

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРІОБІОЛОГІЇ І КРІОМЕДИЦИНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Луценко Дмитро Григорович

УДК 57.017.3:599.323.4:612.135:612.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**СТАН МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНОЇ СИСТЕМИ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ
РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЩУРІВ В УМОВАХ РІЗНИХ РЕЖИМІВ
ХОЛОДОВОЇ АКЛІМАЦІЇ**

за спеціальністю 03.00.19 «Кріобіологія».

091 – Біологічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук
(доктора філософії)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ (Д.Г. Луценко)

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник (консультант)

к.б.н., ст.н.с. О. В. Шило

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

Харків

2019

АНОТАЦІЯ

Луценко Д.Г. Стан мікрогемоциркуляторної системи та вегетативної регуляції серцевого ритму щурів в умовах різних режимів холодової аклімації. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 03.00.19 «Кріобіологія». — Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, 2019.

Холод є одним із основних адаптогенних факторів зовнішнього середовища. Тому механізми, які забезпечують адаптацію організму до перебування в умовах низьких температур, запускаються навіть після короточасної дії холоду. При цьому відбуваються зміни як на рівні усього організму, так і на рівні окремих тканин і органів. Враховуючи дію холоду не тільки як специфічного подразника, що сприяє підвищенню стійкості гомойотермного організму до охолодження, а й як фактора, що стимулює імунітет та загальну резистентність організму до стресу, різні типи холодкових впливів із успіхом використовуються у тваринництві для підвищення стійкості тварин до хвороб та збільшення приросту їх маси тіла, для підготовки людей до роботи у різних екстремальних умовах, для підвищення функціональних можливостей спортсменів та в медицині для корекції та лікування різних захворювань і травматичних пошкоджень.

Дослідження аклімації до холоду ведуться давно, але й до теперішнього часу немає одностайності в розумінні механізмів її формування. Сучасні методи дозволяють вивчати внутрішньоклітинні процеси, які запускаються дією температурних факторів на організм, зафіксовано оборотний перерозподіл типу міофібрил у м'язах у процесі адаптації до тривалої дії холоду, розглядаються різні фізіологічні механізми, спрямовані або на підвищення метаболічної потужності та ефективності теплоутворення, або на зменшення віддачі тепла в зовнішнє середовище. Але досі ще не існує єдиного пояснення, яке б враховувало всі відомі на теперішній час види холодової аклімації (ХА).

Абсолютну більшість робіт було виконано на моделі довготривалої аклімації (long-term acclimation), заснованій на використанні режиму безперервної тривалої дії холоду на організм тварин, які не мають жодної можливості хоча б на короткий час уникнути цього впливу. Але акліматизація завжди відбувається на тлі циркадних і сезонних коливань ендогенних фізіологічних ритмів. Та й холодний вплив часто підпадає під ритмічні чинники. Таким чином, екологічно більш адекватними є ритмічні режими аклімації, що враховують біоритми природних факторів або ендогенні фізіологічні ритми організму. Окремі порівняльні дослідження різних форм адаптації показали існування відмінностей між експериментальною довготривалою аклімацією до холоду та природною аклімацією до зимових умов і, навпаки, схожість з останньою по більшості вивчених ознак ритмічної аклімації до холоду, заснованої на дії ритмічних холодних впливів.

Однією з найважливіших ланок, що задіяні у процесі аклімації до холоду, є серцево-судинна система (ССС). Слід зазначити, що при дослідженні температурних адаптацій одним із інформативних методів являється вивчення капілярного кровотоку. Наразі є лише поодинокі роботи, в яких показано різноспрямованість вазомоторних мікроциркуляторних реакцій у адаптованих і неадаптованих ссавців. Але й тут більшість робіт була проведена за умов тривалого перебування на холоді, хоча відомо, що така аклімація призводить до тривалого збільшення навантаження на апарат кровообігу та зниження компенсаторних можливостей ССС. Також недостатньо досліджено адаптацію до холоду на мікрогемоциркуляторному рівні.

З огляду на вищенаведене доцільним є дослідити особливості функціонування серцево-судинної системи в умовах аклімації до холоду з урахуванням ритмічних складових дії холоду.

У дисертаційній роботі підтверджено, що використання ритмічного режиму холодової аклімації приводить до значного підвищення адаптаційних здібностей організму щурів на відміну від неперервного режиму холодової аклімації. Так після ритмічної холодової аклімації (РХА) тривалість плавання в

холодній воді у щурів значно підвищувалася (на 92,3%) і значущо відрізнялася і від показників тварин контрольної групи та від групи з неперервною холодовою аклімациєю (НХА). Слід зазначити, що у тварин контрольної групи тривалість плавання у холодній воді навіть перевищувала таку у тварин з НХА. Це може свідчити про високе фізіологічне та енергетичне навантаження на організм в умовах НХА.

Уперше показано, що застосування неперервного і ритмічного режимів холодової аклімациї призводять до різної відповіді мікросудин піальної оболонки головного мозку, шкіри, м'язів і печінки щурів. Після НХА ми помітили збільшення діаметрів прекапілярів, капілярів і посткапілярів в шкірі в порівнянні з контролем. У м'язах стегна також спостерігалось значиме збільшення діаметрів усіх капілярних судин. У той же час діаметри венул і артеріол значущо не відрізнялись від показників тварин контрольної групи, хоча у випадку з артеріолами у м'язах спостерігалась тенденція до зниження діаметрів артеріол. Після РХА в шкірі щурів діаметри артеріол, прекапілярів і венул значимо не відрізнялись від таких у тварин контрольної групи. Але діаметри прекапілярів після РХА були значимо менше, ніж у тварин після НХА. У той же час діаметри посткапілярів після РХА не відрізнялися від показників, зареєстрованих у тварин після НХА, але були значимо більші, ніж у тварин контрольної групи. У м'язах середні діаметри артеріол і венул після РХА не відрізнялися від показників тварин контрольної групи, проте діаметри артеріол після РХА були значимо більші, ніж у тварин після НХА. Що ж стосується пре- і посткапілярів, то їх діаметри були більші, ніж у контрольних тварин, а діаметри посткапілярів були значимо менші, ніж після НХА. У мікрогемодикуляторному руслі головного мозку щурів після НХА спостерігалось збільшення відносної площі мережі мікросудин на поверхні та їх звивистості, в той же час значимих змін діаметрів мікросудин не реєструвалося, хоча можна відмітити незначне зменшення діаметрів артеріол і збільшення діаметрів венул у порівнянні з контролем.

Уперше встановлено, що тварини з різним вихідним рівнем вегетативної регуляції серця при тривалих режимах аклімациї до холоду реалізують різні

вегетативні стратегії, які відрізняються за ступенем залучення симпатичної і парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи. Після проведення РХА і НХА нами було виявлено, що тварин можна розділити на дві підгрупи залежно від спрямованості змін загальної потужності спектра ВСР (TP) після аклімації: у одних тварин після аклімації спостерігалось помітне збільшення цього показника, а в інших, навпаки, — значне зниження. У зазначених підгрупах спостерігалася певна кореляція змін показника TP із змінами ЧСС, VLF, HF, LF, LF/HF і SDNN. У першу підгрупу нами були віднесені тварини з меншим вихідним значенням ЧСС, більш високим значенням TP, більш високим значенням потужності спектра в діапазоні VLF і більшими значеннями SDNN і CV, ніж у другій підгрупі. Після РХА у тварин обох підгруп спостерігалось певне підвищення ЧСС, що відповідає динаміці, зареєстрованої у контрольних тварин, і може бути пов'язано з сезонними змінами в організмі. У першій підгрупі спостерігалось достовірне зниження потужності спектра у всіх діапазонах, що супроводжувалося зміною структури спектру ВСР (зменшення частки VLF та підвищення часток LF і HF) і незначним зниженням показників SDNN і CV. Значення показника індексу LF/HF вказувало на переважання парасимпатичної ланки в регуляції ВСР у тварин цієї підгрупи. У тварин 2-ї підгрупи, навпаки, відбувалося значне зростання TP за рахунок підвищення потужності у всіх діапазонах, збільшення значень SDNN і CV. Окремо слід зупинитися на змінах індексу LF/HF. Серед тварин, що потрапили до цієї групи, в початковому стані у 40% щурів відзначалося значне переважання LF, і після проведення аклімації таке переважання LF також відзначалося у 40% тварин, але тепер ці значення були близькі до одиниці. Виходячи з вищенаведеного можна відзначити, що в результаті РХА у тварин підгрупи 2 відбувається активація парасимпатичної ланки регуляції серцевого ритму. Після проведення НХА спостерігалися подібні з РХА зміни ВСР. Тварин також були розділені на 2 підгрупи. У підгрупі 1 відзначалося значне зниження TP за рахунок зменшення потужності всіх діапазонів, але в першу чергу за рахунок зниження в VLF діапазоні, зменшення показників SDNN і CV, що свідчить про переважання

симпатичних механізмів регуляції ВСР. Таким чином, ми бачимо, що при аклімації до холоду в організмі активуються всі рівні регуляції серцевого ритму. Велике значення має вихідний рівень вегетативної регуляції серцевого ритму. Тварини з різним вихідним рівнем загальної потужності спектра ВСР при аклімації до холоду реалізують різні стратегії вегетативної регуляції, які відрізняються за ступенем залучення симпатичної і парасимпатичної ланок ВНС. При початковому високому значенні ТР у тварин адаптація до холоду реалізовувалася переважно за рахунок активації симпатичної регуляції. Якщо ж тварини мали низькі значення ТР, то в процесі аклімації активувалися і симпатична і парасимпатична ланки ВНС. Виявлені закономірності вказують на важливість попереднього аналізу вихідного рівня показників варіабельності серцевого ритму для прогнозування результатів адаптації до холоду.

Вперше показано, що ритмічний та неперервний режими холодової аклімації приводять до змін осмотичної крихкості еритроцитів крові щурів. І це знаходить відображення у зміні їх популяційного складу. НХА приводила до збільшення кількості як еритроцитів, що мають форму близьку до сферичної, так і еритроцитів зі сплющеною формою. Після РХА також спостерігалася збільшення кількості еритроцитів із формою близькою до сферичної, але відбувалося зменшення кількості сплюснених форм еритроцитів.

Вперше показано, що при тривалих режимах холодової аклімації, як неперервної, так і ритмічної, спостерігається зниження концентрації метаболітів оксиду азоту (NO) в сироватці крові. Вплив НХА призводить до значного підвищення рівня метаболітів NO в міокарді щурів, а РХА — до значимого зниження їх рівня в тканинах кори головного мозку.

Виявлене значне підвищення адаптаційних здібностей щурів після РХА вказує на доцільність використання ритмічних режимів ХА для поліпшення адаптації гомойотермних тварин до впливу низьких температур.

Ключові слова: холодова аклімація, мікрогемоциркуляторне русло, варіабельність серцевого ритму, неперервні холодкові впливи, ритмічні холодкові впливи, щури.

ANNOTATION

Lutsenko D.G. State of microhemocirculatory system and heart rate autonomic regulation of rats under different cold-acclimation regimens. — The qualifying scientific paper as a manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Biological Science (Philosophy Doctor) in specialty 03.00.19 “Cryobiology”. — Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, 2019.

Cold is one of the main adaptogenic environmental factors. Therefore, the mechanisms that ensure the organism adaptation to low temperatures are triggered even after a short-term cold effect. There are changes both at the level of the whole organism, and at the one of the tissues and organs. The cold is not only a specific stimulus, which increases the resistance of homoiotherms to cooling, but also is a factor, stimulating the immunity and resistance of the body to stress. Various types of cold effects are successfully used in livestock to increase animal resistance to disease and increase their body mass, to prepare people for working in various extreme conditions, to enhance the functionality of athletes and in medicine for the correction and treatment of various diseases and traumatic damages.

The cold acclimation is has been investigated for a long time, but now there have not understood of all mechanisms of its formation. Modern methods allow us to study the intracellular processes, triggered by the action of temperature factors on the body, fixed reversible redistribution of the type of myofibrils in muscles during adaptation to a prolonged cold exposure, various physiological mechanisms are directed, either to increase the metabolic capacity and efficiency of heat formation, or to reduce the heat output to an environment. But there is no single explanation that would take into account all the currently known types of acclimation to the cold yet. An absolute majority of studies was performed in a model of long-term acclimation, based on the use of a regime of continuous prolonged cold exposures on an animal body, which have not any possibility to avoid this effect. But acclimatization occurs

always against the background of circadian and seasonal fluctuations of physiological rhythms. As well the cold exposures in nature often have some periodicity. Thus, rhythmic regimes of acclimation taking into account the rhythms of natural factors or physiological rhythms of the organism are more environmentally relevant. Some comparative studies of various forms of adaptation showed the existence of some differences between the experimental long-term cold acclimation and a natural acclimatization to winter conditions, and, conversely, the similarity of cold acclimation, based on the effects of rhythmic cold exposures, with the natural acclimatization.

One of the most important links involved into cold acclimation is a cardiovascular system (CVS), which provides the increased demands for thermoregulatory homeostasis against the background of adaptation. Studying the capillary blood flow is one of the informative methods to investigate the temperature adaptations. Now there are few investigations which showed the altered microhemocirculatory response in adapted and non-adapted mammals. But even here most of the studies were conducted under long-term stay in cold, although it is known that such an acclimation leads to a prolonged increased load on blood circulation and reducing the compensatory capacity of the CVS. Adaptation to cold at the microhemocirculatory level has not been also not sufficiently studied.

In view of the above mentioned, it is expedient to investigate the features of the CVS functioning under acclimation to cold, taking into account the rhythmic components of cold effect.

In the thesis it is evidenced that the rhythmic cold acclimation (RCA) has been shown to improve the cold to a greater extent the adaptive capacity of rats versus continuous cold acclimation (CCA). After the RCA the duration of cold water swimming in rats increased by 92.3% and significantly differed from the control group and the group after the CCA. A time of swimming in a cold water of the control group rats even exceeded that in the rats after the CCA. This may point to a high physiological and energy load on the body after the CCA.

For the first time, it has been shown that the use of the continuous and rhythmic regimens of cold acclimation leads to a different response of the pial microvessels of the brain, skin, muscle and liver of rats. After the CCA we noticed an increase in average diameters of all the capillary vessels in skin and thigh muscles compared with the control. At the same time, the diameters of venules and arterioles did not differ from those of the control animals. After the RCA the average diameters of arterioles, capillaries and venules in rat skin did not differ from those in the control. But the diameters of precapillaries after the RCA were less than those after the CCA. The postcapillary diameters after the RCA did not differ from those after the CCA, but they were larger than those in the control. The diameters of arterioles of thigh muscles after the RCA were larger than the ones after the CCA. After RCA the diameters of pre- and postcapillaries were larger than that in the control, and the diameters of postcapillaries were lower than those after the CCA. After the CCA we observed an increase in the relative area of microvessel network on brain surface and their tortuosity, while significant changes of microvessels diameters were not recorded as compared to the control.

It was first established that animals with different initial levels of autonomic heart regulation under prolonged regimens of cold acclimation implemented various vegetative strategies that differ in the degree of involvement of the sympathetic and parasympathetic parts of autonomic nervous system. After the RCA and CCA we found that the rats can be divided into two subgroups depending on the direction of change in the total power (TP) of heart rate variability (HRV) after the CA. In some animals after the CA this index was increased, while in others it was decreased in the contrary. In these subgroups, there was a certain correlation between the changes of TP with those in heart rate (HR), VLF, HF, LF and LF/HF. In the subgroup 1 we identified the rats with a lower baseline HR, a higher TP and VLF values than in the subgroup 2. In the subgroup 1 we observed a decrease in the spectral power in all bands, which was accompanied by changed structure of the HRV spectrum (a decrease in the VLF-band and an increase in the LF and HF bands). The LF/HF value indicated the predominance of the HRV parasympathetic regulation in the animals of this

subgroup. In the animals of the subgroup 2, on the contrary, there was a rise in TP due to increased power in all bands. After the RCA the LF was prevalent in 40% of animals, but these values were about a unit. Based on this fact, we have noted that after the RCA in the rats of the subgroup 2 the parasympathetic regulation of the HR was partially activated.

After the CCA we observed the changes of HRV similar to those after the RCA. Subgroup 1 demonstrated a reduced TP caused by decreased power of all bands, but primarily due to a decrease in the VLF band, indicating the predominance of HRV sympathetic regulation mechanisms. Thus, we see that the CA activated all levels of the HR regulation. As well the initial level of the HR autonomic regulation is very important for this process. Animals with various initial levels of the TP during the CA implement different strategies of vegetative regulation, as well the animals actually differ in the degree of an involvement of sympathetic and parasympathetic links of the autonomic nervous system. At the initially high value of TP an adaptation to cold was implemented mainly due to the activation of sympathetic regulation. If the animals had initial low values of TP, then both the sympathetic and parasympathetic links of autonomic nervous system are activated in the CA process. The revealed patterns point to the importance of preliminary analysis of the baseline heart rate variability for predicting the results of adaptation to cold.

For the first time it has been shown that the rhythmic and continuous regimens of cold acclimation have been led to the changes in osmotic fragility of erythrocytes in rats. Also this is reflected in the alteration of their composition. The CCA led to the increased number of erythrocytes with a nearly spherical shape and flattened forms. After the RCA there was also an increase in the number of erythrocytes with a shape close to spherical but there was a decrease in the number of flattened forms of erythrocytes.

It was for the first time shown that after RCA and CCA there was a decrease in the concentration of NO metabolites in serum. The CCA led to an increase in the level of NO metabolites in myocardium and the RCA did to a decrease in their level in the cerebral cortex tissues.

The revealed significant increase of adaptive abilities of rats after the RCA indicates the expediency of using the CA rhythmic modes to improve the adaptation of homoiothermic animals to the effect of low temperatures.

Keywords: cold acclimation, microhemocirculatory bed, heart rate variability, continuous cold effects, rhythmic cold effects, rats.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Луценко ДГ**, Шило АВ, Марченко ЛН, Перский ЕЭ, Бабийчук ГА. Особенности регуляции сердечного ритма при различных видах холодовой акклимации у крыс. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2013; 23(2):105–15. (Scopus)

2. **Lutsenko DG**, Shylo OV, Sleta IV, Marchenko VS. Peculiarities of rat brain microhemocirculation after various modes of long-term cold-acclimation. Neurophysiology. 2014; 46(4):384-6. (Scopus, Web of Science)

3. Шило АВ, **Луценко ДГ**, Венцковская ЕА, Коваленко ИФ, Бабийчук ГА. Влияние различных методов холодовой акклиматизации на осмотическую хрупкость и индекс сферичности эритроцитов крыс. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014; 100(1):105–11. (Scopus)

4. **Луценко ДГ**, Марченко НВ, Марченко ВС, Слета ИВ. Комплекс для фрактальной морфометрии микроциркуляторного русла in vivo. Проблемы криобиологии. 2005; 15(3):516-8.

5. **Луценко ДГ**. Микрогемоциркуляция головного мозга крыс после гипотермических воздействий. Проблемы криобиологии. 2008; 18(1):81–4.

6. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Слета ИВ. Применение фрактального анализа для комплексной оценки структурно-функционального состояния микрогемоциркуляции у крыс после общей гипотермии. Проблемы криобиологии. 2008; 18(3):391–3.

7. **Луценко ДГ**, Бабийчук ГА, Марченко ВС. Адаптационные способности крыс после длительных ритмических холодовых воздействий. Вісник проблем біології і медицини. 2010; (2):90–3.

8. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Бабийчук ВГ. NO-залежні механізми дії ритмічних холодових впливів на функціональну архітектуру мікрогемоциркуляторного русла головного мозку щурів. Проблеми криобиології. 2011; 21(2):117–24.

2. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

Статті у збірках матеріалів конференцій

9. **Луценко ДГ**. Влияние длительных холодовых воздействий на адаптацию крыс к холоду. В: Панченко ОА, редактор. Криотерапия: безопасные технологии применения. Сборник научных работ научно-практ. конференции с межд. участием; 2012 Апр. 24, Константиновка. Киев: КВИЦ; 2012. с. 65-70.

10. **Луценко ДГ**, Марченко ВС. Показатели вегетативного статуса организма при различных видах акклимации к холоду. В: Медична наука: нові ідеї та концепції. Зб. матеріалів міжнарод. науково-практ. конф.; 2012 Лист. 9–10; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ: Saludem; 2012. с. 19–22.

11. **Луценко ДГ**, Слета ИВ, Марченко ВС. Особенности микрогемоциркуляции в коже и мышцах крыс при разных режимах длительной холодовой акклимации. В: Теоретические и практические аспекты современной криобиологии. Материалы межд. научно-практ. конф.; 2014 Март 24; Сыктывкар, РФ. Сыктывкар; 2014. с. 364-8.

12. **Луценко ДГ**, Шило АВ, Бабийчук ГА. Изменение температуры тела крыс в условиях различных режимов холодовой акклимации. В: Соловьев ВС, редактор. Физиологические механизмы адаптации и экология человека (HUMAN ADAPTATION – 2014): материалы III международной научно-практической конференции; 2014 Окт. 28; Тюмень, РФ. Тюмень: Лаконика; 2014. с. 176-81.

Тези конференцій

13. **Луценко ДГ**, Марченко НВ, Марченко ВС, Слета ИВ. Фрактальная морфометрия микроциркуляторного русла *in vivo*. В: Биология — наука XXI века. Сборник тезисов; 2006 Апр. 17-21; Пущино, РФ. Пущино; 2006. с.345-6.

14. **Lutsenko DG**, Marchenko NV, Sleta IV, Marchenko VS. Complex for fractal morphometria of microgemocirculation *in vivo*. In: Молодь та сучасні проблеми радіотехніки та телекомунікацій «РТ-2006»: Матеріали міжнар. наук.-техн. конф.; 2006 Квіт. 17-21; Севастополь. Севастополь: Вид-во СевНТУ; 2006. с.185.

15. **Луценко ДГ**. Особенности микрогемоциркуляции после острой общей гипотермии. «Холод в биологии и медицине 2007»: тезисы конференции молодых ученых; 16-17 Май 2007, Харьков. Проблемы криобиологии. 2007;17(2):198.

16. **Lutsenko DG**, Sleta IV, Marchenko VS. Functional value of fractal organization of microhemocirculation bed under cold stress. Abstract book of 18th European Students' Conference "Promising medical scientists willing to look beyond"; 7-11 Oct. 2007, Berlin. Eur J Med Res. 2007;12 (Suppl IV): 96.

17. **Lutsenko DG**, Babijchuk VG. Post-hypothermic effect and aspects of the neuro- and angioarchitecture of rat's brain at different ages. Abstracts of the Conference of Young Scietists "Cold in Biology and Medicine 2006"; 23-25 May 2006, Kharkiv. Cell Preserv Technol. 2008; 6(1):98-9.

18. **Луценко ДГ**, Слета ИВ, Марченко ВС. Дослідження фрактальних чинників мікроциркуляції після гіпотермії. Матеріали 5-го Національного конгресу патофізіологів України; 17-19 Вер. 2008, Запоріжжя. Патологія. 2008;5(4):58.

19. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Коваленко ИФ, Слета ИВ. Применение фрактального анализа в конфокальной и световой микроскопии при использовании флюоресцентных веществ *in vivo*. В: Школа-семинар Сцинтилляционные процессы и материалы для регистрации ионизирующего излучения. Тезисы докладов; 2009 Сент. 16-19; Харьков. Харьков; 2009. с.24.

20. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Коваленко ИФ, Слета ИВ. Использование флюоресцентных веществ для фрактального анализа микроциркуляторного русла *in vivo*. В: LUMCOS 2009 Люминесцентные процессы в конденсированных средах. Тезисы докладов научно-технической конференции молодых ученых; 2009 Нояб. 17-20; Харьков. Харьков; 2009. с. 33.

21. **Луценко ДГ**. Влияние длительных ритмических холодовых воздействий на адаптационные способности крыс. В: Щорічні терапевтичні читання, присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ Інститут терапії ім ЛТ Малої АМН України. Мат. наук.-практ. конф.; 2010 Квіт. 15-16; Харків. Харків; 2010. с. 154.

22. Венцковская ЕА, **Луценко ДГ**, Шило АВ, Бабийчук ГА. Влияние ритмических холодовых воздействий на адаптационные способности крыс. В: XXI съезд Физиологического общества им. И.П.Павлова. Тезисы докладов; 2010 Сент. 19-25; Калуга, РФ. Москва—Калуга: БЭСТ-принт; 2010. с. 112–3.

23. **Луценко ДГ**, Венцковская ЕА, Шило АВ, Марченко ВС, Бабийчук ГА. Ритмические холодовые воздействия повышают адаптационные способности крыс. В: Новое в практической криомедицине. Тезисы 4 научно-практ. конф. с межд. участием; 2010 Нояб. 9; Москва, РФ. Москва; 2010. с. 55-6.

24. **Луценко ДГ**. Вплив тривалих ритмічних холодових впливів на стан серцево-судинної системи щурів з різним вегетативним статусом. В: Щорічні терапевтичні читання: нові технології та міждисциплінарні питання у загально терапевтичній практиці. Матеріали наук.-практ. конф.; 2011 Квіт. 14-15; Харків. Харків; 2011. с. 155.

25. **Луценко ДГ**, Слета ИВ, Шило АВ. Микрогемоциркуляция при холодовой акклимации крыс. В: Григорьев АИ, Крышталь ОА, Наточин ЮВ, Сепиашвили РИ, редакторы. Физиология и здоровье человека. Научные труды III Съезда физиологов СНГ; 2011 Окт. 1-6; Ялта. Москва—Ялта: Медицина—Здоровье; 2011. с. 242.

26. **Луценко ДГ**. Влияние разных видов холодовой акклимации на обмен оксида азота у крыс. В: Щорічні терапевтичні читання: оптимізація

профілактики, діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Мат-ли наук.-практ.конф.; 2012 Квіт. 19-20; Харків. Харків; 2012. с. 148.

27. **Луценко ДГ**, Венцковская ЕА, Марченко ВС, Бабийчук ГА, Шило АВ. Разные виды холодовых воздействий приводят к сходным изменениям в гемодинамике мозга независимо от механизмов формирования адаптации. В: Адаптационные стратегии живых систем. Тезисы докладов научно-практ. конференции; 2012 Июнь 11-16; Новый Свет. Киев: Издатель В.С.Мартынюк; 2012. с. 65-6.

28. **Луценко ДГ**, Кудокоцева ОВ, Пироженко ЛН. Показатели белой крови у крыс после разных режимов холодовой акклимации. В: Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. участю; 2013 Квіт. 25-26; Харків. Харків; 2013. с. 188.

29. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Коваленко ИФ, Бабийчук ГА. Влияние длительных непрерывных и многократно повторяющихся холодовых воздействий на сердечно-сосудистую систему у крыс при акклимации к холоду. В: Інтернаціоналізація досліджень в Антарктиці — шлях до духовної єдності людства. Тези VI Міжнародної Антарктичної конференції; 2013 Квіт. 15-17; Київ. Київ; 2013. с. 449–53.

30. Шило АВ, **Луценко ДГ**, Венцковская ЕА, Коваленко ИФ, Бабийчук ГА. Влияние различных методов холодовой акклимации на осмотическую хрупкость и индекс сферичности эритроцитов крыс. В: Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. участю; 2013 Лист. 7; Харків. Харків; 2013. с. 333.

31. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Бабийчук ГА. Исходный уровень показателей вариабельности сердечного ритма определяет стратегию вегетативного ответа при различных видах холодовой акклимации. Материалы международной конференции «Информационные технологии в кардиологии»; 11-12.Апр.2013, Харьков. Клиническая информатика и Телемедицина. 2013; 9(Вып. 10):181-2.

32. **Lutsenko DG**, Shylo OV, Sleta IV, Marchenko VS. Peculiarities of rat brain microhemocirculation after various modes of long-term cold-acclimation. In: VI Конгрес Українського товариства нейронаук. Збірник тез; 2014 Черв. 04-08; Київ. Київ; 2014. с. 33.

33. **Луценко ДГ**, Слета ИВ, Марченко ВС. Особенности микрогемоциркуляции в печени крыс после длительных режимов холодовой акклимации. В: Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2014 Лист. 06; Харків. Харків; 2014. с. 224.

34. **Луценко ДГ**. Фрактальные показатели микроциркуляторного русла крыс после холодовой акклимации. В: Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук. Матеріали науково-практич. конф. за участю міжнародних спеціалістів; 2016 Квіт. 21; Харків. Харків; 2016. с. 194.

35. **Луценко ДГ**, Шило АВ, Бабийчук ГА. Применение показателя Херста для оценки изменений сердечного ритма при холодовой акклимации. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Проблемы кардиологии: от первичной профилактики до высоких технологий»; 2016 Май 27-28, Ташкент. Кардиология Узбекистана. 2016; (1-2): 368.

3. Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

36. **Луценко ДГ**, Слета ИВ, Марченко ВС, Козлов ОВ. Фрактальна організація мікроциркуляторного русла при штучній гіпотермії. Науковий вісник Національного аграрного університету. 2008; 126:75-80.

37. **Луценко ДГ**, Слета ИВ, Марченко ВС. Влияние длительных режимов холодовой акклимации на микрогемоциркуляцию печени у крыс. Биофизика живой клетки. 2014; 10:117–9.

Зміст

	Сторінки
Перелік умовних позначень	20
Вступ	21
Розділ 1 Структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи в умовах аклімації до холоду	29
1.1 Стрес і адаптація до стресорних впливів	30
1.2 Адаптація до холоду: акліматизація і аклімація	35
1.3 Моделі аклімації і способи оцінки рівня адаптованості	47
1.4 Роль серцево-судинної системи в забезпеченні адаптації до холоду	52
1.5 Вплив холоду на стан системи крові.	61
1.6 Роль оксиду азоту в процесах терморегуляції тварин	63
1.7 Деякі особливості вегетативної регуляції серцевого ритму при холодовій аклімації	64
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	70
2.1 Холодова аклімація	70
2.2 Вимірювання температури тіла	71
2.3 Оцінка адаптаційних здібностей	71
2.4 Мікроскопічні дослідження мікрогемоциркуляторного руслу тканин	72
2.5 Морфометричні вимірювання мікроциркуляторного русла	77
2.6 Дослідження показників варіабельності серцевого ритму	78
2.7 Визначення рівню кінцевих продуктів обміну NO в тканинах	80
2.8 Підрахунок лейкоцитарної формули крові	81
2.9 Вимірювання осмотичної крихкості і індексу	82

сферичності еритроцитів	
2.10 Статистичний аналіз	83
Розділ 3. Формування холодової аклімації організму щурів після різних режимів холодкових впливів	84
3.1 Приріст маси тіла у щурів після різних режимів холодової аклімації	84
3.2 Динаміка температури тіла щурів протягом аклімації	84
3.3 Підвищення холодової стійкості в тесті вимушеного плавання у холодній воді	87
Розділ 4. Вплив РХА та НХА на особливості мікрогемоциркуляції у щурів під час холодової аклімації	92
4.1 Дослідження мікроциркуляції у шкірі і м'язах щурів під час тривалої аклімації до холоду	92
4.2 Дослідження мікроциркуляції конвексимальної поверхні головного мозку щурів під час тривалої аклімації до холоду	99
4.3 Дослідження мікроциркуляції печінки у щурів під час тривалої аклімації до холоду	106
Розділ 5. Особливості вегетативної регуляції серцевої діяльності при різних режимах холодової аклімації	111
Розділ 6. Вплив різних режимів холодової аклімації на окремі показники системи крові щурів	120
6.1 Вплив різних режимів холодової аклімації на осмотичну крихкість і індекс сферичності еритроцитів щурів	120
6.2 Вплив різних режимів холодової аклімації на лейкоцитарні показники крові у щурів	126
6.3 Вплив різних режимів холодової аклімації на обмін оксиду азоту в тканинах щурів	130
Узагальнення та обговорення результатів	134

Висновки	142
Перелік використаної літератури	145
Додатки	203
Додаток А. Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації	203
Додаток Б. Апробація матеріалів дисертації	209

Перелік умовних позначень

ВНС — вегетативна нервова система

ВСР — варіабельності серцевого ритму

ЕКГ — електрокардіограма

ІЗЛ — індекс зсуву лейкоцитів

ІС — індекс сферичності

ІСЛМ — індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів

ІСНМ — індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів

ІСЛЕ — індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів

ІСНЛ — індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів

ЛІ — лейкоцитарний індекс

МЛО — міжлопаткова область на спині

НА — норадреналін

НХА — неперервна холодова аклімація

РХА — ритмічна холодова аклімація

ТВПХВ — тест вимушеного плавання у холодній воді

ЧСС — частота серцевих скорочень

HF — high frequency, високочастотні коливання ВСР, для щурів це діапазон 1,0—3,0 Гц, пов'язують переважно з впливом парасимпатичної ланки вегетативної нервової регуляції

LF — low frequency, низькочастотні коливання ВСР, для щурів це діапазон 0,04—1,0 Гц, пов'язують переважно з впливом симпатичної ланки вегетативної нервової регуляції

LF/HF — індекс вагосимпатичної взаємодії, який показує баланс симпатичних і парасимпатичних впливів на серцевий ритм.

NO — nitric oxide, оксид азоту (II)

VLF — very low frequency, потужність спектру кардіоритму в області дуже низьких частот ВСР, для щурів це діапазон 0,003—0,04 Гц пов'язують переважно з впливом нейрогуморальної регуляції

TP — total power, загальна потужність спектра ВСР:

Вступ

Актуальність теми. Холод є одним з основних адаптогенних факторів зовнішнього середовища. Тому механізми, які забезпечують адаптацію організму до перебування в умовах низьких температур запускаються навіть після короткочасної дії холоду. При цьому відбуваються зміни як на рівні усього організму, так і окремих тканин і органів. Враховуючи дію холоду не тільки як специфічного подразника, що сприяє підвищенню стійкості гомеотермного організму до охолодження, а й фактора, що стимулює імунітет [58] та загальну резистентність організму до стресу [151], різні типи холодowych впливів з успіхом використовуються у тваринництві для підвищення стійкості тварин до хвороб та збільшення приросту їх маси тіла [1, 173, 356, 357, 478, 485], для підготовки людей до роботи у різних екстремальних умовах [151, 185, 257, 395, 462–464, 523, 550], для підвищення функціональних можливостей спортсменів [67, 152, 174, 274, 340, 390, 394, 458, 467, 503, 518, 534, 542, 543] та в медицині для корекції та лікування різних захворювань і травматичних пошкоджень [14, 16–18, 23, 58, 76–78, 120, 122, 129, 146, 170, 172, 254, 269, 327, 350, 450, 460, 503].

Дослідження аклімації до холоду ведуться давно, але й до теперішнього часу немає одностайності в розумінні механізмів її формування [236, 387, 420]. Сучасні методи дозволяють вивчати внутрішньоклітинні процеси, які запускаються дією температурних факторів на організм [283, 499], зафіксовано оборотний перерозподіл типу міофібрил у м'язах у процесі адаптації до тривалої дії холоду [288], розглядаються різні фізіологічні механізми, спрямовані або на підвищення метаболічної потужності та ефективності теплоутворення, або на зменшення віддачі тепла в зовнішнє середовище [151, 416, 489]. Але досі ще не існує єдиного пояснення, яке б враховувало усі відомі на теперішній час види аклімації до холоду. Абсолютну більшість робіт було виконано на моделі довготривалої аклімації (long-term acclimation), заснованій на використанні режиму безперервної тривалої дії холоду на організм тварин, які не мають жодної можливості хоч на короткий час уникнути цього впливу. Але ж акліматизація завжди відбувається на тлі циркадних і сезонних коливань

ендогенних фізіологічних ритмів. Та й холодний вплив часто підпадає під ритмічні чинники. Таким чином, екологічно більш адекватними є ритмічні режими аклімації, що враховують біоритми природних факторів або ендogenous фізіологічні ритми організму. Окремі порівняльні дослідження різних форм адаптації показали існування відмінностей між експериментальною довготривалою аклімацією до холоду та природною аклімацією до зимових умов і, навпаки, схожість з останньою по більшості вивчених ознак циклічної аклімації до холоду, заснованої на дії ритмічних холодних впливів (РХВ) [151, 493].

Однією з найважливіших ланок, що задіяні у процесі аклімації до холоду, є серцево-судинна система. Слід зазначити, що при дослідженні температурних адаптацій одним із інформативних методів являється вивчення капілярного кровообігу. Наразі є лише поодинокі роботи, в яких показано різноспрямованість вазомоторних мікроциркуляторних реакцій у адаптованих і неадаптованих ссавців. Але й тут більшість робіт була проведена за умов тривалого перебування на холоді, хоча відомо, що така аклімація призводить до тривалого збільшення навантаження на апарат кровообігу та зниження компенсаторних можливостей серцево-судинної системи. Також недостатньо досліджено адаптацію до холоду на мікроциркуляторному рівні.

З огляду на вищенаведене доцільним є дослідити особливості функціонування серцево-судинної системи в умовах аклімації до холоду з урахуванням ритмічності дії холоду.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках відомчих НДР відділу кріофізіології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України № 29. «Фізіологічні і патофізіологічні механізми дії низьких температур на стан центральної нервової, серцево-судинної та ендокринної систем у тварин різних вікових груп» (шифр — 2.2.6.29, № державної реєстрації 0106U002162); № 63: «Особливості фізіологічних і патофізіологічних механізмів регуляції гомеостазу організму гомойо- і

гетеротермних тварин при різних видах охолодження» (шифр — 2.2.6.63, № державної реєстрації 0111U001195).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи — дослідити стан мікрогемоциркуляторного русла та вегетативної регуляції серцевого ритму у щурів в умовах неперервної та ритмічної холодової аклімації.

Для досягнення поставленої мети передбачалося вирішити такі завдання:

1. Порівняти рівень розвитку адаптаційних здібностей до холоду у щурів після неперервної та ритмічної холодової аклімації.

2. Порівняти зміни морфометричних показників мікроциркуляторного русла тканин «оболонки» і «ядра» тіла щурів після неперервної та ритмічної холодової аклімації методами прижиттєвого спостереження.

3. Оцінити стан вегетативної регуляції серцевого ритму в умовах неперервної та ритмічної холодової аклімації.

4. Дослідити NO-залежні механізми структурно-функціональної організації мікроциркуляторного русла органів і тканин в умовах неперервної та ритмічної холодової аклімації.

5. Дослідити вплив неперервної та ритмічної холодової аклімації на еритроцити та лейкоцити крові щурів.

Об'єкт дослідження — структурно-функціональний стан серцево-судинної системи тварин в умовах формування адаптації організму до холоду.

Предмет дослідження — електрофізіологічні та морфологічні показники стану серцево-судинної системи організму щурів у процесі холодової аклімації на тлі ритмічного та неперервного режимів дії холоду на організм.

Методи дослідження. У роботі були використані кріобіологічні (методики ритмічної та неперервної холодової аклімації, тест вимушеного плавання в холодній воді (ТВПХВ) — для оцінювання рівня адаптації до холоду), електрофізіологічні (реєстрація електрокардіограми з подальшим спектральним та фрактальним аналізом варіабельності серцевого ритму (BCP)), прижиттєві мікроскопічні методи дослідження тканин і судин шкіри, стегового м'яза, печінки та конвексимальної поверхні головного мозку (з використанням

люмінесцентного та поляризаційного освітлення) з подальшим морфометричних і фрактальним аналізом отриманих фото- і відеозображень, гістологічний та спектрофотометричний методи дослідження крові та тканин головного мозку і міокарда. За допомогою статистичних методів проведено аналіз отриманих експериментальних даних.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі *вперше* показано, що застосування неперервного і ритмічного режимів холодової аклімації призводять до різної відповіді мікросудин судинної оболонки головного мозку, шкіри, м'язів і печінки щурів. *Уперше* встановлено, що тварини з різним вихідним рівнем вегетативної регуляції серця при тривалих режимах аклімації до холоду реалізують різні вегетативні стратегії, які відрізняються за ступенем залучення симпатичної і парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи. Виявлені закономірності вказують на важливість попереднього аналізу вихідного рівня показників варіабельності серцевого ритму для прогнозування результатів адаптації до холоду. *Вперше* показано, що ритмічний та неперервний режими холодової аклімації приводять до різноспрямованих змін осмотичної крихкості еритроцитів крові щурів. *Вперше* показано, що при тривалих режимах холодової аклімації, як неперервної, так і ритмічної, спостерігається значиме зниження концентрації метаболітів оксиду азоту в сироватці крові. Вплив неперервної холодової аклімації призводить до значного підвищення рівня метаболітів оксиду азоту в міокарді щурів, а ритмічної — до значимого зниження їх рівня в тканинах кори головного мозку.

Практичне значення одержаних результатів. Структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи щурів в умовах неперервної та ритмічної аклімації до холоду, які були виявлені в результаті наших досліджень, можна розглядати як підтвердження гіпотези про залучення різних фізіологічних механізмів для забезпечення сталої адаптації організму до холоду. Виявлені закономірності вказують на важливість попереднього аналізу вихідного рівня стану вегетативної регуляції організму для прогнозування розвитку адаптації до холоду. Виявлене в дослідженні значиме підвищення адаптаційних здібностей

після РХА доводить доцільність використання ритмічних режимів холодової аклімації для пристосування теплокровних тварин і людини до дії низьких температур. Отримані дані щодо формування холодової адаптації організму теплокровних тварин можуть бути використані в освітніх програмах кафедр фізіології та кріобіології.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автором проаналізована сучасна вітчизняна та зарубіжна наукова література з досліджуваної проблеми, обґрунтовані мета й завдання роботи, визначені методи їх вирішення, проведена статистична обробка отриманих даних. Основна частина експериментальних досліджень виконана здобувачем особисто. Спільно з науковим керівником проведено аналіз отриманих результатів, їх інтерпретація й обговорення, сформульовані висновки. Мікроскопічні, електрофізіологічні, гістологічні та біохімічні дослідження виконані за безпосередньої участі автора. В опублікованих зі співавторами роботах особистий внесок здобувача зазначено, допомога співавторів була спрямована на виконання окремих методичних завдань або консультування.

