барорецепторных зон, старение вызывают уменьшение как ВЧ, так и НЧ компонентов (табл. 1, рис. 3, 4).

Следует отметить, что ВЧ компонент отражает изменения ЧСС, связанные с дыхательным циклом. Эти изменения ЧСС известны как респираторная синусовая аритмия — ЧСС ускоряется во время вдоха и замедляется во время выдоха, при этом величина респираторной синусной аритмии и компонента ВЧ обратно пропорциональны ЧСС [2, 122]. Предполагают, что колебания АД при дыхании провоцируют параллельные изменения афферентной активности БР, соответственно модулируя тонус вагуса и дыхательную синусовую аритмию [122]. Однако респираторная синусовая аритмия не всегда представляет собой простую барорефлекторную буферизацию. Так, есть данные, свидетельствующие о том, что центральный блуждающий отток может быть непосредственно ингибирован запуском дыхательных нейронов и что дыхательная синусовая аритмия и вари-

бельность артериального давления при дыхании происходят синхронно без заметного фазового запаздывания. Из этого следует, что респираторная синусовая аритмия возникает из-за эфферентных колебаний активности вагуса, которые способствуют колебаниям артериального давления [122]. Когда частота дыхания выходит за верхнюю границу ВЧ диапазона (например, при медленном дыхании), респираторная синусовая аритмия становится частью НЧ компонента, и связь между ВЧ компонентом и парасимпатическими влияниями на сердце теряется [3, 121, 123].

По результатам анализа литературных данных НЧ компонент спектра ВСР часто имеет прямую взаимосвязь с ВЧ компонентом ВСР (табл. 2). Также чаще изменения НЧ компонента и уровня катехоламинов разнонаправленны (табл. 2), например, после денервации барорецепторных зон, при старении, при холинергической блокаде (табл. 1). Этот факт, как и то, что НЧ компонент спектра ВСР не полностью исчезает при β -адренергической блокаде, но существенно уменьшается при холинергической блокаде и денервации барорецепторных зон (табл. 1) (рис. 3), ставят под сомнение исключительное

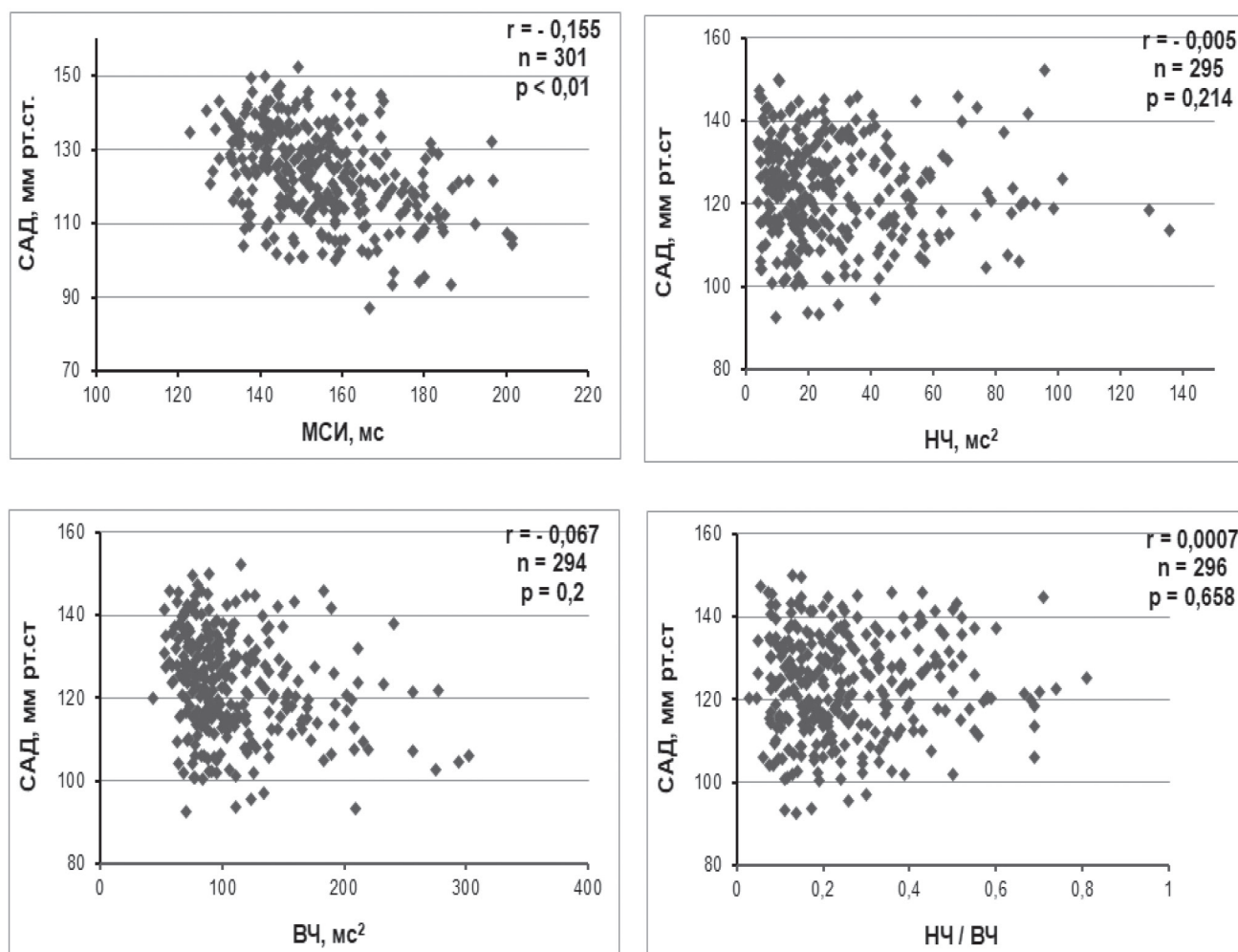


Рис. 2. Взаимосвязь между величиной систолического артериального давления и длиной и компонентами variability межсистолического интервала у интактных крыс линии Wistar (3-месячные самцы, конвенциональные, неинвазивные измерения на хвостовой артерии)

Примечание: n — количество животных, p — значимость корреляции, r — коэффициент корреляции Пирсона, МСИ — межсистолический интервал, САД — систолическое артериальное давление

Figure 2. Relationship between systolic blood pressure and length and intersystolic interval variability components in intact Wistar rats (3-month-old males, conventional, non-invasive measurements on the tail artery)

Note: ISI — intersystolic interval, n — number of animals, p — significance of the correlation, r — Pearson correlation coefficient, SBP — systolic blood pressure

воздействие активности симпатической нервной системы на НЧ компонент, но здесь также нужно учитывать взаимную модуляцию НЧ и ВЧ компонентов.

Обычно НЧ компонент связывают с волнами Майера, которые, в отличие от колебаний частоты дыхания, появляются спонтанно и демонстрируют максимальную выраженность в ответ на симпатовозбуждающие раздражители. Эти волны, как предполагают, отражают рефлекторно-опосредованные колебания симпатического оттока к сосудистой сети и парасимпатического и симпатического оттока к сердцу, то есть являются барорефлекторным ответом на колебания АД [122]. В исследовании [86] отмечали у людей прямую взаимосвязь между индивидуальным значением НЧ компонента и величиной БР. Однако по результатам анализа большого количества публикаций НЧ компонент не проявляет взаимосвязи ни с АД, ни с ЧСС, ни с величиной БР (табл. 2). М. А. Cohen и J. A. Taylor (2002 г.) также пришли к выводу, что краткосрочные колебания сердечного интервала,

по-видимому, не связаны неразрывно с колебаниями АД. Сердечно-сосудистые колебания на частоте волны Майера могут генерироваться и влиять на факторы, отличные от просто симпатически опосредованной вазоконстрикции и/или БР [122].

Мы в экспериментах на крысах по моделированию ангиотензинзависимой реноваскулярной гипертензии (2 почки, 1 зажим) зафиксировали устойчивую закономерность — существенное увеличение НЧ и НЧ/ВЧ в первые две недели после клипирования почечной артерии, когда наблюдается максимальная активация ренин-ангиотениновой системы (рис. 5) [124, 125]. Однако в работе [126] у здоровых людей наблюдали на введение ангиотензина II увеличение НЧ/ВЧ за счет угнетения ВЧ компонента. Прием каптоприла же усиливал общую мощность спектра ВСР [127]. Следует отметить, что ангиотензин II, помимо прямого вазоконстрикторного эффекта, обладает симпатизирующим действием, поскольку угнетает БР, воздействуя на вторичные афферентные нейроны