В опублікованих зі співавторами роботах особистий внесок здобувача полягає: у роботах [29, 96–98, 100–118, 187, 188, 406, 409–412] — у плануванні експериментів, проведенні статистичної обробки, обговоренні отриманих результатів, формулюванні висновків; у роботах [29, 96–98, 100–107, 110–118, 187, 188, 406, 409–412] — у проведенні різних видів холодових впливів; у роботах [29, 96, 98] — у проведенні ТВПХВ у щурів; у роботах [101, 103, 104, 107, 117, 118] у записі ЕКГ і проведенні спектрального аналізу ВСР у щурів; у роботах [94, 97, 102, 105–115, 406, 409–412] — у проведенні мікроскопічних досліджень мікроциркуляторного руслу в різних тканинах щурів *in vivo* та морфометричного аналізу мікросудин; у роботах [97, 102, 105–109, 113, 406, 409–411] — у проведенні стереотаксичних операцій на щурах; у роботі [100] — в дослідженнях лейкоцитарної формули крові після різних режимів холодової аклімації; у роботах [187, 188] — у вимірюванні осмотичної крижкості і обрахунку індексу сферичності еритроцитів; у роботах [102, 104] — у виконанні

експериментальних досліджень із визначення вмісту кінцевих метаболітів NO в тканинах і сироватці крові щурів.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були представлені на 30-й (23-25.05.2006) і 31-й (16-17.05.2007) конференціях молодих вчених ІПКіК НАН України "Холод в біології і медицині" (Харків), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми і досягнення кріобіології і кріомедицини. Структурна і функціональна організація стовбурових клітин за умов дії низьких температур» (22-24.11.2005, Харків); на XXI з'їзді Фізіологічного товариства ім. І. П. Павлова (19-25.09.2010 Калуга, Росія), 10 Пущинській школі-конференції молодих учених «Біологія — наука XXI сторіччя» (17-21.04.2006, Пушино, Росія), Міжнародній молодіжній науково-технічній конференції «Молодь і сучасні проблеми радіотехніки і телекомунікацій «РТ-2006» (17-21.04.2006, Севастополь), 18 Європейській студентській конференції "Promising medical scientists willing to look beyond" (07-11.10.2007 Берлін, Німеччина), міжнародній науковій конференції «Гіпобіоз — фундаментальні та прикладні аспекти». (24-25.05.2007, Київ), 5 Національному конгресі патофізіологів України «Сучасні проблеми патофізіології від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів» (17-19.09.2008, Запоріжжя), Міжнародній науково-практичній конференції «Нові кріобіотехнології» (26-28.11.2008, Харків), на Школі-семінарі «Сцинтиляційні процеси і матеріали для реєстрації іонізуючого випромінювання» (16-19.09.2009, Харків), науково-технічній конференції молодих учених «Люмінесцентні процеси в конденсованих середовищах» LUMCOS 2009 (17-20.11.2009, Харків), на науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання», присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України» (15-16.04.2010, Харків), на 4 науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нове в практичній кріомедицині» (09.11.2010, Москва, Росія), на науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: нові технології та міждисциплінарні питання у загально терапевтичній практиці» (14-15.04.2011, Харків), на III З'їзді фізіологів СНД «Фізіологія і здоров'я людини» (1-6.10.2011,

Ялта), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Адаптаційні стратегії живих систем» (11-16.06.2012, Новий Світ), на науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: оптимізація профілактики, діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (19-20.04.2012, Харків), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Кріотерапія: безпечні технології використання» (24.04.2012, Костянтинівка), на науковій конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми кріобіології і кріомедицини», присвяченій 40-річчю ІПКіК НАН України (18-19.10.2012, Харків), на міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука: нові ідеї та концепції» (09–10.11.2012, Дніпропетровськ), на науковій конференції з міжнародною участю «Інформаційні технології в кардіології», (11-12.04.2013, Харків), на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії” (25-26.04.2013, Харків), на VI Міжнародній Антарктичній конференції “Інтернаціоналізація досліджень в Антарктиці — шлях до духовної єдності людства” (15-17.05.2013, Київ), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання» (07.11.2013, Харків), на міжнародній науково-практичній конференції «Теоретичні і практичні питання сучасної кріобіології» (24.03.2014, Сиктивкар, Росія), на VI Конгресі Українського товариства нейронаук (04-08.06.2014, Київ), III міжнародній науково-практичній конференції «Фізіологічні механізми адаптації і екології людини (Human Adaptation — 2014) (28.10.2014, Тюмень, Росія), на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» (21.04.2016, Харків), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми кардіології: від первинної профілактики до високих технологій» (27-28.05.2016, Ташкент, Узбекистан).

Публікація матеріалів. Основні положення дисертації викладені в 37 наукових роботах: 7 — у фахових наукових виданнях України (2 з яких входять

до міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 2 — у закордонних наукових журналах (1 із яких входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 1 — у нефаховому спеціалізованому науковому виданні України, 4 — у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, опубліковано 23 тез доповідей.

Об'єм і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 212 сторінках, з яких 128 сторінок основної частини, і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, 4 розділів власних досліджень і їх обговорення, узагальнення, висновків, списку літератури та 2 додатків. Список літератури містить 555 джерел, у тому числі 364 зарубіжних, розміщених на 58 сторінках тексту. Робота ілюстрована 19 таблицями і 23 рисунками, з яких 12 мікрофотографії.

РОЗДІЛ 1

СТРУКТУРНО ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ АКЛІМАЦІЇ ДО ХОЛОДУ

Економіка постійно кидає виклики людству, вимагаючи освоювати нові, недоступні раніше для перебування людини, райони. Це освоєння полярних територій з метою видобутку корисних копалин і розширення зони розселення людей на планеті в зв'язку з її перенаселенням, освоєння морських глибин та космосу. Не варто забувати й про «старі» технології, такі як промислова риболовля, робота в холодних цехах й холодильних камерах, і просто виконання різних робіт в зимовий період в помірних та високих широтах. Неадаптовані організми не можуть довго ефективно виконувати роботу, перебуваючи в таких умовах. Саме «акліматизація до певного середовища» дає організму найбільш адекватні переваги в продуктивності у порівнянні з іншими організмами, які не змогли акліматизуватися до цього середовища [330, 387].

Значний обсяг робіт щодо вивчення фізіологічних механізмів адаптації до холоду було виконано в середині XX століття [137, 168, 248, 258, 276, 305–307, 317, 318, 324, 346, 371, 378, 380, 382, 433, 434, 479, 480, 492]. Це було пов'язано з активним проникненням людини в глибинні райони Арктики і Антарктики, початком освоєння космосу і підводного світу. Потім кількість таких робіт дещо зменшилась, оскільки вважалося, що розвиток інженерної думки та робототехніки, а також винайдення нових теплоізоляційних матеріалів зведе нанівець присутність людини в зонах з низькими температурами. Припускалося, що основною стратегією адаптації до холоду стане поведінкова адаптація, тобто використання теплого одягу і приміщень, що обігріваються [175, 552]. Однак цього так і не сталося. Як виявилось, сам теплозахист здатен викликати небажану або несприятливу дію на організм людини (збудження, роздратування, ефект стримування, погіршення зору, обмеження і порушення рухливості, збільшення навантаження, що призводить до зниження працездатності). Зважаючи на вищесказане Всесвітня організація праці визнала, що ще не можна виключити присутності людини в зонах з низькими температурами в зв'язку з

необхідністю виконання в таких умовах великої кількості достатньо тонких робіт, які неможливо виконувати дистанційно і автоматично [328].

Таким чином, для того, щоб людина і надалі могла ефективно виконувати різні види робіт, перебуваючи тривалий час в умовах з низькою температурою навколишнього середовища без суттєвого збитку для свого здоров'я, необхідно продовжувати вивчати механізми акліматизації до холоду і розробляти способи підвищення стійкості організму до низьких температур. Тому на початку 21-го століття ми спостерігаємо відновлення активного наукового інтересу до вивчення фізіологічних механізмів адаптації до холоду [6, 15, 31, 64, 129, 150, 151, 207, 216, 223, 240, 242, 243, 246, 250, 262, 274, 280, 309, 310, 325, 339, 360, 370, 375, 386, 389, 404, 414, 417, 453, 497, 498, 506, 518, 526, 528].

Нижче ми більш докладно зупинимося на вже відомих механізмах адаптації організму до холоду.

1.1. СТРЕС І АДАПТАЦІЯ ДО СТРЕСОРНИХ ВПЛИВІВ

Холод є дуже потужним подразником. В природних умовах охолодження часто носить аварійний характер, і до того ж його дія часто сполучена з іншими стресорними подразненнями, такими як біль, емоційне перенапруження, гіпоксія, підвищене фізичне навантаження тощо [55]. Тому, говорячи про адаптацію до холоду, слід розглядати цей процес в рамках теорії адаптації до стресу.

Згідно теорії стресу, що була запропонована Гансом Сельє [165], реакція організму на дію екстремальних чинників розвивається стадійно і складається з трьох стадій:

- 1) реакція тривоги (alarm reaction);
- 2) стадія резистентності (stage of resistance);
- 3) стадія виснаження (stage of exhaustion).

Було виявлено, що за достатньої сили стресора навіть реакція тривоги може закінчитися загибеллю організму. Хоча тут, скоріше за все, відбувається стрімкий розвиток усіх трьох стадій стресу у відповідь на перевищення летального рівня сили впливу. Але якщо вплив виявився менше летального, то

наступає стадія резистентності, яка у випадку тривалої дії стресуючого чинника може перейти у стадію виснаження. Згідно Г. Сельє стресом вважається неспецифічна реакція організму на сильну дію любого чинника, а Ф. З. Меєрсон стверджував, що стресові реакції виникають у відповідь на любой елемент новизни [133].

Та ще в 1960-х роках було помічено, що «не всі подразники визивають однотипну стандартну гормональну реакцію» і «прагнення усі неспецифічні зміни, що виникають в організмі, трактувати в якості прояву стрес-реакції робить це поняття розпливчастим і вкрай невизначеним» [44]. В пізніших роботах П. Д. Горизонтов [42, 43] поділяє стрес-реакцію на дві фази, де перша є неспецифічною і формується під дією нервової системи, незалежно від типу впливу, а друга — гормонально залежний процес, який віддзеркалює специфічні особливості чинника, що діє. І. А. Аршавський [11] виділяє фізіологічний та патологічний стрес. Г. І. Косицький запропонував взагалі виділяти чотири ступені напруженості під час розвитку стрес-реакції [66]. Особливий інтерес представляє пропозиція Л. Х. Гаркаві зі співавторами [37] щодо існування неспецифічних реакцій «тренування» та «активації». Реакція тренування розвивається у відповідь на дію різних за якістю слабких подразників, а реакція активації — на дію подразників середньої сили. Кожна з цих реакцій розвивається поетапно і має свій комплекс специфічних змін в організмі, які визначають рівень і характер загальної резистентності. А стрес-реакція, таким чином, розвивається у відповідь не на любой, а лише на надзвичайний подразник.

Але в природних умовах частка надзвичайних за силою впливів є незначною [36, 149]. Набагато частіше будь-який організм в повсякденному житті зустрічається з дією слабких і помірних за силою чинників [37, 149]. І саме кількість (міра, доза, сила) впливу може бути основою для формування якісно різних, та разом з тим стандартних неспецифічних пристосувальних реакцій організму. Але уявлення лише про кількісний шлях пристосування без урахування якісних особливостей подразників також невірне. Хоча кількість

(міра) є основою спільної реакції організму на дію різних за якістю подразників, основою для розвитку в процесі еволюції комплексних, стандартних реакцій у відповідь, але саме якість, специфіка подразників привносить в кожну реакцію свої особливості. Загальні адаптаційні реакції, що сформувалися протягом еволюції організму, є неспецифічними, а якість кожного подразника накладається на загальний неспецифічний фон [36].

В останні роки теорія Гаркаві–Квакіної–Уколової продовжує привертати до себе увагу [36, 119, 140, 149]. І, згідно А. Б. Мулику зі співавторами, перераховані вище розбіжності в концепціях адаптації можна об'єднати, взявши за основу саме цю теорію, що він і продемонстрував в своїй монографії (табл. 1.1) [140].

Таблиця 1.1. Відповідність термінів, що відображають адаптаційний стан організму, за [140]

Автори	Терміни				
Гаркаві Л.Х [37]	Тренування	Активація		Стрес	
		Спокійна	Підвищена	Гострий	Хронічний
Косицький Г.І. [66].		1 ступінь напруження стресу	2 ступінь напруження стресу	3 ступінь напруження стресу	4 ступінь напруження стресу
Горизонтов П.Д. [42, 43]				1 фаза стресу (неспецифічна)	2 фаза стресу (специфічна)
Аршавський І.А [11]	Фізіологічний стрес			Патологічний стрес	
Сельє Г. [164, 165].	Еустрес			Дістрес	
	2 стадія стресу — адаптація			1 стадія стресу — мобілізація	3 стадія стресу — виснаження

Для реакції тренування характерно коливання вмісту лейкоцитів крові і секреції глюкокортикоїдів в межах норми, в мозку спостерігається домінування м'якого охоронного гальмування; активність процесів анаболізму та катаболізму невелика, хоч анаболізм і переважає; процеси накопичення енергетичних субстратів перевищують затрати и створюється запас енергії. Біологічний сенс

реакції тренування полягає в відсіканні слабких, несуттєвих подразників, дія яких повторюється, шляхом поступового підвищення порогу при створенні стану «готовності до захисту» [37]. На наш погляд це визначення відповідає поняттю «габітуція» [292].

При реакції активації відбувається дійсне підвищення активної резистентності організму за рахунок посилення захисних систем організму. Резистентність при реакції активації не тільки підвищується і підтримується при повторенні активуючих впливів, але, на відміну від реакції тренування, така резистентність залишається підвищеною протягом деякого часу і після припинення дії подразника. Тривалість такої післядії залежить від віку і стану здоров'я — підвищена резистентність може зберігатися від 2 тижнів до півроку. При реакції активації також не розвивається напруження, як при стресі і не переважають прояви розпаду в обміні речовин; навпаки, відбувається накопичування будівельного матеріалу — амінокислот, нуклеїнових кислот, білків [37]. Подразнення середньої сили є оптимальним для збудження захисної функції організму.

Теорія Гаркаві–Квакіної–Уколової частково перегукується з теорією гормезиса (*hormesis*), згідно якої в залежності від дози може розвиватися двофазна реакція на зовнішні чинники: вплив низької дози характеризується стимуляцією або сприятливою дією, а велика доза викликає інгібуючу чи токсичну дію [184, 232, 425, 501]. Теорія гормолігозису (*hormoligosis*) відрізняється від теорії гормезису трьохфазною реакцією замість двофазної. Т. Д. Luskey запропонував виділити стимулюючу дію надмалих доз діючого агента як окремий (третій) вид реакції «доза-відповідь» [401, 402].

Відомо, що після перших впливів холодового чинника розвивається гостра «аварійна» реакція, направлена на швидку компенсацію функціонального стану організму. Якщо ж холод продовжує діяти достатньо довго, або його дія періодично повторюється, то в організмі розвиваються стійкі «фізіологічні, біохімічні, морфологічні і поведінкові зміни, які або зменшують напруження або підвищують витривалість організму до відповідних змін навколишнього

середовища» [217, 292] Таким чином, в процесі фізіологічної адаптації до екстремальних умов, проходить зсув установчої точки (set point), яка характеризує оптимальний функціональний стан організму в наведених умовах оточуючого середовища. Виявилося, що таке відбувається при багатьох видах адаптації і навіть самі фізіологічні механізми інколи активно сприяють зміні установчої точки. Часто при ретроспективному аналізі змін окремих показників, які початково розглядалися як невдачі гомеостазу, виявлялося, що необхідний адаптивний результат забезпечувався лише поєднанням одночасних змін декількох показників [439]. Таким чином, некоректно судити про настання дизадаптації за змінами окремих показників, без оцінки стану організму в цілому.

Говорячи про «гомеостаз» слід зазначити, що майже відразу після введення цього терміну в широке наукове використання виникли розбіжності в його трактуванні. Згідно W. Cannon «гомеостаз» неможливо описувати як стабільний рівноважний стан, притаманний закритій системі, тому що організм — це відкрита система високого рівня складності. Саме тому він ввів термін, який означає «умови, що можуть змінюватися, але які відносно сталі» і забезпечуються постійним спільним впливом усіх органів і систем організму [233]. Дискусію викликають межі діапазонів, в яких можна говорити про «відносно сталі значення» внутрішнього середовища організму.

Для вирішення проблеми варіабельності «гомеостатичних» показників, особливо таких, які зазнають змін в процесі адаптації до якого-небудь зовнішнього фактору, але при цьому ці зміни не являються патологічними, хоча і відрізняються від вихідних показників, деякі автори вводять нові поняття, в яких би враховувалося наявність перехідних станів в організмі: «гетеростазис» (heterostasis) [482], «гомеорезис» (homeorhesis) [535] і (homeorheusis) [446], «гомеокінез» (homeokinesis) [179, 218, 259, 500], «реоостазис» (“rheostasis”) [439], «аллостаз» (allostasis - “stability through change”) [505]. Всі ці терміни наразі не тотожні один одному, хоча інколи дуже близькі за суттю. В той же час автори не відмовляються від використання поняття «гомеостаз», розглядаючи його як

окремих випадках, що характеризує початковий або кінцевий стан організму після адаптації [149, 150, 297, 298, 361, 427, 429, 481, 555]. Найбільшого поширення в останні роки набуло поняття «аллостазу», яке коротко можна пояснити як «сталість через зміни». Це визначення близьке твердженню «жити — значить адаптуватися» [149], тому що будь-яка зміна умов життєдіяльності тягне за собою «адаптацію організму до умов існування, що постійно змінюються, причому цей процес відбувається незалежно від досягнення чи недосягнення організмом стану абсолютної адаптованості до будь-чого» [149]. А згідно з І. В. Давидовським і Д. А. Бірюковим, точку зору яких підтримує і О. П. Авцин зі співавторами, «абсолютно всі реакції організму слід розглядати як пристосувальні, й грань поміж фізіологічним і патологічним завжди умовна и не може бути проведена з математичною точністю» [цит по 2, с. 23]. Таким чином, підсумовуючи все вищенаведене, сучасні дослідники стресу вимушені визнати, що на теперішній час ще не існує достатньо розробленої теорії, згідно якої можна однозначно визначити чи зазнає організм стресового навантаження від дії будь-якого фактору, якщо ця дія не являється надекстремальною [471].

1.2. АДАПТАЦІЯ ДО ХОЛОДУ: АКЛІМАТИЗАЦІЯ І АКЛІМАЦІЯ

Дотепер подекуди зустрічаються розбіжності при використанні термінів, що описують адаптаційні процеси як в російськомовній [10, 11, 25, 35, 59, 137, 158, 166], так і в англomовній науковій літературі [395, 466, 518]. У своїй роботі ми використовуємо термінологію згідно «Glossary of terms for thermal physiology» [217, 292]. Так, згідно визначень цього словника поняття «аклімація» та «акліматизація» етимологічно не розрізняються і означають «фізіологічні, біохімічні, морфологічні й поведінкові зміни, які були визвано як штучними, так і природними змінами оточуючого середовища, зокрема кліматичними чинниками, які зменшують напруження або підвищують витривалість організму до відповідних змін зовнішнього середовища». Але дається доповнення, що з подання J. S. Hart [307] термін «аклімація» може використовуватися для опису індивідуальної фізіологічної адаптації, що відбувається в організмі у відповідь на експериментальні впливи, зокрема такі як зміна температури в

контрольованому середовищі, а термін «акліматизація» — для опису адаптивних змін, які відбуваються в організмі у відповідь на зміни в природних умовах при комплексній дії усіх чинників навколишнього середовища. Ці відмінності у визначеннях мають досить широке поширення серед дослідників, які вивчають екологічну фізіологію і термофізіологію [53, 55, 151, 212, 282, 395], і ми теж спиралися на цю термінологію в своїй роботі.

Загально прийнято, що існує три основних типи адаптації ссавців до холоду: це різноманітні адаптації теплообміну (1), зміна поведінкової активності з метою зменшення впливу холоду на організм (2) та міграція в регіони, де для підтримання гомеостазу витрачатиметься менше енергії (3) [55, 151].

При акліматизації/аклімації адаптація відбувається переважно за першим типом. Тому ми детально зупинимося на фізіологічних механізмах адаптації до холоду. Фізіологічна адаптація до холоду пов'язана з двома основними механізмами:

1 — зменшення споживання теплової енергії і її втрати внаслідок підвищення ефективності механізмів ізоляції організму (механізми збереження тепла);

2 — збільшення виробництва тепла, що компенсує його втрату у навколишнє середовище.

За окремих умов вказані механізми можуть діяти одночасно. Механізми збереження тепла включають в себе зміни в периферійному кровотоці і протivotочному теплообміні між артеріальною і венозної кров'ю в кінцівках. Для того, щоб компенсувати збільшення швидкості втрати тепла з організму, коли механізми збереження тепла не в змозі підтримувати "нормальну" температуру ядра тіла, активізуються метаболічні процеси, щоб генерувати більше тепла, ніж при термонеітральних умовах. У дорослої особини гомойотермного організму найважливішим механізмом створення додаткового тепла є скорочувальний термогенез.

На теперішній час прийнято, що існує декілька видів сталої адаптації до холоду (гіпотермічна, метаболічна та ізоляційна адаптації, а також їх комбінації)

[215, 236, 250, 414, 416, 477, 550]. Всі ці види адаптації до холоду були детально описані на різних популяціях людей. Холодова адаптація вивчалась у корінного населення в різних регіонах планети, під час полярних експедицій, в учасників зимових спортивних змагань, у військових та інших професійних груп, що часто стикаються з холодним впливом (рибалки, пірнальники, працівники у промислових холодильниках), а також у контрольованих умовах з впливом холодного повітря чи води.

Деякі автори припускають, що вказані види адаптації до холоду являються окремими стадіями загального механізму і розвиваються в залежності від сили та тривалості холодних впливів [223, 236, 371, 372, 385, 492, 549, 551], хоча робіт, в яких було б беззаперечно показано таку залежність наразі немає. В той же час є спостереження, що в одних і тих же адаптованих до холоду людей в залежності від вибраної ними стратегії перебування під впливом холоду (пасивне чи активне) проявляється реагування за різним типом (гіпотермічним чи ізоляційним, відповідно) [325]. Три різних типи (етапи) адаптації до холоду пропонують також К. Brück і Р. Hinckel [227, 228]. Вони виділяють адаптацію периферійних рецепторів (розвивається протягом секунд) та короткотривалу (формується протягом хвилин) і довготривалу (розвивається протягом днів і тижнів) центральну нервову адаптацію.

Згідно з А. J. Young гіпотермічний тип адаптації розвивається у відповідь на холодні впливи, що повторюються, якщо стан організму не вважається небезпечним і нема необхідності для формування сильної термoeфекторної відповіді. Більш виражені фізіологічні зміни відбуваються при холодних впливах, якщо вони визивають значну втрату тепла: ізолюючий тип адаптації до холоду розвивається при умовах, коли інтенсивність метаболізму виявляється недостатньою, щоб запобігти охолодженню ядра тіла, а метаболічний тип адаптації переважає, якщо охолодження ядра може бути компенсовано збільшенням виробництва тепла [551]. В свою чергу J. H. Bittel [214] припускає, що тип адаптації до холоду залежить від конституції тіла — худі люди більш схильні до формування метаболічного типу адаптації, ніж ізоляційного. На

користь цього твердження свідчать як окремі вікові відмінності в терморегуляторних відповідях на холод [536], так і статеві відмінності — у чоловіків та жінок одного віку реєструються різні типи реакції на холодове подразнення (переважання скорочувального термогенезу у чоловіків і нескорочувального у жінок), що пояснюється різним відсотковим вмістом жирової тканини і скелетних м'язів в їх організмі, хоча швидкість зниження температури ядра тіла суттєво не відрізнялась [496, 498]. J. P. Cooke зі співавторами [247] вказують на розбіжності у поверхневому кровотоці в руках чоловіків і жінок, що автори пов'язують з більш частим у жінок, ніж у чоловіків, розвитком синдрому Рейно у відповідь на дію холоду. Це спостереження було підтверджено також на щурах [475]. Деякі автори різницю в вазомоторних реакціях, зокрема таких як холод-індукована вазодилатація судин (CIVD), у чоловіків і жінок пояснюють в першу чергу різницею в антропометричних показниках між ними і для коректності порівнянь пропонують використовувати дані, отримані від чоловіків і жінок однакового зросту і маси тіла [341, 405]. В той же час показано існування двох різних «стратегій» реагування на холод у неадаптованих чоловіків і жінок одного віку з однаковою конституцією тіла, які відрізнялись за швидкістю зниження температури «ядра» тіла [224, 225, 496]. Автори виказують припущення, що існування двох різних стратегій реагування на холод у неадаптованих людей однакового віку і статури може вказувати на існування різних генетичних чи епігенетичних механізмів, які запускають ці стратегії. Зокрема у роботі T. Nishimura зі співавторами показано розвиток різних типів холодової акліматизації в залежності від наявності певних мітохондріальних гаплогруп в організмі людини [447]. На це можуть вказувати і дані, згідно яких існує кореляція між деякими психологічними особливостями і типом реагування на холод [375], зокрема екстраверти більш виражено реагують на холододовий дискомфорт, що супроводжується підвищенням ЧСС та збільшенням секреції норадреналіну [376]. Інші автори [377, 438, 486] теж вказують на існування щонайменше 2 типів реагування на гострий холододовий вплив в залежності від особливостей вегетативної регуляції в організмі. Наші

спостереження [180, 407, 408] за зміною показників варіабельності серцевого ритму в умовах тривалого перебування людей на Українській Антарктичній станції «Академік Вернадський» теж виявили існування щонайменше двох типів реагування організму, як на тривале перебування в Антарктиці, так і на гострий холодовий вплив.

Цілком природно припустити, що представники різних етнічних груп, які проживають в однакових умовах, повинні по різному реагувати на вплив холоду. Зокрема показано, що потомки вихідців з Африки залишаються більше схильними до холодкових пошкоджень кінцівок [256, 417], у них швидше відбувається падіння температури «ядра» тіла [291] і спостерігаються відмінності в динаміці відновлення після гострого холодкового навантаження [280]. Крім того, R. M. Kelsey зі співавторами [350] вказує на расову відмінність у реакції судин у відповідь на гострий холодовий вплив: у представників негроїдної раси під час дії холоду переважають вазоконстрикторні реакції над вазодилатаційними під час дії холоду. Але не всі автори погоджуються з такою точкою зору. Так, згідно з [464, 515] не отримано переконливих доказів впливу етнічних чинників на розвиток адаптації до холоду.

Зупинимося на основних видах холодової адаптації.

Гіпот ермічна адаптація характеризується зменшенням сили реагування при повторному перебуванні в умовах холоду, зокрема зменшенням тремору м'язів та вазоконстрикції шкіри у порівнянні з неадаптованими людьми. Така реакція спостерігається у народів, що живуть у приполярних зонах (лапландців, інuitів), а також у мешканців високогір'я (кечуа в Андах) [276, 477, 550]. Зазвичай при впливові холоду на організм відбувається підвищення метаболічної продукції тепла за рахунок тремтіння м'язів і зменшення конвекційної втрати тепла внаслідок вазоконстрикції периферійних судин. У представників полярних народів шкіра має більш високу температуру на тлі зниження інтенсивності скорочувального термогенезу.

Зазначається, що зменшення інтенсивності тремору м'язів і вазоконстрикції периферійних судин, які розвиваються при гіпотермічній

адаптації, можуть призвести до значного падіння температури ядра тіла при сильному впливові холоду внаслідок більшої віддачі тепла через кінцівки. На перший погляд, наведені фізіологічні реакції не повинні сприяти підтримці нормальної температури тіла під час дії холоду, однак люди, що живуть в приполярних регіонах і відчують найбільш екстремальні холоди на Землі, як правило, мають відповідний одяг і оселю для захисту їх від тривалої дії сильного холоду, так що вони, ймовірно, не відчують значного охолодження всього тіла. З іншого боку, завдяки такій особливості періодичне короткострокове охолодження невеликої частини тіла, наприклад, зняття рукавичок для виконання завдання, що вимагає спритності або тонких рухів, не призведе до охолодження усього організму. Адже, коли все тіло охолоджене, людина навряд чи зможе виконувати якусь більш-менш тонку роботу.

Ослаблення реакції на холод менш помітне у молодих жителів приполярних регіонів [434], що дозволяє припустити, що така адаптація розвивається з віком, а не є успадкованою. Крім того, у людей, що постійно проживають у помірному кліматі і їх професії потребують необхідності частого переохолодження рук [378], або тривалого перебування в приполярних районах, також відбувається гіпотермічна адаптація. Взагалі гіпотермічна адаптація може виникнути навіть якщо холодкові впливи незначні і не можуть викликати великої втрати тепла тілом або падіння температури тіла [477].

Експериментальні дослідження холодової акліматизації підтвердили це припущення. Аклімацію до холоду у людей досягали повторними витримуваннями у приміщенні з холодним повітрям, використовуючи широкий діапазон температур і тривалість впливу. Короткі, тривалістю менше однієї години, витримування у холодному приміщенні, повторювалися протягом двох тижнів. В результаті було зареєстровано ослаблення тремору м'язів, але не відбувалося ніяких змін температури тіла під час холодового впливу [322, 488]. При використанні більш тривалого витримування у холодному приміщенні (4 години) впродовж більш тривалого періоду (21 доба) відбувалося зменшення ознобу, яке супроводжувалося ослабленням вазоконстрикції [424]. Таким чином,

гіпотермічна адаптація може бути досить швидко вироблена, і у адаптованих людей вона приводить до більш вираженого зниження температури тіла під час дії холоду, чим це відбувається у неадаптованих осіб, які зазнають впливу холоду в таких же умовах [477].

Інший вид адаптації до холоду отримав назву *мет аболічної адаптації*. Цей вид адаптації характеризується підвищенням теплоутворенням в організмі та більш високою температурою на поверхні тіла без суттєвих змін температури ядра тіла під дією холоду у адаптованих людей у порівнянні з неадаптованими [370]. Він був описаний на прикладі мешканців Вогняної Землі та прилеглих островів на самому півдні Південної Америки — алакалуфів і яганів. Спосіб життя, якого вони дотримувалися на момент спостережень, був схожий з тим, що вели інуїти Північної Америки, але умови в яких вони жили були не такі екстремальні як у мешканців Півночі. Крім того, на відміну від інуїтів, алакалуфи і ягани активно добували «дари моря», пірнаючи в холодну воду (10-15 °C). Клімат на Вогняній Землі дощовий і прохолодний (мінімум 0-8 °C взимку і максимум 5-15 °C влітку). Тому одяг (стегова пов'язка і плащ) і житло (навіси, побудовані з підручних матеріалів) алакалуфів були досить примітивні і значно менше зберігали тепло ніж у мешканців Півночі. Дослідники спостерігали, що під час нічного холоду у алакалуфів спостерігалось продукування більшої кількості тепла, ніж у неакліматизованих осіб. Також у них спостерігалися деякі ознаки гіпотермічної адаптації (ослаблення тремору м'язів і збільшення втрати тепла тілом) [276, 305].

Ще в одному дослідженні [479] було показано, що розширена метаболічна реакція на холод може розвиватися також у зв'язку з холодовими впливами, що повторюються. Група дослідників на чолі з Р. F. Scholander вивчали вісьмох студентів, які восени перебували шість тижнів в норвезьких горах, коли погода була помірно холодною, часто йшли дощі та сніг. Для збільшення холодового навантаження на організм студенти мали тільки легкий літній одяг і мінімальні умови для проживання. Після завершення періоду акліматизації у піддослідних

було виявлено більший приріст в обміні речовин за умов дії холоду, у порівнянні з неадаптованими особами.

Вважається, що такий же тип холодової акліматизації розвивається у мешканців Японії, що живуть в будинках класичного японського стилю, в яких не передбачено жодних обігрівачих систем. У них взимку відбувається збільшення рівня базального метаболізму, а влітку, відповідно, він знижується. І такі зміни реєструються як у японців, так і у представників європейської раси, що мешкають в таких самих умовах [433]. Багато жителів Японії та Європи і дотепер мешкають в подібних умовах, переживаючи зиму в будинках без повноцінного опалення. Так, наприклад в Ірландії середня температура взимку в жилих приміщеннях зазвичай не перевищує 12 °С [432]. Навіть якщо мешканці використовують прилади для автономного обігріву приміщень, в більшості європейських країн нічна температура в приміщенні тримається в діапазоні 15–17,5 °С (див рис. 1.1).

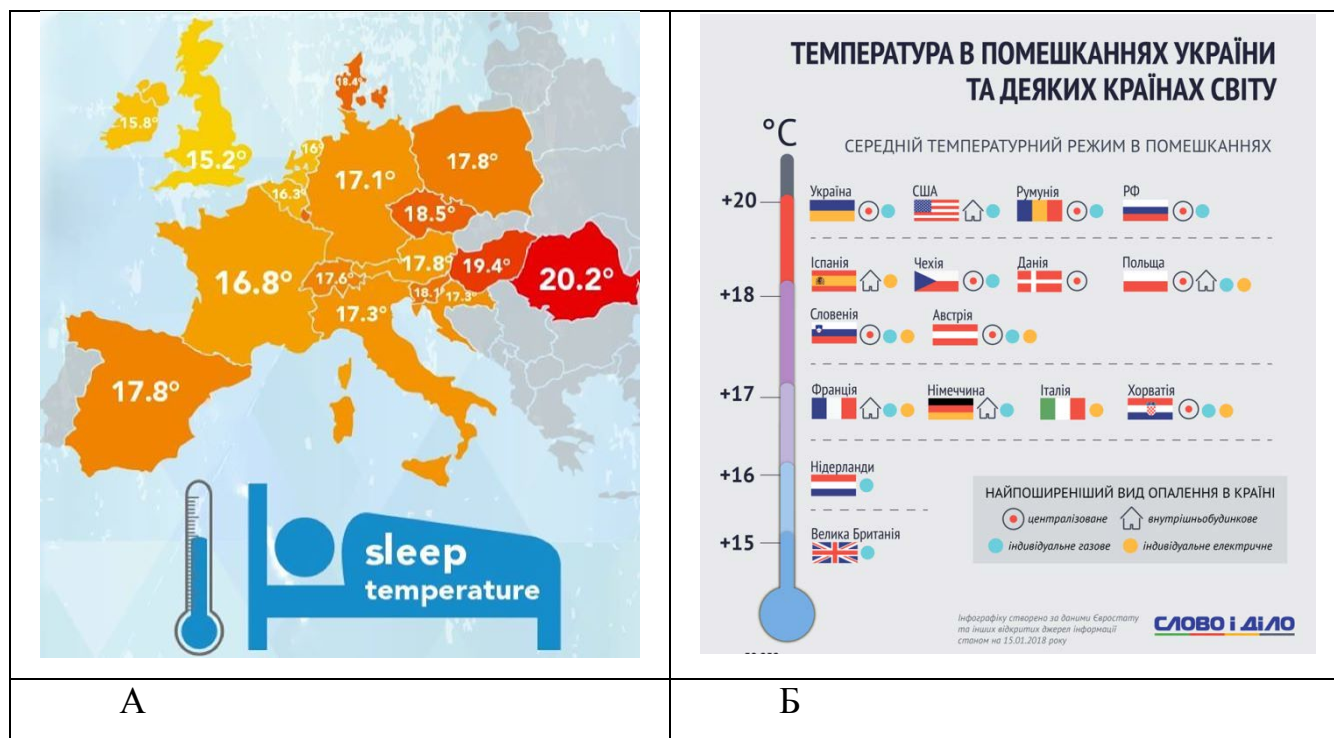


Рис. 1.1. Середня нічна температура повітря в помешканнях взимку в різних країнах. А — за даними фірми Tado [193], Б — за даними Євростату [147].

Ізолююча адаптація до холоду. Цей тип адаптації характеризується збереженням рівня метаболізму і температури «ядра» тіла на тлі помітного зниження температури шкіри під дією холоду [370]. Дослідження аборигенів, які

мешкали у центральній австралійській пустелі і в напівпустелях і пустелях півдня Африки показали, що у них розвинуто ще один вид адаптації до холоду. Ці кочові племена весь час проводили на вулиці і не носили одягу. Вони спали на голій землі, і їх єдиним захистом від холоду було невелике вогнище в ногах і невеличкі загородки проти вітру, сплетені з гілок і кущів. Відомо, що нічна температура в австралійській пустелі взимку складає близько 0 °С, а влітку — близько 20 °С за умов низької вологості і прозорої атмосфери, які сприяють збільшенню втрати тепла внаслідок випаровування і радіаційного охолодження. У той час, як у неадаптованих людей при спанні на холоді рівень обміну речовин зазвичай збільшується, в австралійських і африканських аборигенів рівень метаболізму залишається незмінним навіть після нічного падіння температури повітря. На відміну від адаптованих мешканців приполярних регіонів, аборигени з пустель демонстрували ще більше падіння температури шкіри, ніж у європейців. Ректальна температура у них також була нижче ніж в контрольній групі [306, 324, 480]. Однак теплопровідність (кількість метаболічного тепла, поділена на градієнт температури від ядра до поверхні тіла) у аборигенів була меншою по відношенню до неакліматизованих європейців. Припускається, що більш низька теплопровідність у аборигенів пов'язана з більшою вазоконстрикторною реакцією периферійних судин на холод. З іншого боку, можливо, в аборигенів відбулося лише зменшення тремтіння, як при гіпотермічній адаптації, а зменшення вазоконстрикторної реакції на холод, на відміну від мешканців північних регіонів не відбулося.

Окреме місце посідає адаптація до холоду у людей, які доволі тривалий час проводять у воді: плавців на довгі дистанції, серферів та дайверів. Це пов'язано з необхідністю компенсувати значно більші втрати тепла з поверхні усього тіла при імерсійній гіпотермії завдяки більшій теплоємності та теплопровідності води [24, 162, 177, 342, 523]. Зокрема розрізняють адаптацію до холоду у плавців, що використовують захисні «мокрі» костюми для теплоізоляції, і тих що не користуються ними. У перших описують адаптацію за ознаками гіпотермічної адаптації. А от щодо професійних пірнальників та пірнальниць з Кореї (хеньо) та

Японії (ама), які ще до початку 1980-х років навіть взимку при температурі води близько 10 °C пірнали лише у легких бавовняних костюмах, або взагалі без захисного одягу, припускається розвиток більш складнішої адаптації. Пірнальниці могли виконувати свою роботу аж доки температура ядра їх організму не знижувалася на 2 °C. Це є безперечним доказом адаптованості їх організму до холоду. Різні автори навіть відносять таку адаптацію до різних типів. Одні відносять ама до категорії адаптованих за метаболічно-ізоляційним типом, а інші — за ізоляційно-гіпотермічним [345, 477].

В. S. Kang зі співавторами [346] зазначив, що у ама відбуваються сезонні зміни в рівні базального метаболізму (РБМ): у літній час, коли температура води була теплою (близько 25 °C), РБМ у пірнальниць був найнижчим, а протягом осені він зростав, досягаючи найбільших значень взимку, коли температура води опускалася до 10 °C. При цьому у непірнальниць з тієї ж спільноти не відбувалося сезонних коливань РБМ. На підставі цих даних адаптацію у ама відносять до метаболічного типу. З іншого боку, корейські жінки-пірнальниці переносять набагато холоднішу воду без тремтіння у порівнянні з жінками з тієї ж спільноти і з такою ж товщиною підшкірного жиру. І за цією ознакою деякі автори говорять про ізоляційний тип адаптації до холоду у ама.

На прикладі дайверів S. Skreslet і F. Aarefjord [492] намагалися показати стадійність розвитку холодової адаптації. Протягом 45 днів автори спостерігали за трьома аквалангістами, які щоденно виконували занурення у морську воду з температурою 2-4 °C. Спочатку у всіх аквалангістів спостерігалось збільшення кількості теплопродукції за рахунок тремтіння м'язів. Через 2 тижні рівень тремтіння переставав зростати і у двох дайверів навпаки почало відмічатися падіння ректальної температури після занурень. Але вже через 45 днів на тлі відсутності тремтіння у всіх трьох аквалангістів реєструвалось підвищення ректальної температури і температури нижньої частини тіла, яке було більше ніж під час перших замірів. Таким чином, спочатку дайвери відповідали тремтінням на охолодження всього тіла, але в кінцевому підсумку ця реакція зникла, і розвинулися ізоляційні пристосування, які забезпечили обмеження втрат тепла

тілом. На підставі своїх спостережень автори роблять припущення, що види холодової акліматизації не являються взаємовиключними фізіологічними станами, а, скоріше, свідчать про різні стадії формування холодової акліматизації з урахуванням фізичного стану людини і сили та тривалості холодового впливу.

Підсумовуючи все вищесказане можна скласти коротку таблицю в якій видно головні розбіжності при різних видах акліматизації (див табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Порівняння різних форм холодової адаптації і пов'язаних з ними фізіологічних відповідей організму, за [215, 416]

Параметри	Типи адаптації до холоду				
	Метаболічна	Ізоляційна	Гіпотермічна	Ізоляційно-гіпотермічна	Метаболічно-ізоляційна
Ректальна температура (температура «ядра»)	Нормальна (не змінюється)	Нормальна (не змінюється)	Зменшується	Зменшується	Нормальна
Температура шкіри (температура «оболонки»)	Підвищується (вазо-дилятація)	Зменшується (вазо-констрикція)	Нормальна (залишається теплою)	Зменшується	Зменшується (вазо-констрикція)
Метаболічне продукування тепла	Підвищується	Нормальна (не змінюється)	Зменшується	Підвищується	Підвищується

Згодом така класифікація типів адаптації до холоду була перенесена і на тварин. Для тварин більш характерно, що певні види холодової адаптації спостерігаються у різних видів — тут важливий внесок відіграє попередня екологічна спеціалізація. Так, було виявлено, що холодова акліматизація у видів, що мешкають у вологому субтропічному кліматі відрізнялася від акліматизації у мешканців середовища з різко континентальним кліматом (степи та напівпустелі Внутрішньої Монголії) [389]. Щодо тварин, які мешкають в однакових клімато-

географічних умовах, але відрізняються еколого-етологічними особливостями існування, показано, що у тварин, які мешкали в умовах звуженого діапазону добових (10 °C) і сезонних (20-30 °C) температур переважали ізоляційні механізми акліматизації (сибірський та копитний лемінги, червоно-сіра полівка), а у тварин, які зазнають значних добових (35 °C) та сезонних (до 72 °C) перепадів температур переважає метаболічний тип терморегуляції (червона і вузькочерепна полівки). Проміжне положення займають види, що мешкають у вологих місцях (полівка-економка) [163]. Окремо припускається, що холодова аклімація у гібернуючих і негібернуючих тварин теж забезпечується різними фізіологічними механізмами [260]. Та для евритермних організмів, таких як щури і миші, було показано, що різні види адаптації можуть спостерігатися і у одного виду в залежності від умов утримання [155, 316–318, 413]. Припускається, що формування певних типів холодової адаптації може бути досягнуто за рахунок запуску різних фізіологічних механізмів в залежності від інтенсивності холодового навантаження [371, 465].

Відомо, що у природних умовах на акліматизацію впливають не лише холод, а й інші фактори (режим освітлення, тривалість дня, сонячна радіація, режим харчування, рівень кисню). Вважається, що багато з «симптомів» адаптації до холоду насправді запускаються в першу чергу зміною світлового режиму, а саме рівень гормонів щитовидної залози, ріст шерсті у довжину та збільшення її густоти у тварин. Деякі експерименти взагалі не показують залежності цих показників від холоду [345, 413, 493]. Також фізіологічна реакція на холод змінюється залежно від віку та фізичного стану особини і залежить від інтенсивності холодового впливу, від тривалості експозиції, а також в якому середовищі (повітря або вода) відбувається охолодження тіла.

Таким чином наразі ще точно не з'ясовано, які чинники спрямовують організм на певний шлях адаптації до холоду, хоча самі типи адаптації доволі добре описано [370]. До сих пір у дослідників виникають питання щодо функціонального значення окремих фізіологічних механізмів при адаптації до холоду, тому що деякі з адаптаційних реакцій (зокрема збільшення кровообігу на

тлі зменшення чутливості холодових рецепторів в умовах гіпотермічної адаптації) можуть виявитися шкідливими для організму і сприяти холодовим пошкодженням при більш значному холодovому навантаженні [416].

1.3. МОДЕЛІ АКЛІМАЦІЇ І СПОСОБИ ОЦІНКИ РІВНЯ АДАПТОВАНOSTІ

Прийняття існування різних фізіологічних станів організму, які свідчать про сталу адаптацію до холоду, привели до розробки різних підходів для моделювання цих станів. Згідно одного з найпоширеніших підходів піддослідний організм утримувався в умовах тривалої неперервної дії холоду («штучна зима»). Організми, що вижили після перебування в таких умовах вважалися адаптованими. Інший підхід спирається на спостереження, що для того щоб запустити певні фізіологічні механізми, які дозволять пережити «холодний сезон» з мінімальним «збитком» для організму, виявляється достатньо періодичного підкріплення холодovими подразниками («загартовування»).

Аклімація за першим з вищевказаних способів — це тривале (3 – 6 тижнів) витримування тварин при низьких температурах (зазвичай в інтервалі температур 4-12 °C, але інколи і при температурах нижче нуля, до -10 °C) [1, 151, 155, 207, 240, 244, 245, 309, 319, 320, 380, 389, 461, 511, 545], деякі дослідники подовжують цей період до 1,5 – 6 місяців [248, 260, 288, 329, 478, 531], а інколи навіть до 1-2 років [209, 313, 314]. Існує декілька основних режимів проведення такої тривалої неперервної аклімації. В першому випадку тварин утримують по одному на холоді без можливості зробити собі хоча б якесь укриття. Така постановка експерименту була запропонована J.S. Hart і згодом отримала назву «холодовий карцер». Слід зазначити, що при проведенні холодової аклімації у такий спосіб реєструється найбільша кількість холодovих ушкоджень організму [151], тому сучасні дослідники практично не використовують його. Згідно іншого протоколу, тварин також утримують поодиночі, але забезпечують гніздовим матеріалом, що дозволяє їм спорудити собі притулок, який дає можливість хоча б частково зберігати тепло. У третьому випадку тварин

утримують невеликими групами, що дозволяє їм додатково зігрівати один одного.

На відміну від постійного, періодичне охолодження в природних умовах зустрічається частіше і сприяє швидкому формуванню адаптації до холоду [296, 465]. Тому в останній час усе більше робіт по аклімації до холоду стали проводити в режимі тривалих переривистих холодкових подразнень. Це пояснюється більшою «екологічністю» такого впливу на організм, тому що в реальному житті вкрай рідко можлива така ситуація, що тварина буде перебувати на сильному холоді по 24 години на добу протягом тривалого часу. На відміну від неперервної аклімації, під час моделювання переривчастих режимів відсутні загальноприйняті рекомендації щодо кількості на добу окремих сеансів холодowego впливу та їх тривалості — від 5 хвилин до 12 годин за один сеанс, але зазвичай не більше 12 годин на добу, решту часу організм перебуває в теплому приміщенні (20–35 °C). Найчастіше використовуються такі періоди — 7–14 днів [64, 230, 360, 474, 485, 526], 3–5 тижнів [26, 245, 509, 545], понад 2 місяці [214, 534]. Окремі дослідники стверджують, що такий метод аклімації дає такий же, або навіть кращий, рівень адаптованості, ніж неперервне витримування на холоді [245, 296, 528, 529], але при цьому організм зазнає значно меншого стресового навантаження і заощаджує енергію [545].

Нарівні з загальним охолодженням, використовують також локальні холодкові впливи на виступаючі частини тіла: руки (долоня, передпліччя, вся рука), ноги (стопа, гомілка, вся нога), голову (чоло, обличчя, потилиця і шия, вся голова), а у тварин — і хвіст [17, 23, 87, 126, 128, 131, 172, 339, 340, 476].

Існує також так звана прискорена аклімація, що полягає в періодичному застосуванні короткочасних холодкових впливів різної сили протягом 1 – 5 діб. При цьому більшу частину часу організм проводить в звичних умовах оточуючого середовища [30, 31, 151, 168, 186, 188, 227, 371, 381, 382]. Особливістю методу прискореної аклімації є проведення холодкових впливів з врахуванням ендогенних ритмів організму. Зазвичай тривалість одноразового впливу достатньо короткочасна (3 – 15 хвилин), але такі впливи повторюються

кілька разів протягом доби. Припускається, що при такому режимі аклімації саме часті повторення холодкових подразнень сприяють формуванню адаптивної відповіді при мінімальному холодковому навантаженні на організм [151]. Але у такого методу аклімації є істотний недолік — за відсутності підкріплення, організм, адаптований подібним чином, швидше втрачає свої здібності, ніж той, що був адаптований за довготривалим протоколом [151].

На нашу думку це вказує на незавершеність адаптаційних процесів в умовах прискореної аклімації. Скоріше за все в залежності від сили та інтенсивності холодкового навантаження при прискореній аклімації розвивається реакція тренування, а не стадії стійкої адаптації згідно з [37], що проявляється у формі прекодиціонування або габітуації. На користь нашої точки зору свідчить те, що зазвичай відновлення більшості фізіологічних показників відбувається лише на 3–4 тижень. Так, зокрема при формуванні адаптації до низької температури у телят, рівень трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4) наближався до рівня контрольної групи на 20-ту добу [1]. Для стабілізації антиоксидантної системи у щурів при адаптації до холоду теж необхідно не менше ніж 21 доба [216, 502]. Лише на 30-ту добу періодичних холодкових впливів на поверхні слизової оболонки шлунку спостерігалось повне загоєння виразок — характерних ознак стрес-реакції [26]. В роботах з іншими видами стресорів також було показано, що після дії подразником середньої сили відновлення багатьох фізіологічних показників (тканинне дихання, накопичення АТФ і креатиніфосфатів, вміст РНК і протеїну) до контрольних показників відбувається протягом 4 тижнів [37]. Хоча деякі процеси стабілізуються швидше, наприклад, ферментна активність у циклі трикарбонових кислот у печінці овець мериносною породи повертається до висхідного рівня уже на 7-й день періодичних холодкових впливів [485].

Виходячи з вищенаведеного, актуальним є питання, за якими показниками можна підтвердити настання сталої адаптації до холоду. Одними з легко реєструємих показників є температури «ядра» і «оболонки» тіла. Зокрема, швидкість її зниження та наскільки вимірювана температура відрізняється від

такої у контрольних особин [224, 225, 320, 380]. Також однією з ознак сформованої аклімації вважається зменшення температури тіла, при якій починається тремтіння скелетних м'язів. У якості маркерів адаптації також пропонувалося аналізувати зміни рівня адреналіну, норадреналіну, співвідношення гормонів Т3/Т4 в крові або в окремих органах (м'язи, бура жирова тканина, головний мозок), кількість поглиненого кисню та інші ознаки активації метаболізму [414]. Ще одним критерієм адаптованості пропонували вважати відсутність стресорної реакції після тестового холодового впливу (низький рівень кортикостероїдів та адреналіну у порівнянні з контрольними тваринами, відсутність чи незначна кількість виразок на внутрішній поверхні шлунку тощо) [26, 381].

З точки зору практики використання результатів холодової аклімації важливо не просто пережити несприятливий період, але необхідно бути здатним в таких умовах виконувати якусь корисну роботу. Тому, оцінюючи рівень адаптованості організму до холоду, необхідно враховувати ще й його здатність додатково виконувати яку-небудь фізичну чи інтелектуальну роботу в умовах дії холоду [185, 414, 496], наприклад *ама* могли пірнати доки температура «ядра» тіла у них не знижувалась більше ніж на 2 градуса [383].

Для оцінки адаптованості прийнято проводити холодний тест, витримуючи організм певний час в атмосфері холодного повітря з заданими параметрами, іноді для тесту використовують температуру значно нижчу ніж та, що була в процесі аклімації [320, 374, 386, 392, 464, 465]. Часто з тією ж метою використовують занурення в холодну воду (повне, або часткове) [285, 339, 374, 438, 483, 490, 496]. Зважаючи на те, що теплоємність води в 4 рази, а теплопровідність в 25 разів перевищують показники повітря, то в такому тесті організм отримує більше холодове навантаження за менший проміжок часу, і дослідники, відповідно, мають можливість краще оцінити розвинення когнітивних порушень і здатність до виконання фізичної роботи при дії холоду. [414, 496] Слід зазначити, що при плаванні в холодній воді виникає конфлікт програм, націлених на збереження теплового балансу, тому що одночасно

відбуваються протилежні процеси: з одного боку у м'язах розвивається холодовий спазм судин, націлений на зменшення тепловитрат у оточуюче середовище, що може призвести до порушення працездатності м'язів і неможливості подальшої підтримки плавучості, а з другого боку в працюючих м'язах спостерігається посилення кровообігу, що супроводжується більш вираженими тепловтратами і призводить до швидкого виснаження енергетичних запасів з меншим термогенним ефектом [185]. На наявність вегетативного конфлікту між парасимпатичним та симпатичним впливом на діяльність серцево-судинної системи під час перебування організму у воді вказують також M. Shattock і M. Tipton [486].

Говорячи про адаптацію до холоду, завжди мається на увазі, що організм не просто зберігає тепло при низьких температурах навколишнього середовища, але здатен підтримувати досить активний спосіб життя в таких умовах. А це означає, що фізіологічно повноцінна адаптація до холоду не повинна приводити, зокрема, до помітного зниження коефіцієнту корисної дії скелетних м'язів [151]. Відомо, що в умовах холоду м'язи стають слабкішими. Нервова система реагує на охолодження м'язів зміною структури залучення в роботу м'язових волокон. І саме ця зміна у виборі волокон і призводить до зниження ефективності м'язових скорочень. При зниженій температурі зменшується як швидкість, так і сила скорочення м'язів. Спроба виконати роботу при температурі м'язів 25 °C з такою ж швидкістю і продуктивністю, з якими вона виконувалася, коли температура м'язів була 35 °C, приведе до швидкого стомлення. А подальша гіпотермія призводить до ще більшого стомлення і знижує здатність утворення тепла у м'язах [67]. Тому так важливо для адаптованого організму підтримувати найбільш функціональний рівень температури в усіх органах. Це можливо тільки завдяки залученню серцево-судинної системи та системи крові, які постійно беруть участь у забезпеченні терморегуляції (шляхом перенесення теплої/холодної крові, зміни параметрів термодинаміки, включення вазомоторних реакцій, підтримки певного температурного градієнту між «ядром» і «оболонкою» тіла, тощо) [151].

1.4. РОЛЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ АДАПТАЦІЇ ДО ХОЛОДУ

Холодові впливи призводять до перебудови діяльності серцево-судинної системи: збільшується (або сповільнюється при певних умовах) ЧСС і систолічний викид. Під час гострого холодового впливу (ГХВ) першим на холод зазвичай реагує периферійна мікроциркуляторна ланка — спостерігається спазм периферійних судин, внаслідок чого знижується температура шкіри і зменшується тепловіддача. Під час сильного й більш тривалого охолодження підключаються скелетні м'язи. При цьому можуть запускатися два протилежно спрямованих механізми: вазоконстрикція мікроциркуляторних судин для запобігання тепловтрат і запуск спонтанного скорочувального термогенезу для збільшення теплопродукції. Одночасно в реакцію залучаються судини внутрішніх органів, забезпечуючи теплоперенесення від основних органів теплопродукції (печінки, бурої жирової тканини, скелетної мускулатури тулуба і серця) до периферійних органів. Відомо, що в спокої їх частка в теплопродукції складає приблизно 70-75% [303]. При фізичному навантаженні і при низькотемпературному дискомфорті на перше місце виходить теплопродукція в м'язах, теплоутворення в яких збільшується в 5–10 разів у порівнянні зі станом спокою в умовах фізіологічного комфорту [300, 303, 363]. Розрізняють два види теплопродукції в м'язах — в результаті довільної м'язової діяльності і внаслідок спонтанного скорочувального термогенезу. Останньому належить значний внесок у тепловий баланс організму. Однак, якщо дія холоду триває більше 10–15 хвилин, то переважно в кінцівках може розвиватися короткочасна холодиндукована вазодилатація (cold-induced vasodilation — CIVD), в результаті якої здійснюється короткочасний приплив теплої крові, що перешкоджає холодовим пошкодженням тканин кінцівок. Надалі, приблизно у 70 % людей така вазодилатація зазвичай повторюється з інтервалом 5-15 хвилин [241]. У літературі це явище вперше було описано Т. Lewis у 1930 році [388] і відоме як «мисливський рефлекс» (hunting reaction). Наразі феномен CIVD описано також для судин обличчя [221] і передпліччя людини [272].

При багаторазових контактах з холодом, локальних і загальних, у людини виробляються захисні механізми, спрямовані на запобігання несприятливих наслідків холодових впливів. В перші дні у відповідь на низьку температуру теплопродукція наростає неекономічно, надмірно, а тепловіддача ще недостатньо обмежена. Після встановлення фази стійкої адаптації процеси теплопродукції стабілізуються, а тепловіддачі — знижуються і, в кінцевому підсумку, балансуються таким чином, щоб підтримувати стабільну температуру тіла в нових умовах. До активної адаптації приєднуються механізми, які забезпечують габітуацію терморецепторів, тобто підвищення їх порогу реакції на подразнення холодом. Такий механізм блокування дії холоду знижує потребу в активних адаптаційних реакціях [3]. По мірі адаптації до холодowego фактору в залежності від його сили і інтенсивності відбувається стабілізація змін кровообігу відповідно до типу адаптації. При цьому відбувається вдосконалення вазомоторних механізмів, за рахунок яких, зокрема, в процесі акліматизації до холоду підвищується стійкість до виникнення відморожень (так у акліматизованих до холоду осіб частота відморожень у 6–7 разів нижче, ніж у неакліматизованих, в першу чергу завдяки CIVD [242]). Під час акліматизації за метаболічним типом спостерігається підвищення активності метаболічних процесів на 10–15%, навіть до 30% у корінних жителів Півночі, тому температура шкіри у них на 2–3 °C вище, ніж у неакліматизованих людей в тих же умовах [551]. А під час акліматизації за ізоляційним типом звуження судин пасивних м'язів забезпечує до 85% загальної ізоляційної здатності організму в умовах дії екстремально низьких температур. Ця величина протидії тепловтратам в 2–3 рази перевищує ізоляційні здатності жиру і шкіри [458, 467].

Тепловий баланс організму залежить від взаємодії органів ядра тіла (печінки, бурої жирової тканини, скелетної мускулатури тулуба і серця), що генерують тепло, та віддаленими ділянками тіла. Різниця між ними в температурі може перевищувати 10 °C. У вирівнюванні температурних градієнтів головна роль належить кровообігу. Нагріта в "ядрі" кров охолоджується, передаючи тепло віддаленим ділянкам тіла. Потім поверхня тіла,

яка покрита шкірою, насиченою мікросудинами, у свою чергу віддає тепло в навколишнє середовище. Таким чином, створюється постійний потік теплової енергії від "ядра" тіла в зовнішнє середовище. За таких умов «абсолютно очевидно, що система кровообігу ніколи не виступає як щось окреме, бо це було б нонсенсом у фізіології» [8], тому що в процесі еволюційного розвитку «мікроциркуляція стала інтегральною частиною кожного органу, її порушення миттєво відображається на функції органу, порушуючи її» [142]. Мікроциркуляторне русло кожного органу влаштоване своєрідно і неповторно. В його конструкції відображаються специфічні функції органу, хоча існують і загальні закономірності, так на мікроциркуляторному рівні проявляються оборотні реакції організму на будь-який вид впливу як зовнішнього, так і внутрішнього [182].

Найбільші зміни під час впливу холоду спостерігаються в мікросудинному руслі шкіри і м'язів. За умови дії сильного холоду спочатку відбувається рефлекторний спазм судин шкіри, який нерідко супроводжується сильним больовим відчуттям. Проте потім судини розширюються. Припускається, що цей механізм визначається дією оксиду азоту на гладкі м'язи судин шкіри. Прикладом локальної саморегуляції температури тіла є також робота судинного апарату шкіри. На холоді кровоносні судини шкіри, головним чином артеріоли, звужуються і одночасно з цим в більш глибоких шарах шкіри розкриваються додаткові артеріоло-венулярні анастомози. Крім того в організмі відбувається перерозподіл крові внаслідок чого більша кількість крові надходить в судини черевної порожнини. Прохолодна венозна кров, повертаючись всередину тіла по венулах, розташованих поруч з артеріолами, забирає значну частку тепла з артеріальної крові за рахунок механізму протиточного теплообмінника. Сумарним ефектом такої системи є зниження тепловіддачі. При високій навколишній температурі кров зазвичай повертається до внутрішніх органів по венах, що розташовані під самою поверхнею шкіри, тим самим оминаючи протиточний теплообмінник [171].

Говорячи про кровопостачання окремих м'язових волокон, слід зазначити, що розташовані по їх периметру 3-6 капілярів утворюють своєрідну функціональну мікросистему, в якій окремі капіляри можуть бути «закритими», інші — «функціонуючими». «Закриті» капіляри насправді відкриті, і величина їх просвіту часто мало відрізняється від відповідної величини «функціонуючих» капілярів. Просто ці капіляри не виявляються бензидиновим методом (тобто в них відсутні еритроцити), але внутрішньовенне введення туші, доводить, що струм плазми в них триває, тому їх ще називають «плазматичні» [142]. Тиск у «закритих» капілярах, ймовірно, нижче, ніж в «функціонуючих», які пропускають еритроцити [4]. Прижиттєві спостереження свідчать, що відбувається періодична зміна функції капілярів [494]. Плазматичні капіляри виконують переважно роль адсорбуючих, а «функціонуючі» — фільтруючих мікросудин. «Функціонуючі» капіляри в свою чергу теж неідентичні: швидкість кровотоку і величина тиску в них можуть відрізнятися.

Тимчасове максимальне збільшення об'ємного капілярного кровотоку в окремому органі, що спостерігається при стресорних впливах і яке не забезпечене підвищенням серцевого викиду, можливе лише за рахунок перерозподілу крові зі зменшенням кровопостачання інших органів і тканин. Таким чином основне завдання гомеостатичних механізмів в області мікроциркуляції полягає не в збільшенні об'ємного капілярного кровообігу при підвищенні метаболічних потреб тканин, а в тому, щоб перешкоджати надмірному залученню капілярного русла [4].

В умовах тривалих холодових впливів на організм згідно з [527] в печінці, нирках і надниркових залозах морських свинок не було виявлено специфічних гістологічних змін після 2 місяців аклімації. О. Heroux і J. Pierre [321] теж вказують на відсутність змін у мікроциркуляторному руслі серця і печінки щурів після 4 тижнів аклімації до 6 °С, але в м'язах ніг і в вухах вони спостерігали збільшення кількості відкритих капілярів в декілька разів. Збільшення щільності капілярів і венул у м'язах ніг щурів після адаптації до тривалих безперервних та переривчастих холодових впливів відмічає також і J. Suzuki зі співавторами [510,

511]. A D. Devesi та S. Egginton виявили, що у тварин з різним типом адаптації до холоду ангіогенез в м'язах відбувається за різними програмами. Так, у щурів при акліматії до холоду спостерігається збільшення ангіогенезу і зростання кількості міофібрил в судинних стінках, а у хом'яків, навпаки відзначається зниження кількості міофібрил в мікросудинах [260, 261].

Виявлено, що реакція мікроциркуляторного русла м'язів на тривалу дію холоду залежить від зміни реактивності різних груп холіно- і адренорецепторів мікросудин. Так, A. Коо і I. Y. Liang [358], досліджуючи *in vivo* мікроциркуляцію у м'язах спини при акліматії щурів до холоду, припустили, що переважання бета-адренергічної реакції в умовах тривалої неперервної дії холоду забезпечується за рахунок швидкого виснаження альфа-адренорецепторного механізму. У кролів після акліматії до тривалого переривчастого холодого впливу в мікросудинах теж підвищується поріг реактивності до норадреналіну і змінюється чутливість до ацетилхоліну [5, 6].

Слід зазначити, що в головному мозку, на відміну від інших органів (легені, серце), відсутні анастомози між артеріями і венами. Раніше вважалося, що у всіх мозкових артеріях відсутня пульсація. Це пояснювалося постійним об'ємом черепної коробки і відповідно постійним рівнем внутрішньочерепного тиску. Крім того, артерії мозку мають різко виражену звивистість, що дозволяє демпфувати (згладжувати) вихідну пульсацію, яка характерна для сонних артерій [171]. Проте в останні роки показано, що, і в проникаючих артеріях, і у висхідних венах пульсація не тільки присутня, але навіть сильніше виражена, ніж в поверхневих судинах головного мозку, хоча амплітуда коливань судинної стінки і невисока. Така коливальна судиннорухова активність з частотою 0,08-0,1 Гц описана зокрема у людей [449], мавп [532], мишей [231, 271, 423, 435, 541], щурів [355, 426, 457], котів [470] і кролів [331]. Окремі автори пов'язують ці коливання з генерацією так званих хвиль Майєра, які вносять певний внесок в ультра- і дуже короткохвильовий діапазони варіабельності серцевого ритму [231, 344, 426]. Також завдяки цій пульсації забезпечується переміщення ліквору

вздовж судин і функціонування глімфатичної [332] і лімфатичної систем мозку [197, 400].

К. В. Судаков стверджує, що в головному мозку, на відміну від шкіри і м'язів, відсутні «чергові» капіляри, тобто всі капіляри постійно функціонують [171]. Проте ці твердження спростовуються спостереженнями інших авторів [60, 142, 143, 459], які показали як наявність плазматичних капілярів в мозку (до 1/3-1/2 від загальної кількості), так і механізми регулювання кровотоку з урахуванням функціонування таких судин. Слід також зазначити, що незважаючи на досить давно розроблені методи прижиттєвого дослідження мікроциркуляторного русла конвексимальної поверхні головного мозку експериментальних тварин [75, 142, 275] цей метод дуже мало використовувався для досліджень впливу низьких температур на мікроциркуляцію у головному мозку [134, 139].

Припускаючи можливі механізми розглядаємих мікроциркуляторних реакцій, слід зазначити, що досі немає однозначного розуміння, які саме речовини і в якій мірі визначають характер і ступінь вазомоторних реакцій в судинах головного мозку. Так, відомо, що піальна артеріальна система має багату адрено- і холінергічну іннервацію. Зокрема показано, що дилатація піальних артерій при дефіциті кровопостачання кори мозку пов'язана з холінергічними механізмами і усувається після мікроаплікації атропіну [143]. Системне введення норадреналіну також сприяло відкриттю плазматичних капілярів і вазодилатації піальних артерій, що приводило до зміни фрактальної розмірності піального русла [406]. Ще однією особливістю мікроциркуляторного русла головного мозку щурів, яку було виявлено нещодавно, є те, що на різних рівнях розгалуження мікросудинного русла переважають або альфа- або бета-адренорецептори [45, 159]. Тому одним з механізмів, що пояснюють відмінності в поведінці мікросудин різного порядку розгалуження під час дії стресорних впливів може бути різний рівень адреналіну та/або норадреналіну (НА) в крові, які мають різну спорідненість до цих груп рецепторів і відповідно впливають переважно на альфа- і бета-адренорецептори судин. Адже відомо, що на рівні

судин взаємодія з альфа- і бета-адренорецепторами призводить до протилежних вазомоторних реакцій. Крім прямої дії НА, разом з гамма-аміномасляною кислотою (ГАМК), може впливати на скорочувальні властивості перицитів шляхом залучення системи оксиду азоту [459].

Взагалі оксид азоту (II) (NO) є одним з найважливіших локальних вазоактивних медіаторів у мікроциркуляторному руслі головного мозку. Він синтезується безпосередньо ендотеліальними NO-синтазами, а також відновлюється з нітрит-іонів NO-редуктазами. У якості останніх виступають зокрема гемоглобін крові [249, 336, 403] і міоглобін гладкої мускулатури судин [452, 487]. Передбачається, що саме NO забезпечує розповсюдження ретроградної вазодилатації в головному мозку, яка виникає в капілярах і розповсюджується через артеріоли більш високого порядку на сусідні капіляри [238].

Щодо впливу вегетативних нервів на мозкові судини наразі до кінця не з'ясовано і припускається, що він має другорядне значення. Вважається, що кровообіг у головному мозку регулюється переважно місцевими міогенними і метаболічними механізмами [32, 171], хоча в окремих роботах показано, що нейромедіаторний вплив на судини мозку забезпечується завдяки добре структурованим «нейроваскулярним комплексам» (neurovascular unit), які складаються з груп нейронів, астроцитів та ендотеліоцитів і через каскад реакцій, в яких можуть бути задіяні НА, ГАМК, NO, АТФ, CO₂ вони модулюють місцеву реакцію мікросудин у мозку [195, 202, 311, 459].

Ще одним з найважливіших органів, які забезпечують підтримку температурного балансу в організмі є печінка [206]. Печінка є типовим органом «ядра». Тому, говорячи про реагування її мікроциркуляторного русла на холодові впливи, слід зазначити, що печінка досить стійка до холодових впливів на організм. А при формуванні адаптації до холоду було виявлено, що зміни в печінці можуть залежати від екологічних умов проживання виду — так у теплолюбних тварин відзначалося збільшення печінки, в той час як у тварин, що живуть в умовах півночі особливих змін не спостерігалось [389]. Гіпертрофію

печінки також спостерігали у сірого короткохвостого опосума в умовах тривалої аклімації до холоду [531]. У щурів, що утримуються в стандартних умовах віварію, зазвичай теж відзначається гіпертрофія печінки при холодовій аклімації [319, 391]. Також показано, що в печінці була відзначена різниця в метаболічній відповіді після нетривалих холодкових впливів (10 днів) і тривалої холодової аклімації (40 днів) [335].

Холодовий вплив викликає комплекс адаптаційно-компенсаторних реакцій організму, які яскраво проявляються на мікроциркуляторному рівні. Складні динамічні процеси, що відбуваються в таких умовах інколи буває дуже складно однозначно описати за допомогою традиційних методів. В цьому випадку інтегрально охарактеризувати структурно-функціональний стан системи мікрогемоциркуляції дозволяє застосування фрактального аналізу [123, 418].

Дослідники давно звернули увагу на наявність в організмі великої кількості фракталоподібних утворень [68, 123, 294, 397]. Деякими авторами стверджується, що фрактальність є одним з основних законів живої природи [50, 540], в першу чергу за рахунок того, що всі біологічні фракталоподібні структури прості для генетичного кодування, оскільки один і той же основний біологічний механізм розгалуження може бути багаторазово повторений, і така генетична реітерація забезпечує тим самим стислість генетичної інформації [56, 398].

Вважається, що для складних біологічних об'єктів, для яких властива самоподібність в певному масштабному інтервалі, фрактальні показники коректніше описують форму об'єкта, ніж традиційно використовувані в морфометрії фактори, які базуються на принципах евклідової геометрії [148, 264, 266, 347, 397, 436].

З розвитком обчислювальної техніки з'явилась можливість кількісно аналізувати фрактальні властивості біологічних структур. Це дозволило розробляти більш тонкі методи аналізу різних порушень функцій організму. І сьогодні вже не викликає сумнівів перспективність застосування фрактального аналізу структури і функції органів і тканин для діагностики і прогнозу розвитку

деяких патологічних станів [264, 290, 323, 398]. Зокрема, фрактальний аналіз вже використовують для діагностики пухлинного процесу; оцінювання ангіогенезу та розподілу колагену в тканинах; при дослідженнях патологій печінки, селезінки, підшлункової залози, нирок, шкіри та для аналізу нейрональних і гліальних змін у головному мозку за різних функціональних та патологічних станів на тканинному, клітинному та субклітинному рівнях [127, 148, 208, 264, 266, 323, 326, 348, 396, 399, 455, 456, 537]. Так, наприклад, результати вивчення стану печінки [266–268, 284, 368, 436] свідчать, що фрактальний аналіз фіброзу печінки має досить високий рівень діагностичної точності і хорошу відтворюваність. F. Moal зі співавторами взагалі стверджують, що фрактальний аналіз — єдиний кількісний морфологічний метод, який дозволяє розрізняти фіброз різного походження і досить чутливий, щоб виявити фармакологічно викликані зміни в фіброзі печінки [436]. У роботі E. Gaudio зі співавторами вказується на значиму різницю у фрактальних показниках синусоїдального русла при моделюванні різних видів цирозу [284]. Нами *in vivo* теж спостерігалось подібне на судинному рівні при моделюванні цирозу печінки у щурів [145, 167, 451]. В останні роки дослідники все більше уваги приділяють дослідженню фрактальної організації саме на судинному рівні [13, 38, 369, 418], зокрема при аналізові ретинопатій різного генезу показано значущі зміни у фрактальній розмірності D мікроциркуляторного русла сітчатки ока людини у порівнянні із здоровою сітчаткою [194, 422, 442, 513]. Вважається, що для аналізу мікроциркуляторного русла найбільше підходить саме показник фрактальної розмірності D , який характеризується високою робастністю і повторюваністю [418]. Говорячи про оцінювання фрактальних показників мікроциркуляторного русла, слід розуміти, що є кілька причин, які можуть призвести до їх змін. Вони можуть бути викликані значним зменшенням або збільшенням діаметрів судин внаслідок адаптаційних процесів, зменшенням або збільшенням кількості судин у процесі ангіогенезу та зміною геометрії розгалуження, що часто спостерігається під час некротичних або онкологічних переродженнях тканин. Оцінюючи використання фрактального морфометричного аналізу для

діагностики, слід зазначити, що абсолютна більшість досліджень були проведені на гістологічних препаратах. В останні роки для аналізу вже почали використовувати дані ретиноскопії, fMRT та комп'ютерної томографії [194, 349, 398, 442, 513].

1.5. ВПЛИВ ХОЛОДУ НА СТАН СИСТЕМИ КРОВІ

Вивчаючи терморегуляторні реакції серцево-судинної системи і зокрема її мікроциркуляторної ланки, завжди слід враховувати внесок крові, яка заповнює ССС і, власне, забезпечує теплопереніс та виконує інші, важливі для терморегуляції функції в організмі. Зокрема показано, що вазомоторні реакції можуть бути пов'язані з реологічними і структурними показниками крові, а в деяких випадках навіть обумовлені ними [169]. Відомо, що навіть короткий контакт з холодовим фактором може супроводжуватися значним підвищенням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, гематокриту, середньої концентрації гемоглобіну в клітині, альбуміну сироватки крові і вираженням зменшення середнього об'єму і швидкості осадження еритроцитів [269]. Також показано, що холод впливає на зміну здатності еритроцитів до деформації, навіть після одноразових впливів на організм [517], і, що важливо, такі зміни реєструються після холодкових впливів *in vivo*, але не після *ex vivo* [277]. Ще один важливий момент, пов'язаний з видовою специфічністю — у тварин-гібернаторів (сирійський хом'як) при холодовій аклімації не спостерігається достовірних змін у здатності до деформації еритроцитів на відміну від негібернаторів (щур). Крім того види, що мають різну стратегію адаптації до холоду, розрізняються за в'язкістю цільної крові і плазми та кількістю еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів після холодової аклімації [263]. Те ж саме стосується і осмотичної крихкості еритроцитів [199, 393]. На сьогоднішній момент ще достеменно невідомі усі мембранні механізми, що задіяні у регулюванні стійкості до деформації і осмотичної крихкості еритроцитів. Висловлюються припущення про роль оксиду азоту (як синтезованого в еритроцитах, так і зовнішнього), норадреналіну, тиреоїдних гормонів, продуктів перекисного окислення ліпідів

(ПОЛ), активації ряду ферментів, що призводять до підвищення крихкості мембрани еритроцитів [220, 255, 277, 304, 367, 431, 504, 524, 553].

По мірі пристосування організму до стресового фактору механізми захисту замінюються механізмами адаптації [216]. Підвищення концентрації вільних радикалів внаслідок дії окислювального стресу на початкових етапах дії холоду може призводити до деградації певних груп протеїнів і підвищувати активність відповідних систем антиоксидантного захисту [304]. Модифікації мембрани, що виникають за цих умов призводять до зміни крихкості і деформованості еритроцитів, що в свою чергу може позначитися на тривалості життя еритроцитів у крові, їх популяційному складі і здатності «протискатися» через дрібні капіляри, де вони зазнають значного механічного впливу. Зростання в'язкості крові, зменшення забезпечення органів і тканин киснем чи навіть блокада мікроциркуляції також можуть бути наслідком порушення деформаційної здатності еритроцитів. Досліджень щодо сталих змін окремих показників крові після холодової акліматії у тварин наразі зовсім небагато і вони мають досить розрізнений характер.

Окремо слід зазначити вплив холоду на лейкоцитарний пул крові. Якщо оцінювати холододовий вплив як стресове навантаження, то за змінами кількості нейтрофілів, еозинофілів і лімфоцитів прийнято судити про наявність або відсутність стану стресу в організмі [7, 22, 37, 57, 176, 253, 338]. В такому випадку важливий не тільки напрямок зміни кількості тих чи інших формених елементів крові, але також і їх кількісно-якісні співвідношення між собою. Зокрема співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів вважається важливим показником для діагностування стресового стану [253, 338]. Характерним наслідком дії холоду на організм вважається збільшення кількості моноцитів [65, 352]. Але подібне збільшення спостерігається не у всіх видів. Зокрема, D. Devesi зі співавторами [263] встановили, що у щурів і сирійських хом'яків після холодової акліматії лейкоцитарна формула змінюється різним чином і у аклімованих хом'яків, на противагу щурам, кількість моноцитів змін практично не зазнає.

1.6. РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТА В ПРОЦЕСАХ ТЕРМОРЕГУЛЯЦІЇ ТВАРИН

Вазорелаксацийну дію оксиду азоту (NO) вперше було відкрито Ферідом. Мурадом зі співавторами у 1977 році. Відтоді активне дослідження цієї короткоживучої в організмі сполуки постійно набирало обертів [440]. На цей час відомо, що крім вазодилатації, оксид азоту виступає нейромедіатором головного мозку, залучений у регуляцію експресії різних генів, відіграє активну роль у різних реакціях імунної системи від стимуляції макрофагальної активності до цитотоксичної дії на патологічні об'єкти, також NO відіграє важливу роль в забезпеченні больової чутливості організму і ще багатьох інших функцій, пов'язаних з його властивістю бути акцептором вільних радикалів. Слід зазначити, що ця його властивість може бути причиною надмірних пошкоджень органів і тканин внаслідок запальних процесів в організмі (наприклад, при артритах) [365, 440, 495].

Враховуючи таке широке залучення оксиду азоту в регуляцію багатьох фізіологічних процесів, він не може не приймати участь на різних етапах забезпечення температурного гомеостазу [287]. В першу чергу це пов'язано з його вазодилататорною дією [286, 475, 516], зокрема NO забезпечує НА-індуковане збільшення кровообігу у бурій жировій тканині [351, 443]. Також встановлено, що навіть короточасний холодний вплив приводить до пригнічення експресії NO-синтаз у головному мозку [384] та скелетних м'язах щурів [201]. Вважається, що оксид азоту є одним з основних медіаторів розвитку інсулін- та гіпоксія-індукованих гіпотермічних станів [200, 222, 444]. Також NO відіграє певну роль в розвитку пов'язаної з холодом гіпертензії у щурів [235]. Так, В.С. Марченко у своїй роботі [124] показав, що оксид азоту впливає на проникність гематоенцефалічного бар'єру у гіпоталамусі для мічених нейромедіаторів (^3H -НА та ^3H -АХ) внаслідок дії ритмічних холодних впливів на організм щурів. Відомо роботи, в яких вказується на сезонні коливання рівня оксиду азоту в плазмі крові. Але якщо А. Ringqvist зі співавторами [469] вказують, що найбільший рівень NO спостерігався взимку, то М. McLaren із

співавторами [428] навпаки, в січні-лютому реєстрували найменший рівень оксиду азоту в плазмі крові, а найбільший рівень припадав на вересень-жовтень.

В наших попередніх роботах ми теж досліджували окремі механізми залучення NO в терморегуляторні процеси в організмі. Зокрема NO розглядався в якості ендотеліального фактора, який забезпечує терморегуляторні вазомоторні реакції на мікроциркуляторному рівні у головному мозку щурів [102] та в якості тригера, що впливає на проникність гемато-енцефалічного бар'єру у гіпоталамусі для терморегуляторних медіаторів [130, 205, 421].

1.7. ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ХОЛОДОВІЙ АКЛІМАЦІЇ

Важливим параметром, що може вказувати на здібність організму до адаптації, є його вегетативний статус. Зокрема, ряд дослідників вказують, що вегетативна нервова система (ВНС) відіграє значну роль під час адаптації до холоду [151, 309, 353, 381, 377, 379, 404, 538]. Одним з методів, що дозволяють оцінити роботу регуляторних механізмів, пов'язаних із забезпеченням пристосування організму до мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища, є аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР). Аналіз ВСР вважається адекватним методом оцінки функціональних резервів організму і дозволяє оцінити процес включення в адаптаційну реакцію механізмів саморегуляції [19, 191].

У 1996 році у зв'язку з необхідністю співставлення та повторного відтворення результатів досліджень було уніфіковано основні параметри варіабельності серцевого ритму у людини і розроблено стандартні рекомендації щодо їх використання у клінічній практиці [312]. Але на пострадянському просторі паралельно продовжується використання параметрів ВСР, запропонованих свого часу Р. М. Баєвським [19-21, 136, 191].

Раніше вже було відзначено залежність між вихідним станом вегетативного гомеостазу та наслідками різних стресових впливів [21, 125]. Так, на прикладах стресу різного генезу (у тому числі і холодового), було показано, що тварини, які мають підвищений тонус симпатичної нервової системи,

виявляються більш стійкими до короткочасних стресових впливів і менш стійкими до тривалих впливів. А щури з підвищеним тонусом парасимпатичної нервової системи виявляються менш стійкими на перших стадіях дії стрес-фактору, але мають більш високий показник виживання в умовах тривалого стресу. Щури з рівновагою вегетативного гомеостазу і середнім рівнем напруги регуляторних механізмів мають середню стійкість на всіх стадіях стресорного впливу. Однак, у цих дослідженнях автори детально не розглядали сам процес формування адаптації організму до стресових впливів.

Є. В. Кур'янова за результатами досліджень гострого стресорного впливу [73, 74] виділяє три типи стрес-індукованих змін параметрів ВСР у нелінійних білих щурів в залежності від потужності хвиль серцевого ритму у всіх діапазонах і рівня загальної потужності спектру ВСР (TP) в цілому. *Збалансований* тип виявлявся у щурів з початково середнім рівнем потужності хвиль серцевого ритму і характеризувався зниженням потужності у високочастотному діапазоні ВСР (HF) і підвищенням потужності у низькочастотному діапазоні ВСР (LF) без значної зміни загальної варіабельності ритму. *Вибуховий* тип був характерний для тварин з початково низькою потужністю хвиль серцевого ритму і відрізнявся різким підвищенням індексу напруги, зниженням потужності хвиль серцевого ритму в перші хвилини стресу з наступним різким падінням індексу напруги, підвищенням загальної варіабельності кардіоінтервалів за рахунок посилення потужності HF, і особливо LF-хвиль та хвиль дуже низькочастотного діапазону (VLF). *Уповільнений* тип проявлявся у щурів з початково високою потужністю хвиль серцевого ритму і характеризувався низькими значеннями індексу напруги і частоти серцевого ритму, повільним зниженням потужності HF-хвиль, значним підвищенням потужності LF- і VLF-хвиль на завершальному етапі стресу. При цьому тварини розподілялися по цим вказаним групам нерівномірно — розподіл відрізнявся в залежності від статі (у самців у співвідношенні 68:23:9, а у самиць — 55:24:21) і в жодній з груп не було однозначного переважання симпатотоніків чи ваготоніків згідно індексу вагосимпатичної взаємодії (LF/HF). Додатковий

аналіз показав існування у кожній із груп трьох стабільних підгруп, які умовно можна назвати як «симпатотоники», «тварини з вегетативним балансом» і «ваготоники». Подібних робіт, в яких би аналізувалися зміни вегетативного балансу в організмі тварин в процесі тривалої адаптації до стресових факторів нами виявлено не було.

У людини також відзначається різна вегетативна відповідь серцевої регуляції при навантаженнях в залежності від вихідних значень [69]. Зокрема було показано, що чоловіки і жінки відрізняються за вихідними значеннями ВСР, а холодові впливи призводять у них до різної спрямованості змін ВСР [120, 146]. У чоловіків після разового застосування аерокріотерапії [120] і після 20-денного курсу, що складався з сеансів тривалістю 1–3 хвилини кожен [146], відзначалося одночасне зниження тонуру симпатичної ланки регуляції та підвищення парасимпатичної, в той час як у жінок після обох видів холодкових впливів основні зміни відбувалися тільки за рахунок підвищення тонуру парасимпатичної ланки [120, 146].

Говорячи про значення вихідного рівня вегетативної регуляції для прогнозування подальшої відповіді на холодове подразнення, слід більш ретельно підходити до оцінювання контрольного стану. Вважається, що умовно тварини можуть бути розділені на види з переважанням симпатичної регуляції ВСР (щури, миші, собаки, корови, кролі) [308, 337, 419], і переважанням парасимпатичної регуляції (полівки і морські свинки) [198, 337]. Такий поділ спирається на результати, отримані при температурі навколишнього середовища 19–23 °С. S. J. Swoap зі співавторами [512] оцінювали ВСР у мишей в умовах термонеутральності, тобто при повній відсутності холодкового подразнення (30 °С), і виявили, що за таких умов у мишей переважала парасимпатична ланка регуляції ВСР. За такої температури холодкові рецептори практично неактивні [55], тобто в умовах «кімнатної температури» (19-23 °С) підвищений рівень симпатичного впливу може бути обумовлений стимулюванням холодкових рецепторів, чи відсутністю активності теплових рецепторів, які починають виявляти свою активність лише при температурі понад 20 °С [175]. Таким чином,

можливий механізм різного реагування організму на холодові впливи може полягати в залежності його вихідного рівня ВСР від ступеня активації вегетативної нервової системи, пов'язаної з перебуванням тварин у різних областях діапазону термонеутральності, адаптованості до цього діапазону і адаптаційних можливостей окремого організму (можливо генетично зумовлених) в цілому.

З іншого боку, К. Ш. Надареїшвілі зі співавторами [144] було виявлено приблизно рівне співвідношення серед кролів «ваготоніків» і «симпатотоніків» (1:1), але були виявлені відмінності між цими групами в реакції на введення етанолу. Крім того, згідно Є. В. Кур'яновій [72, 73], нелінійні щури характеризуються широким діапазоном мінливості ВСР, що передбачає наявність серед них особин з різною активністю регуляторних механізмів навіть у стані спокійного неспання.

Слід звернути увагу, що наразі для більшості лабораторних тварин ще не встановлені єдині межі діапазонів HF, LF і VLF. Так, багато авторів взагалі не виділяють VLF-діапазон, або ж об'єднують його з LF-хвилями (що пояснюється короткими часовими інтервалами ЕКГ, що були використані ними для аналізу). А у випадках, коли час запису ЕКГ дозволяв виділити VLF-діапазон у дрібних тварин, то граничні межі діапазонів інколи сильно перекриваються один одним — лише для щурів ми нарахували 19 варіантів розподілу діапазонів ВСР (табл. 1.3). А якщо враховувати інших дрібних лабораторних тварин (мишей, полівок, хом'яків, морських свинок), то додається практично ще стільки ж варіантів діапазонів.

Внаслідок цього, в залежності від використаних діапазонів, одні й ті ж тварини можуть потрапляти як до групи «симпатотоніків», так і до групи «ваготоніків», що становить значні труднощі при порівнянні даних різних авторів.

В останні роки ряд дослідників пропонують змінити парадигму сприйняття симпато-парасимпатичного балансу. Зокрема G. Ernst [278] звертає увагу, що під час багатьох видів зовнішнього впливу на організм не відбувається

взаємовиключної реакції або симпатичної або парасимпатичної ланки — зміни відбуваються паралельно в обох відділах автономної нервової системи і можуть бути як одно- так і протилежно спрямованими. За думкою таких дослідників, ВСР слід розглядати як синтетичний параметр складних взаємодій між центральною і автономною нервовими системами і серцево-судинною системою.