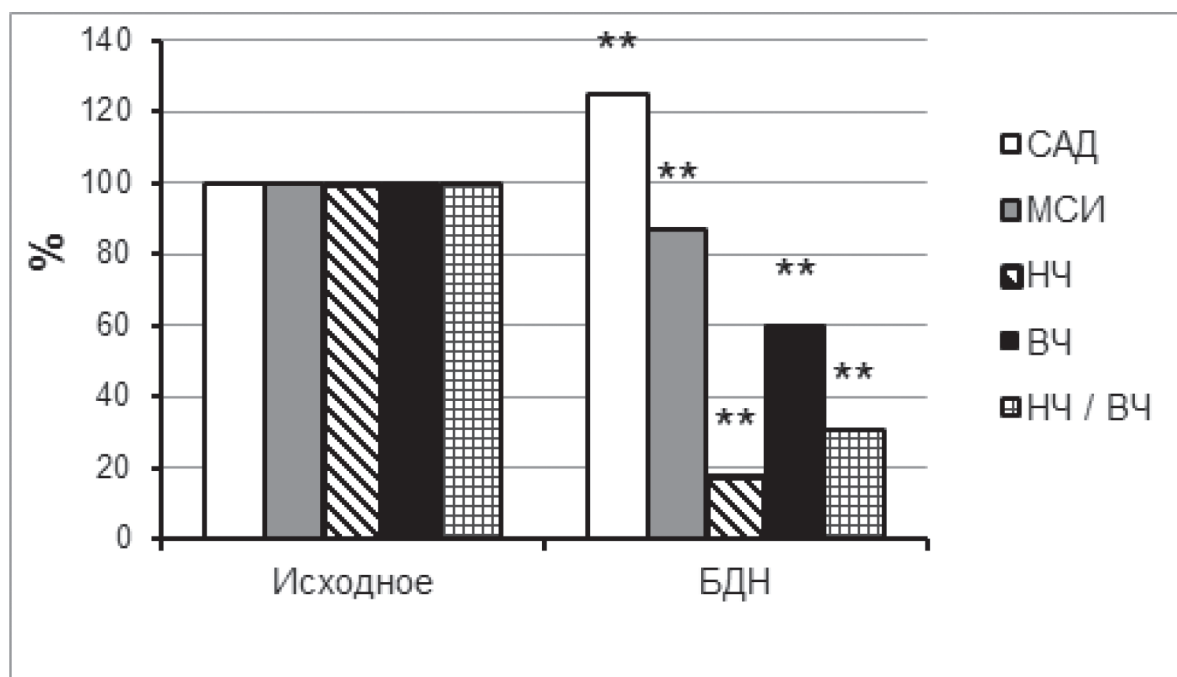


Рис. 3. Изменение параметров гемодинамики и компонентов variability сердечного ритма после денервации основных барорецепторных зон у крыс линии Wistar [7]

Примечание: ** $p < 0,01$ — значимость различий относительно исходных значений; БДН — бароденервация (денервация основных барорецепторных зон), ВЧ — высокочастотный компонент спектра ВСР, МСИ — межсистолический интервал, НЧ — низкочастотный компонент спектра ВСР, САД — систолическое артериальное давление

Figure 3. Changes in hemodynamic parameters and components of heart rate variability after denervation of the main baroreceptor zones in Wistar rats [7]

Note: ** $p < 0.01$ — significance of differences relative to baseline values; BDN — barodenervation (denervation of the main baroreceptor zones), HF — high-frequency component of the HRV spectrum, ISI — intersystolic interval, LF — low-frequency component of the HRV spectrum, SBP — systolic blood pressure

барорефлекторной дуги в ядре солитарного тракта [128], а также облегчает высвобождение норадреналина [129].

Сегодня считают, что на НЧ компоненте спектра ВСР отражаются как симпатические, так и парасимпатические влияния [2]. Природа ультранизких частот спектра ВСР практически не изучена, и их вообще не рекомендуют трактовать, особенно из коротких записей пульсаций (5 минут и меньше) [1, 3]. В ряде исследований в ультранизкой части спектра ВСР были выявлены симпатические, психоэмоциональные и метаболические влияния [130, 131].

На данный момент превалирует мнение, что соотношение НЧ/ВЧ не может являться маркером симпато-вагусного баланса из-за неоднозначной природы НЧ компонента [2]. Однако, как показал наш анализ (табл. 2), компонент НЧ/ВЧ преимущественно однонаправленно изменяется с АД, ЧСС и уровнем норадреналина, а также демонстрирует обратную взаимосвязь с величиной БР. Это, например, наблюдается при старении, физической нагрузке, эмоциональном стрессе, при приеме аго-

нистов $\alpha 2$ -адренергических рецепторов. С другой стороны, денервация основных барорецепторных зон сопровождается увеличением уровня катехоламинов и уменьшением соотношения НЧ/ВЧ (табл. 1, рис. 3).

По нашим наблюдениям, в динамике развития реноваскулярной гипертензии (2 почки, 1 зажим) увеличение соотношения НЧ/ВЧ сопровождалось усилением СНА, регистрируемой на шейном симпатическом нерве (рис. 5) [125], в составе которого есть волокна, иннервирующие сердце [132]. А Y. Liu и соавторы в опытах на кроликах также наблюдали параллельное изменение НЧ/ВЧ и СНА шейного симпатического нерва [120]. N. Montano и соавторы в экспериментах на децеребрированных-ваготомизированных кошках при сужении аорты показали синхронное увеличение НЧ компонента спектра ВСР и СНА сердечного симпатического нерва [133]. Однако подобных исследований к настоящему времени проведено мало для окончательного вывода о корректности использования НЧ/ВЧ в качестве маркера симпато-вагусного баланса. Большинство

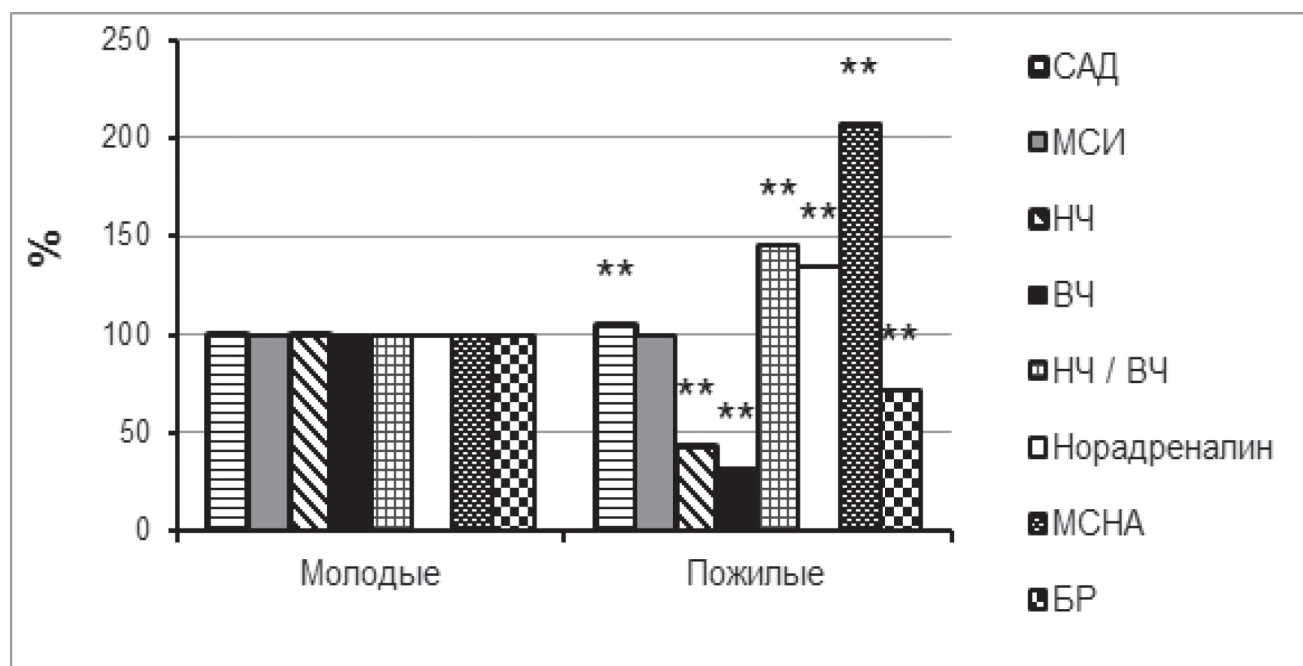


Рис. 4. Изменение маркеров симпато-вагусного баланса при старении человека [22]

Примечание: ** $p < 0,01$ — значимость различий относительно молодых людей; БР — барорецепторный рефлекс, ВЧ — высокочастотный компонент спектра ВСР, МСИ — межсистолический интервал, МСНА — мышечная симпатическая нервная активность, НЧ — низкочастотный компонент спектра ВСР, САД — систолическое артериальное давление

Figure 4. Changes in markers of sympatho-vagal balance during human aging [22]

Note: ** $p < 0.01$ — significance of differences relative to young people; BR — baroreceptor reflex, HF — high-frequency component of the HRV spectrum, ISI — intersystolic interval, LF — low-frequency component of the HRV spectrum, MSNA — muscle sympathetic nervous activity, SBP — systolic blood pressure

авторов исследуют СНА на мышечных (у человека) или почечных (у животных) нервах, и мало кто регистрирует СНА на нервах, иннервирующих непосредственно сердце.

Симпатическая нервная система организована так, что может вызывать специфические для органа ответы. Это обеспечивает специфические паттерны стимуляции или торможения в отдельных симпатических нервах, которые вызывают соответствующие гомеостатические реакции для поддержания нормальной функции организма в изменяющихся условиях внешней среды [134]. Несмотря на то что симпатическая регуляция может изменяться параллельно для сердечных, почечных и мышечных симпатических нервов, ВСР отражает, прежде всего, вегетативный контроль синоатриального узла [135].

По результатам анализа литературы ни НЧ, ни ВЧ компоненты спектра ВСР не имеют существенной

однаправленной взаимосвязи с МСНА и ПСНА (табл. 2). В исследовании [29] на здоровых добровольцах наблюдали уменьшение НЧ/ВЧ и МСНА, увеличение ВЧ компонента ВСР при введении низкой дозы атропина (2 мкг/кг); и уменьшение МСНА, общей мощности спектра ВСР и существенный рост НЧ/ВЧ при высокой дозе атропина (15 мкг/кг).