Таблиця 1.3. Діапазони варіабельності серцевого ритму у щурів

№	Діапазони хвиль ВСР, Гц				Джерело
	TP	VLf	LF	HF	
1	0,0–2,0	0,05–0,25	0,25–1,0	1,0–2,0	[189]
2	0,06–2,4		0,06–0,6	0,6–2,4	[547]
3	0,03–2,5		0,03–0,8	0,8–2,5	[554]
4	0,058–2,5	0,058–0,195	0,195–0,6	0,6–2,5	[519, 544]
5	0,19–2,5		0,19–0,75	0,75–2,5	[48, 192, 548]
6	0,2–2,5		0,2–0,8	0,8–2,5	[265]
7	0,01–3,0		0,01–1,0	1,0–3,0	[445]
8	0,02–3,0		0,02–0,75	0,75–3,0	[54, 161]
9	0,04–3,0		0,04–1,0	1,0–3,0	[333, 334, 366]
10	0,08–3,0		0,08–0,6	0,6–3,0	[160]
11	0,25–3		0,25–0,75	0,75–3,0	[507]
12	0,2–3,5		0,2–0,8	0,8–3,5	[364]
13	0,0195–2,0	0,0195–0,25	0,25–0,75	0,75–2,0	[61]
14	0,0–3,0	0,0–0,25	0,25–0,8	0,8–3,0	[281, 546]
15	0,0–3,0	0,0–0,04	0,04–1,0	1,0–3,0	[273, 299, 309, 472]
16	0,015–3,0	0,015–0,04	0,04–0,8	0,8–3,0	[183]
17	0,017–3,3	0,017–0,27	0,27–0,75	0,75–3,3	[441]
18	0,018–3,5	0,018–0,32	0,32–0,9	0,9–3,5	[72, 73]
19	0,015–3,85	0,015–0,27	0,27–0,75	0,75–3,85	[237]

Після відкриття Ері Голдбергером зі співавторами у 1980-х фракталоподібності часових параметрів серцевої активності [293-295] багато хто намагався з використанням нового математичного апарату розробити додаткові діагностичні комплекси, які б могли бути корисними також і для аналізу перехідних станів, які не бажано аналізувати з використанням стандартних методів аналізу ВСР [204, 234]. Враховуючи короткотривалість перехідних станів, було запропоновано декілька механізмів для розрахунку фрактальних показників на коротких рядах R–R інтервалів [121, 204, 522].

Підсумовуючи усе вищенаведене щодо відомих механізмів формування адаптації до холоду, можна сказати, що на теперішній час, на прикладі адаптації людини до тривалого перебування в холодних умовах, запропоновано існування трьох основних типів холодової акліматизації з можливістю їх комбінацій у довільній формі. В той же час для інших тварин такого розподілу наразі не існує, хоча в окремих роботах і пропонується поширити використання вже розробленої класифікації холодової акліматизації на всіх теплокровних тварин. Слід визнати, що одну з головних ролей у формуванні терморегуляторної функції організму відіграє серцево-судинна система, яка забезпечує як теплопереніс, так і теплоізоляцію організму. Тому надзвичайно важливо дослідити механізми залучення цієї системи в різних умовах холодового навантаження на організм, особливо у евритермних видів, які не мають генетично запрограмованих вузькоспецифічних пристосувань до холоду.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконані в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. Експерименти проводили за регламентом, затвердженим Комітетом з біоетики ІПКіК НАН України, який було розроблено відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) [157], Закону України № 3447–IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [156] і «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», затвердженому наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 [154] і узгоджених з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [49, 279].

Експерименти виконували на 150 самцях білих безпородних щурів (*Rattus norvegicus*) 6–8 місячного віку масою 200–260 грамів. Тварини утримувалися в умовах віварію ІПКіК НАН України (температура 22 ± 2 °C, освітленість 200 лк) зі світловим режимом 12 годин світла і 12 годин темряви, вода і їжа надавалися *ad libitum* (стандартний раціон типу кормова суміш). Протягом всіх експериментів режим і раціон харчування не змінювалися.

2.1. ХОЛОДОВА АКЛІМАЦІЯ

Холодова аклімація проводилася в осінньо-зимовий період. Тварини були розподілені на три групи — контрольна і дві експериментальні групи. Тварини контрольної групи відбиралися одночасно з експериментальними, були одного віку з ними і постійно перебували у приміщенні з температурою 22 ± 2 °C без додаткових впливів.

Неперервну холодову аклімацію (НХА) здійснювали шляхом витримування тварин протягом 30 днів при температурі 5 ± 2 °C (по 1–3 тварини в клітці з пластиковим дном і шаром тирси, без надання «гніздового матеріалу»).

Ритмічну холодову аклімацію (РХА) проводили наступним чином: протягом перших 15 хвилин кожної години тварин обдували холодним повітрям

(швидкість потоку 6,5 м/с) з температурою 8 ± 1 °C, наступні 45 хвилин вони перебували при кімнатній температурі 22 ± 2 °C. Ритмічні холодові впливи проводили щоденно 9 раз у світлий час доби протягом місяця.

Частина тварин після закінчення обох видів холодової аклімації утримувалася при кімнатній температурі 22 ± 2 °C протягом 30–40 днів для дослідження процесів реаклімації.

2.2 ВИМІРЮВАННЯ ТЕМПЕРАТУРИ ТІЛА

Поверхневу температуру тіла вимірювали цифровим інфрачервоним термометром IR 1DE1 («Microlife», Швейцарія), ректальну — за допомогою тарированої мідь-константанової термопари, приєднаної до вольтметра В7-21А (ВАТ «Радіозавод», Україна).

Виміри поверхневої температури тіла в міжлопатковій області (МЛО) і у верхній третині хвоста проводили щоденно (крім суботи та неділі). Вимірювання проводили в один і той же час в ранкові години, робили 3–5 вимірювань у кожній області та вираховували середнє значення. У тварин з РХА температуру міряли в інтервалі між холодовими впливами через 20 хвилин після припинення чергового обдування.

Ректальну температуру вимірювали у тварин шляхом введення термопари у пряму кишку щурів на $3 \pm 0,5$ см.

2.3. ОЦІНКА АДАПТАЦІЙНИХ ЗДІБНОСТЕЙ

Для оцінки адаптаційних здібностей у тварин нами був використаний тест вимушеного плавання у холодній воді (ТВПХВ) [96]. Щури поміщалися в судину ($d = 1$ м) з холодною водою (4 ± 1 °C), яка була заповнена так, щоб тварини не могли спиратися лапами чи хвостом на дно і були вимушені плавати. Коли тварини вже не могли тримати голову над поверхнею води, їх виймали з води, обсушували рушниками і вони самовідігрівалися при кімнатній температурі (22 ± 2 °C). Тривалість плавання кожної тварини в першому тестуванні була прийнята за 100%. Надалі всі дані по тривалості плавання в ТВПХВ порівнювалися з вихідним рівнем для кожної тварини і переводилися у відсотки.

2.4. МІКРОСКОПІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛУ ТКАНИН

Дослідження мікрогемоциркуляції проводилися на попередньо анестезованих тваринах.

Для дослідження підшкірної жирової клітковини анестезованих тварин фіксували на препарувальному столику, на медіальній поверхні стегна робили розріз, відокремлюючи фрагмент шкіри так, щоб максимально не порушити кровообіг у ньому і спостерігали мікрогемоциркуляторне русло шкіри на внутрішній стороні цього фрагменту. На цій же ділянці, після видалення фасцій, вивчали мікрогемоциркуляторне русло м'язів стегна. Для підтримки вологості і необхідної температури відкриті ділянки шкіри і м'язів протягом усього експерименту зрошували фізіологічним розчином з температурою 39 °С (рис. 2.1).

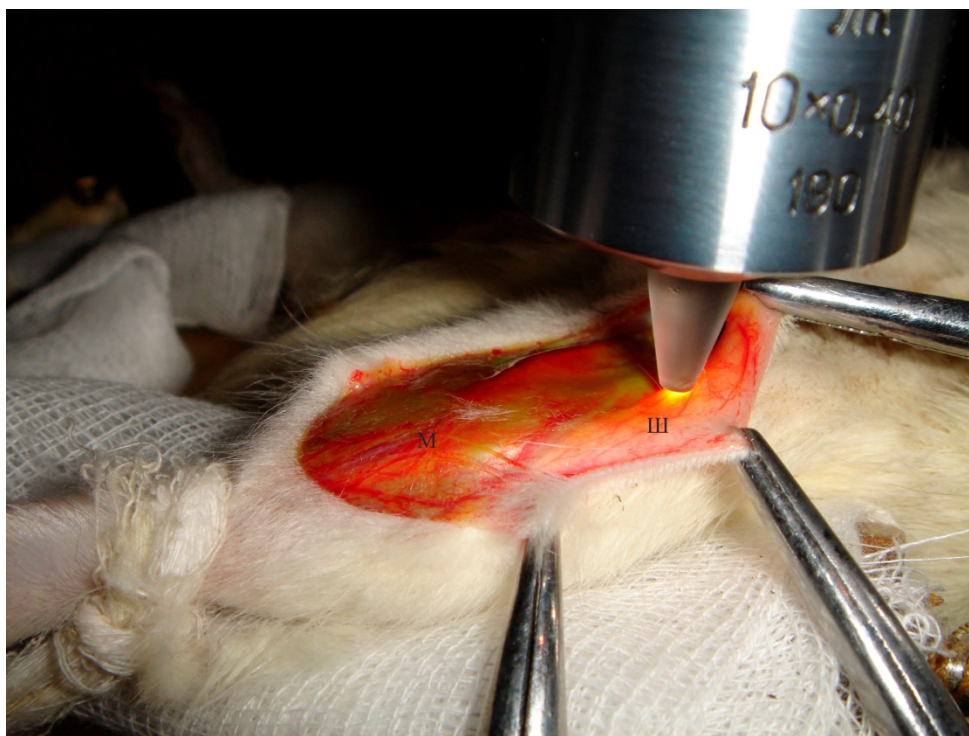


Рис. 2.1. Дослідження мікрогемоциркуляторного русла м'язів і підшкірної жирової клітковини стегна щурів

Примітки: М — м'яз; Ш — зворотня сторона шкіри.

Для вивчення мікрогемоциркуляторного руслу печінки попередньо анестезованих тварин фіксували на препарувальному столику, де після

серединної лапаротомії ліву латеральну частку печінки розміщували на спеціальній лопатці, обгорнутій вологою марлею. Для підтримки вологості і необхідної температури печінку протягом усього експерименту зрошували фізіологічним розчином з температурою 39 °С. Всю відкриту поверхню печінки покривали вологими марлевими серветками. Вільним залишалося лише досліджуване поле (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Дослідження мікрогемоциркуляторного русла печінки щурів

Для дослідження мікрогемоциркуляції конвексимальної поверхні головного мозку у анестезованих щурів за допомогою пристрою для стереотаксичних операцій в лобно-тім'яній області черепа висвердлювали отвір площею 1 см² і видаляли тверду мозкову оболонку [89] згідно з рекомендаціями [75, 139, 275]. Потім зафіксовану у стереотаксичному пристрої тварину розміщували під мікроскопом і спостерігали піальну судинну мережу. Для підтримки вологості і необхідної температури поверхню головного мозку протягом усього експерименту зрошували фізіологічним розчином з температурою 39 °С (рис.2.3).



Рис. 2.3. Дослідження мікрогемоциркуляторного русла конвексимальної поверхні головного мозку щурів.

Динаміку мікроциркуляторних змін досліджували методом контактної біомікроскопії за допомогою мікроскопа «Люам К-1» («ЛОМО», РФ), забезпеченого засобами фото- і відеореєстрації [105, 106, 108, 109, 409]. Використовувались контактні об'єктиви з рівнем збільшення $\times 10$, $\times 20$, $\times 25$, $\times 43$ та окуляр $\times 7$. Зображення з об'єктива проектувалося на чорно-білу телекамеру VC-45-BSHRX («Panasonic», Японія), кольорову телекамеру CAM-690C («CAMSTAR», США) і цифровий фотоапарат DSC-T5 («Sony», Японія), при цьому внаслідок технічних особливостей розташування телекамер на мікроскопі розміри полю зору телекамер складали приблизно 10% поля, що фіксувалося фотоапаратом. Зазначені відеокамери мають високу роздільну здатність (600 твл для чорно-білої і 560 твл для кольорової камер) і високу чутливість (сприйняття освітленості до 0,02 люкс). Відеоматеріали і фотозображення з телекамер за допомогою плат відеозахвату «AverMedia EZCapture 2.3» («AVerMedia Technologies», Республіка Китай (Тайвань)), «Pinnacle DC10» («Avid Technology», США) і відповідного програмного забезпечення «AverMedia

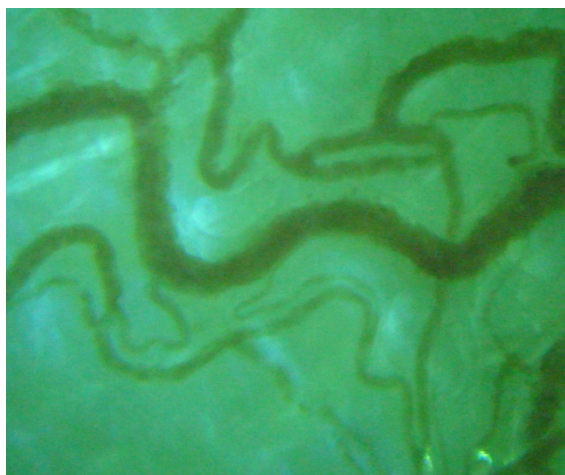
Studia» і «Pinnacle Studio» записувалися безпосередньо на комп'ютер в режимі *on line* (рис. 2.4).



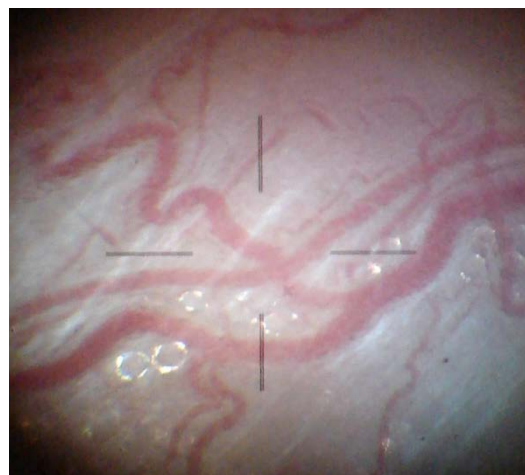
Рис. 2.4. Загальний вигляд мікроскопа «Люам К-1» з відеокамерою для дослідження мікроциркуляції *in vivo*

Примітки: 1 — блок з ртутною лампою для спостережень в режимі люмінесценції; 2 — блок з поляризаційною лампою; 3 — блок для встановлення змінних світлофільтрів; 4 — перемикач режимів освітлення; 5 — контактний об'єктив; 6 — окуляр мікроскопа; 7 — відеокамера; 8 — регульована операційна платформа для фіксації тварин; 9 — спеціальна лопатка для підтримування печінки.

Прижиттєва мікроскопія за допомогою контактного мікроскопа «Люам К-1», дозволяє проводити дослідження в режимах поляризації і люмінесценції. Ми використовували обидва режими (рис. 2.5).



А



Б

Рис. 2.5. Мікрогемоциркуляторне русло шкіри щура з використанням різних режимів освітлення (А — люмінесцентне, Б — поляризаційне освітлення).

Поляризаційна мікроскопія передбачає освітлення об'єкта лінійно-поляризованим світлом, яке утворюється поляризатором, розташованим між джерелом світла і конденсором мікроскопа. Над об'єктивом розміщено інший поляризатор (аналізатор). У такому випадку анізотропні ділянки, наявні в структурі об'єкта, виглядають яскравими на темному фоні.

Люмінесцентна мікроскопія базується на спостереженні флюоресценції об'єкта, що виникає під дією збуджуючого її світла. В даному випадку люмінесценція була викликана ультрафіолетовим світлом довгохвильовій області (350-400 нм), джерелом якого служила ртутна лампа. Живі тканини мають слабовиражену власну флуоресценцію, тому ми додатково застосовували прижиттєве забарвлення флуорохромами. В якості флуорохрому ми використовували 2%-й розчин флуоресцеїну натрію (ураніну) («Макрохім», Україна), 1 мл якого вводили тваринам внутрішньовенно. Введення флуоресцеїну натрію дозволило охарактеризувати стан кровотоку і транспорт ураніну у досліджуваному органі. Розподіл люмінесціюючої мітки в органі та інтенсивність її світіння оцінювали візуально при мікроскопії або за фотознімками об'єкта.

(якщо видно було місце впадіння капіляру до венули) та безпосередньо капілярів (за відсутності у полі зору пов'язаних з ними артеріол і венул)

Враховуючи фракталоподібність мікроциркуляторного русла, внаслідок чого дуже складно надати його детальний опис у різних тварин так, щоб можна було порівняти їх між собою [123, 315], додатково оцінювалися фрактальні характеристики мікроциркуляторного русла в різних тканинах. Вважається, що для аналізу мікроциркуляторного русла найбільше підходить показник фрактальної розмірності Хаусдорфа-Безіковича D , який характеризується високою робастністю і повторюваністю [418]. Ми розраховували фрактальну розмірність мікроциркуляторного русла «методом клітин» (Box-counting fractal analysis), який вважається найбільш прийнятним для аналізу розгалужених об'єктів [315, 349]. Для цього цифрові зображення попередньо вирівнювалися за яскравістю і контрастністю, переводилися у відтінки сірого і зберігалися у форматі *.bmp. Фрактальну розмірність D розраховували за допомогою оригінальної комп'ютерної програми «FRAM» (автори В. С. Марченко і М. В. Марченко) [132]. Програма перекодовувала зображення мікроциркуляторного русла в цифрові матриці і, відповідно відомому математичному апарату [123, 178, 315, 348], розраховувала локальні фрактальні розмірності і статистично обробляла їх. У розрахунках і інтерпретації даних враховували запропоновану Б. Мандельбротом формулу для розрахунку фрактальної розмірності кривих, де фігурує показник Херста H , який пов'язаний з фрактальною розмірністю D простим співвідношенням [123, 178]:

$$D = 2 - H,$$

де D — значення локальної фрактальної розмірності Хаусдорфа-Безіковича; 2 — показник евклідової розмірності для площини; H — показник Херста.

2.6. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) і аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) проводились за допомогою програмно-апаратного комплексу «Поліспектр-12/Е», забезпеченого програмою «Поліспектр-ритм» («Нейро-

Софт», РФ). Електрокардіограма тривалістю 5 хвилин реєструвалася у анестезованих тварин. Електроди для реєстрації були розміщені на усіх 4 кінцівках тварини. Частота дискретизації сигналу складала 1000 Гц; розрядність — 24 біта.

Нами аналізувалися основні показники ВСР згідно загальноприйнятих стандартів [20, 312]: частота серцевих скорочень (ЧСС), загальна потужність спектру (TP), потужність високочастотної складової загального спектру ВСР (HF), потужність низькочастотної складової загального спектру ВСР (LF), потужність наднизькочастотної складової загального спектру ВСР (VLF), індекс вагосимпатичної взаємодії (LF/HF), тривалість нормальних R-R інтервалів серцевого циклу (RRNN), стандартне відхилення середньої тривалості нормальних R-R інтервалів серцевого циклу (SDNN), коефіцієнт варіації (CV). Згідно припущенням деяких дослідників [294, 295, 437], структурна фракталоподібність певних органів і систем повинна відображатися і у функціонуванні цих органів. Зокрема це стосується біоелектричної активності в організмі. Тому для аналізу ВСР ми використовували метод нормованого розмаху часових рядів Херста і обраховували показник Херста (H) [34, 123, 178]. Характеристичний показник Херста H вираховувався за формулою:

$$H = \log(R/S)/\log(T),$$

де R — розмах, різниця між максимальним і мінімальним значеннями у ряді; S — стандартне відхилення для ряду, T — тривалість серії.

Показник H для R-R інтервалів на відрізках запису тривалістю 5 хвилин (1600–1800 R-R інтервалів) обраховувався за допомогою комп'ютерної програми «Benoit 1.3» («TruSoft Int'l Inc.», США). У зв'язку з тим, що на відміну від досліджень на людині, для щурів наразі ще не визначено одностайно прийнятих стандартних діапазонів для розрахунку показників ВСР, ми спирались на роботи [273, 299, 309, 366, 472], автори яких вивчали вегетативну реакцію гризунів при різних холодових впливах, і використовували наступні діапазони: TP (0,0–3,0 Гц), VLF (0,003–0,04 Гц), LF (0,04–1,0 Гц), HF (1,0–3,0 Гц).

2.7. ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЮ КІНЦЕВИХ ПРОДУКТІВ ОБМІНУ NO В ТКАНИНАХ

На теперішній час існує багато методів визначення вмісту оксиду азоту та продуктів його метаболізму, заснованих на різних аналітичних принципах (колориметрія, спектрофотометрія, газова та рідинна хроматографія, мас-спектрометрія, іон-селективні методики) [520]. Але найбільш простою у використанні і поширеною серед дослідників, що працюють з біологічними рідинами, є реакція Грисса; на сьогодні відомо понад 60 модифікацій цієї реакції, які відрізняються лише незначними нюансами [27, 135, 289, 508, 521, 530]. Використання непрямого методу, який оцінює рівень нітрит-іонів у живих тканинах, а не безпосередньо самого оксиду азоту пов'язане з тим, що NO є газом з дуже коротким часом напівжиття *in vivo* (0,1 секунда) і високою реакційною здатністю, а нітрит є більш стабільним метаболітом з часом напівжиття у цільній крові 11-13 хвилин [521].

Рівень NO за вмістом нітриту (кінцевого продукту обміну NO) в сироватці крові, тканинах мозку (кора, гіпоталамус) та серця оцінювали фотометричним методом за реакцією Грисса [27]. Зразки тканин відбирали після декапітації тварин, гомогенізували у Na-фосфатному буфері, pH 7,4 при температурі 4–6 °C, депротейнізували 75 mM ZnSO₄ і 55 mM NaOH у співвідношенні 1:1:1,2 за об'ємом відповідно, центрифугували 15 хвилин при 3000 об./хв. на центрифугі PC-6 (ТНК “Дастан”, Киргизстан). Після депротейнізації до 100 мкл супернатанту, згідно [135] для відновлення нітратів до нітритів додавали 100 мкл розчину хлорида ванадію VCL₃ і послідовно додавали 20 мкл 1%-го сульфонаміду («ICN», США) і 20 мкл 0,1%-го N-1-нафтилетилендіаміндігیدрохлориду («ICN», США) в 5%-му розчині HCl. Суміш інкубували протягом 30 хвилин при 37 °C. Оптичну щільність визначали при довжині хвилі 540 нм за допомогою спектрофотометра СФ-46 («ЛОМО», РФ). Кількість нітрит-іонів розраховували в мкМ згідно калібрувальній кривій, побудованій на стандартних розчинах NaNO₂, лінійність кривої зберігалась при концентраціях нітрит-іонів від 5 до 320 мкМ.

2.8. ПІДРАХУНОК ЛЕЙКОЦИТАРНОЇ ФОРМУЛИ КРОВІ

Підрахунок загальної кількості ядерних клітин лейкоцитів у крові щурів після декапітації проводили під мікроскопом у камері Горяєва відразу після забору крові. Відібрану кров розводили 3 %-вим розчином оцтової кислоти, забарвленим метиленовим синім (оцтова кислота лізує еритроцити, метиленовий синій забарвлює ядра лейкоцитів) у співвідношенні 1/20. Після змішування пробірку зі зразком крові ретельно струшували і заповнювали сумішню камеру Горяєва. Після чого проводили підрахунок лейкоцитів під мікроскопом «Микмед-1» («ЛОМО», РФ) (окуляр $\times 7$, об'єктив $\times 10$).

Розрахунок кількості лейкоцитів в 1 мкл крові проводять за формулою:

$$X = a \times 250 \times 20 / 100,$$

де X — кількість лейкоцитів в 1 мкл крові; a — кількість лейкоцитів в 100 великих квадратах; 20 — розведення крові; 100 — кількість великих квадратів; 250 — коефіцієнт перерахунку на 1 мкл, тому що об'єм одного великого квадрата дорівнює 0,004 (1/250) мкл (сторона квадрата — 0,2 мм, висота — 0,1 мм).

Підрахунок лейкоцитарної формули проводили у мазках крові підготованих стандартними методами (фіксація і забарвлення за Май-Грюнвальдом і Романовським). На препаратах крові обраховували 200 клітин лейкоцитів під світловим мікроскопом «Мікмед-1» («ЛОМО», РФ) (окуляр $\times 7$, імерсійний об'єктив $\times 90$). Для комплексної оцінки лейкоцитарного пулу крові щурів були розраховані лейкоцитарні індекси, що дозволяє оцінити зміни функціонального стану організму, зокрема і під час холодкових впливів [37, 81, 83, 84, 141, 253; 514]: лейкоцитарний індекс (ЛІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення лімфоцитів і еозінофілів (ІСЛЕ), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ). Вказані індекси розраховувалися за нижченаведеними формулами (в формулах використані наступні скорочення П — палочкоядерні лейкоцити; С — сегментоядерні лейкоцити; Е — еозінофіли; М — моноцити; Б — базофіли; Л — лімфоцити):

$ЛП=Л/С$ — вказує на співвідношення між гуморальною і клітинною ланками імунітету;

$ІЗЛ=(Е+Б+С+П)/(Л+М)$ — підвищення цього індексу вказує на активний запалювальний процес в організмі і порушення імунореактивності;

$ІСЛМ=Л/М$ — відображає співвідношення афекторної і ефекторної ланок імунологічного процесу;

$ІСНМ=(П+С)/М$ — відображає співвідношення компонентів мікро- і макрофагальної систем;

$ІСЛЕ=Л/Е$ — припускається, що цей індекс відображає співвідношення процесів гіперчутливості негайного та сповільненого типу;

$ІСНЛ=(П+С)/Л$ — відображає співвідношенні клітин неспецифічного і специфічного імунного захисту.

2.9. ВИМІРЮВАННЯ ОСМОТИЧНОЇ КРИХКОСТІ І ІНДЕКСУ СФЕРИЧНОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ

Дослідження динаміки трансформації еритроцитів проводили методом малокутового розсіювання світла на приладі (НПФ «Кріокон», Україна), розробленому в ІПКіК НАН України [40]. Вивчали залежність інтенсивності розсіювання світла суспензією еритроцитів під кутом 9° у напрямку до падаючого променя від кількості клітин в цій суспензії. У вимірювальну ємність, що містить 3,0 мл розчину NaCl різної концентрації (від 0,9% до 0,2%), вносили 30 мкл еритромаси після відстоювання крові і аспірації плазми [41], отриманої після декапітації тварин. У нормі гемоліз еритроцитів *in vitro* починається з 0,48%-го розчину (0,45–0,50%) NaCl, а повний гемоліз відбувається в 0,32%-му розчині (0,30–0,34%) NaCl. Всі дослідження проводили при температурі 20 °C.

В якості показника середньої осмотичної крихкості еритроцитів прийнято вважати показник, який численно дорівнює концентрації NaCl, за якої відбувається гемоліз 50% клітин [251]. Використовуючи експериментальні криві осмотичної крихкості на підставі фізико-математичної моделі гіпотонічного гемолізу еритроцитів в розчині непроникаючої речовини обчислюється індекс

сферичності (ІС) еритроцитів і будуються графіки щільності їх розподілу [41; 301; 302]. Значення ІС пропорційні поверхнево-об'ємному співвідношенню (S/V) і характеризують форму клітин. Криві щільності розподілу еритроцитів за індексом сферичності, отримані цим методом, адекватно описують ступінь сферичності клітин в популяції еритроцитів в залежності від поверхнево-об'ємного відношення, яке характеризує форму еритроцитів, і це підтверджено як мікроскопічними дослідженнями так і методом проточної цитометрії [46, 52, 63]. Щільність розподілу еритроцитів за ІС є важливою об'єктивною характеристикою крові та використовується для оцінки інтенсивності реакції організму на стресовий вплив. В експерименті розрахунок ІС базувався на функціональному тесті гемолізу певного морфологічного типу еритроцитів при осмотичному навантаженні. Для зручності опису отриманих даних ми згідно [362] за значеннями ІС виділили 4 групи еритроцитів: з показниками індексу сферичності в інтервалах (1–1,3), (1,3–1,7), (1,7–2,1) і (2,1–3).

2.10 СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Статистичний аналіз отриманих результатів виконували за допомогою комп'ютерних програм «MS Excel» («Microsoft», США) і «Statistica 10» («StatSoft», США). Згідно з рекомендаціями «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [157] дослідження були проведені на мінімально можливій кількості тварин. Для статистичного аналізу і порівнянь результатів, отриманих на таких вибірках доречно використовувати непараметричні методи. При парних порівняннях незалежних вибірок використовували ранговий U-критерій Манна-Уїтні, а при аналізі залежних вибірок — ранговий T-критерій Уїлкоксона. Для порівняння декількох незалежних вибірок використовували непараметричний критерій H Краскала-Уолліса [12].

РОЗДІЛ 3. ФОРМУВАННЯ ХОЛОДОВОЇ АКЛІМАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ ПІСЛЯ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ХОЛОДОВИХ ВПЛИВІВ

3.1. ПРИРІСТ МАСИ ТІЛА У ЩУРІВ ПІСЛЯ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ХОЛОДОВОЇ АКЛІМАЦІЇ

Аклімація до холоду — процес тривалий і енергетично витратний. Тому важливо враховувати зміни маси тіла тварин за умов різних видів аклімації. За даними різних авторів тривале перебування в умовах холоду може призводити до зниження маси тіла [288, 319, 430], до підвищення маси тіла [1, 539] або ж до відсутності значимих змін [211, 468, 526] у аклімованих до холоду тварин.

У процесі проведення холодової аклімації ми теж контролювали вагу тварин. Тварини були поділені на контрольну (6 щурів) і 2 експериментальні групи — з РХА (4 щури) і з НХА (6 щурів). Тварин зважували на аналітичних вагах ТВЕ-0,5-0,01 («RADWAG», Польща). Значущих розбіжностей в прирості ваги тварин протягом проведення НХА ($47 \pm 16,6$ г) і РХА ($67 \pm 29,7$ г) в порівнянні з тваринами з контрольної групи ($59,7 \pm 8,7$ г) виявлено не було [188] (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Приріст маси тварин протягом 1 місяця аклімації, г

Умови експерименту	Середня маса тіла		Приріст, г
	до аклімації, г	після аклімації, г	
Контроль	$204,3 \pm 34,6$	$264,0 \pm 26,0$	$59,7 \pm 8,7$
НХА	$214,0 \pm 13,2$	$261,0 \pm 27,9$	$47,0 \pm 16,6$
РХА	$199,8 \pm 21,3$	$266,8 \pm 30,7$	$67,0 \pm 29,7$

Таким чином ні неперервний, ні ритмічний режим холодової аклімації протягом місяця не привели до значущих змін маси у аклімованих щурів у порівнянні з тваринами контрольної групи.

3.2. ДИНАМІКА ТЕМПЕРАТУРИ ТІЛА ЩУРІВ ПРОТЯГОМ АКЛІМАЦІЇ

Згідно з сучасними уявленнями тіло складається з двох термофізіологічних відділів — гомеотермічного («ядро», яке продукує тепло) і пойкилотермічного

(«оболонка», що регулює тепловіддачу). При підвищеній температурі навколишнього середовища, розмір «оболонки» невеликий, а при зниженні навколишньої температури він зростає, утворюючи буферний простір, що захищає «ядро» від дії холоду. Розмір «оболонки» змінюється в залежності від температури навколишнього середовища, і, ймовірно, може визначатися стадією і ступенем пристосованості організму до холоду, а також типом адаптації організму до холоду. Скелетні м'язи і шкіра вносять вагомий вклад в функціонування «оболонки», регулюючи периферійне кровопостачання. Це впливає на поверхневу температуру тіла. Тому температура шкіри може бути показовим критерієм зміни поверхневого кровотоку.

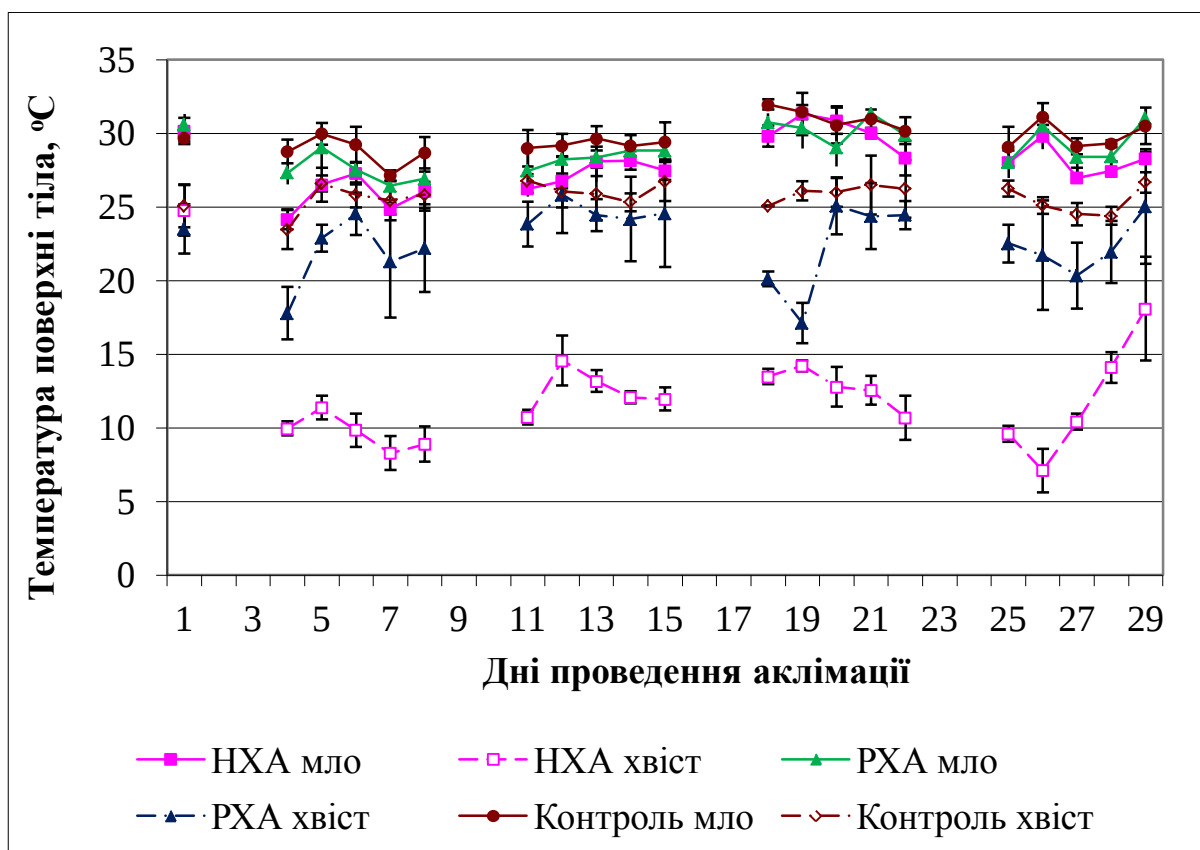


Рис. 3.1. Зміни поверхневої температури тіла щурів під час проведення холодової аклімації

Для відстеження реакції поверхневих тканин щурів на дію холоду протягом проведення холодової аклімації ми проводили щоденні (крім суботи та неділі) виміри поверхневої температури тіла в міжлопатковій області (МЛО) і у

верхній третині хвоста [116]. Результати вимірювань наведені на рис. 3.1. У таблиці 3.2 ці ж дані усереднені по тижнях впливу.

Таблиця 3.2

Зміни поверхневої температури у щурів протягом холодової аклімації, по тижнях, °C

Умови експерименту	Контроль		НХА		РХА	
Терміни спостереження	Міжлопаткова область	Хвіст	Міжлопаткова область	Хвіст	Міжлопаткова область	Хвіст
1 день	29,70 ± 0,25	25,07 ± 1,45	30,17 ± 0,89	24,77 ± 1,72	30,58 ± 0,74	23,50 ± 1,69
1 тиждень	28,76 ± 1,04	25,42 ± 1,17	25,78 ± 1,25* [#]	9,67 ± 1,17* [#]	27,45 ± 0,98*	21,74 ± 2,51* [†]
2 тижні	29,28 ± 0,25	26,15 ± 0,61	27,34 ± 0,84* [#]	12,50 ± 1,45* [#]	28,34 ± 0,56	24,57 ± 0,76* [†]
3 тижні	31,03 ± 0,70	25,97 ± 0,54	30,06 ± 1,15	12,75 ± 1,32* [#]	30,27 ± 0,88	22,23 ± 3,48* [†]
4 тижні	29,83 ± 0,93	25,38 ± 1,02	28,10 ± 1,09	11,86 ± 4,29* [#]	29,28 ± 1,39	22,31 ± 1,71* [†]

Примітки: * — $p \leq 0,05$ відносно до тварин контрольної групи; [†] — $p \leq 0,05$ відносно до тварин в умовах НХА; [#] — $p \leq 0,05$ відносно початкових показників тварин дослідних груп.

В обох експериментальних групах протягом перших 2 тижнів спостерігалось значуще зниження температури шкіри в міжлопатковій області (табл. 3.2). Така динаміка збігається з даними [461], коли при аклімації до температури 5 °C фіксували значуще зниження ректальної температури, яка потім відновлювалася до вихідного рівня з другого тижня холодового впливу. Зниження температури шкіри цілком пояснюється викликанною холодом вазоконстрикцією поверхневих судин шкіри і м'язів, що запобігає втратам тепла організмом. Тим же механізмом пояснюється і значне падіння температури хвоста у щурів при НХА. До третього тижня в обох експериментальних групах було зафіксовано повернення температури в міжлопатковій ділянці щурів до показників контрольної групи, що ми розцінюємо як завершення формування стійкої адаптації до холоду. Це відповідає свідченням, згідно яким для формування стійкої адаптації організму до різноманітних стресорів, у тому числі і до дії холоду, необхідно не менше трьох-чотирьох тижнів [1, 26, 37, 216, 258]. Досягнення стану стійкої холодової адаптації після 4-х тижнів аклімації

підтверджувалося також збільшенням тривалості плавання в тесті вимушеного плавання у холодній воді, що супроводжувалося збереженням більш високих показників температури ядра тіла після закінчення тестування тварин [92, 96], що ми розглянемо нижче. Температура хвоста у тварин з РХА протягом усього періоду достовірно не відрізнялася від вихідних показників, у той час як при НХА середня поверхнева температура хвоста коливалася в межах 10-12 °С, що близько до температури навколишнього середовища, перевищуючи її у середньому приблизно на 5 °С (табл. 3.2).

Продовжуючи спостереження за частиною тварин протягом другого місяця НХА, ми зафіксували незначне підвищення температури у міжлопатковій ділянці щурів на 5 тижні, яке зберігало тенденцію і протягом 6 тижня. На 6 тижні НХА також спостерігалось помітне підвищення температури хвоста. На наш погляд така динаміка поверхневої температури у щурів під час неперервної холодової акліматії може вказувати на активацію метаболізму у них і розвиток холодової адаптації за метаболічним типом.

3.3. ПІДВИЩЕННЯ ХОЛОДОВОЇ СТІЙКОСТІ В ТЕСТІ ВИМУШЕНОГО ПЛАВАННЯ У ХОЛОДНІЙ ВОДІ

Реальні умови життєдіяльності ставлять досить жорсткі вимоги до адаптованості організму до холоду. Тварина або людина повинні не тільки пасивно перечікувати несприятливий період, але бути здатними до активної діяльності в умовах низьких температур. Як визнає Всесвітня організація праці, людина поки немає можливості повністю усунути необхідність виконувати складні види діяльності в умовах низьких температур [328]. Тому при експериментальній акліматії організму до холоду слід враховувати можливість збереження таких здібностей.

Як вже зазначалося в огляді літератури, основна частина механізмів, що пояснюють розвиток адаптації до холоду, були описані на моделі довготривалої акліматії, заснованій на використанні неперервної тривалої дії холоду на тварин. Але в природі акліматизація завжди відбувається на тлі циркадних і сезонних коливань температури і пов'язаних з ними ендогенних фізіологічних ритмів.

Таким чином, екологічно більш адекватними повинні бути ритмічні режими, які враховують біоритми природних факторів або ендогенні фізіологічні ритми організму.

У нашій роботі порівняно вплив НХА та РХА на адаптаційні здібності щурів до холоду і на здатність виконувати фізичне навантаження при холодкових впливах. Для цього нами був використаний тест вимушеного плавання у холодній воді (ТВПХВ). Існують різні модифікації цього тесту, що розрізняються в першу чергу температурою води (від 0 до 23 °C) [30, 39, 181, 196, 229]. Відомо, що при плаванні тварин в холодній воді в організмі виникає конфлікт вегетативних програм [486], в тому числі й пов'язаних зі збереженням теплового балансу. Це призводить до швидкого виснаження енергетичних запасів, оскільки з одного боку холодовий спазм судин призводить до порушення працездатності м'язів і неможливості підтримки плавучості за їх рахунок, а з іншого боку — до посилення кровотоку в працюючих м'язах, що супроводжується більш вираженими тепловтратами [185]. Однак адаптовані до холоду пірнальниці були здатні продовжувати працювати навіть при падінні температури «ядра» тіла на 2 °C [345, 383, 477]. Тому ми вважаємо, що ТВПХВ відображає здатність організму виконувати активну роботу в умовах низьких температур.

Експериментальні тварини були поділені на контрольну (1) і дві експериментальні групи по 9 тварин у кожній (2-га — з РХА, 3-тя — з НХА), для контролю природних сезонних адаптаційних змін була відібрана 4-та група тварин ($n = 9$), у яких проводилися одноразові контрольні вимірювання наприкінці дослідження [29, 90, 92, 96, 98].

При першому тестуванні час плавання у тварин всіх груп різнився несуттєво. Навіть у тварин 4-ї групи, які тестувалися через 2 місяці після початку експерименту (для контролю сезонних адаптаційних змін) середній час плавання суттєво не відрізнявся від експериментальних груп (табл. 3.4) та співпадав з середньою тривалістю плавання неадаптованих тварин в холодній воді, отриманою нами в інших дослідженнях [181].

Для кожної тварини тривалість її плавання в першому тестуванні була прийнята за 100%. Надалі всі дані по тривалості плавання в ТВПХВ порівнювалися з вихідним рівнем для кожної тварини. Усереднені результати по групах наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.4

Середня тривалість плавання щурів у холодній воді при першому проведенні ТВПХВ

Група тварин	Середня тривалість плавання, секунди
1 група, контроль	368,33 ± 169,64
2 група, РХА	350,91 ± 120,93
3 група, НХА	372,5 ± 87,99
4 група, контроль 2	411,92 ± 116,13

Таблиця 3.5

Тривалість плавання щурів в ТВПХВ в залежності від виду холодової аклімації

Група тварин	Вихідний рівень, %	Холодова аклімація 1 місяць, %	1 місяць після припинення ХА, %
1 група, контроль	100	121,79 ± 34,09	123,32 ± 36,73
2 група, РХА	100	192,30 ± 62,39*, #	168,55 ± 49,83 [#]
3 група, НХА	100	105,82 ± 26,50	115,52 ± 44,84

Примітки: * — $p < 0,05$ у порівнянні з групою 1; # — $p < 0,05$ у порівнянні з групою 3.

Після 30 днів холодової аклімації час плавання в холодній воді у тварин 2 групи значно підвищувався (на 92,3%) і значущо відрізнявся за критерієм Манна-Уїтні і від контрольної групи і від групи з НХА. Слід зазначити, що у тварин контрольної групи (група 1) тривалість плавання у холодній воді навіть перевищувала таку у тварин, які постійно витримувалися в умовах низьких температур. Це може свідчити про високе фізіологічне та енергетичне навантаження на організм в умовах НХА. Внаслідок цього у деяких тварин було

навіть зафіксовано зниження тривалості плавання в порівнянні з вихідним рівнем.