МСНА демонстрирует одна направленную взаимосвязь с уровнем катехоламинов, а также разнаправленную с БР, например, при старении, физической нагрузке, эмоциональном стрессе, введении агонистов и блокаторов α_2 -адренергических рецепторов (табл. 1). Однако блокада холинергических рецепторов уменьшает и МСНА, и БР (табл. 1). Хотя нет существенной взаимосвязи между МСНА и АД в покое, установлено, что существует тесная связь между динамическими изменениями АД и МСНА через работу БР. Спонтанные изменения АД, воздействуя на барорецепторы высокого

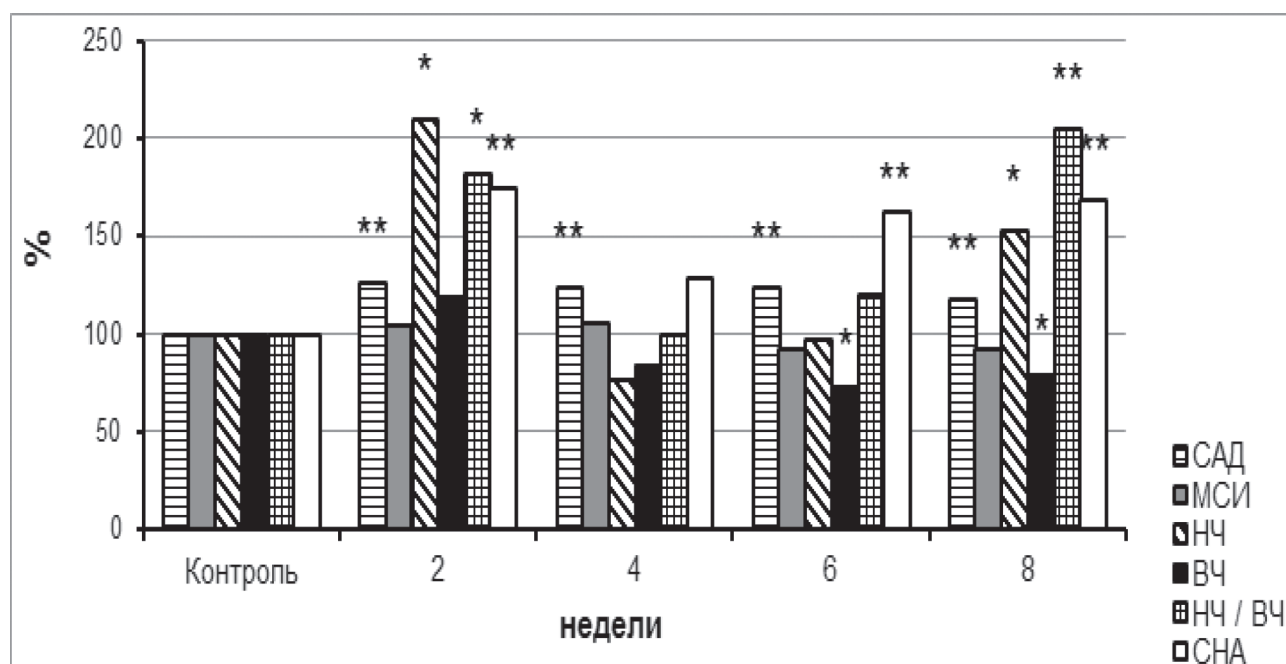


Рис. 5. Изменение параметров гемодинамики, компонентов variability сердечного ритма и активности симпатической нервной системы после одностороннего стенозирования почечной артерии у крыс линии Wistar [126]

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — значимость различий относительно контроля; ВЧ — высокочастотный компонент спектра ВСР, МСИ — межсистолический интервал, НЧ — низкочастотный компонент спектра ВСР, САД — систолическое артериальное давление, СНА — симпатическая нервная активность, регистрируемая на шейном симпатическом нерве

Figure 5. Changes in hemodynamic parameters, heart rate variability components, and sympathetic nervous system activity after unilateral renal artery stenosis in Wistar rats [126]

Note: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ — significance of differences relative to control; HF — high-frequency component of the HRV spectrum, ISI — intersystolic interval, LF — low-frequency component of the HRV spectrum, SBP — systolic blood pressure, SNA — sympathetic nerve activity recorded on the cervical sympathetic nerve

давления в дуге аорты и каротидном синусе, вызывают противоположные изменения в МСНА, смягчающие первоначальные изменения АД. Известно, что в ростральной вентролатеральной медулле, где локализованы возбуждающие нейроны барорефлекторной дуги, также есть области, активация которых вызывает резкое увеличение МСНА [136].

Как показал анализ литературных данных, ПСНА, так же как МСНА, не имеет однозначной взаимосвязи с БР (табл. 2). Однако разнонаправленные изменения

ПСНА и БР зафиксированы при денервации барорецепторных зон, физической нагрузке, эмоциональном стрессе, введении агонистов α_2 -адренергических рецепторов (табл. 1). Известно, что ПСНА находится под тоническим контролем симпатических промоторных нейронов ростральной вентролатеральной медуллы. Уровень ПСНА динамически контролируется входом от аортальных и каротидных барорецепторов через серию проекций на ядро tractus solitarius и каудальный вентролатеральный мозг. Однако после

Таблица 2. Взаимосвязи между параметрами гемодинамики, уровнем катехоламинов, симпатической нервной активностью, барорецепторным рефлексом и компонентами variability сердечного ритма по итогам обзора

	АД	ЧСС	НА	А	МСНА	ПСНА	БР	НЧ	ВЧ	НЧ/ВЧ
АД		+14 -3 (+11)	+12 -3 (+9)	+13 -4 (+9)	+5 -2 (+3)	+5 -3 (+2)	+2 -15 (-13)	+6 -8 (-2)	+1 -13 (-12)	+12 -1 (+11)
ЧСС	+14 -3 (+11)		+13 -3 (+10)	+11 -3 (+8)	+5 -3 (+2)	+5 -3 (+2)	+1 -17 (-16)	+5 -8 (-3)	+2 -10 (-8)	+11 -2 (+9)
НА	+12 -3 (+9)	+13 -3 (+10)		+16 -2 (+14)	+6 -1 (+5)	+4 -2 (+2)	+0 -15 (-15)	+4 -7 (-3)	+3 -13 (-10)	+8 -3 (+5)
А	+13 -4 (+9)	+11 -3 (+8)	+16 -2 (+14)		+6 -2 (+4)	+4 -2 (+2)	+0 -14 (-14)	+2 -8 (-6)	+1 -10 (-9)	+6 -5 (+1)
МСНА	+5 -2 (+3)	+5 -3 (+2)	+6 -1 (+5)	+6 -2 (+4)			+2 -6 (-4)	+3 -3 (0)	+3 -4 (-1)	+4 -2 (+2)
ПСНА	+5 -3 (+2)	+5 -3 (+2)	+4 -2 (+2)	+4 -2 (+2)			+3 -5 (-2)	+3 -3 (0)	+1 -4 (-3)	+3 -2 (+1)
БР	+2 -15 (-13)	+1 -17 (-16)	+0 -15 (-15)	+0 -14 (-14)	+2 -6 (-4)	+3 -5 (-2)		+7 -7 (0)	+11 -2 (+9)	+4 -12 (-10)
НЧ	+6 -8 (-2)	+5 -8 (-3)	+4 -7 (-3)	+2 -8 (-6)	+3 -3 (0)	+3 -3 (0)	+7 -7 (-0)		+7 -4 (+3)	+6 -6 (0)
ВЧ	+1 -13 (-12)	+2 -10 (-8)	+3 -13 (-10)	+1 -10 (-9)	+3 -4 (-1)	+1 -4 (-3)	+11 -2 (+9)	+7 -4 (+3)		+2 -8 (-6)
НЧ/ВЧ	+12 -1 (+11)	+11 -2 (+9)	+8 -3 (+5)	+6 -5 (+1)	+4 -2 (+2)	+3 -2 (+1)	+2 -12 (-10)	+6 -6 (0)	+2 -8 (-6)	

Сокращения: (n) — суммарная взаимосвязь, +n — количество прямых взаимосвязей, -n — количество обратных взаимосвязей, А — адреналин, АД — артериальное давление, БР — барорецепторный рефлекс, ВЧ — высокочастотный компонент variability сердечного ритма, МСНА — мышечная симпатическая нервная активность, НА — норадреналин, НЧ — низкочастотный компонент variability сердечного ритма, ПСНА — почечная симпатическая нервная активность, ЧСС — частота сердечных сокращений

денервации основных барорецепторных зон происходит постепенная нормализация АД и ПСНА после их первоначального повышения, вызванного процедурой денервации [25]. Это доказывает, что долгосрочный базальный уровень ПСНА регулируется независимо от БР [137].

Факторы, влияющие на компоненты спектра ВСР

Так как ЧСС различается у разных видов животных, то НЧ и ВЧ диапазоны также обладают видовой специфичностью [138–140]. В таблице 3 пред-

ставлены приблизительные частотные диапазоны спектра ВСР для различных видов млекопитающих. В оборудовании для регистрации пульсаций различных производителей частотные диапазоны могут немного различаться. Важно сравнивать пульсации, записанные при одинаковой оцифровке приборов; здесь следует учитывать не только выставленные диапазоны для НЧ и ВЧ компонента, но также частоту дискретизации [141, 142].