Характерно, що високий рівень адаптованості зберігався у 2-й групі і через 1 місяць після припинення РХА (168,55%), в той час, як у контролі він залишався практично на тому ж рівні (123,3%) у порівнянні з попередніми значеннями. У той же час спостерігалось незначне підвищення тривалості плавання в групі 3, що можна розглядати як відновлення внутрішніх резервів організму. Слід зазначити, що ректальна температура після першого проведення ТВПХВ відповідала значенням, що реєструвалися іншими авторами в схожому експерименті [517], а через 30 днів підвищувалася у всіх групах приблизно на однаковий рівень (табл. 3.6), і залишалася на тому ж рівні після реаклімації. З урахуванням підвищення тривалості плавання це свідчить про розвиток адаптації організму до холоду. Однак тут слід проводити чітку кореляцію з часом плавання — у тварин контрольної групи і тварин після НХА тривалість плавання у холодній воді була майже в 2 рази (!) меншою.

Таблиця 3.6

Показники ректальної температури у щурів після тесту вимушеного плавання у холодній воді, °С.

Група тварин	1-й тест	Холодова аклімація 1 місяць	1 місяць після припинення ХА
1 група, контроль	21,00 ± 1,26	24,72 ± 2,44	25,50 ± 1,50
2 група, РХА	20,94 ± 2,67	23,37 ± 0,75	24,63 ± 1,25
3 група, НХА	20,00 ± 3,37	23,38 ± 1,77	26,00 ± 1,41
4 група, контроль 2	20,79 ± 3,40		

Згідно з усталеними уявленнями про розвиток адаптації до холоду [55, 149, 151], тварини обох експериментальних груп є адаптованими до холоду, у них активований метаболізм (це видно по меншому рівню падіння ректальної температури після ТВПХВ). Про це ж свідчить і той факт, що протягом усього періоду холодних впливів температура тіла тварин у всіх групах була практично постійною, за винятком температури хвоста у щурів з групи НХА, що

вказує на нормальне функціонування механізмів теплопродукції і тепловіддачі. Але після 5 тижнів неперервного перебування в умовах 5 °С температура хвоста почала підвищуватися, що може свідчити про активування механізмів, які забезпечують метаболічний тип аклімації.

Слід зазначити, що після НХА тварини виявилися нездатними до виконання активної роботи в екстремальних умовах. У той же час, після впливу більш слабкими подразниками ми спостерігаємо ефект помітного підвищення адаптаційних здібностей організму, що може забезпечуватися за рахунок формування адаптації до холоду за гіпотермічним або ізоляційно-гіпотермічним типом. На наш погляд це підтверджує запропоновану Л. Х. Гаркаві і модифіковану С. Є. Павловим концепцію «теорії неспецифічної ланки адаптації» [37, 149], згідно якої кількість (міра, доза, сила) впливів може бути основою для формування декількох якісно різних, неспецифічних пристосувальних реакцій організму. До того ж, саме дія численних слабких подразників має найбільше значення, оскільки будь-який організм в повсякденному житті набагато частіше зустрічається з дією слабких і середніх по силі факторів. Отримані нами відмінності в адаптаційних відповідях у щурів після РХА і НХА також узгоджується з результатами [245, 545], де показано, що аклімація за рахунок періодичних впливів дає кращий рівень адаптованості, ніж неперервне витримування на холоді, або такий же рівень адаптованості, але при цьому організм відчуває менше стресове навантаження і економить енергію.

Таким чином, РХА протягом 1 місяця підвищує адаптаційні здібності організму щурів до холоду, що виражається в збільшенні тривалості плавання в холодній воді удвічі, що супроводжується меншим падінням температури ядра тіла після перебування в холодній воді. Після НХА у щурів спостерігається збільшення температури ядра тіла, але не відбувається підвищення адаптаційних здібностей. НХА сприяє формуванню холодової аклімації за метаболічним типом. Через 30 діб після припинення РХА зберігається стійке підвищення адаптаційних можливостей організму щурів.

Матеріали цього розділу були надруковані в 29, 90, 92, 96, 98, 116, 188.

РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ РХА ТА НХА НА ОСОБЛИВОСТІ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЇ У ЩУРІВ ПІД ЧАС ХОЛОДОВОЇ АКЛІМАЦІЇ

Як було показано вище, хоча зміни температури в міжлопатковій області щурів в обох експериментальних групах мали схожу тенденцію, після РХА спостерігалось набагато більше підвищення здатності організму виконувати роботу в екстремальних умовах, ніж після НХА [92]. На наш погляд, така різниця в адаптаційних здібностях організму після застосування неперервного і ритмічного режимів холодової акліматії може бути пояснена в тому числі різною відповіддю мікросудинного русла органів «ядра» і «оболонки» після цих впливів.

Для перевірки цього припущення нами було вивчено стан мікрогемоциркуляторного русла шкіри, стегнового м'яза, печінки і конвексимальної поверхні головного мозку у щурів після НХА і РХА [97, 110–113, 410, 411]. При аналізі даних ми спиралися на наші попередні спостереження за мікроциркулятором руслом в цих тканинах в нормі та після дії різних видів холодового впливу [79, 80, 88, 89, 95, 107, 109, 114, 115, 145, 181, 406, 412, 451].

4.1. ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ШКІРІ І М'ЯЗАХ ЩУРІВ ПІД ЧАС ТРИВАЛОЇ АКЛІМАЦІЇ ДО ХОЛОДУ

У нашій роботі тварини були поділені на 3 групи: 1 — контрольна ($n = 6$), 2 — з НХА ($n = 6$), 3 — з РХА ($n = 4$).

Термофізіологічна «оболонка» складається зі шкіри та прилеглих до неї скелетних м'язів, і значну роль у терморегуляторній відповіді організму після холодкових впливів відіграють судинорухові реакції в них. Тому розгляд особливостей мікроциркуляторних відповідей у щурів при акліматії до холоду почнемо зі шкіри і стегнового м'яза (табл. 4.1 і 4.2).

У контролі в підшкірній жировій клітковині щурів спостерігається добре розгалужена мікросудинна мережа (рис 4.1) [79, 107, 110]. Особливістю мікрогемоциркуляторного русла підшкірної жирової клітковини є значне переважання судин веноулярного типу над артеріолами (приблизно у

співвідношенні 3:1). Кровотік в артеріолах швидкий, струменевий. Артеріо-венулярних анастомозів нами не спостерігалось, але венулярні мікросудини анастомозують між собою і в венулах може відбуватися перенаправлення кровотоку залежно від зміни внутрішньосудинного тиску в них. Артеріоли зазвичай розташовані паралельно з венулами. Венулярні судини часто бувають сильно звивистими. Це забезпечує захист мікросудин від розривів і перерозтягування [9].

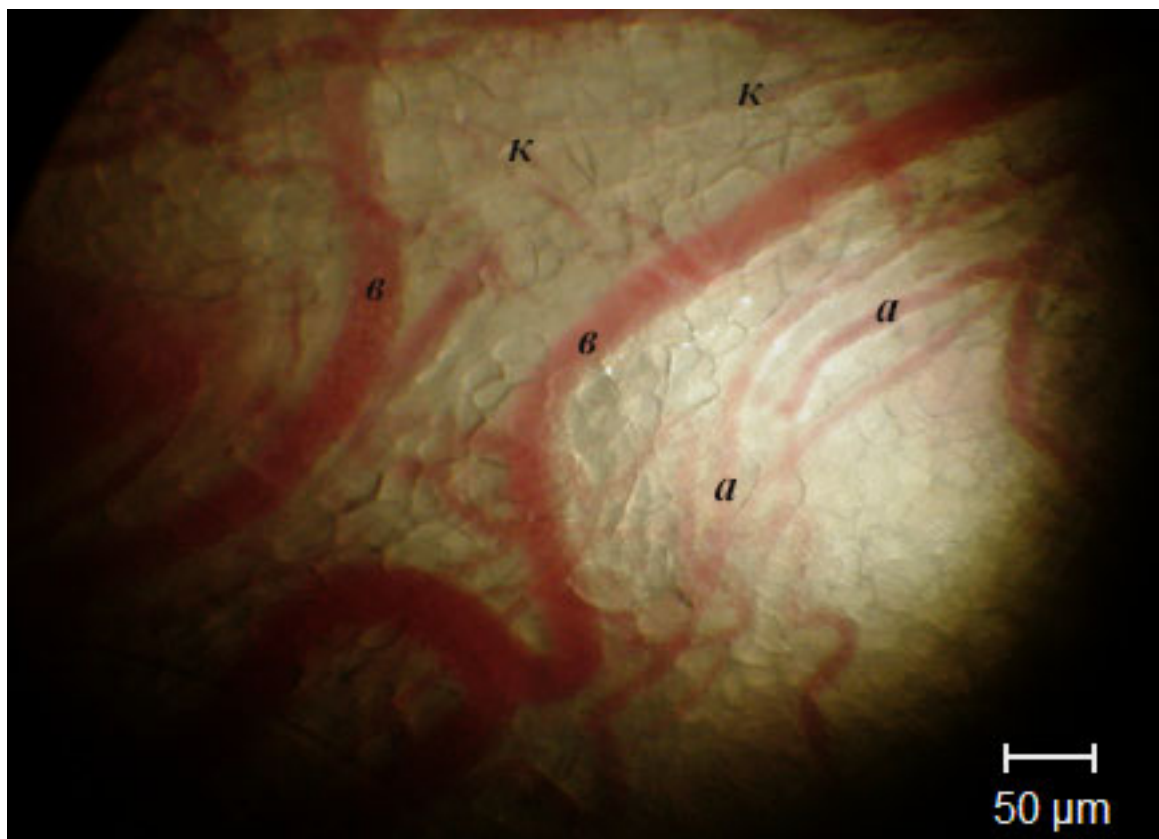


Рис.4.1. Мікроциркуляторне русло підшкірної жирової клітковини щура, контроль (об'єктив $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: а — артеріоли, в — венули, к — капіляри.

Після НХА ми помітили збільшення діаметрів прекапілярів, власне капілярів і посткапілярів в шкірі в порівнянні з контролем (рис 4.2). У м'язах стегна (рис. 4.5) також спостерігалось значиме збільшення діаметрів усіх капілярних судин. У той же час діаметри венул і артеріол значущо не відрізнялись від показників контрольних тварин (рис. 4.4), хоча у випадку з артеріолами у м'язах спостерігалася тенденція до зниження діаметрів артеріол (табл. 4.1, 4.2) [110].

Таблиця 4.1

Показники мікроциркуляторного русла шкіри щурів після різних режимів тривалої холодової аклімації, $M \pm SD$

Показники	Контроль	PXA	HXA
Діаметр артеріол, мкм	10,57 $\pm$ 2,16	8,77 $\pm$ 1,07	9,57 $\pm$ 1,62
Діаметр прекапілярів і капілярів, мкм	5,02 $\pm$ 0,38	4,84 $\pm$ 0,48 [#]	6,06 $\pm$ 0,33*
Діаметр посткапілярів, мкм	8,49 $\pm$ 0,55	10,21 $\pm$ 0,91*	10,10 $\pm$ 0,85*
Діаметр венул, мкм	29,84 $\pm$ 4,50	30,83 $\pm$ 3,96	30,77 $\pm$ 4,71
Відносна площа мікросудин в полі зору, %	17,62 $\pm$ 5,10	23,98 $\pm$ 7,98	25,85 $\pm$ 3,25*
Фрактальна розмірність D	1,562 $\pm$ 0,059	1,618 $\pm$ 0,043	1,704 $\pm$ 0,079

Примітки: * — $p < 0,05$ по відношенню до контролю; [#] — $p < 0,05$ по відношенню до HXA.

Таблиця 4.2

Показники мікроциркуляторного русла стегнового м'яза щурів після різних режимів тривалої холодової аклімації, $M \pm SD$

Показники	Контроль	PXA	HXA
Діаметр артеріол, мкм	9,13 $\pm$ 1,13	9,93 $\pm$ 0,84 [#]	7,75 $\pm$ 1,15
Діаметр прекапілярів і капілярів, мкм	4,25 $\pm$ 0,21	6,11 $\pm$ 0,12*	5,74 $\pm$ 0,15*
Діаметр посткапілярів, мкм	5,37 $\pm$ 0,22	6,81 $\pm$ 0,18* [#]	8,15 $\pm$ 0,26*
Діаметр венул, мкм	16,24 $\pm$ 2,87	15,65 $\pm$ 2,16	15,73 $\pm$ 1,85
Відносна площа мікросудин в полі зору, %	15,06 $\pm$ 0,51	20,49 $\pm$ 0,48*	18,52 $\pm$ 1,68
Фрактальна розмірність D	1,528 $\pm$ 0,008	1,706 $\pm$ 0,024*	1,564 $\pm$ 0,073

Примітки: * — $p < 0,05$ по відношенню до контролю; [#] — $p < 0,05$ по відношенню до HXA.

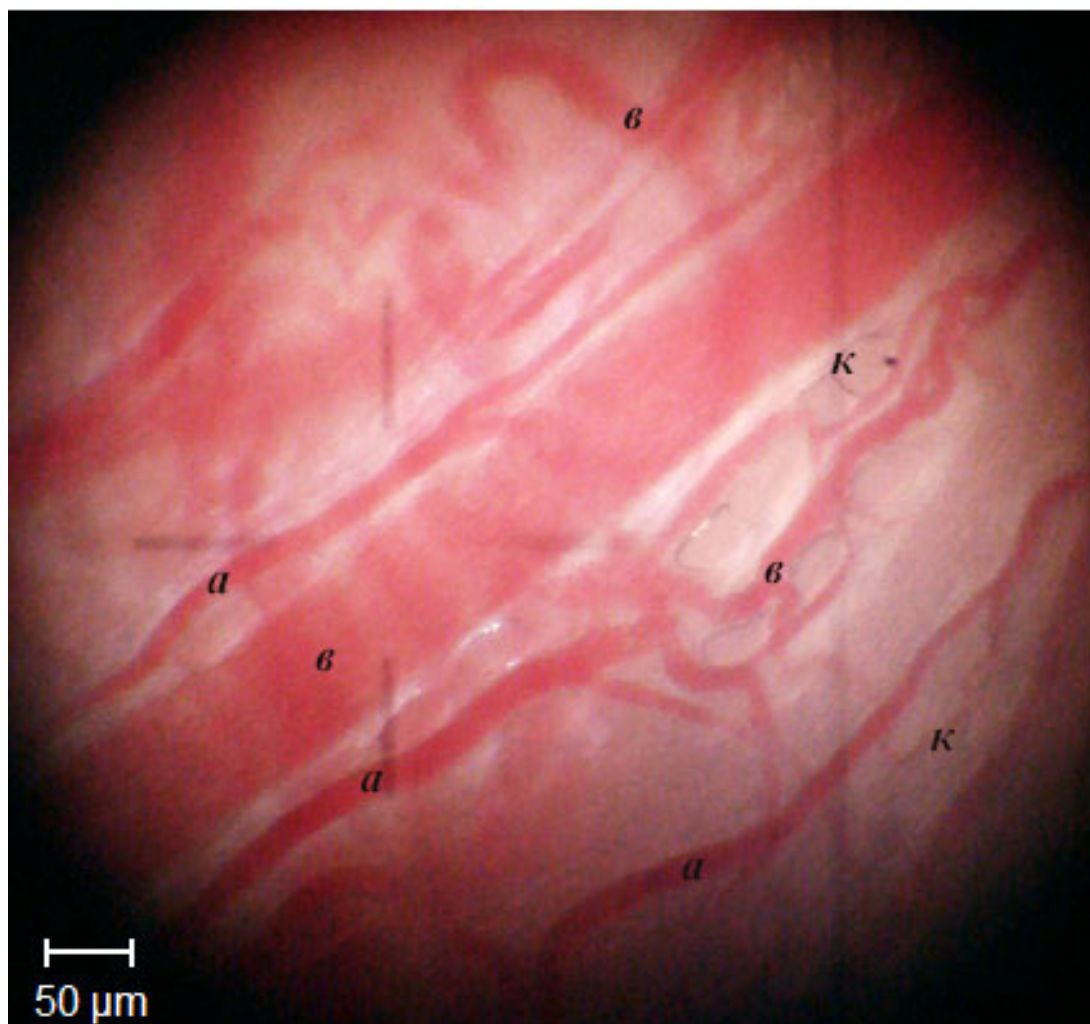


Рис. 4.2. Мікроциркуляторне русло підшкірної жирової клітковини щура після НХА (об'єтив $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: а — артеріоли, в — венули, к — капіляри.

Після РХА в шкірі щурів діаметри артеріол, прекапілярів і венул значущо не відрізнялись від тварин контрольної групи (рис. 4.3, табл. 4.1). Але діаметри прекапілярів після РХА були значимо менше, ніж у тварин після НХА. У той же час діаметри посткапілярів після РХА не відрізнялися від показників, зареєстрованих у тварин після НХА, але були значущо більші, ніж у тварин контрольної групи. У м'язах спостерігалася інша картина (рис. 4.6, табл. 4.2). Діаметри артеріол і венул після РХА не відрізнялися від показників тварин контрольної групи, проте діаметри артеріол після РХА були значущо більші, ніж у тварин після НХА. Що ж стосується пре- і посткапілярів, то їх діаметри були більші, ніж у тварин контрольної групи, а діаметри посткапілярів були значущо менші, ніж після НХА [110].

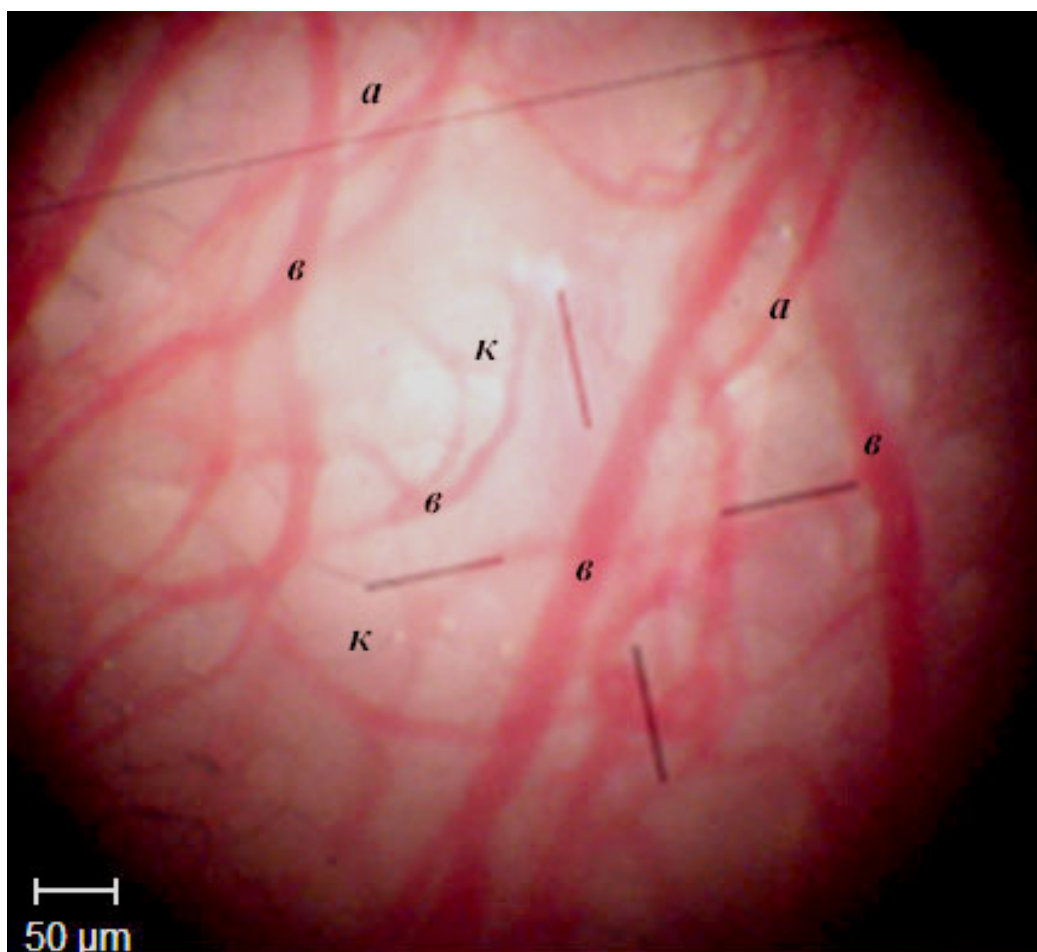


Рис. 4.3. Мікроциркуляторне русло підшкірної жирової клітковини щура після РХА (об'єktiv $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: а — артеріоли, в — венули, к — капіляри.

Цікаво порівняти показники фрактальної розмірності мікроциркуляторного русла у шкірі та м'язах після різних режимів холодової аклімації [94]. Так, у мікросудинному руслі підшкірної клітковини щурів ми спостерігали найбільше значення показника D після НХА, що збігається зі збільшенням загальної площі мікросудин, яке відбувається у першу чергу за рахунок збільшення діаметрів пре- і посткапілярів. А у м'язах найбільше значення показнику D спостерігалось після РХА. Тут цей показник теж збігається зі збільшенням загальної площі мікросудин, але, на відміну від шкіри, таке збільшення площі відбувається не лише завдяки збільшенню діаметрів мікросудин відносно контролю (діаметри посткапілярів після НХА мають більші значення), а, можливо, також за рахунок додаткового залучення до активного кровообігу резервних, так званих «плазматичних», капілярів, які в контролі заповнені лише плазмою і тому не

контрастуються при спостереженні у звичайний світловий мікроскоп. Вказані розбіжності у показниках фрактальної розмірності D мікроциркуляторного русла шкіри і м'язів після різних режимів холодової аклімації можуть вказувати на розвиток адаптації після них із залученням різних механізмів.

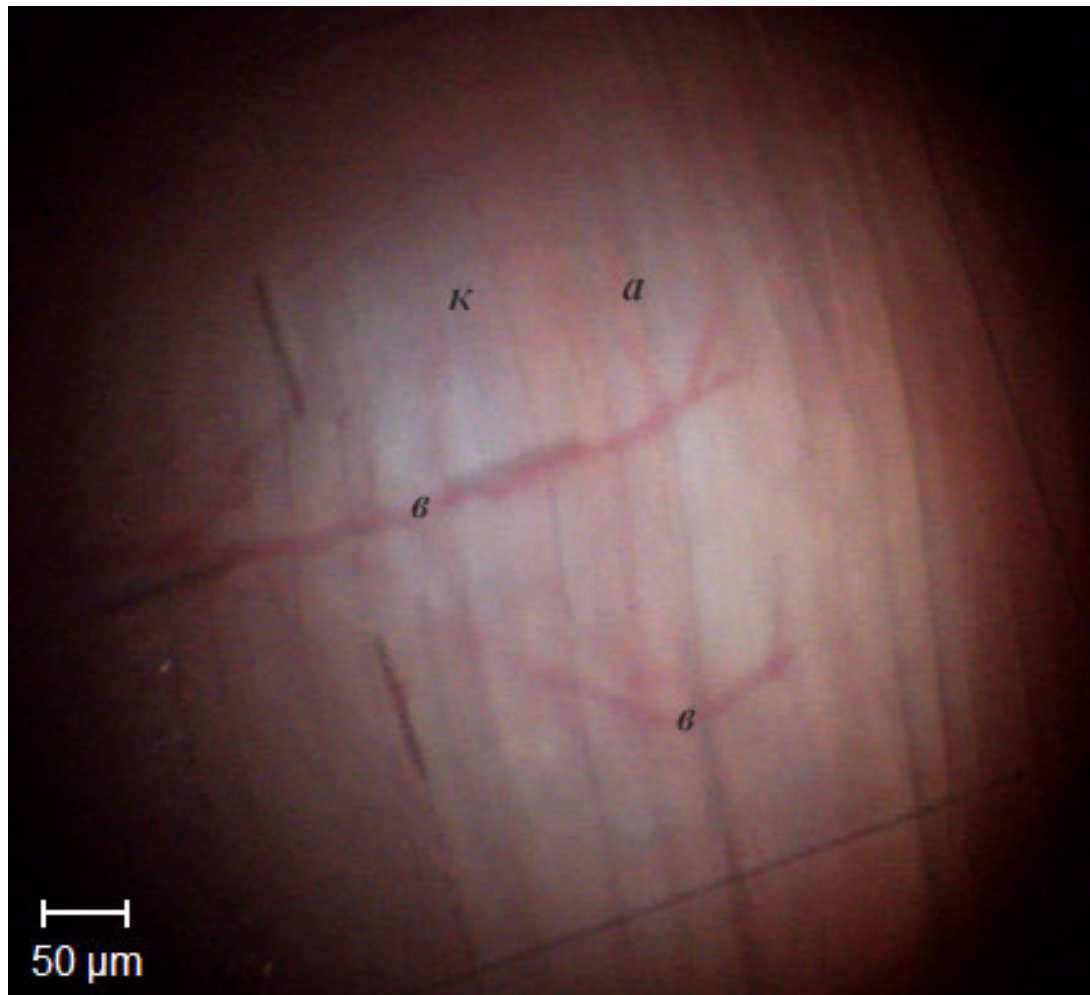


Рис.4.4. Мікроциркуляторне русло стегнового м'яза щура, контроль (об'єктив $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: а — артеріоли, в — венули, к — капіляри.

Наші дані щодо НХА відповідають спостереженням [260], в яких показано, що після тривалої неперервної холодової аклімації в м'язах *muscle tibialis anterior* у щурів відзначається гіпертрофія капілярів, за умов незмінності щільності капілярів. В той же час J. Suzuki зі співавторами показали, що у щурів після 4 тижнів такої аклімації також збільшується і щільність капілярів у скелетних м'язах, особливо у тих, що розташовані ближче до поверхні кінцівки [511]. Збільшення відносної площі мікросудин в полі зору в м'язах щурів після РХА

також відповідає даним [510], в яких показано значне полегшення капілярогенезу в м'язах soleus muscle після тривалої переривчастої аклімації.

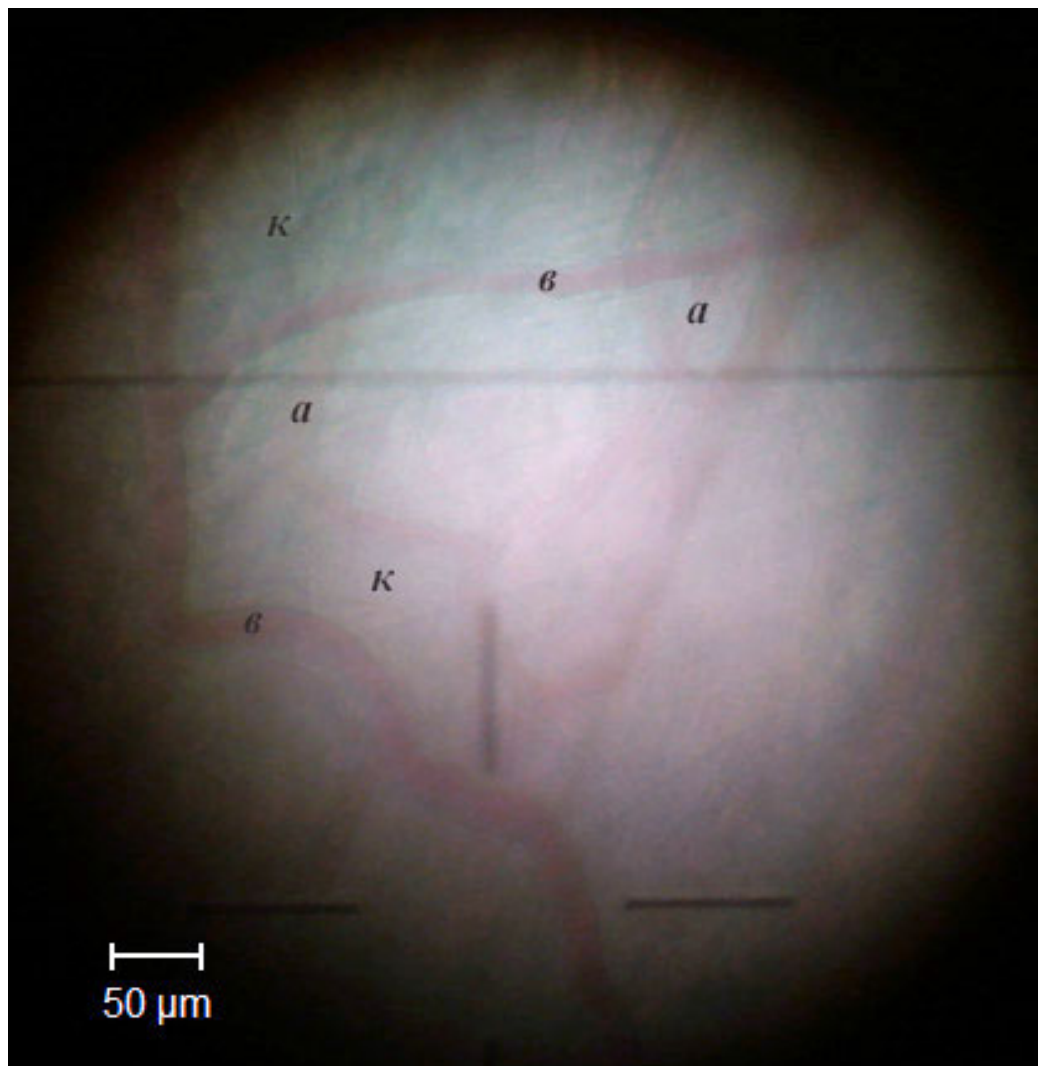


Рис. 4.5. Мікроциркуляторне русло стегнового м'яза щура після НХА (об'єktiv $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: а — артеріоли, в — вени, к — капіляри.

Одним з можливих механізмів змін, що відбуваються в мікрогемодинамічному руслі після РХА і НХА, може бути різна реактивність рецепторів до вазоактивних речовин в процесі вироблення адаптації до холоду. Так, дослідження на кролях показало, що тривалий переривчастий холодний вплив призводить до зміни реактивності різних груп холіно- і адренорецепторів в мікросудинах, зокрема, після адаптації до холоду реактивність периферійних артерій кінцівок на всі дози норадреналіну була менше за контрольний рівень [5, 6].

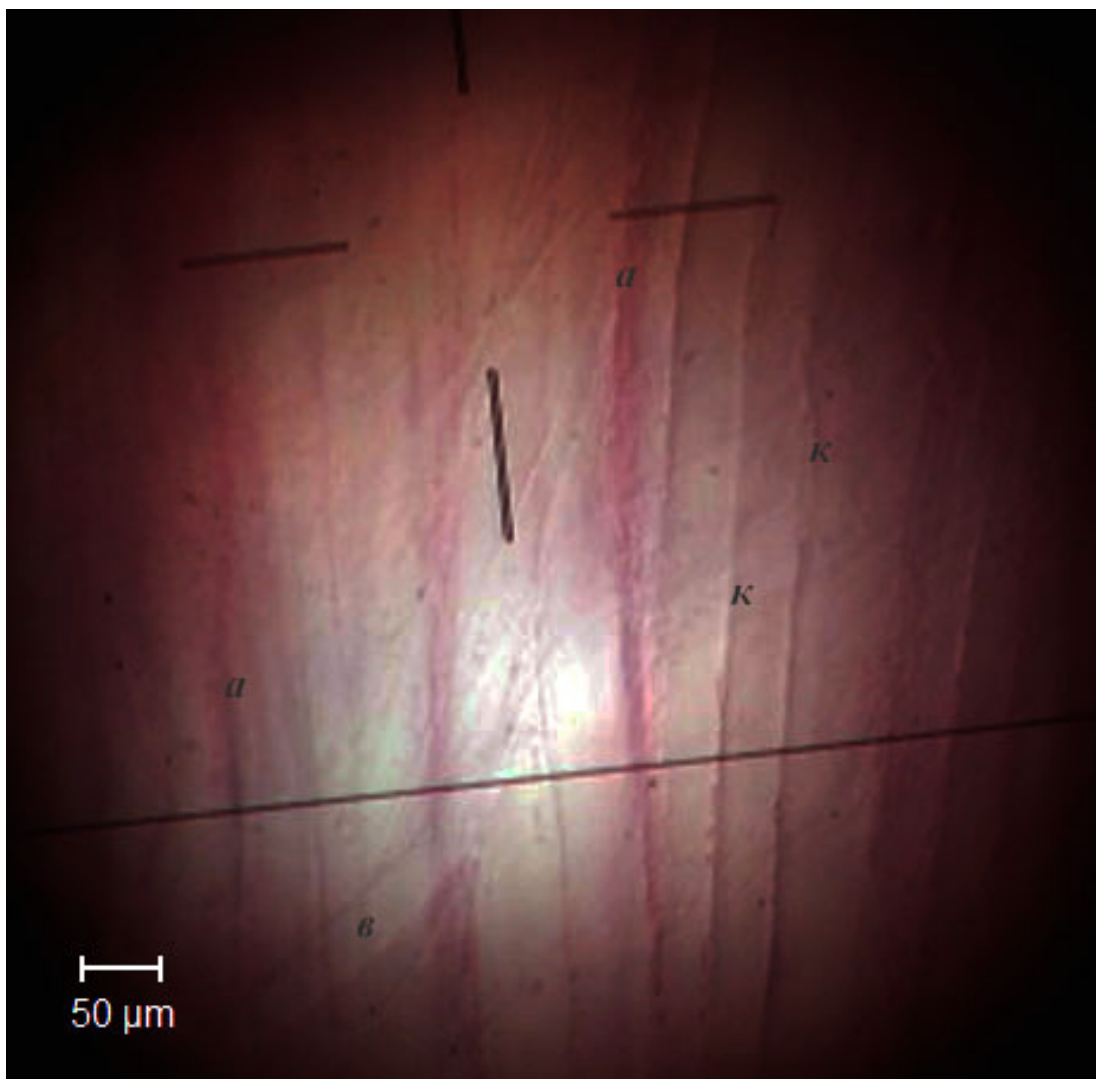


Рис. 4.6. Мікроциркуляторне русло стегнового м'яза щура після РХА (об'єктив $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: а — артеріоли, в — венули, к — капіляри.

Таким чином, показано, що після застосування неперервного і ритмічного режимів холодової аклімації відбувається різна відповідь мікросудин у шкірі і м'язах щурів. Це може підтверджувати існування різних фізіологічних механізмів, які залучаються в процесі розвитку сталої адаптації до холоду після різних режимів впливу холоду на організм.

4.2. ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КОНВЕКСИТАЛЬНОЇ ПОВЕРХНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПІД ЧАС ТРИВАЛОЇ АКЛІМАЦІЇ ДО ХОЛОДУ

Головний мозок традиційно відносять до органів «ядра», але анатомічна локалізація голови та особливості організації периферійного кровообігу в ній, а

також роль головного мозку в центральних механізмах терморегуляції примушують окремо звернути увагу на мікрогемоциркуляторну відповідь у ньому при холодовій аклімації.

У нашій роботі тварини були поділені на 3 групи: 1 — контрольну ($n = 6$), 2 — з НХА ($n = 6$), 3 — з РХА ($n = 4$).

У тварин контрольної групи на конвексимальній поверхні головного мозку ми спостерігали мережу артеріальних і венозних судин різного калібру. Зазвичай кількість веноулярних судин була в 3-4 рази більше за артеріальні, а їх діаметри були приблизно вдвічі більше за діаметри артеріол (табл. 4.3). Усі судини мали переважно звивисту форму (рис. 4.7) [79, 89, 107, 410, 411].

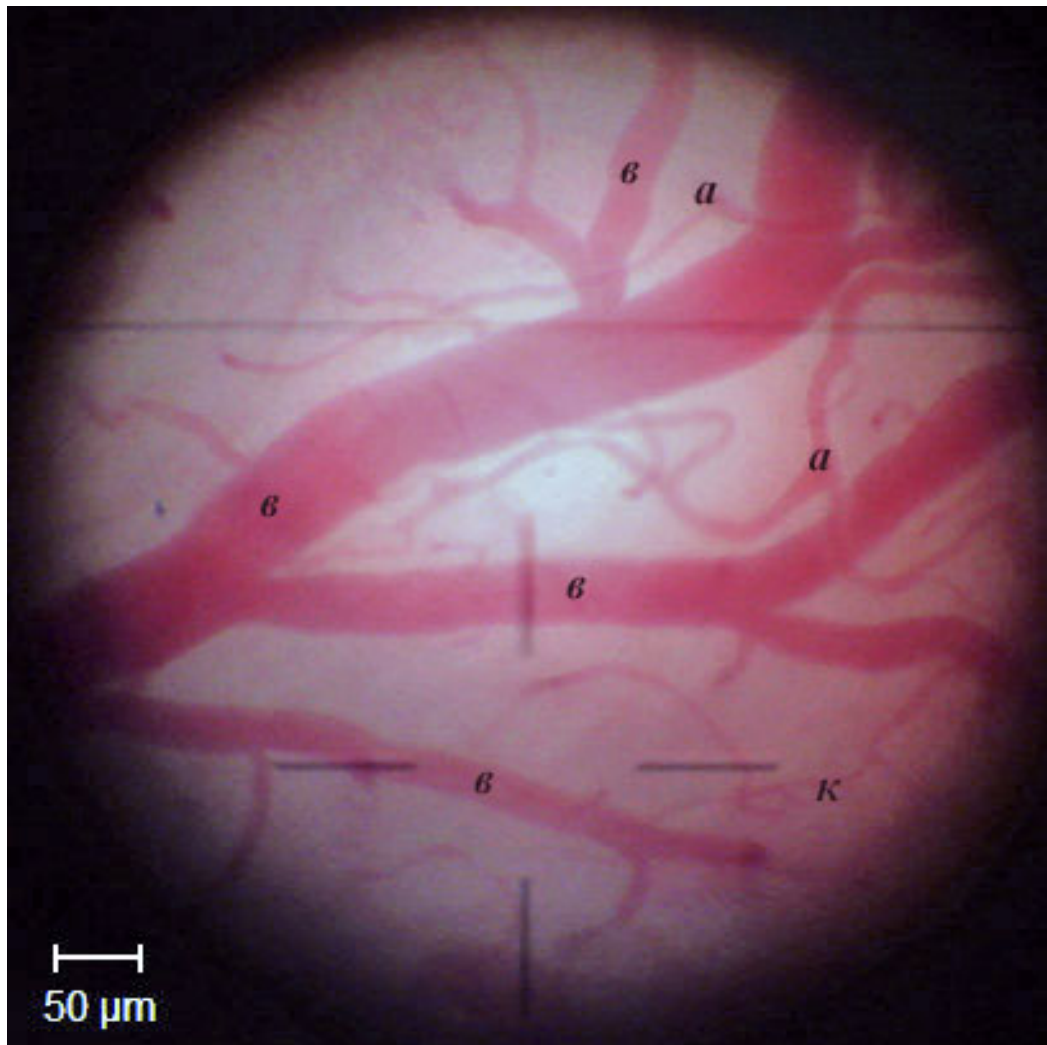


Рис. 4.7. Мікрогемоциркуляторне русло конвексимальної поверхні головного мозку щура, контроль (об'єктив $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: а — артеріоли, в — вени, к — капіляри.

Після НХА [410] у щурів спостерігалось значуще збільшення відносної площі мережі мікросудин на поверхні головного мозку в полі зору та їх звивистості; в той же час значущих змін діаметрів мікросудин не реєструвалося (табл. 4.3), хоча можна відмітити незначне зменшення діаметрів артеріол і збільшення діаметрів венул у порівнянні з контролем (рис 4.8). Таке збільшення відносної площі мікросудин може бути пов'язане як з венозним застоєм внаслідок постійної дії холоду, так і з залученням резервних капілярів в процесі адаптації. Відомо, що кількість таких мікросудин у головному мозку може складати близько третини від їх загальної кількості [142].

Таблиця 4.3

Показники мікрогемоциркуляторного русла конвексимальної поверхні головного мозку щурів після різних режимів холодової акліматії, $M \pm SD$

Показники	Контроль	НХА	РХА
Діаметр артеріол, мкм	$17,68 \pm 2,14$	$15,77 \pm 1,71$	$20,42 \pm 2,24^+$
Діаметр прекапілярів та капілярів, мкм	$7,14 \pm 0,31$	$7,17 \pm 0,72$	$9,74 \pm 1,07^{*+}$
Діаметр посткапілярів, мкм	$10,64 \pm 0,53$	$9,86 \pm 1,65$	$11,80 \pm 0,31^{*+}$
Діаметр венул, мкм	$29,44 \pm 2,00$	$32,86 \pm 3,22$	$28,35 \pm 5,76$
Відносна площа мікрогемоциркуляторного русла, %	$18,57 \pm 2,02$	$22,49 \pm 1,51^*$	$21,05 \pm 4,50$
Фрактальна розмірність D	$1,588 \pm 0,061$	$1,603 \pm 0,082$	$1,598 \pm 0,091$

Примітки: НХА — неперервна холодова акліматія, РХА — ритмічна холодова акліматія; * — $p < 0,05$ по відношенню до контролю, + — $p < 0,05$ по відношенню до НХА.

Наслідки холодової акліматії на рівні мікросудин мозку після НХА схожі з такими після гострого холодового впливу (ГХВ) [89, 107]. Після ГХВ в піальній оболонці спостерігалася достатньо виразна мікроциркуляторна відповідь, властива в такій ситуації периферійним органам, — відбувалася вазоконстрикція артеріол, що супроводжувалася розвитком венозного застою. Така реакція

мікроциркуляторного русла при ГХВ може бути наслідком захисної реакції організму, спрямованої на попередження різкого падіння тиску в піальних судинах. Варто зазначити, що подібна реакція може запускатися центрально через «пірнальний рефлекс» внаслідок дії холоду на рецептори обличчя і носоглотки [190, 373, 377, 379, 486].