Поскольку на ВСР воздействуют многочисленные экзогенные и эндогенные факторы, получение значимых изменений компонентов ВСР и их интер-

Table 2. Relationships between hemodynamic parameters, catecholamine levels, sympathetic nerve activity, baroreceptor reflex, and components of heart rate variability based on the results of the review

	BP	HR	NorEp	Ep	MSNA	RSNA	BR	LF	HF	LF/HF
BP		+14 -3 (+11)	+12 -3 (+9)	+13 -4 (+9)	+5 -2 (+3)	+5 -3 (+2)	+2 -15 (-13)	+6 -8 (-2)	+1 -13 (-12)	+12 -1 (+11)
HR	+14 -3 (+11)		+13 -3 (+10)	+11 -3 (+8)	+5 -3 (+2)	+5 -3 (+2)	+1 -17 (-16)	+5 -8 (-3)	+2 -10 (-8)	+11 -2 (+9)
NorEp	+12 -3 (+9)	+13 -3 (+10)		+16 -2 (+14)	+6 -1 (+5)	+4 -2 (+2)	+0 -15 (-15)	+4 -7 (-3)	+3 -13 (-10)	+8 -3 (+5)
Ep	+13 -4 (+9)	+11 -3 (+8)	+16 -2 (+14)		+6 -2 (+4)	+4 -2 (+2)	+0 -14 (-14)	+2 -8 (-6)	+1 -10 (-9)	+6 -5 (+1)
MSNA	+5 -2 (+3)	+5 -3 (+2)	+6 -1 (+5)	+6 -2 (+4)			+2 -6 (-4)	+3 -3 (0)	+3 -4 (-1)	+4 -2 (+2)
RSNA	+5 -3 (+2)	+5 -3 (+2)	+4 -2 (+2)	+4 -2 (+2)			+3 -5 (-2)	+3 -3 (0)	+1 -4 (-3)	+3 -2 (+1)
BR	+2 -15 (-13)	+1 -17 (-16)	+0 -15 (-15)	+0 -14 (-14)	+2 -6 (-4)	+3 -5 (-2)		+7 -7 (0)	+11 -2 (+9)	+4 -12 (-10)
LF	+6 -8 (-2)	+5 -8 (-3)	+4 -7 (-3)	+2 -8 (-6)	+3 -3 (0)	+3 -3 (0)	+7 -7 (-0)		+7 -4 (+3)	+6 -6 (0)
HF	+1 -13 (-12)	+2 -10 (-8)	+3 -13 (-10)	+1 -10 (-9)	+3 -4 (-1)	+1 -4 (-3)	+11 -2 (+9)	+7 -4 (+3)		+2 -8 (-6)
LF/HF	+12 -1 (+11)	+11 -2 (+9)	+8 -3 (+5)	+6 -5 (+1)	+4 -2 (+2)	+3 -2 (+1)	+2 -12 (-10)	+6 -6 (0)	+2 -8 (-6)	

Abbreviations: (n) — total relationship, +n — number of direct relationships, -n — number of inverse relationships, BP — blood pressure, BR — baroreceptor reflex, Ep — epinephrine, HF — high-frequency component of heart rate variability, HR — heart rate, LF — low-frequency component of heart rate variability, MSNA — muscle sympathetic nerve activity, NorEp — norepinephrine, RSNA — renal sympathetic nerve activity

претация являются достаточно сложной задачей. На ВСР оказывают влияние прием пищи, кофеина, никотина и различных препаратов, эмоциональное состояние, а также физическая нагрузка и положение тела во время тестирования [1] (табл. 1). Кроме того, есть сообщения о влиянии на ВСР таких факторов, как амбиентная температура [143, 144, 145], атмосферное давление [145], геомагнитная активность [146]. Также в клинических и экспериментальных исследованиях наблюдали циркадные [41, 147] и сезонные [148, 149] колебания компонентов спектра ВСР. При анализе компонентов спектра ВСР необходимо учитывать, что их мощность зависит от пола и возраста. Так, по результатам метаанализа [150], у женщин по сравнению с мужчинами мощность НЧ компонента спектра ВСР несколько меньше. При старении значительно умень-

шаются как НЧ, так и ВЧ компоненты ВСР, а НЧ/ВЧ увеличивается (рис. 4) [22]. Снижение общей мощности ВСР показано при таких заболеваниях, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, астма, диабет, депрессия [2, 124, 151, 152]. Следует учитывать, что на ВСР и БР, помимо нейрогенных механизмов, оказывает большое влияние морфологическое состояние сердечно-сосудистой системы, например, гипертрофия и фиброз миокарда существенно угнетают ВСР [21, 119, 153].

При проведении анализа ВСР, с одной стороны, нужна стандартизация условий исследования, с другой стороны, использование различных провокационных маневров (изменение положение тела, фармакологическая стимуляция и блокада, изометрические упражнения, эмоциональный стресс, температурное воздействие, гипоксия

Таблица 3. Частотные диапазоны компонентов вариабельности сердечного ритма для некоторых видов млекопитающих

Объект, литературный источник	Диапазон НЧ, Гц	Диапазон ВЧ, Гц
Человек [138, 139]	0,04–0,15	0,15–0,4
Лошадь [140]	< 0,13	0,13–0,26
Крупный рогатый скот [140]	< 0,2	0,20–0,58
Овца [140]	< 0,2	0,20–0,40
Свинья [140]	< 0,13	0,13–0,41
Собака [138, 139]	0,067–0,235	0,235–0,877
Кролик [138, 139]	0,088–0,341	0,341–1,155
Крыса [39, 40]	0,20–0,75	0,75–3,00
Мышь [138, 139]	0,152–1,240	1,240–5,000

Table 3. Frequency ranges of heart rate variability components for some mammalian species

Model, reference	Range LF, Hz	Range HF, Hz
Human [138, 139]	0.04–0.15	0.15–0.4
Horse [140]	< 0.13	0.13–0.26
Cattle [140]	< 0.2	0.20–0.58
Sheep [140]	< 0.2	0.20–0.40
Pig [140]	< 0.13	0.13–0.41
Dog [138, 139]	0.067–0.235	0.235–0.877
Rabbit [138, 139]	0.088–0.341	0.341–1.155
Rat [39, 40]	0.20–0.75	0.75–3.00
Mouse [138, 139]	0.152–1.240	1.240–5.000

и т. д.), вызывающих изменения ВСР, БР, СНА, уровня катехоламинов, позволяет получить дополнительную информацию о состоянии вегетативной регуляции [1, 131]. Известно, что при старении и при некоторых патологиях изменяются не только базовые значения маркеров вегетативного баланса, но и их реакция на стрессорные стимулы [22, 131, 145].

Из рисунков 1 и 2 очевидно, что величины компонентов ВСР имеют очень большой разброс даже у линейных конвенциональных крыс одного пола и возраста, принадлежащих одной популяции вивария НМИЦ им. В. А. Алмазова. Так, у 3-месячных самцов крыс линии Wistar НЧ компонент изменялся в диапазоне от 4 мс² до 193 мс², ВЧ компонент — в диапазоне от 44 мс² до 391 мс², НЧ/ВЧ — в диапазоне от 0,05 до 0,87. При этом МСИ изменялся в диапазоне от 123 мс до 213 мс, а систолическое АД — в диапазоне от 87 мм рт. ст. до 152 мм рт. ст. Наш опыт показывает, что использование в эксперименте животных с SPF статусом (животные, содержащиеся в строгой барьерной системе, которая исключает возможность возникновения у них инфекционной и инвазивной патологии, а также получающие стандартное нормированное питание) позволяет облегчить анализ спектра ВСР. Так, при моделировании реноваскулярной гипертензии (2 почки, 1 зажим) динамика изменения компонентов ВСР была более четко выражена у крыс с SPF статусом по сравнению с конвенциональными животными, к тому же для выявления этих изменений требовалось меньшее количество крыс с SPF статусом, чем конвенциональных [124]. Однако, поскольку ВСР изменяется в течение жизни и зависит от привыкания животных к условиям эксперимента, установить изменения ВСР можно относительно контрольной группы, но не исходной величины. Также по причине зависимости ВСР от эмоционального состояния рекомендуется использовать в экспериментах на животных телеметрический способ регистрации данных.

Некоторые авторы для выявления тенденций изменения ВСР при различных воздействиях условно (в рамках исследуемой группы) делят людей/животных на ваготоников, нормотоников и симпатотоников [154]. В этом случае вегетативный статус определяется, главным образом, по исходному значению общей мощности ВСР — чем больше мощность ВСР, тем больше тонус вагуса. Лица с различным вегетативным статусом показывают разную реактивность компонентов ВСР на воздействия. Например, в экспериментах при замедлении дыхания молодые люди с нормальным или низким тонусом вагуса демонстрировали выраженное

усиление активности парасимпатической нервной системы, а люди с высоким тонусом вагуса реагировали слабее [154]. В противоположность, при эмоциональном стрессе наблюдали меньшую реактивность ВСР у симпатотоников [155, 156].