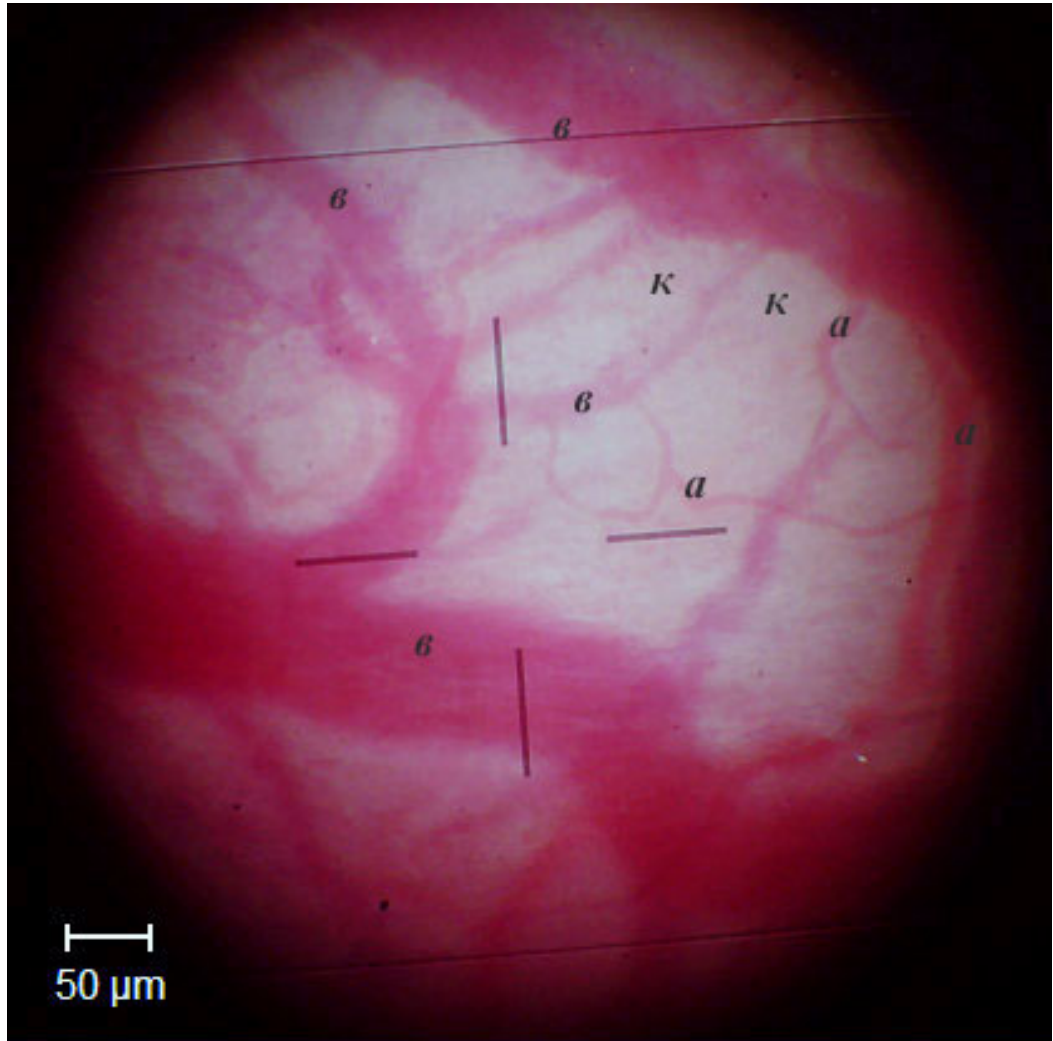


Рис. 4.8. Мікроциркуляторне русло конвексимальної поверхні головного мозку щурів після НХА (об'єктив $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: а — артеріоли, в — венули, к — капіляри.

Після РХА [410] у щурів, навпаки, спостерігалася вазодилатація артеріол, яка значущо відрізнялася від реакції після НХА, і збільшення діаметрів як пре-, так і посткапілярів (табл. 4.3 та рис. 4.9). В той же час діаметри венул не відрізнялись від показників тварин контрольної групи. Відносна площа мікроциркуляторного русла була близька до контрольних показників, що може

вказувати на відсутність після РХА (на відміну від НХА та ГХВ) венозного застою у судинах головного мозку. На підставі цього можна припустити, що регулярні ритмічні холодкові впливи визивають підвищення адаптаційних здібностей організму, подібне такому, що відбувається після НХА, але не призводять до вазоконстрикції артеріальних судин, яка супроводжується венозним застоєм.

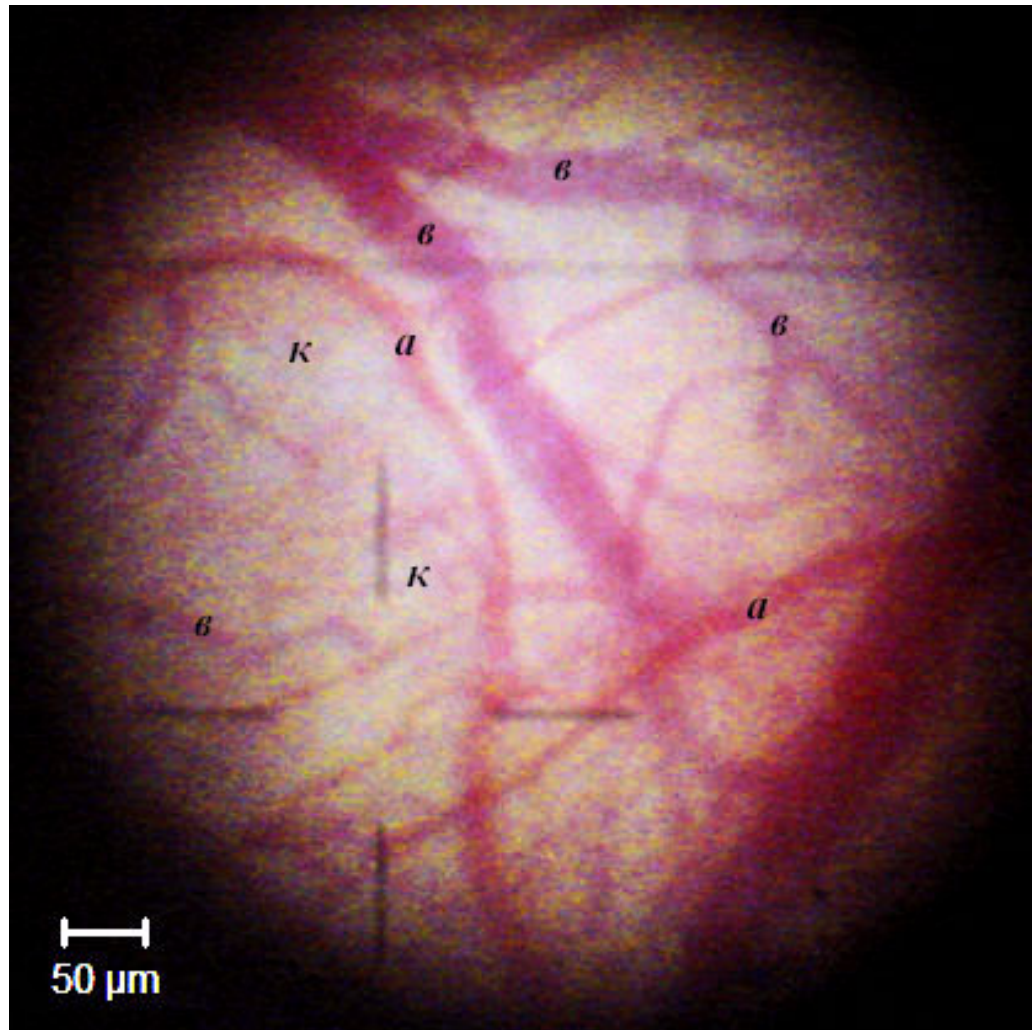


Рис. 4.9. Мікроциркуляторне русло конвексимальної поверхні головного мозку щурів після РХА (об'єктив $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: а — артеріоли, в — венули, к — капіляри.

Головний мозок під час РХА не зазнає суттєвої ішемії. Вказані відмінності в реакції мікрогемодинамічного русла можуть бути в тій чи іншій мірі пов'язані з особливостями холодових навантажень, яких зазнає організм під час НХА і РХА. Аналізуючи показники фрактальної розмірності для мікроциркуляторного русла головного мозку після холодової аклімації слід

зазначити, що нами не було відмічено значущих коливань у порівнянні з контрольними тваринами і в залежності від режиму проведення аклімації [94], тоді як після різних видів гострого холодового впливу нами фіксувалися більш помітні зміни цього показника [89, 107]. Це може свідчити про сталість стану адаптації після 4-х тижнів холодкових впливів в обох випадках формування аклімації.

Припускаючи можливі механізми зазначених змін в мікроциркуляції, слід відмітити, що досі немає однозначного розуміння того, що і в якій мірі обумовлює характер і ступінь вазомоторних реакцій в судинах головного мозку. Вважається, що кровотік головного мозку регулюється переважно місцевими міогенними та метаболічними механізмами, а вплив вегетативних нервів на мозкові судини відіграє другорядне значення [32, 171, 454, 525]. Але в сумі зміни кровотоку в периферійних судинах залежать як від локальних механізмів, так і від гуморальних та нервових факторів. В різних органах вплив цих факторів на гладку мускулатуру судин відрізняється, і часто декілька факторів, які діють одночасно, можуть виявляти як синергічний, так і антагоністичний вплив на тонус судин [32]. Зокрема, при збільшенні активності головного мозку спостерігається одночасний запуск двох протилежних вазомоторних реакцій. З одного боку для компенсації метаболічного навантаження на тканини головного мозку відбувається розширення піальних артерій і посилення притоку крові до головного мозку. А з іншого боку надмірне кровонаповнення піального русла повинне бути усунено за рахунок констрикції магістральних артерій [60].

Піальна артеріальна система має багату адрено- та холінергічну іннервацію. Показано, що дилатація піальних артерій при дефіциті кровопостачання кори мозку пов'язана з холінергічними механізмами [32, 143, 190]. Системне введення НА у наших попередніх дослідженнях також призводило до відкриття плазматичних капілярів і вазодилатації піальних артерій, що відображалось в зміні фрактальної розмірності піального русла [412]. Вважається, що реакція судин мозку на НА залежить від їх початкового тонусу. Якщо гладкі м'язи судин мають низький рівень тонічного напруження,

то норадреналін активує вазоконстрикцію, а на тлі високого тонузу призводить до розслаблення судин [62, 138]. Відомо, що до протилежнонаправлених вазомоторних відповідей призводить взаємодія агоністів з альфа- та бета-адренорецепторами. Вважається, що під час аклімації до холоду в організмі активуються в першу чергу бета-адренергічні механізми. Особливо охолодження збільшує бета-адренергічну залежність для тканин з високим рівнем аеробного метаболізму [151], до яких належить і головний мозок. Згідно іншої точки зору бета-адренергічна реакція при тривалій холодовій аклімації переважає через те, що альфа-адренергічні механізми за таких умов швидко виснажуються [358]. Але нещодавно було помічено можливість одночасного існування як скорочення, так і дилатації піальних судин у щурів після введення НА [47]. Це пояснюється тим, що в мікросудинах різного порядку гілкування можуть переважати або альфа-, або бета-адренорецептори, що й призводить до протилежно направлених вазомоторних реакцій у цих судинах [45, 159].

У своїх дослідженнях J. LeBlanc показав, що за умов тривалої неперервної холодової аклімації гризуни виявляються більш чутливими до норадреналіну, в той час як після ритмічних холодкових впливів подібної залежності не спостерігалось [382]. Також свій вклад додає система оксиду азоту. Крім прямої дії НА, нарівні з ГАМК, здатен впливати на скорочувальні властивості перицитів через залучення системи оксиду азоту [459]. В наших попередніх роботах після ритмічних холодкових впливів також було виявлено підвищення концентрації продуктів обміну оксиду азоту в тканинах кори головного мозку і в сироватці крові [102].

Таким чином, нами показано, що при проведенні холодової аклімації з використанням різних режимів холодкового впливу у щурів на мікроциркуляторному рівні спостерігається різна реакція судин піальної оболонки головного мозку. В основі таких відмінностей може лежати або синергічна, або антагоністична дія на судинний тонус локальних (оксид азоту) та центральних нервових і гуморальних (катехоламіни) факторів.

4.3. ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ ПІД ЧАС ТРИВАЛОЇ АКЛІМАЦІЇ ДО ХОЛОДУ

У нашій роботі тварини були поділені на 3 групи: 1 — контрольна ($n = 6$), 2 — з НХА ($n = 6$), 3 — з РХА ($n = 4$). Кровообіг печінки має унікальну особливість: понад 70 % всієї крові потрапляє в печінку через портальну вену, а вже решта — через печінкову артерію [533]. Анатомічно в поверхневих шарах печінки, доступних для прижиттєвого мікроскопічного спостереження, переважають мікросудини синусоїдного типу. З огляду на надзвичайно малу кількість капілярів артеріального походження, що потрапляють у поле зору мікроскопа (не у всіх тварин нами було ідентифіковано такі судини), ми обмежилися аналізом мережі синусоїдів, утворених в системі портальної вени.

Кровоток у печінкових синусоїдах контрольних тварин був швидкий, гомогенний; пристінковий плазматичний шар зберігався. Функціонуючі синусоїди мали нормальне кровонаповнення, їх середній діаметр складав $7,10 \pm 0,31$ мкм, термінальні печінкові венули мали середній діаметр $17,87 \pm 1,73$ мкм [111, 112], що значуще не відрізнялось від показників у щурів контрольної групи та даних, отриманих у наших попередніх дослідженнях [114, 115, 451], (рис 4.10 та табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники мікроциркуляторного русла печінки щурів після різних режимів холодової аклімації, $M \pm SD$

Показники	Контроль	РХА	НХА
Діаметр термінальних венул, мкм	$17,87 \pm 1,73$	$22,64 \pm 1,91^*$	$19,97 \pm 2,37$
Діаметр синусоїдів, мкм	$7,10 \pm 0,31$	$8,23 \pm 0,25^*$	$8,88 \pm 0,48^*$
Відносна площа мікроциркуляторного русла, %	$28,29 \pm 2,66$	$33,30 \pm 1,21^\#$	$29,44 \pm 1,49$
Фрактальна розмірність D	$1,29 \pm 0,047$	$1,371 \pm 0,030$	$1,346 \pm 0,040$

Примітки: * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю, $^\#$ - $p < 0,05$ по відношенню до НХА.

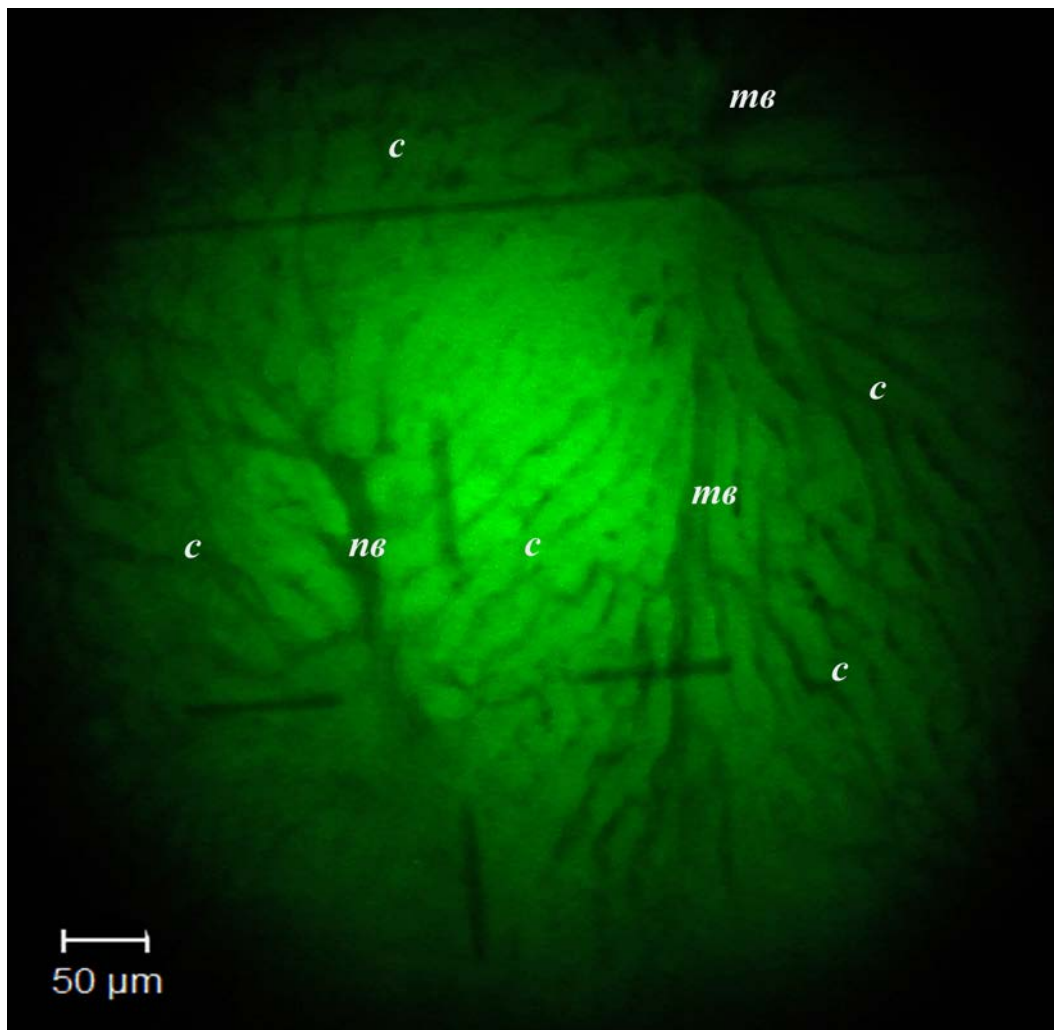


Рис. 4.10. Мікроциркуляторне русло печінки щура, контроль (об'єктив $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: пв — портальна венула, тв — термінальні венули, с — синусоїди печінки.

Таким чином, ми бачимо, що тривалі режими холодової аклімації впливають на мікрогемоциркуляторне русло печінки щурів. В залежності від режиму проведення холодкових впливів відмічаються різні зміни в мікрогемоциркуляторного руслі. Так РХА сприяє більш значному ніж НХА збільшенню діаметрів мікросудин і відносної площі, займаної ними.

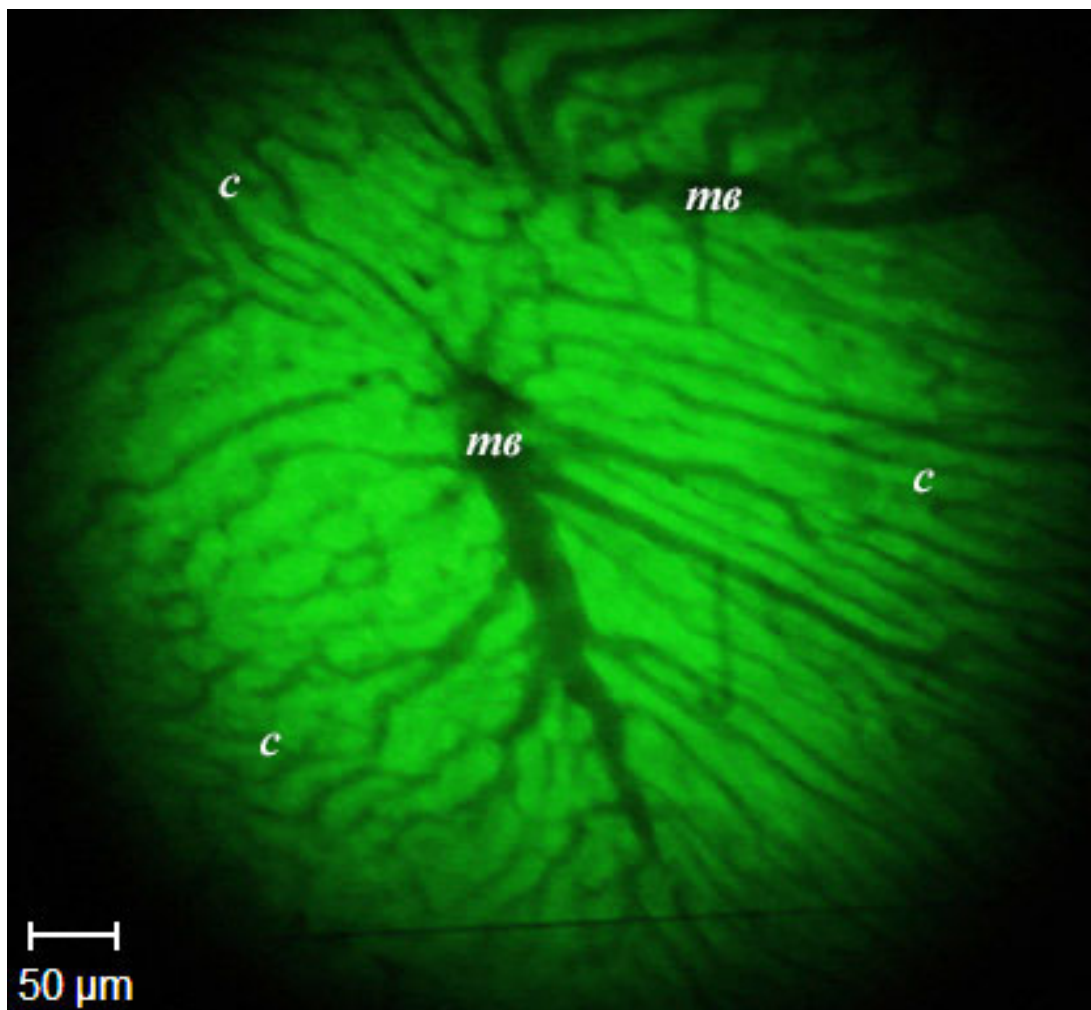


Рис. 4.11. Мікроциркуляторне русло печінки щура після НХА (об'єктив $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: тв — термінальні венули, с — синусоїди печінки.

Говорячи про можливі механізми мікроциркуляторних змін, які спостерігаються після дії холоду, слід зазначити, що наразі немає однозначного розуміння, що і в якій мірі взагалі визначає характер і ступінь вазомоторних реакцій в судинах [70]. Пристосувальні зміни в периферійних судинах можуть бути обумовлені як локальними механізмами, так і гуморальними або нервовими факторами в рамках реакції всього організму. У різних органах вплив цих факторів на гладку мускулатуру судин розрізняється. Крім того, в судинах безупинно здійснюється принцип антагоністичної регуляції, оскільки вплив судинозвужувальних факторів майже завжди супроводжується одночасною стимуляцією запуску судинорозширювальних процесів [33]. Отже, кілька факторів, діючи одночасно, можуть впливати на судинний тонус як синергічно,

так і антагоністично [32, 153]. Наприклад, вазоконстрикторний ефект норадреналіну на судини мозку може бути знівленою компенсаторною реакцією, яка запускається системною гіпертензією внаслідок центральної дії норадреналіну, що в підсумку призводить до пасивного посилення кровотоку і розширенню просвіту судин [138].

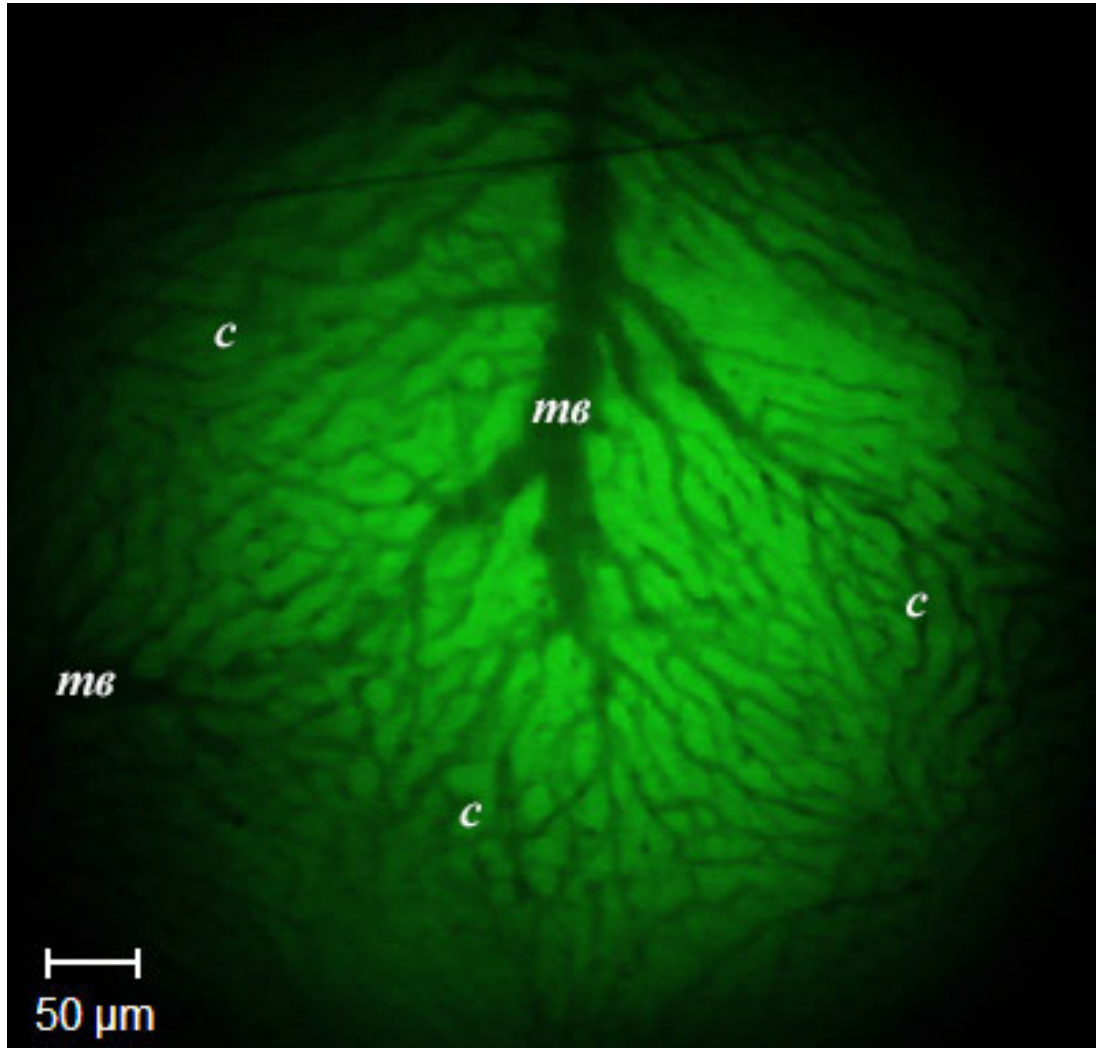


Рис. 4.12. Мікроциркуляторне русло печінки щура після РХА (об'єктив $\times 10$, окуляр $\times 7$)

Примітки: тв — термінальні венули, с — синусоїди печінки.

На нашу думку, наявність виявлених нами відмінностей на мікроциркуляторному рівні одночасно в структурах «ядра» і «оболонки» після НХА і РХА свідчить про співіснування кількох механізмів, що забезпечують адаптацію організму до холоду і активуються залежно від сили й інтенсивності

навантаження, що в підсумку може сприяти формуванню різних видів стійкої холодової адаптації.

Таким чином, показано, що застосування неперервного і ритмічного режимів холодової аклімації призводить до різної відповіді мікросудинного русла як в структурах «ядра» (печінка, головний мозок), так і в структурах «оболонки» (шкіра, м'язи кінцівок) у щурів. Це може сприяти розвитку адаптації до холоду за різними типами.

Матеріали цього розділу були надруковані в 94, 97, 110–113, 410, 411.

РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ПРИ РІЗНИХ РЕЖИМАХ ХОЛОДОВОЇ АКЛІМАЦІЇ

Ще однією ланкою ССС, яка безпосередньо залучена до забезпечення терморегуляторної відповіді організму, є серце. Тому вкрай важливо відстежувати механізми регуляції роботи серця, які пов'язані з необхідністю пристосування організму до мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища. Одним з адекватних та інформативних методів оцінки функціональних резервів організму є аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР), за допомогою якого забезпечується контроль за процесом включення в адаптаційну реакцію механізмів саморегуляції [19, 191].

Дослідження було проведено на білих щурах самцях 6–8 місячного віку (маса 200–260 г). Щури були розподілені на 2 експериментальні групи: з неперервною холодовою аклімацією (НХА) ($n = 11$) і з ритмічною холодовою аклімацією (РХА) ($n = 12$). До контрольної групи були відібрані тварини, які весь час перебували при температурі 22 ± 2 °C, ($n = 10$). Електрокардіограма тривалістю 5 хвилин записувалася у анестезованих тварин до і після аклімації.

Слід зазначити, що при записі ЕКГ у вихідному стані у всіх тварин було відзначено значущий розкид основних показників ВСР. У контрольних тварин при повторному записі ЕКГ через 30 діб було виявлено достовірне збільшення ЧСС і пов'язане з цим зменшення RRNN [118]. В цілому у контрольних тварин були зафіксовані випадки різноспрямованих змін показників ВСР, про що свідчить збільшення розкиду стандартного відхилення в першу чергу в абсолютних значеннях TP, VLF, LF і HF. А значення SDNN, CV і H практично не змінювалися. Значення показників ВСР після першого ТВПХВ також були схожі з такими після повторного тесту через 30 діб. В обох випадках, після ТВПХВ спостерігалось значуще зниження ЧСС до однакових значень, практично однакове збільшення потужності TP, LF і HF в абсолютних одиницях, у той час як в процентному співвідношенні пропорція більш менш зберігалася. Якщо судити виключно за індексом вагосимпатичного балансу LF/HF після ТВПХВ

спостерігалось явне зміщення у бік переважання парасимпатки. Аналогічну реакцію у щурів після гострого холодового впливу спостерігали і інші дослідники [262, 309, 473]. На наш погляд таку реакцію можна пояснити більш швидким виснаженням симпатичної активації при даному виді холодового навантаження на організм або активацією механізмів «пірнального рефлексу». Слід зазначити, що показник Херста H у контрольних тварин при обох вимірах мав близькі значення, як у нормі, так і після ТВПХВ (табл. 5.1).

Таблиця. 5.1

Основні показники ВСР щурів в контролі

Показники	Вихідний стан	ТВПХВ 1	Вихідний стан через 1 міс	ТВПХВ 2
ЧСС , скор./хв.	346,52 ± 35,60	148,0 ± 36,73*	384,75 ± 42,43*	153,0 ± 30,5**
TP , мс ²	136,04 ± 89,55	610,9 ± 185,88*	122,86 ± 114,82	654,25 ± 344,25**
VLF , мс ²	36,99 ± 39,12	65,58 ± 40,58*	35,73 ± 32,77	38,25 ± 17,9
LF , мс ²	27,87 ± 18,67	236,33 ± 151,87*	36,15 ± 45,96	228,32 ± 117,17**
HF , мс ²	42,57 ± 33,62	308,8 ± 46,36*	50,95 ± 50,75	388,0 ± 231,5**
VLF , %	29,91 ± 26,92	10,39 ± 5,09	34,03 ± 19,79	8,19 ± 5,06**
LF , %	28,79 ± 20,93	36,72 ± 12,55	25,49 ± 18,15	35,0 ± 0,8
HF , %	41,29 ± 29,64	52,88 ± 12,77	40,47 ± 17,76	56,77 ± 5,47
LF , н.о.	46,09 ± 27,32	40,83 ± 13,93	36,99 ± 18,91	38,32 ± 2,57
HF , н.о.	53,9 ± 27,32	59,17 ± 13,93	63,01 ± 18,91	61,68 ± 2,57
LF/HF	1,66 ± 1,53	0,99 ± 0,79*	1,63 ± 2,02	0,62 ± 0,07**
RRNN , мс	176,42 ± 18,74	446,46 ± 131,31*	158,75 ± 17,0*	409,5 ± 81,5**
SDNN , мс	4,47 ± 1,60	12,20 ± 2,64*	4,25 ± 1,81	10,75 ± 2,25**
CV , %	2,54 ± 0,87	2,94 ± 0,31	2,61 ± 1,12	2,83 ± 1,08
H	0,16 ± 0,03	0,20 ± 0,04	0,16 ± 0,03	0,20 ± 0,03

Примітки: * — $p < 0,05$ по відношенню до вихідного рівня; ** — $p < 0,05$ по відношенню до повторної реєстрації ВСР через 1 місяць.

Після експериментального впливу ми зіткнулися з дуже широким діапазоном мінливості всіх показників ВСР [101]. Таке явище вже було описано для нелінійних білих щурів Є. В. Кур'яною [72, 73]. Ми цілком згодні з її

твердженням, що в такій ситуації просте усереднення даних є неприйнятним. Також за нашими спостереженнями звичайний розрахунок середніх значень до і після експериментальних впливів може нівелюватися змінами показників ВСР, тому що у особин з різним вихідним станом регуляторних систем ступінь і спрямованість змін параметрів ВСР неоднакові, що не дозволяє робити які-небудь загальні висновки.

Після проведення РХА і НХА нами було виявлено, що тварин можна розділити на дві підгрупи залежно від спрямованості змін у ТР після аклімації [91, 103, 104, 118]: у одних тварин після аклімації спостерігалось помітне збільшення цього показника, а в інших, навпаки, — значне зниження. У зазначених підгрупах спостерігалась певна кореляція змін показника ТР із змінами ЧСС, VLF, HF, LF, LF/HF і SDNN (табл. 5.2 і 5.3). Такий поділ частково збігається з даними Є. В. Кур'янової, що були отримані при вивченні гострого стресу на нелінійних білих щурах [73].

У першу підгрупу нами були віднесені тварини з меншим вихідним значенням ЧСС, більш високим значенням ТР, більш високим значенням потужності спектра в діапазоні VLF і більшими значеннями SDNN і CV, ніж у другій підгрупі. Після РХА у тварин обох підгруп спостерігалось певне підвищення ЧСС, що відповідає динаміці, зареєстрованої у контрольних тварин, і може бути пов'язано з сезонними змінами в організмі. У першій підгрупі спостерігалось достовірне зниження потужності спектра у всіх діапазонах, що супроводжувалося зміною структури спектру ВСР (зменшення частки VLF та підвищення часток LF і HF) і незначним зниженням показників SDNN і CV. Значення показника індексу LF/HF вказувало на переважання парасимпатичної ланки в регуляції ВСР у тварин цієї підгрупи. Показник H в цій підгрупі значно не змінювався внаслідок аклімації. Після проведення ТВПХВ у щурів цієї підгрупи було зафіксовано максимальне збільшення H , особливо після аклімації. Таке підвищення H фіксувалося у щурів цієї підгрупи і після першого проведення тесту, то ми схильні вважати таку реакцію обумовленою індивідуальними особливостями тварин цієї підгрупи.

У тварин 2-ї підгрупи відбувалося значне зростання ТР за рахунок підвищення потужності у всіх діапазонах, збільшення значень SDNN і CV. Окремо слід зупинитися на змінах індексу LF/HF. Серед тварин, що потрапили до цієї групи, в початковому стані у 40% щурів відзначалося значне переважання LF, і після проведення аклімації таке переважання LF також відзначалося у 40% тварин, але тепер ці значення зовсім ненабагато перевищували одиницю. Виходячи з вищенаведеного можна відзначити, що в результаті РХА у тварин підгрупи 2 відбувається активація парасимпатичної ланки регуляції серцевого ритму. Про посилення вагусного впливу свідчать підвищення значень SDNN і CV. В даному випадку підвищення ТР викликана переважно підвищенням потужності VLF, яке вказує на активацію терморегуляторних механізмів, а також має відношення до симпатичної регуляції.

Якщо говорити про особливості реакції ВСР на гострий холодний вплив в ТВПХВ після РХА, то ми бачимо, що в обох групах спостерігається схожа реакція на такий стрес-подразник, при цьому реакція настільки сильна, що значуще не відрізняється від реакції тварин контрольної групи. Однак слід нагадати, що після РХА щури значно довше, ніж у контролі були здатні утримуватися на поверхні води, а після їх виймання з води ректальна температура у щурів після РХА була такою ж, як і у тварин контрольної групи, хоча вони перебували у воді майже удвічі довше (див. розділ 3.3). Після проведення НХА спостерігалися подібні з РХА зміни ВСР. Тварин також можна було розділити на 2 підгрупи. У підгрупі 1 відзначалося значне зниження ТР за рахунок зменшення потужності у всіх діапазонах, але в першу чергу за рахунок зниження у VLF діапазоні, зменшення показників SDNN і CV, що свідчить про переважання симпатичних механізмів регуляції ВСР. Тільки в цій підгрупі було зафіксовано зниження показника *H* після аклімації. У підгрупі 2 після НХА у тварин, навпаки, відбувалося зростання ТР за рахунок підвищення потужності в усіх діапазонах (в першу чергу за рахунок VLF), зростали SDNN та CV, що вказує на активацію як центральної так і автономної ланок регуляції серцевого ритму. Показник *H* при цьому практично не змінювався (табл.5.2 та 5.3).

Аналізуючи реакції ВСР на гострий холодовий вплив після НХА ми спостерігали більш помітні відмінності між підгрупами, ніж після РХА. Так, в підгрупі 2 значення ТР після ТВПХВ були практично в 2 рази вище, ніж в 1 підгрупі, при цьому приріст відбувався за рахунок LF і HF діапазонів із збереженням процентних співвідношень між цими діапазонами. (табл. 5.2. та 5.3).

Таким чином, ми бачимо, що при аклімації до холоду в організмі активуються всі рівні регуляції серцевого ритму. Велике значення має вихідний рівень вегетативної регуляції серцевого ритму. Тварини з різним вихідним рівнем ТР при аклімації до холоду реалізують різні стратегії вегетативної регуляції, які відрізняються за ступенем залучення симпатичної і парасимпатичної ланок ВНС. При початково високому значенні ТР у тварин адаптація до холоду реалізовувалася переважно за рахунок активації симпатичної регуляції. Якщо ж тварини мали вихідні низькі значення ТР, то в процесі аклімації активувалися і симпатична і парасимпатична ланки ВНС. Після РХА нами не було відмічено змін значень показника Херста H , що також було характерно для тварин контрольної групи. Але після НХА у підгрупі 1 було зафіксовано значиме зниження показника H , що може бути пов'язане зі значним зниженням ТР за рахунок падіння рівня VLF у тварин цієї підгрупи [117]. Виявлені нами закономірності вказують на важливість попереднього аналізу вихідного рівня показників ВСР ритму для прогнозування результатів адаптації до холоду. І як свідчать наші спостереження, особливості вегетативної відповіді не так сильно залежать від типу холодової аклімації, як від початкового рівня показників ВСР. Стабільність показнику H у більшості тварин після холодової аклімації, на наш погляд, можна інтерпретувати згідно з [121], як підвищення відносної стабільності RR-інтервалів за рахунок перерозподілу рівня симпатичного і парасимпатичного управління ЧСС.

Таблиця 5.2

Основні показники ВСР щурів після проведення РХА

Показники	Підгрупа 1				Підгрупа 2			
	Вихідний стан	ТВПХВ 1	Після РХА	ТВПХВ 2	Вихідний стан	ТВПХВ 1	Після РХА	ТВПХВ 2
ЧСС , скор./хв	364,80 ± 49,84	131,25 ± 15,25*	407,60 ± 50,48	136,0 ± 8,0**	388,40 ± 42,08	142,20 ± 22,96*	409,0 ± 42,40	156,0 ± 8,0**
TP , мс ²	65,90 ± 26,12	550,25 ± 265,37*	36,00 ± 16,20*	375,0 ± 118,0**	55,88 ± 27,65	588,20 ± 289,84*	127,32 ± 41,17* [#]	521,50 ± 164,50**
VLF , мс ²	19,59 ± 19,41	108,02 ± 65,98*	3,44 ± 3,28* ^{\$}	51,50 ± 1,70**	13,14 ± 8,41	82,40 ± 81,04*	51,62 ± 35,18* [#]	68,0 ± 18,50
LF , мс ²	11,57 ± 3,59	139,70 ± 96,65*	7,71 ± 3,51	111,05 ± 40,95**	11,17 ± 6,63	173,68 ± 79,45*	22,59 ± 19,75	148,50 ± 96,50**
HF , мс ²	34,76 ± 16,29	302,50 ± 102,75*	24,86 ± 14,03	213,0 ± 75,0**	31,56 ± 21,40	331,96 ± 153,23*	78,36 ± 54,91*	305,0 ± 86,0**
VLF , %	26,45 ± 20,08	18,30 ± 3,85	8,20 ± 5,64* ^{\$}	15,05 ± 4,25**	23,01 ± 8,95	13,62 ± 8,95*	51,79 ± 25,72 [#]	15,71 ± 8,49**
LF , %	18,42 ± 3,25	22,73 ± 4,37	26,17 ± 12,39	29,05 ± 1,85	25,70 ± 18,84	30,34 ± 2,37	13,34 ± 7,94	25,15 ± 10,55**
HF , %	55,16 ± 18,09	58,95 ± 6,60	65,60 ± 7,32 ^{\$, \$\$}	55,90 ± 2,50	51,26 ± 26,08	56,06 ± 6,81	34,87 ± 21,80 [#]	59,15 ± 2,05**
LF , н.о.	26,56 ± 5,97	28,07 ± 6,17	27,74 ± 12,11	34,15 ± 0,45	36,63 ± 29,29	35,24 ± 1,94	33,67 ± 15,55	28,85 ± 9,65
HF , н.о.	73,44 ± 5,97	71,92 ± 6,17	72,26 ± 12,11	65,85 ± 0,45	63,36 ± 29,28	64,76 ± 1,94	66,32 ± 15,54	71,15 ± 9,65
LF/HF	0,38 ± 0,13	0,40 ± 0,12	0,43 ± 0,23	0,52 ± 0,01	2,37 ± 3,13	0,55 ± 0,05	0,62 ± 0,39	0,43 ± 0,19
RRNN , мс	169,40 ± 25,68	464,75 ± 54,75*	150,8 ± 20,16	441,50 ± 25,50**	156,80 ± 15,84	435,60 ± 76,32*	149,20 ± 16,64	385,0 ± 20,0** ^{, #}
SDNN , мс	3,40 ± 0,72	11,25 ± 2,87*	2,80 ± 0,64	9,0 ± 1,0**	3,20 ± 0,72	11,80 ± 3,36*	8,0 ± 5,60* [#]	10,0 ± 2,0
CV , %	2,03 ± 0,50	2,42 ± 0,35	1,68 ± 0,54	2,04 ± 0,38	1,86 ± 0,39	2,82 ± 0,74*	5,13 ± 3,03* [#]	2,58 ± 0,37**
H	0,16 ± 0,03	0,25 ± 0,04*	0,18 ± 0,03	0,29 ± 0,03**	0,18 ± 0,02	0,23 ± 0,03*	0,16 ± 0,02	0,22 ± 0,01** ^{, #}

Примітки: * — $p < 0,05$ по відношенню до вихідного рівня; ** — $p < 0,05$ по відношенню до реєстрації ВСР після ХА; # — $p < 0,05$ по відношенню до підгрупи 1; \$ — $p < 0,05$ по відношенню до контролю; \$\$ — $p < 0,05$ по відношенню до відповідної підгрупи при НХА (табл. 5.3)

Таблиця 5.3

Основні показники ВСП щурів при проведенні НХА

Показники	Підгрупа 1				Підгрупа 2			
	Вихідний стан	ТВПХВ 1	Після НХА	ТВПХВ 2	Вихідний стан	ТВПХВ 1	Після НХА	ТВПХВ 2
ЧСС , скор./хв.	360,0 ± 68,80	143,67 ± 3,78*	371,20±44,16	134,0±7,0	379,17 ± 38,11	123,80 ± 13,44*	349,83 ± 62,83	139,67 ± 25,89**
TP , мс ²	352,80 ± 134,64	525,67 ± 60,22*	46,50 ± 10,76*	666,50 ± 32,50	86,52 ± 43,35 [#]	1053,6 ± 618,16 *	376,85 ± 285,38* #, \$	1064,33 ± 450,0** ^{, #}
VLF , мс ²	291,10 ± 130,68	101,40 ± 42,13*	8,28 ± 3,57*	242,0 ± 31,0	30,38 ± 21,72 [#]	203,40 ± 193,28*	97,60 ± 57,52* ^{, #, \$}	236,97 ± 154,03
LF , мс ²	20,78 ± 10,77	94,80 ± 12,80*	16,01 ± 5,55	77,45 ± 17,05	15,88 ± 7,96	187,60 ± 79,92* ^{, #}	44,55 ± 34,68*	263,38 ± 146,28** ^{, #}
HF , мс ²	41,03 ± 29,66	329,33 ± 52,89*	22,19 ± 10,17	347,50 ± 18,50	40,25 ± 28,75	662,40 ± 477,04*	63,54 ± 40,19	564,17 ± 197,50**
VLF , %	76,02 ± 19,37	19,27 ± 7,83*	20,99 ± 12,68*	36,15 ± 2,85	41,04 ± 17,04 [#]	16,54 ± 10,77*	61,64 ± 23,98 [#]	20,32 ± 10,77** ^{, #}
LF , %	6,51 ± 3,28	18,0 ± 0,33*	34,21 ± 11,71*	11,77 ± 3,13	22,27 ± 10,91 [#]	25,21 ± 12,06	14,04 ± 11,37	24,28 ± 8,09
HF , %	17,46 ± 16,69	62,70 ± 8,07*	44,78 ± 13,19 ^{\$}	52,05 ± 0,25	36,66 ± 18,30	58,20 ± 5,28*	24,30 ± 12,63	55,37 ± 5,40**
LF , н.о.	39,52 ± 16,07	22,57 ± 2,31*	42,84 ± 16,57	18,25 ± 4,05	40,88 ± 24,04	29,01 ± 10,95	35,35 ± 12,15	29,53 ± 7,83
HF , н.о.	60,48 ± 16,07	77,43 ± 2,31*	57,16 ± 16,57	81,75 ± 4,05	59,12± 24,04	71,0 ± 10,96	64,65 ± 12,15	70,47 ± 7,83
LF/HF	1,13 ± 1,11	0,29 ± 0,03*	1,41 ± 1,40	0,23 ± 0,06	1,35 ± 1,40	0,45 ± 0,20	0,64 ± 0,35	0,44 ± 0,16
RRNN , мс	176,4±37,28	418,67 ± 11,55*	166,0 ± 20,80	447,50 ± 22,50	160,67 ± 17,22	494,2 ± 58,64*	179,0 ± 33,33	444,0 ± 70,67**
SDNN , мс	7,60±2,08	10,0 ± 0,67	2,80 ± 0,32*	16,50 ± 4,50	3,67 ± 1,44 [#]	16,60 ± 6,96* ^{, #}	7,17 ± 2,61* ^{, #}	16,0 ± 4,80**
CV , %	4,47±0,93	2,43 ± 0,17*	1,66 ± 0,13*	3,65 ± 0,78	2,29 ± 0,75 [#]	3,20 ± 0,93	4,03 ± 1,67 [#]	7,58 ± 6,80**
H	0,20±0,05	0,15±0,04	0,12±0,04*	0,25 ± 0,02	0,17 ± 0,07	0,19 ± 0,02	0,17 ± 0,04	0,23 ± 0,04**

Примітки: * — $p < 0,05$ по відношенню до вихідного рівня; ** — $p < 0,05$ по відношенню до реєстрації ВСП після ХА; # — $p < 0,05$ по відношенню до підгрупи 1; \$ — $p < 0,05$ по відношенню до контролю; \$\$ — $p < 0,05$ по відношенню до відповідної підгрупи при РХА (табл. 5.2)

Існує думка, що тварини одного виду можуть використовувати різні фізіологічні стратегії при адаптації до холоду [55, 151, 260, 382]. Було висловлено припущення, що також можуть відрізнятися і механізми формування адаптації. Зокрема, при порівнянні прискореної і довготривалої аклімації у щурів були виявлені відмінності в активності трийодтиронін-тироксिनної системи [151, 186, 381]. Показано, що вегетативна нервова система (переважно її симпатичний відділ) відіграє важливу роль при адаптації до холоду [151, 309, 353, 381, 404, 538], але роботи, в яких би аналізувався баланс між симпатичною і парасимпатичною ланками вегетативної нервової системи при різних видах холодової аклімації і враховувався вплив вихідного стану вегетативного гомеостазу на формування адаптації, в доступній науковій літературі практично відсутні.