Заключение

Сопоставляя результаты различных работ, следует учесть, что иногда разные авторы при одном и том же воздействии получают разные изменения параметров. Причины этого могут заключаться в использовании разных доз (для препаратов) или разного характера/силы воздействия (для стресса и физической нагрузки), в разном времени между введением препарата и регистрацией данных, в проведении эксперимента под наркозом (у животных) и др. Кроме того, действие некоторых препаратов может быть усилено при наличии у объекта исследования патологии, например, гипертензии. Тем не менее, наш анализ подтверждает многие выводы, сделанные другими авторами, исследующими ВСР. Хотя анализ литературы показал, что исключительное влияние активности симпатической нервной системы на НЧ компонент сомнительно, однако очевидно воздействие активности блуждающего нерва на ВЧ компонент, и это уже опровергает точку зрения, что изменения ВСР являются только следствием изменения МСИ/ЧСС. Тем более, в некоторых случаях, например, при старении, ВСР существенно уменьшается, а ЧСС не изменяется (рис. 4) [22]. Вероятно, с помощью частотного анализа ВСР делать вывод о симпато-вагусном балансе нужно с большой осторожностью, однако мощность ВЧ компонента с достаточной точностью дает представление о тонусе вагуса. А в соответствии с теорией S. W. Porges [157], именно по тонусу вагуса можно судить о способности организма поддерживать гомеостаз и потенциальную отзывчивость на различные стимулы. Высокий тонус блуждающего нерва считают признаком вегетативной гибкости, способности парасимпатической нервной системы генерировать адекватные ответы на изменения окружающей среды путем изменения ЧСС и дыхания [158]. НЧ компонент спектра ВСР нуждается в дальнейших исследованиях. Проведение экспериментов с параллельной регистрацией спектра ВСР и СНА нервов, непосредственно иннервирующих сердце, может помочь в уточнении природы НЧ компонента.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа финансирована из средств Государственного задания № 056-00109-21-02. / The work was funded from the funds of the State Task No. 056-00109-21-02.

Список литературы / References

1. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci.* 2010; 6(1):11–18. DOI: 10.5114/aoms.2010.13500.
2. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014; 5:1040. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.01040.
3. Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol.* 2019; 38(1):3. DOI: 10.1186/s40101-019-0193-2.
4. American Heart Association. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996; 93(5): 1043–1065.
5. Japundzic N, Grichois ML, Zitoun P, et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. *J Auton Nerv Syst.* 1990; 30(2):91–100. DOI: 10.1016/0165-1838(90)90132-3.
6. Monfredi O, Lyashkov AE, Johnsen AB, et al. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension.* 2014; 64(6):1334–1343. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03782.
7. Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS. Sympathetic activity and heart rate variability during experimental renovascular hypertension in intact and sino-aortic denervated rats. *The Bulletin of Almazov Centre* 2011; 3(8): 31–38. In Russian [Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Рубанова Н.С. Симпатическая активность и вариабельность сердечного ритма при экспериментальной реноваскулярной гипертензии у крыс с интактными и денервированными барорецепторными зонами. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011; 3(8): 31–38.]
8. Zavodna E, Honzikova N, Hrstkova H, et al. Can we detect the development of baroreflex sensitivity in humans between 11 and 20 years of age? *Can J Physiol Pharmacol.* 2006; 84(12):1275–1283. DOI: 10.1139/y06-060.
9. Buñag RD, Teräsväinen TL. Tail-cuff detection of systolic hypertension in different strains of ageing rats. *Mech Ageing Dev.* 59(1-2):197–213. DOI: 10.1016/0047-6374(91)90085-e.
10. Li Y, Zhao Z, Cai J, et al. The Frequency-Dependent Aerobic Exercise Effects of Hypothalamic GABAergic Expression and Cardiovascular Functions in Aged Rats. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9:212. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00212.
11. Thunhorst RL, Xue B, Beltz TG, et al. Age-related changes in thirst, salt appetite, and arterial blood pressure in response to aldosterone-dexamethasone combination in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015; 308(10):R807–815. DOI: 10.1152/ajpregu.00490.2014.
12. Werner A, Rosa NR, Oliveira AR, et al. Changes in blood pressure control in aged rats. *Braz J Med Biol Res.* 1995; 28(5):603–607.
13. Irigoyen MC, Moreira ED, Werner A, et al. Aging and baroreflex control of RSNA and heart rate in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 279(5):R1865–1871. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.279.5.R1865.
14. Toyoda K, Fujii K, Takata Y, et al. Effect of aging on regulation of brain stem circulation during hypotension. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997; 17(6):680–685. DOI: 10.1097/00004647-199706000-00009.
15. McCarty R. Sympathetic-adrenal medullary and cardiovascular responses to acute cold stress in adult and aged rats. *J Auton Nerv Syst.* 1985; 12(1):15–22. DOI: 10.1016/0165-1838(85)90037-2.
16. Avakian EV, Horvath SM, Colburn RW. Influence of age and cold stress on plasma catecholamine levels in rats. *J Auton Nerv Syst.* 1984; 10(2):127–133. DOI: 10.1016/0165-1838(84)90051-1.
17. Kawano S, Ohmori S, Kambe F, et al. Catecholamine response to stress: age related modifications in tail-suspended rats. *Environ Med.* 1995; 39(2):107–111.
18. Milakofsky L, Harris N, Vogel WH. Effect of repeated stress on plasma catecholamines and taurine in young and old rats. *Neurobiol Aging.* 1993; 14(4):359–366. DOI: 10.1016/0197-4580(93)90122-r.
19. Franchini KG, Moreira ED, Ida F, et al. Alterations in the cardiovascular control by the chemoreflex and the baroreflex in old rats. *Am J Physiol.* 1996; 270(1 Pt 2):R310–313. DOI: 10.1152/ajpregu.1996.270.1.R310.
20. Sei H, Sano A, Ohno H, et al. Age-related changes in control of blood pressure and heart rate during sleep in the rat. *Sleep.* 2002; 25(3):279–285. DOI: 10.1093/sleep/25.3.279.
21. Rossi S, Fortunati I, Carnevali L, et al. The effect of aging on the specialized conducting system: a telemetry ECG study in rats over a 6 month period. *PLoS One.* 2014; 9(11):e112697. DOI: 10.1371/journal.pone.0112697.
22. Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. Changes in the autonomic control of the cardiovascular system in human aging. meta-analysis. *Adv Gerontol.* 2020; 33(4): 748–760. In Russian [Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Изменение вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы при старении человека: метаанализ. Успехи геронтологии. 2020; 33(4): 748–760.] DOI: 10.34922/AE.2020.33.4.018.
23. Shan ZZ, Dai SM, Fang F, et al. Changes of central norepinephrine, beta-endorphin, LEU-enkephalin, peripheral arginine-vasopressin, and angiotensin II levels in acute and chronic phases of sino-aortic denervation in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004; 43(2):234–241. DOI: 10.1097/00005344-200402000-00011.
24. Alexander N, Velasquez MT, Decuir M, et al. Indices of sympathetic activity in the sinoaortic-denervated hypertensive rat. *Am J Physiol.* 1980; 238(4):H521–526. DOI: 10.1152/ajpheart.1980.238.4.H521.
25. Barres C, Lewis SJ, Jacob HJ, et al. Arterial pressure lability and renal sympathetic nerve activity are dissociated in SAD rats. *Am J Physiol.* 1992; 263(3 Pt 2):R639–646. DOI: 10.1152/ajpregu.1992.263.3.R639.
26. Irigoyen MC, Moreira ED, Ida F, et al. Changes of renal sympathetic activity in acute and chronic conscious sinoaortic denervated rats. *Hypertension.* 1995; 26(6 Pt 2):1111–1116. DOI: 10.1161/01.hyp.26.6.1111.
27. Murasato Y, Hirakawa H, Harada Y, et al. Effects of systemic hypoxia on R-R interval and blood pressure variabilities in conscious rats. *Am J Physiol.* 1998; 275(3):H797–804. DOI: 10.1152/ajpheart.1998.275.3.H797.