У людини також спостерігається різноспрямованість вегетативних процесів в організмі під час адаптації до холоду. У літературному огляді ми більш детально зупинилися на цьому питанні. А при обговоренні отриманих результатів, нам хотілося б зауважити, що існування щонайменше двох типів вегетативної реакції на холодний вплив було відмічене нами у зимівників в Антарктиці, які провели рік на Українській антарктичній станції «Академік Вернадський» [99, 180, 407, 408]. Причому різноспрямовані відповіді відмічено і у процесі розвитку холодової адаптації, і під час проведення тестування з використанням тесту холодової напруги.

Попередні наші дослідження показали, що при неперервній холодній аклімації активуються парасимпатична і гуморальна ланки регуляції, а в умовах РХА — переважає симпатична регуляція серцевого ритму [91, 101]. В інших наших роботах [89, 107] було показано, що короточасні ритмічні холодні впливи і гостре загальне охолодження у анестезованих щурів не приводили до зміни середньої ЧСС, але в обох випадках підвищувалися значення SDNN і CV. Це вказує на активацію парасимпатичної регуляції серцевого ритму при таких

впливах, ефект яких може бути пов'язаний зі зміною проникності гематоенцефалічного бар'єру для вегетотропних речовин [125, 129].

Виявлені закономірності вказують на важливість попереднього аналізу вихідного рівня показників варіабельності серцевого ритму для прогнозування результатів адаптації до холоду. На відміну від короткочасних або разових холодових впливів, під час тривалих режимів аклімації до холоду запускається більш складний комплекс реакцій. При адаптації до холоду в організмі активуються всі рівні регуляції серцевого ритму і вихідний рівень вегетативної регуляції може впливати на кінцевий результат адаптації.

Тварини з різним вихідним рівнем загальної потужності спектра ВСР за умов тривалих режимів аклімації до холоду реалізують різні вегетативні стратегії, які відрізняються за ступенем залучення симпатичної і парасимпатичної ланок ВНС. Якщо тварини мають початково високі значення ТР, то під час аклімації до холоду переважно активується симпатична регуляція. За низьких значеннях ТР у процесі аклімації активуються і симпатична і парасимпатична ланки вегетативної нервової системи.

Матеріали цього розділу були надруковані в 91, 101, 103, 104, 117, 118.

РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ХОЛОДОВОЇ АКЛІМАЦІЇ НА ОКРЕМІ ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ КРОВІ ЩУРІВ

6.1. ВПЛИВ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ХОЛОДОВОЇ АКЛІМАЦІЇ НА ОСМОТИЧНУ КРИХКІСТЬ І ІНДЕКС СФЕРИЧНОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ

Показано, що вазомоторні реакції на мікроциркуляторному рівні часто пов'язані з реологічними показниками крові та її клітинним складом, а в деяких випадках можуть бути обумовлені ними. Окремими авторами показано вплив дії холодкових факторів на осмотичну крихкість еритроцитів і здатність їх до деформації [71, 82, 84–86, 199, 263, 277, 393, 517]. В зазначених роботах переважно оцінювався гострий холодковий вплив різної генези. В нашій роботі ми порівняли як змінюється осмотична крихкість і індекс сферичності еритроцитів при проведенні тривалої холодової аклімації за різними режимами.

Осмотичну крихкість еритроцитів щурів вимірювали в двох експериментальних групах: після НХА ($n = 6$) і після РХА ($n = 4$) і порівнювали ці дані з показниками тварин контрольної групи ($n = 6$), які не зазнавали холодкових впливів (рис. 6.1).

Після НХА, як і після РХА, були відсутні значущі відмінності в показниках осмотичної крихкості еритроцитів відносно контрольних тварин. Але графіки осмотичної крихкості після цих двох видів аклімації були зміщені у різні сторони від графіку, що характеризував показники тварин контрольної групи (рис. 6.1). В результаті показники середньої осмотичної крихкості еритроцитів після РХА значуще відрізнялися від таких після НХА (табл. 6.1). Слід зазначити, що подібні коливання осмотичної крихкості спостерігалися нами і під час деяких короткочасних режимів ритмічної холодової аклімації. Особливо значущі відмінності були після режиму, під час якого тварин періодично витримували в умовах -12°C [187, 188].

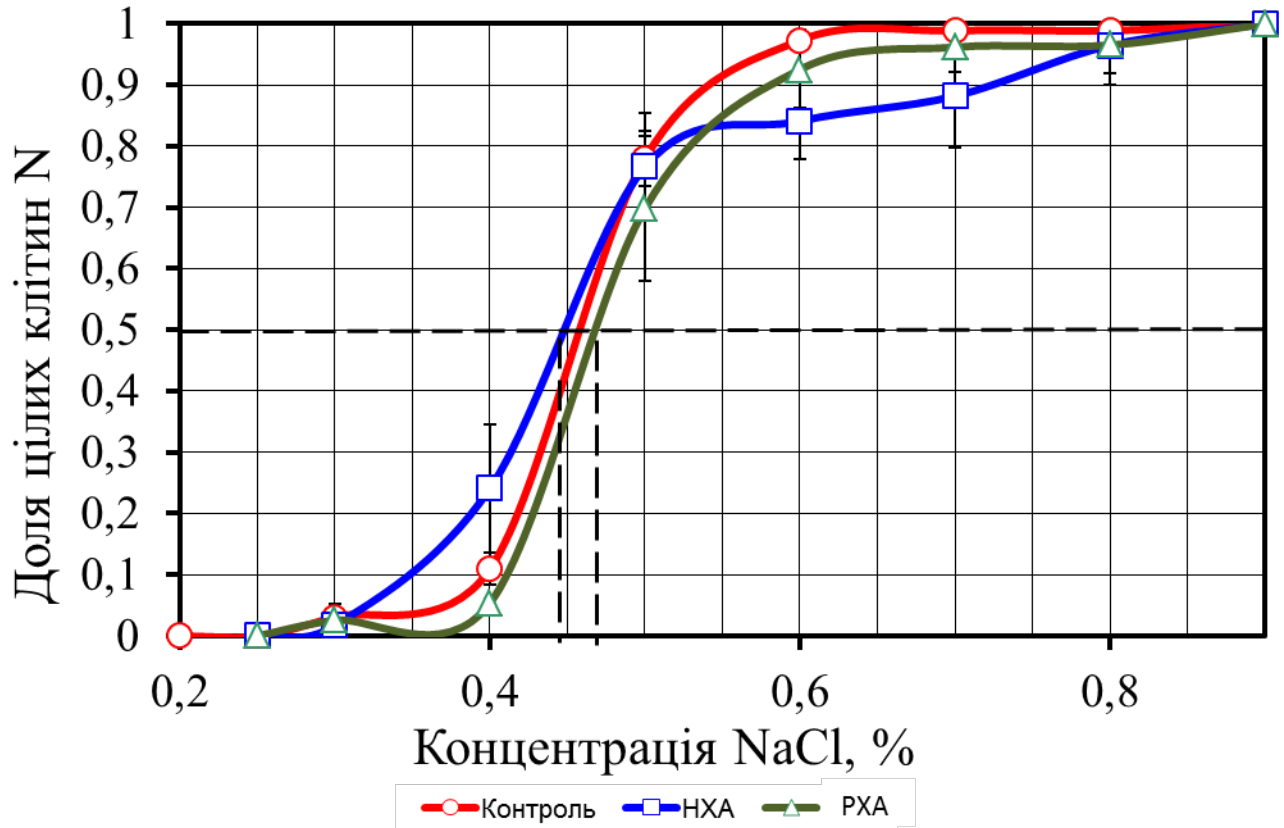


Рис. 6.1. Графіки осмотичної крихкості еритроцитів крові щурів в гіпотонічних розчинах NaCl

Примітка: вертикальні пунктирні лінії показують концентрацію NaCl, за якої відбувається гемоліз 50% клітин.

Таблиця.6.1

Середня осмотична крихкість еритроцитів крові щурів після холодової аклімації, $M \pm SD$

Вид холодового впливу	Середня осмотична крихкість, % NaCl
Контроль	$0,458 \pm 0,005$
НХА	$0,448 \pm 0,011$
РХА	$0,470 \pm 0,001^*$

Примітка: * — $p < 0,05$ по відношенню до НХА.

Зазвичай в популяції еритроцитів крові тварин в нормі присутні еритроцити різних форм, але домінуючою є його двоввігнута форма, яка не тільки дозволяє переносити максимальну кількість кисню, але забезпечує оптимальну здатність до деформації, що надзвичайно важливо в умовах підвищення метаболічної активності, яка відзначається під час дії охолодження або в процесі адаптації до холоду.

Відомо, що форма еритроцитів визначається багатьма факторами: віком, метаболічним станом, наявністю різних агентів, зміною рН, температури, рівня виснаження АТФ і якісно-кількісними особливостями ліпідного складу мембран, і при цьому різні форми еритроцитів можуть легко переходити одна в одну (оборотні трансформації) при зміні умов середовища. Якщо ж в процесі життєдіяльності або під впливом модифікуючих факторів еритроцит досягає форми сфероцита (необоротна трансформація), спостерігається швидкий гемоліз.

Згідно описові методу в розділі 2.9 ми на підставі фізико-математичної моделі гіпотонічного гемолізу еритроцитів [41] і використовуючи експериментальні криві осмотичної крихкості побудували криві розподілу еритроцитів за індексом сферичності (IC) в популяції після різних режимів холодової акліматії (рис. 6.2).

Спираючись на роботу С.Є. Коваленко зі співавторами [362] популяція еритроцитів була розподілена на 4 групи за значеннями IC: перша — ($IC = 1-1,3$), друга — ($IC=1,3-1,7$), третя — ($IC = 1,7-2,1$) та четверта — ($IC = 2,1-3,0$). Відомо, що еритроцити щурів відрізняються від еритроцитів людини за розмірами та деякими метаболічними і пов'язаними з мембраною чинниками [251]. Ми не змогли встановити точну межу між нормальними дискоцитами і стоматоцитами різних етапів перетворення, тому ми не будемо порівнювати зміни у складі 2 і 3 груп, які складаються з нормальних дискоцитів та стоматоцитів з перехідними формами між ними, а зупинимось на крайніх формах: еритроцитах, близьких до сферичних (1 група) та еритроцитів, що мають найбільш «сплюснену» форму (4

група), які, ймовірно, співпадають з запропонованими С.Є.Коваленко зі співавторами [362] для людини. Результати розрахунків наведено в табл. 6.2.

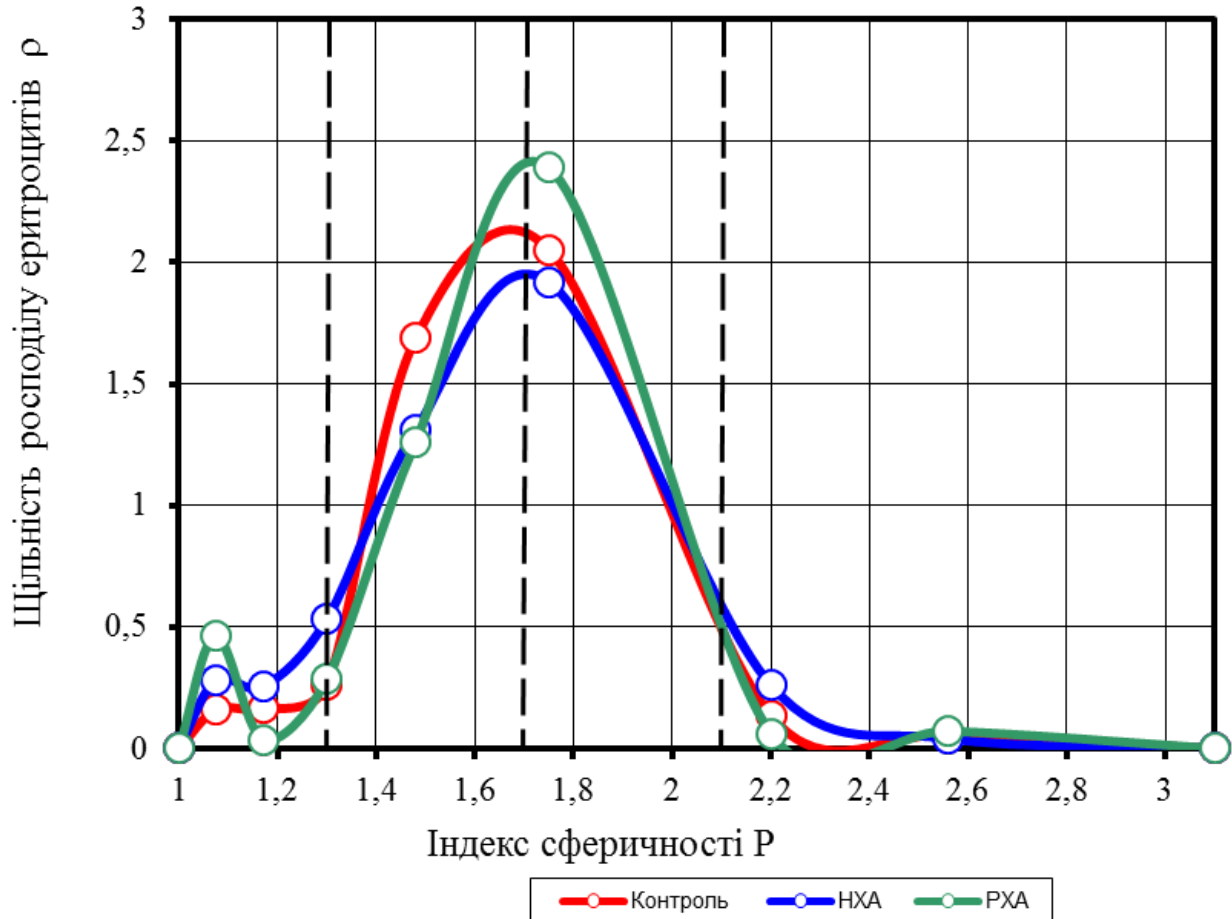


Рис. 6.2. Графіки щільності розподілу еритроцитів щурів за індексом сферичності

Як видно з наведених результатів найбільше змін у популяційному складі еритроцитів спостерігалось після НХА. Нами після НХА було зареєстровано значне збільшення (у 11,6 разів) кількості еритроцитів 1-ї групи (близьких до сферичної форми) і 2,3-кратне збільшення еритроцитів 4 групи (мають найбільш «пласку» форму). Таке підвищення долі сфероцитів після НХА може відображати значний рівень холодового навантаження на клітини крові, що приводить до зменшення їх пластичності і як наслідок більш швидкої елімінації. А це в свою

чергу активує надходження в кров більшої кількості молодих, більш стійких до гемолізу форм еритроцитів, які мають сплюснену форму. Після РХА ми теж спостерігали збільшення кількості еритроцитів 1-ї групи, хоча і не таке значне, як після НХА, лише в 4 рази, та зменшення кількості еритроцитів 4-ї групи, що може свідчити про відсутність додаткової стимуляції еритропоезу при РХА.

Таблиця. 6.2

Розподіл еритроцитів крові щурів за індексом сферичності після тривалих режимів холодової аклімації, $M \pm SD$

Умови експерименту	I (IC = 1–1,3)	II (IC = 1,3–1,7)	III (IC = 1,7–2,1)	IV (IC = 2,1–3,0)
Контроль	$1,14 \pm 0,05$	$40,82 \pm 2,16$	$52,79 \pm 1,78$	$5,14 \pm 1,18$
НХА	$13,19 \pm 2,9^*$	$25,47 \pm 3,65^*$	$49,24 \pm 2,89$	$12,10 \pm 2,62^*$
РХА	$4,66 \pm 3,38$	$42,56 \pm 9,61$	$37,93 \pm 4,98^*$	$3,52 \pm 0,12$

Примітка: * — $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

Звертає на себе увагу схожість графіків щільності розподілу еритроцитів за індексом сферичності після обох режимів холодової аклімації з графіками людей з гіпертиреозом [302]. Крім схожості графіків за формою, спостерігається також здвиг максимуму IC (1,65 у контрольних тварин) в сторону його збільшення після ХА (1,7 після НХА і 1,73 після РХА) (рис. 6.2), що спостерігалось і в зразках крові хворих на гіпертиреоз людей у порівнянні зі здоровими. З іншого боку відомо, що тривала дія холоду активує тиреоїдну систему — гормони щитовидної залози тироксин (Т4) і трийодтиронін (Т3) викликають найбільш виражені та стійкі термогенні ефекти при дії холоду [151, 453]. Зазвичай їх рівень зростає при холодовій експозиції під час довготривалої аклімації до холоду. Але за умов багаторазового повторення холодівих впливів подібний ефект проявляється слабше [28].

Відомо, що тиреоїдні гормони впливають на еритропоез та метаболізм і життєвий цикл еритроцитів [252, 270]. Підвищений рівень тиреоїдних гормонів

може призводити до зростання осмотичної крихкості і рівня ПОЛ в еритроцитах [553]. Зокрема показано, що деякі ефекти тиреоїдних гормонів реалізуються в еритроцитах за рахунок залучення адренорецепторів [213]. Відомо, що при дії холоду на організм тварин активуються два механізми: 1 — симпатoadреналова система індукує підвищення чутливості адренорецепторів до ендogenous норадреналіну в термокомпетентних органах; 2 — відбувається індукція синтезу форм ензимів, які забезпечують підвищення потужності внутрішньоклітинних механізмів адренергічного сполучення і окислювального метаболізму [151, 246]. Будь-який стрес, викликаючи активацію симпатoadреналової системи, змінює антиоксидантний статус і призводить до підвищення рівня перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [304], що може приводити до порушення текучості мембрани еритроцитів і зменшення її деформаційної здатності [524]. Зокрема показано, що концентрація НА в крові зростає в середньому на 48% вже в перший день контакту з холодом і стає менш вираженою лише на 10-й день. Концентрація адреналіну при цьому не змінювалась протягом 10 днів холодового впливу [415]. Враховуючи спостереження [213] та [28], ймовірно, саме зростанням рівня норадреналіну разом з активацією тиреоїдної системи можна пояснити збільшення осмотичної крихкості після короткочасного (2 доби) ритмічного холодового впливу [118] та після різних видів гострого холодового впливу [82, 84]. Зі зростанням адаптаційних здібностей механізми захисту від стресу заміщаються механізмами адаптації [216], що проявляється, зокрема, у зниженні рівня циркулюючого НА [415], підвищенні активності відповідних систем антиоксидантного захисту [304] та поверненні осмотичної крихкості до показників, близьких до норми, що ми і спостерігали в нашому випадку.

Крім того до зменшення деформаційної здатності еритроцитів згідно з [220] може призводити також зниження рівня кінцевих продуктів обміну оксиду азоту, яке спостерігалось нами в сироватці крові після обох видів ХА [93].

Отже РХА та НХА приводять до зміни осмотичної крихкості еритроцитів у щурів. Внаслідок цього після НХА відбувається збільшення кількості як еритроцитів, близьких до сферичних (з індексом сферичності 1,0-1,3) так і еритроцитів, що мають найбільш «сплощену» форму (з індексом сферичності 2,1-3,0) за рахунок зменшення загальної кількості нормальних дискоцитів, стоматоцитів та їх перехідних форм. Після РХА відбувалося збільшення кількості еритроцитів, близьких до сферичних, проте кількість «сплоснених» дискоцитів має тенденцію до зменшення у порівнянні з тваринами контрольної групи.

Таким чином ритмічний та неперервний режими холодової аклімації приводять до різних змін показників осмотичної крихкості еритроцитів у щурів. І це знаходить відображення у їх популяційному складі. НХА приводить до збільшення кількості сфероцитів і дискоцитів та зменшення кількості стоматоцитів. Після РХА спостерігалось збільшення кількості сфероцитів і зменшення кількості дискоцитів, а кількість стоматоцитів значущо не змінювалася.

6.2. ВПЛИВ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ХОЛОДОВОЇ АКЛІМАЦІЇ НА ЛЕЙКОЦИТАРНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У ЩУРІВ

Вважається, що за змінами лейкоцитарної формули з урахуванням інших гематологічних показників можна судити про вираженість стресорних процесів, що відбуваються в організмі, та їх прогностичне значення для подальших профілактичних заходів. Зокрема, вважається, що за змінами кількості нейтрофілів, еозинофілів і лімфоцитів можна судити про наявність або відсутність стану стресу в організмі [7, 22, 37, 57, 176, 253, 338]. І тут важливий не тільки напрямок зміни кількості тих чи інших складових елементів крові, але також і їх співвідношення між собою. Для цих цілей розраховуються лейкоцитарні індекси [37, 81, 83, 84, 141, 253], які дозволяють прогнозувати зміни функціонального стану організму в тому числі і після різних режимів аклімації до холоду.

Дослідження було проведене на щурах самцях у віці 6-8 місяців. Тварини були поділені на контрольну (6 тварин) і дві експериментальні групи: з НХА (6 тварин) і РХА (4 тварини). У ході експериментів нами [100] було виявлено, що і в контролі, і після НХА та РХА всі лімфоцитарні показники крові практично не виходять за межі максимального розкиду (варіабельності), характерного для щурів в осінньо-зимовий період [51]. Однак, якщо порівнювати ці показники між собою, то слід зазначити, що після НХА і РХА у щурів реєструється помірний лейкоцитоз ($9,82 \pm 1,42 \times 10^9/\text{л}$ і $10,93 \pm 1,88 \times 10^9/\text{л}$, відповідно), в той час як у контролі було $6,50 \pm 2,04 \times 10^9/\text{л}$, що цілком відповідає реакції організму на холодову аклімацію [352]. Хоча у роботі D. Devesi зі співавторами [263] у аклімованих до холоду щурів, на відміну від сирійських хом'яків, було зафіксовано лейкопенію. Незначна нейтрофілія і зсув формули вліво (зростання кількості паличкоядерних лейкоцитів) після НХА може бути викликано підвищеним рівнем адреналіну в крові, який, крім того, що виступає у якості терморегуляторного агенту, в умовах фізичного навантаження і стресу може індукувати перехід нейтрофілів з пристінкового пулу в циркулюючий в кровотоці [176, 226]. В окремих випадках холодоровий вплив не приводив до помітних змін у складі лейкоцитарної формули крові [58], але у вказаній роботі відсутність помітних змін можна пояснити надзвичайно коротким часом дії холодорового фактору (5 секунд), що, на наш погляд, просто недостатньо для реалізації імунної відповіді на дію холоду. Характерно, що зменшення кількості лімфоцитів у щурів спостерігається як після ХА так і після різних видів гострого холодорового впливу [81, 263, 514]. Згідно з [219] при холодоровому впливі може відбуватися адгезія нейтрофілів крові на стінках судин, що в свою чергу може призводити до зменшення їх кількості у зразках крові, але в нашому випадку кількість нейтрофілів за абсолютними значеннями не дуже відрізняється від контрольних тварин.

Після РХА було зафіксовано збільшення кількості моноцитів в порівнянні з контролем і НХА, але вони залишалися в межах норми, що взагалі вважається очікуваною реакцією на холодний вплив на організм [65, 352]. Після НХА і РХА спостерігалася незначна еозинопенія (у відсотковому відображенні), причому після НХА вона була більш виражена, що згідно з [7, 57, 176] може свідчити про більше стресове навантаження за умов такого виду аклімації, а згідно з [37] вказує на «стан підвищеної активації». Але якщо порівнювати кількість еозинофілів за абсолютними показниками, то після НХА їх кількість практично не змінилася, а після РХА навіть спостерігалася еозинофілія (таб. 6.3).

Комплексна оцінка гематологічних індексів вважається більш інформативною, ніж вивчення простої гемограми, і нами були розраховані інтегральні лейкоцитарні індекси ЛІ, ІЗЛ, ІСНЛ, ІСЛМ, ІСНМ та ІСЛЕ. Значимі відмінності при різних видах аклімації до холоду у щурів спостерігалися в ІСЛМ, ІСНМ та ІСЛЕ. Після РХА значуще зменшилися (більш ніж у 3 рази) значення індексів ІСЛМ та ІСНМ, які напряду пов'язані з кількістю моноцитів в периферійній крові. Еозинопенія після НХА проявилася в більш високому значенні ІСЛЕ, що вказує на більше навантаження на організм під час такого виду аклімації, ніж під час РХА.

Згідно з даними різних авторів [7, 22, 37, 57, 176, 253, 338] основними показниками стресу являються підвищення кількості нейтрофілів, зменшення кількості лімфоцитів та еозинофілів, збільшення значення ІСНЛ. В той же час загальне збільшення кількості лейкоцитів не слід вважати за показник стресу [253].

Підсумовуючи усе вищезгадане можна сказати, що після обох режимів холодової аклімації у щурів розвивається стан активації відповідно класифікації, запропонованої Л. Х. Гаркаві зі співавторами [37], а не стресу. І, зважаючи на лейкоцитарну формулу, можна припустити переважання стану спокійною активації під час РХА, і стану підвищеної активації в умовах НХА.

Таблиця. 6.3

Лейкоцитарні показники крові щурів при різних режимах аклімації, $M \pm SD$.

Показники	Контроль	НХА	РХА
Загальна кількість, $\times 10^9/\text{л}$	$6,5 \pm 2,04$	$9,82 \pm 1,42^*$	$10,93 \pm 1,88^*$
П, %	$2,25 \pm 1,91$	$3,00 \pm 1,41$	$2,17 \pm 1,17$
С, %	$28,08 \pm 9,0$	$28,50 \pm 5,26$	$30,50 \pm 7,12$
Е, %	$3,25 \pm 2,90$	$2,0 \pm 1,41$	$2,83 \pm 2,23$
М, %	$1,67 \pm 1,61$	$1,5 \pm 1,0$	$3,33 \pm 3,08$
Б, %	0	0	0
Л, %	$63,92 \pm 9,33$	$65,25 \pm 6,29$	$60,50 \pm 9,81$
ЛІ	$2,56 \pm 1,01$	$2,37 \pm 0,56$	$2,18 \pm 1,03$
ІЗЛ	$0,54 \pm 0,25$	$0,51 \pm 0,17$	$0,57 \pm 0,16$
ІСЛМ	$54,58 \pm 23,67$	$54,08 \pm 22,05$	$18,15 \pm 11,05^*$
ІСНМ	$23,22 \pm 9,90$	$27,17 \pm 13,13$	$14,99 \pm 9,31^*$
ІСЛЕ	$33,55 \pm 23,28$	$46,25 \pm 26,99^*$	$36,37 \pm 24,57$
ІСНЛ	$0,51 \pm 0,30$	$0,49 \pm 0,14$	$0,57 \pm 0,20$

Примітки: П — палочкоядерні лейкоцити; С — сегментоядерні лейкоцити; Е — еозінофіли; М — моноцити; Б — базофіли; Л — лімфоцити; ЛІ — лейкоцитарний індекс; ІЗЛ — індекс здвигу лейкоцитів; ІСЛМ — індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів; ІСНМ — індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів; ІСЛЕ — індекс співвідношення лімфоцитів і еозінофілів; ІСНЛ — індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів.

Таким чином, після проведення холодової аклімації протягом 1 місяця за змінами лейкоцитарних показників у щурів не визначено розвитку стресорного стану. Після РХА відбувається формування стану спокійної активації, а після НХА — стану підвищеної активації, що може бути пов'язано з рівнем холодового навантаження, отриманого організмом в процесі аклімації.

6.3. ВПЛИВ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ХОЛОДОВОЇ АКЛІМАЦІЇ НА ОБМІН ОКСИДУ АЗОТУ В ТКАНИНАХ ЩУРІВ

Дослідження було проведене на щурах самцях у віці 6-8 місяців. Тварини були поділені на контрольну (6 тварин) і дві експериментальні групи з НХА (6 тварин) і РХА (4 тварин). Нами були взяті для аналізу наступні тканини: кора головного мозку, гіпоталамус, міокард і сироватка крові [93, 97, 104]. Так найбільші відмінності спостерігалися після проведення НХА (табл. 6.4). При цьому в гіпоталамусі і міокарді спостерігалось помітне підвищення концентрації метаболітів NO — з 42,3 до 51,9 мкМ в гіпоталамусі і з 18 до 46 мкМ (більше ніж у 2,5 рази) в міокарді. А в сироватці крові після НХА навпаки відзначалося зниження кількості дериватів NO (з 29 до 17 мкМ). У той же час концентрація кінцевих метаболітів обміну оксиду азоту в корі головного мозку значуще не відрізнялася від контролю (18 і 21 мкМ відповідно). Після РХА відзначалася схожа картина зі спрямованістю змін в концентрації метаболітів NO. Однак в гіпоталамусі і міокарді підвищення концентрації не було значущими. А ось зниження кінцевих продуктів обміну NO після РХА в корі головного мозку до 14,8 мкМ і в сироватці крові до 19,5 мкМ було значущим порівняно з контролем.

Таблиця. 6.4

Показники концентрації кінцевих метаболітів обміну оксиду азота, М $\pm$ SD

Тканини	Контроль, мкМ	НХА, мкМ	РХА, мкМ
Сироватка крові	29,0 $\pm$ 9,52	17,2 $\pm$ 5,88*	19,44 $\pm$ 0,04*
Міокард	18,07 $\pm$ 8,75	46,21 $\pm$ 3,01*	23,81 $\pm$ 5,93
Кора мозку	21,02 $\pm$ 5,37	18,0 $\pm$ 7,12	14,8 $\pm$ 1,8*
Гіпоталамус	42,29 $\pm$ 4,08	51,89 $\pm$ 9,84	45,83 $\pm$ 5,3

Примітки: * - $p < 0.05$ по відношенню до контролю.

Слід зазначити, що динаміка змін концентрації кінцевих метаболітів після тривалих холодкових впливів помітно відрізняється від подібних змін після короткочасної дії холодкових подразників [102]. Так, після короткочасних

холодових впливів нами було зареєстровано помітне збільшення нітрит-аніонів у корі головного мозку і сироватці крові, зменшення їх концентрації у гіпоталамусі, та різке зменшення після 15 хвилин у міокарді, яке потім поступово поверталось до вихідного рівня протягом години, хоч і не відновлювалося повністю.

Ми вважаємо, що зменшення концентрації кінцевих метаболітів у сироватці крові після обох видів холодової аклімації свідчить про вироблену за цей час адаптацію для забезпечення зменшення тепловіддачі організмом за рахунок підтримування тривалої вазоконстрикції судин «оболонки» тіла. Раніше вважалося, що всі метаболіти оксиду азоту в сироватці крові потрапляють туди внаслідок активності NO-синтаз, розташованих в ендотеліоцитах судин, але вивчення показників клітин крові в залежності від концентрації NO виявило, що майже всі формені елементи крові (лейкоцити, еритроцити, тромбоцити) мають NOS-подібні ферменти у своєму складі [210, 220, 343, 359, 484, 491]. Наразі ще дискутується питання чи є там тільки eNOS, чи може бути і iNOS [239, 343]. Тому таке зменшення концентрації дериватів оксиду азоту в сироватці крові відображає системну відповідь організму [289] на адаптацію до холоду. Згідно [220] зниження вмісту NO в сироватці крові може бути причиною зареєстрованого нами збільшення кількості сфероцитів у крові щурів після тривалих режимів холодової аклімації.

Збільшення ж кількості дериватів оксиду азоту в міокарді після НХА на відміну від РХА можна пояснити збільшеним навантаженням на серце у тварин, які постійно перебувають у холодних умовах. Серце повинно постійно перекачувати більшу кількість крові для забезпечення підвищеної внутрішньої теплопродукції і в таких умовах коронарні судини перебувають у розширеному стані, щоб не допустити розвитку ішемічних порушень. [354, 448]. Під час РХА серце не виконує такої напруженої роботи, тому показники продуктів обміну оксиду азоту в міокарді не відрізняються від контролю.

Відсутність значущих коливань рівня дериватів оксиду азоту в такому терморегуляторному органі як гіпоталамус після тривалої холодової аклімації, на відміну від гострих холодкових впливів, теж свідчить про стабільність адаптаційних змін в організмі щурів після місяця аклімації.

Таким чином, при обох тривалих режимах холодової аклімації спостерігається зниження концентрації метаболітів оксиду азоту в сироватці крові. НХА призводить до значного підвищення рівня метаболітів оксиду азоту в міокарді щурів, а РХА до зниження їх рівня в корі головного мозку. Це можна розглядати як підтвердження гіпотези про залучення різних фізіологічних механізмів у забезпечення аклімації організму до холоду при ритмічній і безперервній аклімації.

Матеріали цього розділу були надруковані в 93, 97, 100, 104, 187, 188.

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Як ми вже згадували, тіло складається з двох термофізіологічних відділів — гомеотермічного «ядра», яке продукує тепло, і пойкилотермічної «оболонки», яка регулює тепловіддачу [303]. При цьому в залежності від температури навколишнього середовища розмір «оболонки» може змінюватися. Скелетні м'язи і шкіра, регулюючи периферійне кровопостачання, впливають на підтримування поверхневої температури тіла. Таким чином температура шкіри може бути показовим критерієм зміни поверхневого кровотоку.

Тому під час проведення холодової аклімації ми щоденно заміряли поверхневу температуру тіла у щурів дослідних груп. В обох дослідних групах протягом перших 2 тижнів спостерігалось значиме зниження температури шкіри в МЛО. Таке зниження температури шкіри цілком пояснюється викликанною холодом вазоконстрикцією поверхневих судин шкіри і м'язів, що запобігає втратам тепла організмом. Тим же механізмом пояснюється і значне падіння температури хвоста у щурів при НХА. До третього тижня в обох експериментальних групах було зафіксовано повернення температури в МЛО щурів до показників контрольної групи, що ми розцінюємо як завершення формування стійкої адаптації до холоду.

У нашій роботі ми порівняли вплив НХА та РХА на адаптаційні здібності щурів до холоду і на здатність виконувати фізичне навантаження при стресових холодових впливах. Для оцінки цих здібностей нами був використаний тест з вимушеним плаванням у холодній воді.

Після 30 днів холодових впливів тривалість плавання в холодній воді у тварин 2-ї групи значно підвищувалася (на 92,3%) і значуще відрізнялася за критерієм Манна-Уїтні і від контрольної групи і від групи з НХА. Слід зазначити, що у тварин контрольної групи тривалість плавання у холодній воді подекуди навіть перевищувала таку у тварин після НХА. Це може свідчити про високе фізіологічне та енергетичне навантаження на організм в умовах НХА. Внаслідок

цього у деяких тварин було навіть зафіксовано зниження тривалості плавання в порівнянні з вихідним рівнем.

Через 1 місяць після припинення РХА у щурів зберігався високий рівень адаптованості (168,55%), в той час, як у тварин контрольної групи він практично не змінився (123,3%) у порівнянні з попередніми значеннями. У групі з НХА спостерігалось незначне підвищення тривалості плавання, що можна розглядати як відновлення внутрішніх резервів організму.

Підсумовуючи отримані результати можна сказати, що, згідно з уявленнями про розвиток адаптації до холоду [55, 149, 151], у тварин обох експериментальних груп сформувалася адаптація до холоду, але після НХА тварини виявилися нездатними до виконання активної роботи в екстремальних умовах. У той же час, після впливу більш слабкими подразниками при проведенні РХА ми спостерігаємо ефект помітного підвищення адаптаційних здібностей організму, що може забезпечуватися за рахунок формування адаптації до холоду за гіпотермічним або ізоляційно-гіпотермічним типом.

Холодовий вплив викликає комплекс адаптаційно-компенсаторних реакцій організму, які яскраво проявляються на мікроциркуляторному рівні. По мірі адаптації до холодового фактору в залежності від його сили і інтенсивності відбувається стабілізація змін кровообігу відповідно до типу адаптації. Тепловий баланс організму залежить від взаємодії органів «ядра» тіла (печінки, бурої жирової тканини, скелетної мускулатури тулуба і серця), що генерують тепло, та віддаленими ділянками тіла. У вирівнюванні температурних градієнтів головна роль належить кровообігу. Найбільші зміни під час впливу холоду зазвичай спостерігаються в мікросудинному руслі шкіри і м'язів. Після НХА ми помітили збільшення діаметрів усіх типів капілярів в шкірі у порівнянні з контролем. У м'язах також спостерігалось значиме збільшення діаметрів усіх капілярних судин. У той же час діаметри венул і артеріол значущо не відрізнялись від показників, що спостерігалися у тварин контрольної групи, хоча у випадку з артеріолами у

м'язах спостерігалася тенденція до зниження діаметрів артеріол. Після РХА в шкірі щурів діаметри артеріол, прекапілярів і венул не відрізнялись від тварин контрольної групи, але діаметри прекапілярів після РХА були значуще менше, ніж у тварин після НХА. У той же час діаметри посткапілярів після РХА не відрізнялися від показників, зареєстрованих у тварин після НХА, але були значуще більші, ніж у тварин контрольної групи. У м'язах спостерігалася інша картина: діаметри артеріол і венул після РХА не відрізнялися від контрольних тварин, проте діаметри артеріол після РХА були значуще більші, ніж у тварин після НХА. Що ж стосується пре- і посткапілярів, то їх діаметри були більші, ніж у тварин контрольної групи, а діаметри посткапілярів були значуще менші, ніж після НХА.

Головний мозок належить до органів «ядра», але значно відрізняється від інших органів особливостями організації свого кровообігу. Крім того центральні механізми терморегуляції тісно пов'язані з терморецепторами судинного русла головного мозку і це примушує окремо звернути увагу на мікрогемоциркуляцію у ньому при холодовій аклімації. Після НХА у щурів спостерігалось збільшення відносної площі мережі мікросудин на поверхні головного мозку в полі зору та їх звивистості, в той же час значимих змін діаметрів мікросудин нами не спостерігалось, хоча можна відмітити незначне зменшення діаметрів артеріол і збільшення діаметрів венул у порівнянні з контролем. Таке збільшення відносної площі мікросудин може бути пов'язане як з венозним застоєм внаслідок постійної дії холоду, так і з залученням резервних капілярів в процесі адаптації. Наслідки холодової аклімації мікросудин мозку після НХА схожі з такими після ГХВ [89, 107]. Після РХА у щурів, навпаки, спостерігалася вазодилатація артеріол, яка відрізнялася від реакції після НХА, і значуще збільшення діаметрів як пре-, так і посткапілярів. В той же час діаметри венул не відрізнялися від контрольних тварин. Відносна площа мікроциркуляторного русла була близька до контрольних показників, що може вказувати на відсутність після РХА (на відміну від НХА та

ГХВ) венозного застою у судинах головного мозку. На підставі цього можна припустити, що регулярні ритмічні холодові впливи визивають підвищення адаптаційних здібностей організму, подібне такому, що відбувається після НХА, але не приводять до вазоконстрикції артеріальних судин, яка супроводжується венозним застоєм, внаслідок чого головний мозок під час РХА не зазнає суттєвої ішемії. Вказані відмінності в реакції мікрогемоциркуляторного русла головного мозку можуть бути в тій чи іншій мірі пов'язані з особливостями холодкових навантажень, яких зазнає організм під час НХА і РХА.

При тривалій дії холоду було відзначено збільшення діаметрів синусоїдів печінки як після РХА, так і після НХА, на відміну від ГХВ, після якого показники мікроциркуляторного русла печінки значуще не змінювалися [114, 115], що знайшло відображення у збільшенні відносної площі мікросудинного русла і його фрактальної розмірності після завершення холодової аклімації. Порівнюючи дію тривалих режимів ХА між собою, ми виявили, що після РХА спостерігалось збільшення діаметрів всіх мікросудин, що відбилося також і на збільшенні відносної площі, яку займали судини в полі зору, в той час як після НХА значимих відхилень від контрольних показників за цим параметром не спостерігалось. Не змінювалися також і діаметри термінальних венул після НХА.