28. Zhong Y, Jan KM, Ju KH, et al. Quantifying cardiac sympathetic and parasympathetic nervous activities using principal dynamic modes analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291(3):H1475–1483. DOI: 10.1152/ajpheart.00005.2006.
29. Montano N, Cogliati C, Porta A, et al. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation*. 1998; 98(14):1394–1399. DOI: 10.1161/01.cir.98.14.1394.
30. Martinmäki K, Rusko H, Kooistra L, et al. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290(2):H640–647. DOI: 10.1152/ajpheart.00054.2005.
31. Wang YP, Cheng YJ, Huang CL. Spontaneous baroreflex measurement in the assessment of cardiac vagal control. *Clin Auton Res*. 2004; 14(3):189–193. DOI: 10.1007/s10286-004-0192-0.
32. Chen X, Mukkamala R. Selective quantification of the cardiac sympathetic and parasympathetic nervous systems by multisignal analysis of cardiorespiratory variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294(1):H362–371. DOI: 10.1152/ajpheart.01061.2007.
33. Poller U, Nedelka G, Radke J, et al. Age-dependent changes in cardiac muscarinic receptor function in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29(1):187–193. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00437-8.
34. Parlow J, Viale JP, Annat G, et al. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension*. 1995; 25(5):1058–1068. DOI: 10.1161/01.hyp.25.5.1058.
35. de Souza Neto EP, Abry P, Loiseau P, et al. Empirical mode decomposition to assess cardiovascular autonomic control in rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007; 21(5):481–496. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2007.00508.x.
36. Pereira de Souza Neto E, Custaud M, Somody L, et al. Assessment of autonomic cardiovascular indices in non-stationary data in rats. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001; 128(1):105–115. DOI: 10.1016/s1095-6433(00)00285-3.
37. Hong Y, Cechetto DF, Weaver LC. Spinal cord regulation of sympathetic activity in intact and spinal rats. *Am J Physiol*. 1994; 266(4 Pt 2):H1485–1493. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.266.4.H1485.
38. Beckers F, Verheyden B, Ramaekers D, et al. Effects of autonomic blockade on non-linear cardiovascular variability indices in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006; 33(5–6):431–439. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04384.x.
39. Silva LEV, Geraldini VR, de Oliveira BP, et al. Comparison between spectral analysis and symbolic dynamics for heart rate variability analysis in the rat. *Sci Rep*. 2017; 7(1):8428. DOI: 10.1038/s41598-017-08888-w.
40. Silva GJ, Ushizima MR, Lessa PS, et al. Critical analysis of autoregressive and fast Fourier transform markers of cardiovascular variability in rats and humans. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42(4):386–396. DOI: 10.1590/s0100-879x2009000400012.
41. Waki H, Katahira K, Polson JW, et al. Automation of analysis of cardiovascular autonomic function from chronic measurements of arterial pressure in conscious rats. *Exp Physiol*. 2006; 91(1):201–213. DOI: 10.1113/expphysiol.2005.031716.
42. Dabiré H. Relationship between noradrenaline and nonlinear indexes of blood pressure dynamics in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004; 18(6):643–648. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2004.00283.x.
43. Durkot M, Martinez O, Pease V, et al. Atropine: effects on glucose metabolism. *Aviat Space Environ Med*. 1990; 61(5):424–429.
44. Miller AW, Sims JJ, Canavan A, et al. Impaired vagal reflex activity in insulin-resistant rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999; 33(5):698–702. DOI: 10.1097/00005344-199905000-00004.
45. Souza HC, Ballejo G, Salgado MC, et al. Cardiac sympathetic overactivity and decreased baroreflex sensitivity in L-NAME hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280(2):H844–850. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.2.H844.
46. Formes KJ, Wray DW, O-Yurvati AH, et al. Sympathetic cardiac influence and arterial blood pressure instability. *Auton Neurosci*. 2005; 118(1–2):116–124. DOI: 10.1016/j.autneu.2005.01.002.
47. Haberthür C, Schächinger H, Langewitz W, et al. Effect of beta blockade with and without sympathomimetic activity (ISA) on sympathovagal balance and baroreflex sensitivity. *Clin Physiol*. 1999; 19(2):143–152. DOI: 10.1046/j.1365-2281.1999.00162.x.
48. Joannides R, Moore N, Iacob M, et al. Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61(2):127–137. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02544.x.
49. Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, et al. Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the β -adrenergic receptors. *J Physiol*. 2011; 589(Pt 2):5285–5297. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.212753.
50. Nagata Y. Flecainide augments muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circ J*. 2002; 66(4):377–381. DOI: 10.1253/circj.66.377.
51. Jacobsen TN, Converse RL Jr, Victor RG. Contrasting effects of propranolol on sympathetic nerve activity and vascular resistance during orthostatic stress. *Circulation*. 1992; 85(3):1072–1076. DOI: 10.1161/01.cir.85.3.1072.
52. Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, et al. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J Appl Physiol* (1985). 1999; 86(3):1081–1091. DOI: 10.1152/jappl.1999.86.3.1081.
53. Limberg JK, Malterer KR, Matzek LJ, et al. Resting sympathetic activity is associated with the sympathetically mediated component of energy expenditure following a meal. *Physiol Rep*. 2017; 5(16):e13389. DOI: 10.14814/phy2.13389.
54. Machackova J, Sanganalmath SK, Barta J, et al. Amelioration of cardiac remodeling in congestive heart failure by beta-adrenoceptor blockade is associated with depression in sympathetic activity. *Cardiovasc Toxicol*. 2010; 10(1):9–16. DOI: 10.1007/s12012-009-9058-y.
55. Keeton TK, Biediger AM. Propranolol and atenolol inhibit norepinephrine spillover rate into plasma in conscious spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1991; 344(1):47–55. DOI: 10.1007/BF00167382.
56. Majcherczyk S, Mikulski A, Sjölander M, et al. Increase of renal sympathetic nerve activity by metoprolol or propranolol in conscious spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*. 1987; 91(4):711–714. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1987.tb11267.x.

57. Han P, Shen FM, Xie HH, et al. The combination of atenolol and amlodipine is better than their monotherapy for preventing end-organ damage in different types of hypertension in rats. *J Cell Mol Med.* 2009; 13(4):726–734. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00365.x.
58. Ling G, Liu AJ, Shen FM, et al. Effects of combination therapy with atenolol and amlodipine on blood pressure control and stroke prevention in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2007; 28(11):1755–1760. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00630.x.
59. Xie HH, Shen FM, Zhang XF, et al. Blood pressure variability, baroreflex sensitivity and organ damage in spontaneously hypertensive rats treated with various antihypertensive drugs. *Eur J Pharmacol.* 2006; 543(1–3):77–82. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.05.034.
60. Latini R, Masson S, Jeremic G, et al. Comparative efficacy of a DA2/alpha2 agonist and a beta-blocker in reducing adrenergic drive and cardiac fibrosis in an experimental model of left ventricular dysfunction after coronary artery occlusion. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 31(4):601–608. DOI: 10.1097/00005344-199804000-00020.
61. Tank J, Diedrich A, Szczech E, et al. Alpha-2 adrenergic transmission and human baroreflex regulation. *Hypertension.* 2004; 43(5):1035–1041. DOI: 10.1161/01.HYP.0000125729.90521.94.
62. Furlan R, Ardizzone S, Palazzolo L, et al. Sympathetic overactivity in active ulcerative colitis: effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 290(1):R224–232. DOI: 10.1152/ajpregu.00442.2005.
63. Taittonen MT, Aantaa R, Kirvelä OA. Effect of clonidine on changes in plasma catecholamine concentrations and oxygen consumption caused by the cold pressor test. *Br J Anaesth.* 1998; 81(2):140–144. DOI: 10.1093/bja/81.2.140.
64. Lazzeri C, La Villa G, Mannelli M, et al. Effects of clonidine on power spectral analysis of heart rate variability in mild essential hypertension. *J Auton Nerv Syst.* 1998; 74(2–3):152–159. DOI: 10.1016/s0165-1838(98)00148-9.
65. Muzi M, Goff DR, Kampine JP, et al. Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology.* 1992; 77(5):864–871. DOI: 10.1097/00005344-199211000-00005.
66. Harron DW, Riddell JG, Shanks RG. Effects of azepevole and clonidine on baroreceptor mediated reflex bradycardia and physiological tremor in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1985; 20(5):431–436. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1985.tb05093.x.
67. Guthrie GP Jr, Kotchen TA. Effects of prazosin and clonidine on sympathetic and baroreflex function in patients with essential hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1983; 23(8–9):348–354. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1983.tb02747.x.
68. King KA, Pang CC. Differential cardiovascular effects of central clonidine and B-HT 920 in conscious rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1988; 66(11):1455–1460. DOI: 10.1139/y88-237.
69. Kawasaki H, Yamamoto R, Takasaki K. Possible mechanisms underlying the hypertensive response to clonidine in freely moving, normotensive rats. *Jpn J Pharmacol.* 1986; 42(3):405–417. DOI: 10.1254/jjp.42.405.
70. Chang AP, Dillard M, Dixon WR. Effect of naloxone on blood pressure responses and plasma catecholamine levels following clonidine injection in conscious, unrestrained rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989; 13(2):277–282. DOI: 10.1097/00005344-198902000-00016.
71. Szabo B, Fritz T, Wedzony K. Effects of imidazoline antihypertensive drugs on sympathetic tone and noradrenaline release in the prefrontal cortex. *Br J Pharmacol.* 2001; 134(2):295–304. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704237.
72. Wang WZ, Wang LG, Gao L, et al. Contribution of AMPA/kainate receptors in the rostral ventrolateral medulla to the hypotensive and sympathoinhibitory effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 293(3):R1232–1238. DOI: 10.1152/ajpregu.00233.2007.
73. Yamazato M, Sakima A, Nakazato J, et al. Hypotensive and sedative effects of clonidine injected into the rostral ventrolateral medulla of conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001; 281(6):R1868–1876. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.6.R1868.
74. Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Adrenergic and imidazoline mechanisms of circulation central regulation in rats of different lines. *Russian journal of physiology.* 2016; 102(4): 442–453. In Russian [Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Адренергические и имидазолиновые механизмы центральной регуляции кровообращения у крыс разных линий. *Российский физиологический журнал.* 2016; 102(4): 442–453.]
75. Ma XJ, Shen FM, Liu AJ, et al. Clonidine, moxonidine, folic acid, and mecobalamin improve baroreflex function in stroke-prone, spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2007; 28(10):1550–1558. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00644.x.
76. El-Mas MM. Facilitation of reflex bradycardia does not contribute to the enhanced hypotensive effect of clonidine in aortic barodenervated rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 31(6):869–875. DOI: 10.1097/00005344-199806000-00010.
77. Garty M, Deka-Starosta A, Chang P, et al. Effects of clonidine on renal sympathetic nerve activity and norepinephrine spillover. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990; 254(3):1068–1075.
78. Tank J, Jordan J, Diedrich A, et al. Clonidine improves spontaneous baroreflex sensitivity in conscious mice through parasympathetic activation. *Hypertension.* 2004; 43(5):1042–1047. DOI: 10.1161/01.HYP.0000125884.49812.72.
79. El-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Intermittent clonidine regimen abolishes tolerance to its antihypertensive effect: a spectral study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 49(3):174–181. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3180318afb.
80. Robertson D, Goldberg MR, Tung CS, et al. Use of alpha 2 adrenoreceptor agonists and antagonists in the functional assessment of the sympathetic nervous system. *J Clin Invest.* 1986; 78(2):576–581. DOI: 10.1172/JCI112611.
81. Le Corre P, Parmer RJ, Kailasam MT, et al. Human sympathetic activation by alpha2-adrenergic blockade with yohimbine: Bimodal, epistatic influence of cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76(2):139–153. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.04.010.
82. Tank J, Heusser K, Diedrich A, et al. Yohimbine attenuates baroreflex-mediated bradycardia in humans. *Hypertension.* 2007; 50(5):899–903. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095984.
83. Lenders JW, Golczynska A, Goldstein DS. Glucocorticoids, sympathetic activity, and presynaptic alpha 2-adrenoceptor function in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(6):1804–1808. DOI: 10.1210/jcem.80.6.7775627.

84. Grossman E, Rea RF, Hoffman A, et al. Yohimbine increases sympathetic nerve activity and norepinephrine spillover in normal volunteers. *Am J Physiol*. 1991; 260(1 Pt 2):R142–147. DOI: 10.1152/ajpregu.1991.260.1.R142.
85. Bharucha AE, Charkoudian N, Andrews CN, et al. Effects of glucagon-like peptide-1, yohimbine, and nitrgic modulation on sympathetic and parasympathetic activity in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295(3):R874–880. DOI: 10.1152/ajpregu.00153.2008.
86. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, et al. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm*. 2007; 4(12):1523–1529. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.07.019.
87. Maignan E, Legrand M, Aboufath I, et al. Norepinephrine kinetics in freely moving rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 281(4):E726–735. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.281.4.E726.
88. Tjurmina OA, Goldstein DS, Palkovits M, et al. Alpha2-adrenoceptor-mediated restraint of norepinephrine synthesis, release, and turnover during immobilization in rats. *Brain Res*. 1999; 826(2):243–252. DOI: 10.1016/S0006-8993(99)01281-0.
89. Kuo YJ, Keeton TK. Is the sympathoexcitatory effect of yohimbine determined by brain yohimbine concentration? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1991; 344(3):308–313. DOI: 10.1007/BF00183005.
90. Purkayastha S, Saxena A, Eubank WL, et al. α 1-Adrenergic receptor control of the cerebral vasculature in humans at rest and during exercise. *Exp Physiol*. 2013; 98(2):451–461. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.066118.
91. Grassi G, Seravalle G, Stella ML, et al. Sympathoexcitatory responses to the acute blood pressure fall induced by central or peripheral antihypertensive drugs. *Am J Hypertens*. 2000; 13(1 Pt 1):29–34. DOI: 10.1016/S0895-7061(99)00150-8.
92. Moore N, Fresel J, Joannidès R, et al. A comparison of the hemodynamic effects of urapidil, prazosin, and clonidine in healthy volunteers. *Blood Press Suppl*. 1994; 4:7–12.
93. Mazzeo RS, Dubay A, Kirsch J, et al. Influence of alpha-adrenergic blockade on the catecholamine response to exercise at 4,300 meters. *Metabolism*. 2003; 52(11):1471–1477. DOI: 10.1016/S0026-0495(03)00259-2.
94. Keeton TK, Biediger AM. The differential effects of prazosin and hydralazine on sympathoadrenal activity in conscious rats. *Eur J Pharmacol*. 1989; 164(3):479–486. DOI: 10.1016/0014-2999(89)90255-0.
95. Zhang ZH, Felder RB. Hypothalamic corticotrophin-releasing factor and norepinephrine mediate sympathetic and cardiovascular responses to acute intracarotid injection of tumour necrosis factor-alpha in the rat. *J Neuroendocrinol*. 2008; 20(8):978–87. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01750.x.
96. Farah VM, Joaquim LF, Morris M. Stress cardiovascular/autonomic interactions in mice. *Physiol Behav*. 2006; 89(4):569–575. DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.07.015.
97. Laude D, Baudrie V, Elghozi JL. Applicability of recent methods used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity to resting mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 294(1):R142–150. DOI: 10.1152/ajpregu.00319.2007.
98. Jones PP, Spraul M, Matt KS, et al. Gender does not influence sympathetic neural reactivity to stress in healthy humans. *Am J Physiol*. 1996; 270(1Pt2):H350–357. DOI: 10.1152/ajpheart.1996.270.1.H350.
99. Ng AV, Callister R, Johnson DG, et al. Sympathetic neural reactivity to stress does not increase with age in healthy humans. *Am J Physiol*. 1994; 267(1 Pt 2):H344–353. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.1.H344.
100. Trico D, Fanfani A, Varocchi F, et al. Endocrine and haemodynamic stress responses to an arithmetic cognitive challenge. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017; 38(3):182–186.
101. Punita P, Saranya K, Kumar SS. Gender difference in heart rate variability in medical students and association with the level of stress. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2016; 6:431–437. DOI: 10.5455/njppp.2016.6.0102325042016
102. Goldstein DS, Kopin IJ. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocr Regul*. 2008; 42(4):111–119.
103. Dampney RAL. Resetting of the Baroreflex Control of Sympathetic Vasomotor Activity during Natural Behaviors: Description and Conceptual Model of Central Mechanisms. *Front Neurosci*. 2017; 11:461. DOI: 10.3389/fnins.2017.00461.
104. Järvelin-Pasanen S, Sinikallio S, Tarvainen MP. Heart rate variability and occupational stress-systematic review. *Ind Health*. 2018; 56(6):500–511. DOI: 10.2486/indhealth.2017-0190.
105. Crestani CC. Emotional Stress and Cardiovascular Complications in Animal Models: A Review of the Influence of Stress Type. *Front Physiol*. 2016; 7:251. DOI: 10.3389/fphys.2016.00251.
106. Kanbar R, Oréa V, Barrès C, et al. Baroreflex control of renal sympathetic nerve activity during air-jet stress in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292(1):R362–367. DOI: 10.1152/ajpregu.00413.2006.
107. Mayorov DN, Head GA. Ionotropic glutamate receptors in the rostral ventrolateral medulla mediate sympathetic responses to acute stress in conscious rabbits. *Auton Neurosci*. 2002 Jun 28;98(1-2):20–3. DOI: 10.1016/S1566-0702(02)00024-3.
108. Inagaki H, Kuwahara M, Tsubone H. Effects of psychological stress on autonomic control of heart in rats. *Exp Anim*. 2004; 53(4):373–378. DOI: 10.1538/expanim.53.373.
109. Franzini de Souza CC, Maccariello CE, Dias DP, et al. Autonomic, endocrine and behavioural responses to thunder in laboratory and companion dogs. *Physiol Behav*. 2017; 169:208–215. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.12.006.
110. Iellamo F, Pizzinelli P, Massaro M, et al. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. *Circulation*. 1999; 100(1):27–32. DOI: 10.1161/01.cir.100.1.27.
111. Kingsley JD, Figueroa A. Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016; 36(3):179–187. DOI: 10.1111/cpf.12223.
112. Yeung PK, Feng JD, Fice D. Exercise hemodynamic and neurohormone responses as sensitive biomarkers for diltiazem in rats. *J Pharm Pharm Sci*. 2006; 9(2):245–251.
113. Koba S, Yoshida T, Hayashi N. Renal sympathetic and circulatory responses to activation of the exercise

pressor reflex in rats. *Exp Physiol*. 2006; 91(1):111–119. DOI: 10.1113/expphysiol.2005.031666.

114. Jamurtas AZ, Goldfarb AH, Chung SC, et al. Beta-endorphin infusion during exercise in rats: blood metabolic effects. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32(9):1570–1575. DOI: 10.1097/00005768-200009000-00007.

115. Maeda S, Miyauchi T, Kobayashi T, et al. Exercise causes tissue-specific enhancement of endothelin-1 mRNA expression in internal organs. *J Appl Physiol* (1985). 1998; 85(2):425–431. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.2.425.

116. Tadjoré M, Bergeron R, Latour M, et al. Effects of dietary manipulations and glucose infusion on glucagon response during exercise in rats. *J Appl Physiol* (1985). 1997; 83(1):148–152. DOI: 10.1152/jappl.1997.83.1.148.

117. Miki K, Kosho A, Hayashida Y. Method for continuous measurements of renal sympathetic nerve activity and cardiovascular function during exercise in rats. *Exp Physiol*. 2002; 87(1):33–39. DOI: 10.1113/eph8702281.

118. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Predictors and markers of experimental vasorenal hypertension onset in the model “2 kidneys, 1 clamp”. *Arterial Hypertension*. 2018; 24(4):416–426. In Russian [Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Предикторы и маркеры развития экспериментальной вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». *Артериальная гипертензия*. 2018; 24(4):416–426.] DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-416-426

119. Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS, et al. To the analysis of a possible mechanisms of unilateral vasorenal hypertension development. *Russian journal of physiology*. 2017; 103 (12): 1377–1394. In Russian [Кузьменко Н.В., Князева А.А., Головкин А.С. и др. К анализу возможных механизмов развития унилатеральной вазоренальной гипертензии. *Российский физиологический журнал*. 2017; 103 (12): 1377–1394.]

120. Liu Y, Tao T, Li W, et al. Regulating autonomic nervous system homeostasis improves pulmonary function in rabbits with acute lung injury. *BMC Pulm Med*. 2017; 17(1):98. DOI: 10.1186/s12890-017-0436-0.

121. Taylor JA, Myers CW, Halliwill JR, et al. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280(6):H2804–2814. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2804.

122. Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol*. 2002; 542(Pt 3):669–683. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.017483.

123. Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, et al. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol*. 1994; 267(1Pt2):H33–40. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.1.H33.

124. Pliss MG, Kuzmenko NV, Knyazeva AA, et al. Effect of the quality of laboratory rats on the dynamics of parameters in the development of vasorenal hypertension in the “2 kidneys, 1 clamp” model. *Translational Medicine*. 2018; 5 (5): 53–61. In Russian [Плисс М.Г., Кузьменко Н.В., Князева А.А. и др. Влияние качества лабораторных крыс на динамику параметров при развитии вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». *Трансляционная медицина*. 2018; 5(5):53–61.] DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-5-53-61.

125. Kuzmenko NV, Shcherbin YI, Pliss MG, et al. Changes of the sympathetic activity in the heart and vessels

in the development of experimental vasorenal hypertension (2 kidneys — 1 clip). *Arterial hypertens*. 2014; 20(6): 513–521. In Russian [Кузьменко Н.В., Щербин Ю.И., Плисс М.Г. и др. Характер изменения симпатической активности к сердцу и сосудам при развитии экспериментальной вазоренальной гипертензии (2 почки — 1 зажим). *Артериальная гипертензия*. 2014; 20(6): 513–521.] DOI:10.18705/1607-419X-2014-20-6-515-521.

126. Mann MC, Exner DV, Hemmelgarn BR, et al. Impact of gender on the cardiac autonomic response to angiotensin II in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985). 2012; 112(6):1001–1007. DOI: 10.1152/jappphysiol.01207.2011.

127. Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, et al. Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 90(1):108–113. DOI: 10.1161/01.cir.90.1.108.

128. Polson JW, Dampney RA, Boscan P, et al. Differential baroreflex control of sympathetic drive by angiotensin II in the nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293(5):R1954–1960. DOI: 10.1152/ajpregu.00041.2007.

129. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J Clin Invest*. 1987; 80(2):443–457. DOI: 10.1172/JCI113092.

130. Kurjanova EV, Teplyj DL. Influence of central neurotransmitters on heart rate variability in outbred rats at rest and during acute stress: nature of very-low-wave spectrum component revisited. *Bull Exp Biol Med*. 2010; 149(1):10–13. English, Russian. DOI: 10.1007/s10517-010-0862-y.

131. Bayevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (guidelines). *Bulletin of arrhythmology*. 2001; 24: 65–87. In Russian [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: 65–87.]

132. Coote JH, Chauhan RA. The sympathetic innervation of the heart: Important new insights. *Auton Neurosci*. 2016; 199:17–23. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.08.014.

133. Montano N, Cogliati C, da Silva VJ, et al. Effects of spinal section and of positive-feedback excitatory reflex on sympathetic and heart rate variability. *Hypertension*. 2000; 36(6):1029–1034. DOI: 10.1161/01.hyp.36.6.1029.

134. Barman SM, Gebber GL, Calaresu FR. Differential control of sympathetic nerve discharge by the brain stem. *Am J Physiol*. 1984; 247(3Pt2):R513–519. DOI: 10.1152/ajpregu.1984.247.3.R513.

135. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, et al. Dynamic and static baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and cardiac SNA during physiological change in pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289(6):H2641–2648. DOI: 10.1152/ajpheart.00642.2005.

136. Henderson LA, James C, Macefield VG. Identification of sites of sympathetic outflow during concurrent recordings of sympathetic nerve activity and fMRI. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012; 295(9):1396–1403. DOI: 10.1002/ar.22513.

137. Osborn JW, Jacob F, Guzman P. A neural set point for the long-term control of arterial pressure: beyond

- the arterial baroreceptor reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; 288(4):R846–855. DOI: 10.1152/ajpregu.00474.2004.
138. Behar JA, Rosenberg AA, Weiser-Bitoun I, et al. PhysioZoo: A Novel Open Access Platform for Heart Rate Variability Analysis of Mammalian Electrocardiographic Data. *Front Physiol.* 2018;9:1390. DOI: 10.3389/fphys.2018.01390.
139. Behar JA, Rosenberg AA, Shemla O, et al. A Universal Scaling Relation for Defining Power Spectral Bands in Mammalian Heart Rate Variability Analysis. *Front Physiol.* 2018; 9:1001. DOI: 10.3389/fphys.2018.01001.
140. von Borell E, Langbein J, Després G, et al. Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals — a review. *Physiol Behav.* 2007; 92(3):293–316. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.01.007.
141. Mahdiani S, Jeyhani V, Peltokangas M, et al. Is 50 Hz high enough ECG sampling frequency for accurate HRV analysis? *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015; 2015:5948–5951. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319746.
142. Kwon O, Jeong J, Kim HB, et al. Electrocardiogram Sampling Frequency Range Acceptable for Heart Rate Variability Analysis. *Healthc Inform Res.* 2018; 24(3):198–206. DOI: 10.4258/hir.2018.24.3.198.
143. Hintsala H, Kenttä TV, Tulppo M, et al. Cardiac repolarization and autonomic regulation during short-term cold exposure in hypertensive men: an experimental study. *PLoS One.* 2014; 9(7):e99973. DOI: 10.1371/journal.pone.0099973.
144. Liu YP, Lin YH, Chen YC, et al. Spectral analysis of cooling induced hemodynamic perturbations indicates involvement of sympathetic activation and nitric oxide production in rats. *Life Sci.* 2015; 136:19–27. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.06.011.
145. Kuzmenko NV, Rubanova NS, Pliss MG, et al. Adaptability of the cardiovascular system in normotensive rats of various ages at fluctuations of air temperature and atmospheric pressure. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina.* 2022; 56 (3): 25–32. In Russian [Кузьменко Н.В., Рубанова Н.С., Плисс М.Г. и др. Адаптивные способности сердечно-сосудистой системы нормотензивных крыс разного возраста при колебаниях температуры воздуха и атмосферного давления. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2022; 56 (3): 25–32.] DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-3-25-32.
146. Palmer SJ, Rycroft MJ, Cermack M. Solar and geomagnetic activity, extremely low frequency magnetic and electric fields and human health at the Earth's surface. *Surv Geophys.* 2006; 27(5): 557–595. DOI:10.1007/S10712-006-9010-7.
147. Bilan A, Witczak A, Palusiński R, et al. Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects. *J Electrocardiol.* 2005; 38(3):239–243. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2005.01.012.
148. Markov A, Solonin I, Bojko E. Heart rate variability in workers of various professions in contrasting seasons of the year. *Int J Occup Med Environ Health.* 2016; 29(5):793–800. DOI: 10.13075/ijom.1896.00276.
149. Kuzmenko NV, Rubanova NS, Pliss MG, et al. Functioning of cardiovascular system of laboratory rats under conditions of seasonal fluctuations in atmospheric pressure and geomagnetic activity. *Russian journal of physiology.* 2018; 104 (4): 477–492. In Russian [Кузьменко Н.В., Рубанова Н.С., Плисс М.Г. и др. Функционирование сердечно-сосудистой системы лабораторных крыс в условиях сезонных колебаний атмосферного давления и геомагнитной активности. *Российский физиологический журнал.* 2018; 104 (4): 477–492.]
150. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 64:288–310. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.007.
151. Drenjancevic I, Grizelj I, Harsanji-Drenjancevic I, et al. The interplay between sympathetic overactivity, hypertension and heart rate variability (review, invited). *Acta Physiol Hung.* 2014; 101(2):129–142. DOI: 10.1556/APhysiol.101.2014.2.1.
152. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J.* 2019; 43(1):3–30. DOI: 10.4093/dmj.2018.0259.
153. Kohara K, Hara-Nakamura N, Hiwada K. Left ventricular mass index negatively correlates with heart rate variability in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1995; 8(2):183–188. DOI: 10.1016/0895-7061(94)00190-M.
154. Kushkova NE, Spitsin AP, Negodyaeva NL. Effect of intended frequency respiration on heart rate variability in subjects with different initial vegetative status. *Perm Medical Journal.* 2007; 4: 80–85. In Russian [Кушкова Н.Е., Спицин А.П., Негодяева И.Л. Влияние дыхания с заданной частотой на вариабельность сердечного ритма у лиц с различным исходным вегетативным статусом. *Пермский медицинский журнал.* 2007; 4: 80–85.]
155. Devaev NP, Suvorov VV. Influence of the psychoemotional stress on the heart rhythm regulation of the female students. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2010; 1: 131–135. In Russian [Деваев Н.П., Суворов В.В. Влияние психоэмоционального стресса на регуляцию сердечного ритма у студентов. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2010; 1: 131–135.]
156. Krasnikova IV, Krasnikov GV, Piskunova GM. Influence of mental stress on the heart rhythm of students with different type of vegetative balance. *Izvestiya TulGU.* 2017; 4: 73–81. In Russian [Красникова И.В., Красников Г.В., Пискунова Г.М. Влияние ментального стресса на сердечный ритм студентов с различными вегетотипами. *Известия ТулГУ. Естественные науки.* 2017; 4: 73–81.]
157. Porges SW. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. *A Polyvagal Theory. Psychophysiology.* 1995; 32(4):301–318. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1995.tb01213.x.
158. Porges SW. Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. *Neurosci Biobehav Rev.* 1995; 19(2):225–233. DOI: 10.1016/0149-7634(94)00066-a.

Информация об авторах:

Кузьменко Наталья Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Плисс Михаил Гениевич, к.м.н., заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Natalia V. Kuzmenko, Ph.D., Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research, Almazov National Medical Research Centre;

Vitaliy A. Tsyrlin, D.M.Sc., Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail G. Pliss, MD, Head of the Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research, Almazov National Medical Research Centre.