Важливим параметром, пов'язаним зі здібністю організму до адаптації, є його вегетативний статус. Після експериментального впливу ми спостерігали дуже широкий діапазон мінливості всіх показників ВСР. Та після проведення попереднього аналізу нами було виявлено, що тварин можна розділити на дві підгрупи залежно від спрямованості змін загальної потужності спектра ВСР (ТР) після холодової аклімації. У зазначених підгрупах спостерігалася певна кореляція змін показника ТР із змінами ЧСС, VLF, HF, LF, LF/HF і SDNN. У першу підгрупу нами були віднесені тварини з меншим вихідним значенням ЧСС, більш високим значенням ТР, більш високим значенням потужності спектра в діапазоні VLF і більшими значеннями SDNN і CV, ніж у другій підгрупі. Після РХА у

тварин обох підгруп спостерігалось певне підвищення ЧСС, що відповідає динаміці, зареєстрованої у контрольних тварин, і може бути пов'язано з сезонними змінами в організмі. У першій підгрупі спостерігалось достовірне зниження потужності спектра у всіх діапазонах, що супроводжувалося зміною структури спектру ВСР (зменшення частки VLF та підвищення часток LF і HF) і незначним зниженням показників SDNN і CV. Значення показника індексу LF/HF вказувало на переважання парасимпатичної ланки в регуляції ВСР у тварин цієї підгрупи. У тварин 2-ї підгрупи, навпаки, відбувалося значне зростання TP за рахунок підвищення потужності у всіх діапазонах, збільшення значень SDNN і CV. Окремо слід зупинитися на змінах індексу LF/HF. Серед тварин, що потрапили до цієї групи, в початковому стані у 40% щурів відзначалося значне переважання LF, і після проведення аклімації таке переважання LF також відзначалося у 40% тварин, але тепер ці значення зовсім ненабагато перевищували одиницю. Виходячи з вищенаведеного можна відзначити, що в результаті РХА у тварин підгрупи 2 відбувається активація парасимпатичної ланки регуляції серцевого ритму. Після проведення НХА тварин також було поділено на 2 підгрупи, у яких спостерігалися подібні з РХА зміни у ВСР. У підгрупі 1 відзначалося значне зниження TP за рахунок зменшення потужності всіх діапазонів, але в першу чергу за рахунок зниження в VLF діапазоні, зменшення показників SDNN і CV, що свідчить про переважання симпатичних механізмів регуляції ВСР. Після проведення НХА спостерігалися подібні з РХА зміни ВСР. Тварин також можна було розділити на 2 підгрупи. У підгрупі 1 відзначалося значне зниження TP за рахунок зменшення потужності всіх діапазонів, але в першу чергу за рахунок зниження в VLF діапазоні, зменшення показників SDNN і CV, що свідчить про переважання симпатичних механізмів регуляції ВСР.

Таким чином, ми бачимо, що під дією холоду в організмі активуються всі рівні регуляції серцевого ритму. При цьому має значення вихідний рівень ВСР. В

залежності від нього при аклімації до холоду тварини реалізують різні стратегії вегетативної регуляції, які відрізняються за ступенем залучення симпатичної і парасимпатичної ланок ВНС. Якщо тварини мали низькі вихідні значення ТР, то в процесі аклімації активувалися і симпатична і парасимпатична ланки, а при початково високих значеннях ТР в умовах адаптації до холоду активувалася переважно симпатична ланка ВНС.

Говорячи про зміни на мікроциркуляторному рівні завжди слід враховувати вплив реологічних показників крові та її клітинного складу, адже в деяких випадках мікроциркуляторні особливості реагування можуть бути обумовлені ними. Зокрема показано існування кореляції між дією холоду та осмотичною крихкістю еритроцитів і здатністю їх до деформації [199, 263, 277, 393, 517]. Після НХА, як і після РХА, були відсутні значущі відмінності в показниках осмотичної крихкості еритроцитів відносно тварин контрольної групи. Але напрямки змін після цих двох видів аклімації були протилежно спрямовані, тому показники осмотичної крихкості еритроцитів після РХА значуще відрізнялися від таких після НХА.

На підставі фізико-математичної моделі гіпотонічного гемолізу еритроцитів [41] і використовуючи експериментальні криві осмотичної крихкості ми обчислили індекси сферичності еритроцитів після холодової аклімації. Для зручності опису отриманих даних ми, згідно з [362], розподілили еритроцити на 4 групи за значеннями ІС. Найбільше змін у популяційному складі еритроцитів спостерігалось після НХА: значне збільшення кількості еритроцитів близьких до сферичної форми (у 10 разів) і 2-кратне збільшення еритроцитів, що мають «сплюснену» форму. Таке підвищення долі сфероцитів та наближених до них за формою еритроцитів після НХА може відображати значний рівень холодового навантаження на клітини крові, що приводить до зменшення їх пластичності і як наслідок більш швидкої елімінації. А це в свою чергу активує надходження в кров більшої кількості молодих, більш стійких до гемолізу форм еритроцитів, які

мають сплюснену форму. Після РХА ми теж спостерігали збільшення кількості еритроцитів близьких до сферичної форми, хоча і не таке значне, як після НХА, та зменшення кількості «сплюснених» еритроцитів, що може свідчити про відсутність додаткової стимуляції еритропоезу в умовах РХА.

У забезпеченні температурного гомеостазу приймає участь також оксид азоту, який є одним із найбільш важливих біологічних медіаторів [287]. В першу чергу це пов'язано з його вазодилатаційною дією [286, 475, 516]. Крім того відомо, що холододовий вплив приводить до пригнічення експресії NO-синтаз у головному мозку [384] та скелетних м'язах щурів [201], і оксид азоту пов'язаний з розвитком інсулін- та гіпоксія-індукованих гіпотермічних станів [200, 222, 444] та холодової гіпертензії у щурів [235].

Найбільші відмінності нами спостерігалися після проведення НХА. При цьому в гіпоталамусі і міокарді спостерігалось помітне підвищення концентрації метаболітів NO — з 42,3 до 51,9 мкМ в гіпоталамусі і з 18 до 46 мкМ в міокарді. А в сироватці крові після НХА навпаки відзначалося зниження кількості дериватів NO (з 29 до 17 мкМ). У той же час концентрація кінцевих метаболітів обміну оксиду азоту в корі головного мозку значимо не відрізнялася від контролю (18 і 21 мкМ відповідно). Після РХА відзначалася схожа картина зі спрямованістю змін в концентрації метаболітів NO. Однак в гіпоталамусі і міокарді підвищення концентрації не було значимим. А ось зниження кінцевих продуктів обміну NO після РХА в корі головного мозку до 14,8 мкМ і в сироватці крові до 19,5 мкМ було значущим у порівнянні з контролем. Слід зазначити, що динаміка змін концентрації кінцевих метаболітів після тривалих холододових впливів помітно відрізняється від подібних змін після короткочасної дії холододових подразників [102]. Ми вважаємо, що зменшення концентрації кінцевих метаболітів у сироватці крові після обох видів холодової аклімації свідчить про вироблену за цей час адаптацію для забезпечення зменшення тепловіддачі організмом за рахунок підтримування тривалої вазоконстрикції судин «оболонки» тіла.

Важливими для оцінки рівня стресового навантаження є показники лейкоцитарної формули. Відомо, що за змінами кількості деяких з видів лейкоцитів, зокрема нейтрофілів, еозинофілів і лімфоцитів, можна оцінювати наявність або відсутність стану стресу в організмі [37, 57, 176, 253, 338]. Нами було виявлено, що і в контролі, і після обох режимів холодової акліматії, всі лейкоцитарні показники крові знаходилися в межах максимального розкиду (варіабельності), характерного для щурів в осінньо-зимовий період [51]. Однак, якщо порівнювати ці показники між собою, то слід зазначити, що після обох режимів холодової акліматії у щурів спостерігався помірний лейкоцитоз ($9,82 \pm 1,42 \times 10^9$ клітин/л і $10,93 \pm 1,88 \times 10^9$ клітин/л, відповідно), в той час як у контролі було $6,50 \pm 2,04 \times 10^9$ клітин/л, а після ГХВ загальна кількість лейкоцитів навіть трохи знижувалася що цілком відповідає реакції організму на холодову акліматію [352]. Після РХА було зафіксовано збільшення кількості моноцитів в порівнянні з контролем і НХА, але вони залишалися в межах норми, що взагалі вважається очікуваною реакцією на холододовий вплив на організм [65, 352]. Після НХА і РХА у відсотковому відображенні спостерігалася незначна еозинопенія, причому після НХА вона була більш виражена, що згідно [7, 57, 176] може свідчити про більше стресове навантаження за умов такого виду акліматії, а згідно [37] вказує на «стан підвищеної активації». Але якщо порівнювати кількість еозинофілів за абсолютними показниками, то після НХА їх кількість практично не змінилася, а після РХА навіть спостерігається еозинофілія.

Оцінюючи усі отримані результати можна припустити, що після обох режимів холодової акліматії у щурів розвивається стан активації, а не стресу. А спираючись на лейкоцитарну формулу можна припустити переважання стану спокійною активації під час РХА, і стану підвищеної активації в умовах НХА.

Про актуальність досліджень фізіологічних механізмів адаптації до холоду на тваринах, та можливість використання отриманих результатів стосовно людей свідчить наша подальша робота з учасниками антарктичних експедицій. Так у

зимівників на Українській антарктичній станції «Академік Вернадський» нами спостерігалось щонайменше два типи вегетативної реакції на холодний вплив [99, 180, 407, 408]. різноспрямовані відповіді були відмічені як у процесі загальної адаптації до перебування в умовах Антарктики, так і під час проведення спеціального тестування з додатковим холодним навантаженням. І ці спостереження цілком співвідносяться з результатами, отриманими нами в дисертаційній роботі щодо залежності вегетативних механізмів, які забезпечують акліматизацію організму до холоду в залежності від вихідного стану організму.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне і експериментальне узагальнення результатів досліджень, спрямованих на розкриття адаптаційних і компенсаторних процесів, які відбуваються на рівні серцево-судинної системи теплокровних тварин на тлі формування аклімації до холоду під дією різних режимів холодових впливів. Отримана нова інформація щодо формування адаптації організму до холоду, зокрема залучення вегетативних ланок регуляції температурного гомеостазу. Отримані результати мають як фундаментальну так і прикладну направленість і можуть бути корисними у різних галузях господарювання і медицини. Зокрема на підставі отриманих даних можуть бути розроблені механізми підвищення холодової стійкості організму при необхідності тривалого перебування в умовах низьких температур.

1. Виявлено, що ритмічний режим холодової аклімації, на відміну від неперервної дії холоду, значимо підвищує адаптаційні здібності щурів до холоду, що виражалось в збільшенні тривалості плавання тварин в холодній воді у 2 рази, яке супроводжувалося збереженням більш високої температури ядра тіла після перебування в холодній воді. І таке підвищення адаптаційних здібностей після РХА зберігається щонайменше протягом 30-ти діб після припинення холодових впливів.

2. Показано, що застосування РХА і НХА призводило до різної відповіді в мікросудинному руслі як в структурах «ядра» (печінка, головний мозок), так і в структурах «оболонки» (шкіра, м'язи кінцівок) тіла щурів. Після НХА спостерігалось значуще збільшення середнього діаметра прекапілярів і капілярів шкіри відносно тварин контрольної групи (на 20%) та тварин з РХА (на 23%), в той час як діаметри артеріол і венул не відрізнялися у порівнянні з контролем, крім того після НХА відбувалося збільшення відносної площі мікросудин у шкірі на 46%. У м'язах стегна після НХА діаметри артеріол зменшилися на 22%, а

діаметри посткапілярів збільшилися на 19% у порівнянні з РХА. Після РХА відбувалося збільшення відносної площі мікросудин у м'язах стегна на 26% у порівнянні з контролем та в печінці на 13% відносно стану після НХА. У головному мозку після РХА відбувається збільшення діаметрів артеріол, капілярів і посткапілярів (на 23, 26 та 16% відповідно) відносно змін у мікросудинах після НХА.

3. Виявлено закономірності, що вказують на важливість попереднього аналізу вихідного рівня показників варіабельності серцевого ритму для прогнозування результатів адаптації теплокровних тварин до холоду. Тварини з різним вихідним рівнем загальної потужності спектра при тривалих режимах аклімації до холоду реалізують різні вегетативні стратегії, які відрізняються ступенем залучення симпатичної і парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи. Якщо тварини мають початково високі значення ТР то при аклімації до холоду переважно активується симпатична регуляція. При низьких значеннях ТР у процесі аклімації активуються і симпатична і парасимпатична ланки вегетативної нервової системи.

4. Встановлено, що ритмічний та неперервний режими холодової аклімації приводять до різноспрямованих змін осмотичної крихкості еритроцитів щурів. На підставі розрахованого індексу сферичності після НХА спостерігалось збільшення кількості сплюснених еритроцитів в 2,3 рази та еритроцитів з формою, наближеною до сферичної в 11,6 раз. Після РХА спостерігалось збільшення кількості еритроцитів з формою, наближеною до сферичної лише в 4 рази, а кількість сплюснених еритроцитів зменшувалася.

5. Застосування обох видів холодової аклімації не викликало розвитку стресорного стану у щурів, про що свідчить стабільність співвідношення типів лейкоцитів у крові. Обидва види холодової аклімації приводять до формування стану активації: після РХА — спокійної активації, а після НХА — стану підвищеної активації, що може бути пов'язано з рівнем фізіологічного

навантаження, отриманого організмом в процесі холодової аклімації. Ці особливості реагування на дію холоду можна використати для підготовки організму для несприятливих умов.

6. Показано, що тривалі режими холодової аклімації як неперервної, так і ритмічної, приводили до зниження концентрації метаболітів NO в сироватці крові (на 40% після НХА і 33% після РХА). НХА призводило до значного підвищення рівня метаболітів оксиду азоту в міокарді щурів (в 2,5 рази), а РХА — до значимого зниження їх рівня в корі головного мозку (на 30%).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатчикова ОА. Метаболизм и процессы теплообмена у телят при холодном методе выращивания. В: Сборник трудов региональной научно-практической конференции. Современные достижения аграрной науки в животноводстве, растениеводстве и экономике. Вып. 13; 2011 Апр 25; Томск, РФ. Томск: Изд-во ТСХИ; 2011. с. 5-12.
2. Авцын АП, Жаворонков АА, Марачев АГ, Милованов АП. Патология человека на севере. Москва: Медицина; 1985. 416 с.
3. Агаджанян НА, Телль ЛЗ, Циркин ВИ, Чеснокова СА. Физиология человека. Москва: Медицинская книга; 2003. 528 с.
4. Алексеев ОВ. Микроциркуляторный гомеостаз. В: Горизонтов ПД, редактор. Гомеостаз. Москва: Медицина; 1981. с. 419-60.
5. Ананьев ВН. Реактивность кровообращения к ацетилхолину при адаптации к холоду. Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология». 2010; 18:7-13.
6. Ананьев ВН. Холодовая адаптация и адренорецепторы. Успехи современного естествознания. 2010; (11):8-11.
7. Андреев ОМ. Динамика плотности эозинофилов периферической крови как тест-стандарт для оценки адаптивных состояний. В: Морфофизиологические критерии адаптивных состояний: Науч. тр. Иркутск. мед. ин-та. Вып. 146. Иркутск: Иркутский гос. мед. институт; 1979. с. 5–10.
8. Анохин ПК. Философские аспекты теории функциональной системы. Избранные труды. Москва:Наука; 1978. 399 с.
9. Ардасенов АВ, Хугаева ВК, Александров ПН. Микроциркуляторное русло подкожной жировой клетчатки спины крысы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003;2(2): 76-80.
10. Арефьев ВА, Лисовенко ЛА. Англо-русский толковый словарь генетических терминов. Москва: Изд-во ВНИРО; 1995. 407с.
11. Аршавский ИА. Биологические и медицинские аспекты проблемы

адаптации и стресс в свете данных физиологии онтогенеза. В: Ливанов МН, редактор. Актуальные вопросы современной физиологии. Москва: Наука; 1976. с. 144–91.

12. Атраментова ЛА, Утевская ОМ. Статистические методы в биологии: учебник. Горловка: Видавництво Ліхтар; 2008. 248 с.

13. Бабийчук ВГ, Грищенко ВИ, Марченко ВС, Бабийчук ГА, Марченко ЛН. К концепции экзистоэнцефалической системы охлажденного мозга. Часть 5. Фрактальная геометрия структурно-функционального состояния иммунной и сердечно-сосудистой системы при холодовом стрессе. Проблемы криобиологии. 2003;(2):38-48.

14. Бабийчук ВГ, Ершова ОВ, Малышева ГВ, Козлов АВ, Ломакин ИИ, Марченко ВС. Клиническое применение ритмической гипотермии. Проблемы криобиологии. 2002; (1):85-92.

15. Бабийчук ВГ, Марченко ВС, Бабийчук ГА. Влияние охлаждения на структурно-функциональное состояние гематоэнцефалического барьера. В: Гольцев АН, редактор. Актуальные проблемы криобиологии и криомедицины. Харьков: ИПКиК НАНУ; 2012. с. 655–704.

16. Бабийчук ГА, Бабийчук ВГ, Мамонтов ВВ. Влияние ритмических экстремальных холодовых воздействий на показатели вегетативной регуляции сердечного ритма и содержание цитокинов в сыворотке крови у людей пожилого возраста. Буковинський медичний вісник. 2009; 13(4):17-20.

17. Бабийчук ГА, Козлов АВ, Коцарь ВЛ, Андросов ДС. Обоснование оптимальных режимов краниocereбральной гипотермии при проведении хирургических операций. Вісник проблем біології і медицини. 2009;(4):125-9.

18. Бабийчук ГА, Марченко ВС, Ломакин ИИ, Белостоцкий АВ. Нейрофизиологические процессы охлажденного мозга. Киев: Наукова думка; 1992. 208 с.

19. Баевский РМ. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и

философия, теория и практика. Клиническая информатика и Телемедицина. 2004;1(1):54–64.

20. Баевский РМ, Иванов ГГ, Чирейкин ЛВ, Гаврилушкин АП, Довгалецкий ПЯ, Кукушкин ЮА, Миронова ТФ, Прилуцкий ДА, Семенов ЮН, Федоров ВФ, Флейшман АН, Медведев ММ. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2001;(24):65–87.

21. Баевский РМ, Кириллов ОИ, Клецкин СЗ. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. Москва: Наука; 1984. 222 с.

22. Бакман СМ, Перельман ЛР. Эозинофилы крови. Проблемы гематологии. 1969; (6):47–53.

23. Бачериков АМ, Ткаченко ТВ. Динаміка психофізіологічних показників у жінок, які страждають на депресивний розлад з аутоагресивною поведінкою під впливом краніоцеребральної гіпотермії. Проблеми криобиологии. 2008; 18(4):544–6.

24. Беннет ПБ, Эллиот ДГ, редакторы. Медицинские проблемы подводных погружений . Москва: Медицина; 1988. 677 с.

25. Биологический энциклопедический словарь. Москва: Советская энциклопедия; 1986. 831 с.

26. Вавилова ТП, Митронин АВ, Островская ИГ, Гаверова ЮГ. Влияние эмоционально-холодового стресса на фосфорно-кальциевый обмен в пульпе зубов крыс. Российская стоматология. 2008; (1):12–4.

27. Ванханен ВД, Суханова ГА. Техника санитарно-гигиенических исследований. Киев: Вища школа; 1983. 254 с.

28. Венцковская ЕА. Сон и тиреоидные гормоны у крыс при холодовой акклимации. Проблеми криобиологии. 2011; 21(2): 202.

29. Венцковская ЕА, Луценко ДГ, Шило АВ, Бабийчук ГА. Влияние ритмических холодовых воздействий на адаптационные способности крыс. В:

XXI съезд Физиологического общества им. И.П.Павлова. Тезисы докладов; 2010 сент 19-25; Калуга. Москва–Калуга: БЭСТ-принт; 2010. с. 112–3.

30. Венцковская ЕА, Шилов АВ, Бабийчук ГА Изменение адаптационных способностей крыс после ритмических холодовых воздействий. Вісник проблем біології і медицини. 2010; (2):38-43.

31. Венцковская ЕА, Шилов АВ, Бабийчук ГА. Терморегуляция, сон и температурные воздействия. Проблемы криобиологии. 2010; 20(4): 363-78.

32. Вицлеб Э. Функции сосудистой системы. В: Шмидт Р, Тевс Г. Физиология человека. В 3-х томах. Москва: Мир; 1996. Т.2. с. 498–566.

33. Власов ТД. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса. Часть 1. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2002; 1(3):68-77.

34. Воробьев СА, Шилов АВ. Рекуррентный метод нормированного размаха для определения фрактальных свойств случайной последовательности и его применение для анализа ЭЭГ. Радиоэлектроника и информатика. 1998; (3):162-5.

35. Газенко ОГ, редактор. Словарь физиологических терминов. Москва: Наука; 1987. 448 с.

36. Гаркави ЛХ, Квакина ЕБ, Кузьменко ТС. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Москва: ИМЕДИС; 1998. 656 с.

37. Гаркави ЛХ, Квакина ЕБ, Уколова МА. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета; 1990. 224 с.

38. Гелашвили ОА. Фракталоподобная организация формирующегося гемомикроциркуляторного русла мышц человека. Морфология. 2006; 130(5):35.

39. Говоруха ТП, Мазалов ВК. Структурная характеристика некоторых внутренних органов при плавании крыс в воде с разной температурой (22, 3°C). В: Бабийчук ГА, редактор. Лечебная гипотермия. Харьков: ИПКиК; 1992. с. 64-9.

40. Гордієнко ЄО, Гордієнко ОІ, Гордієнко ЮЄ, Коваленко ІФ, Алексєєва

ЛП, винахідники; Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, патентовласник. Спосіб визначення щільності ймовірності розподілу еритроцитів за індексом сферичності. Патент України № 47910А. 15.07.2002.

41. Гордієнко ЄО, Гордієнко ОІ, Коваленко ІФ, Паніна ЮЄ, Алексєєв ОО. Фізико-математичний аналіз та експериментальне визначення щільності розподілу еритроцитів донорської і пуповинної крові людини за індексом сферичності. Біофізичний вісник. 2000; 1(6): 75-8.

42. Горизонтов ПД. Стресс как проблема общей патологии. Вестн. акад. мед. наук. 1979; (11):12–6.

43. Горизонтов ПД, Белоусова ОИ, Федотова МИ. Стресс и система крови. Москва: Медицина; 1983. 240 с.

44. Горизонтов ПД, Протасова ТН. Роль АКТГ и кортикостероидов в патологии (к проблеме стресса). Москва: Медицина; 1968. 334 с.

45. Горшкова ОП, Шуваева ВН, Костылев АВ, Дворецкий ДП. Об особенностях адренореактивности пиального артериального русла у крыс в условиях стабилизации системного артериального давления. Бюл эксп биол мед. 2011;151(5): 484-7.

46. Давыдова ЕВ, Гордиенко ОИ. Влияние температуры на распределение эритроцитов по индексу сферичности. Біофізичний вісник. 2009; 23 (2): 114–9.

47. Дворецкий ДП, Рыжикова ОП, Шуваева ВН. Сравнительная характеристика адренореактивности пиальных артериальных сосудов у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2002; 1(2):75-81.

48. Дворников АВ, Мухина ИВ, Крылов ВН. Изменение вариабельности сердечного ритма в условиях эмоционального стресса у крыс на фоне введения блокатора b1-адренорецепторов. Нижегородский медицинский журнал. 2003; (1):17-22.

49. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що

використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року. Офіційний переклад. European Treaty Series 123. Збірка договорів Ради Європи. Київ: Парламентське видавництво; 2000. [Cited 01.02.2016] Available from: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/994_137/print1433750517787446

50. Жегунов ГФ. Законы биологии. Природа жизни. Харьков: Консум; 2006. 304 с.

51. Западнюк ИП, Западнюк ВИ, Захария ЕА, Западнюк БВ. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа; 1983. 383 с.

52. Землянских НГ, Коваленко ИФ, Бабийчук ЛА. Особенности модификации геометрических параметров и изменения осмотической хрупкости эритроцитов человека под влиянием сахарозы и ПЭГ-1500. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2017; 27(4): 296–310.

53. Ибраимова ГИ, Максимов АЛ. Экологическая физиология и валеология. Толковый словарь терминов. Магадан: СВНЦ ДВО РАН; 1998. 107 с.

54. Иванов АП, Фатеев ДМ. Изменения вариабельности сердечного ритма у крыс после резекции почки. Ярославский педагогический вестник. 2011; (3, Том III. Естественные науки): 94-7.

55. Иванов КП, редактор. Физиология терморегуляции: Руководство по физиологии. Ленинград:Наука; 1984. 470 с.

56. Исаева ВВ, Каретин ЮА, Чернышев АВ, Шкуратов ДЮ. Фракталы и хаос в биологическом морфогенезе. Владивосток: Институт биологии моря ДВО РАН; 2004. 128 с.

57. Кавцевич НН, Ерохина ИА. К вопросу об оценке жизнеспособности щенков тюленей по некоторым параметрам крови. Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2009; (3):3-8.

58. Калёнова ЛФ, Фишер ТА, Суховой ЮГ, Беседин ИМ. Влияние кратковременных гипотермальных и контрастных воздействий на

иммунофизиологические параметры лабораторных животных. Бюл эксп биол мед. 2009;147(5):549-52.

59. Каплан ЕЯ, Цыренжапова ОД, Шантанова ЛН. Оптимизация адаптивных процессов организма. Москва: Наука; 1990. 94 с.

60. Каримов ХЯ, Ирискулов БУ, Асадуллаев УМ. Изменения микрогемоциркуляции в пияльных сосудах мозга при остром экспериментальном субарахноидальном кровоизлиянии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003; 2(1):68-72.

61. Кириллина ТН, Усачева МА, Белкина ЛМ. Особенности нейровегетативной регуляции у крыс с разной устойчивостью к стрессу, оцениваемые по вариабельности параметров гемодинамики. Бюл эксп биол мед. 2006; 142(10):376–81.

62. Климин ВГ, Азин АЛ. Сократительная функция гладких мышц поверхностных артерий коры головного мозга. Физиол журн СССР им ИМ Сеченова. 1986; 72(8):1095-100.

63. Коваленко СЄ, Алексеева ЛІ, Кулешова ЛГ, Коваленко ІФ, Холодний ВС, Гордієнко ЄО, Гордієнко ОІ. Можливі механізми антигемолітичної дії хлорпромазину. Проблеми криобиології. 2006; 16(2):137-42.

64. Ковтун ЛТ. Приспособительные реакции терморегуляции и кардиореспираторной системы при прерывистых общих охлаждениях организма человека [автореферат]. Новосибирск: ГУ НИИ физиологии СО РАМН; 2003. 24с.

65. Ковтуненко АЮ. Адаптация коров к воздействию низких температур. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2012 [цитовано 2017 Груд. 03]; (4). Доступно на: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6709>

66. Косицкий ГИ, Смирнов ВМ. Нервная система и стресс. Москва: Наука; 1970. 260 с.

67. Костилл ДХ, Уилмор ДЛ. Физиология спорта и двигательной активности: Пер.с англ. Киев: Олимпийская литература; 1997. 502 с.

68. Кратчфилд ДП, Фармер ДД, Паккард НХ, Шоу РС. Хаос. В мире науки. 1987; (2):16-28.
69. Криворученко ЕВ. Вариабельность сердечного ритма в практике спортивной медицины и спортивной подготовки: обзор научной литературы. Спортивна медицина. 2006; (1):37–45.
70. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ, редакторы. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Москва: Медицина; 2005. 256 с.
71. Кудokoцева ОВ, Коваленко ИФ, Ломакин ИИ, Бабийчук ГА. Продолжительность общего аэрокриовоздействия (-1200С) влияет на некоторые свойства эритроцитов мышцы. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2017; 27(1):29-40.
72. Курьянова ЕВ. К вопросу о применении спектральных и статистических параметров вариабельности сердечного ритма для оценки нейровегетативного состояния организма в эксперименте. Бюл СО РАМН. 2009; (6):30–7.
73. Курьянова ЕВ. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований. Астрахань: ИД Астраханский университет; 2011. 139 с.
74. Курьянова ЕВ. Основные типы стресс-индуцированных изменений вариабельности сердечного ритма и интенсивности свободнорадикальных процессов у нелинейных крыс в условиях острого напряжения. Бюл СО РАМН. 2011; (6):47–55.
75. Левкович ЮИ, Огурцовский ЮГ, Мальцев НА. Кинотелевизионный комплекс для исследования микроциркуляции и прижизненной морфометрии. Физиол. журн. 1981; 67(12):1890-5.
76. Ломакин ИИ. Обоснование методов лечебного охлаждения в терапии хронического алкоголизма. Проблемы криобиологии. 2008; 18(3):383–5.
77. Ломакин ИИ, Кудokoцева ОВ. Общая экстремальная

аэрокриотерапия. Провизор. 2006; (3):14–6.

78. Ломакин ИИ, Ломако ВВ, Шило АВ. Нетрадиционные подходы к лечению депрессивного синдрома. В: Бабийчук ГА, редактор. Лечебная гипотермия. Харьков: ИПКиК НАНУ; 1992. с. 110-9.

79. Ломакин ИИ, Луценко ДГ, Марченко ВС, Слета ИВ. Функциональная ангиоархитектоника тканей и органов при охлаждении. Вісник ХНУ імені В.Н.Каразіна. Серія «Медицина». 2009; 6 (Додаток «Сучасні проблеми дерматовенерологічної і косметологічної допомоги в умовах реформування охорони здоров'я»):281-5.

80. Ломакін ІІ, Луценко ДГ, Марченко ВС, Марченко ЛМ. Функціональна ангиоархітектоніка мозку при дії низьких температур в умовах експериментальної моделі хронічного алкоголізму. Світ медицини та біології. 2009; (3, Ч 1): 99-105.

81. Ломако ВВ. Влияние разных режимов охлаждения (краниocereбральной и иммерсионной гипотермии, поверхностных ритмических и экстремальных холодовых воздействий) на лейкоцитарные показатели крови крыс. Проблемы кріобіології і кріомедицини. 2018; 28(4):293-310.

82. Ломако ВВ, Коваленко ИФ, Шило АВ. Эритроциты периферической крови при разных вариантах гипотермии гомойотермного организма. Проблемы кріобіології. 2012; 22(4):398-409.

83. Ломако ВВ, Пироженко ЛН. Лейкоциты при гипометаболических состояниях. Вісник проблем біології і медицини. 2010; (3):61–5.

84. Ломако ВВ, Пироженко ЛН Шило АВ. Влияние общего охлаждения гомойотермного организма на эритро- и лейкоцитарные показатели крови. Український Антарктичний Журнал. 2017; 16: 167-77.

85. Ломако ВВ, Шило ОВ, Коваленко ІФ. Трансформація еритроцитів у крові молодих щурів після екстремального холодового впливу. Проблемы кріобіології і кріомедицини. 2018; 28(3):266-70.

86. Ломако ВВ, Шило АВ, Коваленко ИФ, Луценко ДГ. Интегральные

показатели трансформации эритроцитов при иммерсионной гипотермии. В: Антарктичні дослідження: нові горизонти та пріоритети. Тези 7 Міжнародної Антарктичної конференції; 2015 Трав 12-14; Київ. Київ: НАНЦ МОН України; 2015. с. 65-6.

87. Луценко ДГ. Изменение проницаемости гемато-энцефалического барьера для норадреналина у самцов и самок крыс разного возраста при резонансных температурных воздействиях. Вісник Харківського університету. 2000; 456(Ч. 2):96-9.

88. Луценко ДГ. Особенности микрогемоциркуляции после острой общей гипотермии. Проблемы криобиологии. 2007;17(2):198.

89. Луценко ДГ. Микрогемоциркуляция головного мозга крыс после гипотермических воздействий. Проблемы криобиологии. 2008;18(1):81–4.

90. Луценко ДГ. Влияние длительных ритмических холодовых воздействий на адаптационные способности крыс. В: Щорічні терапевтичні читання. Мат. наук.-практ. конф.; 2010 Квіт 15-16; Харків. Харків; 2010. с. 154.

91. Луценко ДГ. Вплив тривалих ритмічних холодових впливів на стан серцево-судинної системи щурів з різним вегетативним статусом. В: Щорічні терапевтичні читання: нові технології та міждисциплінарні питання у загально терапевтичній практиці. Матеріали наук.-практ. конф.; 2011 Квіт 14-15; Харків. Харків; 2011. с. 155.

92. Луценко ДГ. Влияние длительных холодовых воздействий на адаптацию крыс к холоду. В: Панченко ОА, редактор. Криотерапия: безопасные технологии применения. Сборник научных работ. Киев: КВИЦ; 2012. с. 65-70.

93. Луценко ДГ. Влияние разных видов холодовой акклимации на обмен оксида азота у крыс. В: Щорічні терапевтичні читання: оптимізація профілактики, діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Мат-ли наук.-практ.конф.; 2012 Квіт 19-20; Харків. Харків; 2012. с. 148.

94. Луценко ДГ. Фрактальные показатели микроциркуляторного русла

крыс после холодовой акклимации. В: Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук. Матеріали науково-практич. конф.; 2016 Квіт 21; Харків. Харків; 2016. с. 194.

95. Луценко ДГ, Бабийчук ВГ. Нейро- и ангиоархитектоника головного мозга крыс разного возраста после гипотермического воздействия. Проблемы криобиологии. 2006; 16(4):431.

96. Луценко ДГ, Бабийчук ГА, Марченко ВС. Адаптационные способности крыс после длительных ритмических холодовых воздействий. Вісник проблем біології і медицини. 2010; (2):90-3.

97. Луценко ДГ, Венцовская ЕА, Марченко ВС, Бабийчук ГА, Шило АВ. Разные виды холодовых воздействий приводят к сходным изменениям в гемодинамике мозга независимо от механизмов формирования адаптации. В: Адаптационные стратегии живых систем. Тезисы докладов научно-практ. конференции; 2012 Июнь 11-16; Новый Свет. Киев:Издатель В.С.Мартынюк; 2012. с. 65-6.

98. Луценко ДГ, Венцовская ЕА, Шило АВ, Марченко ВС, Бабийчук ГА. Ритмические холодовые воздействия повышают адаптационные способности крыс. В:Новое в практической криомедицине. Тезисы 4-й научно-практ. конф. с межд. участием; 2010 Ноя 9; Москва. Москва; 2010. с. 55-6.

99. Луценко ДГ, Даниленко КМ, Бабийчук ГО, Шило ОВ, Моїсєєнко ЄВ. Деякі особливості адаптації організму людини до холоду в умовах перебування на антарктичній станції «Академік Вернадський». В: Матеріали VIII Міжнародної Антарктичної конференції, присвяченої 25-річчю приєднання України до Договору про Антарктику; 2017 тра 16-18, Київ. Київ; 2017. с. 227–9.

100. Луценко ДГ, Кудогоцева ОВ, Пироженко ЛН. Показатели белой крови у крыс после разных режимов холодовой акклимации. В: Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії. Матеріали наук.-практ. конф.; 2013 Квіт 25-26; Харків. Харків; 2013. с. 188.

101. Луценко ДГ, Марченко ВС. Показатели вегетативного статуса организма при различных видах акклимации к холоду. В: Медична наука: нові ідеї та концепції. Зб. матеріалів міжнарод. науково-практ. конф.; 2012 Лист 9–10; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ: Salutem; 2012. с. 19–22.

102. Луценко ДГ, Марченко ВС, Бабійчук ВГ. NO-залежні механізми дії ритмічних холодових впливів на функціональну архітектуру мікрогемодинамічного русла головного мозку щурів. Проблемы криобиологии. 2011; 21(2):117-24.

103. Луценко ДГ, Марченко ВС, Бабійчук ГА. Исходный уровень показателей вариабельности сердечного ритма определяет стратегию вегетативного ответа при различных видах холодной акклимации. Клиническая информатика и Телемедицина. 2013; 9(Вып 10):181-2.

104. Луценко ДГ, Марченко ВС, Коваленко ИФ, Бабійчук ГА. Влияние длительных непрерывных и многократно повторяющихся холодовых воздействий на сердечно-сосудистую систему у крыс при акклимации к холоду. В: Інтернаціоналізація досліджень в Антарктиці – шлях до духовної єдності людства. Тези VI Міжнародної Антарктичної Конференції; 2013 Квіт 15-17; Київ. Київ; 2013. с. 449–53.

105. Луценко ДГ, Марченко ВС, Коваленко ИФ, Слета ИВ. Применение фрактального анализа в конфокальной и световой микроскопии при использовании флуоресцентных веществ *in vivo*. В: Школа-семинар Сцинтилляционные процессы и материалы для регистрации ионизирующего излучения. Тезисы докладов; 2009 Сент 16-19; Харьков. Харьков; 2009. с.24.

106. Луценко ДГ, Марченко ВС, Коваленко ИФ, Слета ИВ. Использование флуоресцентных веществ для фрактального анализа микроциркуляторного русла *in vivo*. В: LUMCOS 2009 Люминесцентные процессы в конденсированных средах. Тезисы докладов научно-технической конференции молодых ученых; 2009 Ноя 17-20; Харьков. Харьков; 2009. с. 33.

107. Луценко ДГ, Марченко ВС, Слета ИВ. Применение фрактального анализа для комплексной оценки структурно-функционального состояния микрогемоциркуляции у крыс после общей гипотермии. Проблемы криобиологии. 2008; 18(3):391–3.

108. Луценко ДГ, Марченко НВ, Марченко ВС, Слета ИВ. Комплекс для фрактальной морфометрии микроциркуляторного русла *in vivo*. Проблемы криобиологии. 2005; 15(3):516-8.

109. Луценко ДГ, Марченко НВ, Марченко ВС, Слета ИВ. Фрактальная морфометрия микроциркуляторного русла *in vivo*. В: Биология – наука XXI века. Сборник тезисов; 2006 Апр. 17-21; Пущино, РФ. Пущино; 2006. с.345-6.

110. Луценко ДГ, Слета ИВ, Марченко ВС. Особенности микрогемоциркуляции в коже и мышцах крыс при разных режимах длительной холодовой акклимации. В: Теоретические и практические аспекты современной криобиологии. Материалы межд. научно-практ. конф.; 2014 Март 24; Сыктывкар, РФ. Сыктывкар; 2014. с. 364-8.

111. Луценко ДГ, Слета ИВ, Марченко ВС. Влияние длительных режимов холодовой акклимации на микрогемоциркуляцию печени у крыс. Биофизика живой клетки. 2014; 10:117–9.

112. Луценко ДГ, Слета ИВ, Марченко ВС. Особенности микрогемоциркуляции в печени крыс после длительных режимов холодовой акклимации. В: Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2014 лист 06; Харків. Харків; 2014. с. 224.

113. Луценко ДГ, Слета ИВ, Шило АВ. Микрогемоциркуляция при холодовой акклимации крыс. В: Григорьев АИ, Крышталь ОА, Наточин ЮВ, Сепиашвили РИ, редакторы. Физиология и здоровье человека. Научные труды III Съезда физиологов СНГ; 2011 окт 1-6; Ялта. Москва–Ялта: Медицина–Здоровье; 2011. с. 242.

114. Луценко ДГ, Слета ІВ, Марченко ВС. Дослідження фрактальних чинників мікроциркуляції після гіпотермії. Патологія. 2008;5(4):58.
115. Луценко ДГ, Слета ІВ, Марченко ВС, Козлов ОВ. Фрактальна організація мікроциркуляторного русла при штучній гіпотермії. Науковий вісник Національного аграрного університету. 2008; 126:75-80.
116. Луценко ДГ, Шило АВ, Бабийчук ГА. Изменение температуры тела крыс в условиях различных режимов холодовой акклимации. В: Соловьев ВС, редактор. Физиологические механизмы адаптации и экология человека (HUMAN ADAPTATION – 2014): материалы III международной научно-практической конференции; 2014 Окт. 28; Тюмень, РФ. Тюмень: Лаконика; 2014. с. 176-81.
117. Луценко ДГ, Шило АВ, Бабийчук ГА. Применение показателя Херста для оценки изменений сердечного ритма при холодовой акклимации. Кардиология Узбекистана. 2016; (1-2): 368.
118. Луценко ДГ, Шило АВ, Марченко ЛН, Перский ЕЭ, Бабийчук ГА. Особенности регуляции сердечного ритма при различных видах холодовой акклимации у крыс. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2013;23(2):105–15.
119. Лысенко АВ, Арутюнян АВ, Козина ЛС. Пептидная регуляция адаптации организма к стрессорным воздействиям. Санкт-Петербург: Изд-во ВМА; 2005. 208 с.
120. Лях ЮЕ, Панченко ОА, Панченко ЛВ, Онищенко ВО, Тетюра СМ. Характеристика функционального состояния организма человека при дозированном общем криотерапевтическом воздействии. В: Панченко ОА, редактор. Реабилитация и абилитация человека, клиническая и информационная проблематика. Сборник научн. работ. Киев: КВИЦ; 2012. с. 94–9.
121. Майоров ОЮ, Фенченко ВН. Применение локального индекса фрактальности для анализа коротких рядов R-R интервалов при исследовании вариабельности сердечного ритма. Клиническая Информатика и Телемедицина. 2010; 6(7):6-12.

122. Малишева ГВ, Бабийчук ГА, Марченко ВС. Адаптивные механизмы резонансных холодовых воздействий и перспектива применения парафрактальной гипотермии при стресс-индуцированных поражениях пародонта. Проблемы криобиологии. 2001;(3):81-2.

123. Мандельброт Б. Фрактальная геометрия природы. Москва: Инс-т компьют. Исследований; 2002. 656 с.

124. Марченко ВС. Нейрональный газ – антиконвульсант в механизмах проницаемости гематоэнцефалического барьера охлажденного мозга. Проблемы криобиологии. 1999; (2):89–91.

125. Марченко ВС, Бабийчук ВГ. Кардиорегуляторная функция гематоэнцефалического барьера при резонансной гипотермии. Проблемы криобиологии. 2001; (4):17–29.

126. Марченко ВС, Бабийчук ВГ, Ломакин ИИ, Шило АВ, Ломако ВВ. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для кардиотропных лекарственных веществ при краниocereбральной гипотермии. Проблемы криобиологии. 1998; (2): 42-5.

127. Марченко ВС, Бабийчук ГА, Грищенко ВИ, Бабийчук ВГ. К концепции экзистоэнцефалической системы охлажденного мозга. Часть 4. Фрактальная морфометрия триггерных структур терморегуляции при холодовом стрессе. Проблемы криобиологии. 2002; (4):30-40.

128. Марченко ВС, Бабийчук ГА, Ломакин ИИ, Шило АВ, Ломако ВВ, Марченко ЛН. К механизмам регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера охлажденного мозга. Сообщение 2. Ритмические холодовые воздействия повышают проницаемость ГЭБ для терморегуляторных нейромедиаторов. Проблемы криобиологии. 1995; (2):3-9.

129. Марченко ВС, Бабійчук ВГ, Ломакін ІІ, Гайовий ОВ, Луценко ДГ, Бабійчук ГО. Механізми лікувальної дії інтенсивної кріотерапії. Клінічна та експериментальна патофізіологія. 2004; 3(2 Ч 2):491-3.

130. Марченко ВС, Бабийчук ГА, Луценко ДГ, Бабийчук ВГ, Марченко ЛН. Нейрональные газы (NO,CO) в терморегуляторной нейротрансмиттерной системе гематоэнцефалического барьера охлаждённого организма. В: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека. Сборник трудов 4 Нац. научно-практ. конф-ции; 2005 Сен. 26–30; Смоленск, РФ. Смоленск; 2005. с. 281-3.

131. Марченко ЛН, Бабийчук ГА, Марченко ВС, Ломако ВВ, Шило АВ, Алтуева ЕВ. К механизмам регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера охлажденного мозга. Сообщение 4. Ультраструктурные особенности и функциональная активность гематоэнцефалического барьера при ритмических холодовых воздействиях. Проблемы криобиологии. 1995; (4):10-9.

132. Марченко НВ, Дюбко ТС, Марченко ВС, Белоножко АП, Линник ТП, Яковлева ЕА, Чуб НН, Егоров МИ, Артеменко АБ. Применение фрактального анализа при оценке изменения макроструктуры дегидратированных биологических жидкостей. Проблемы криобиологии. 2007; 17(4): 315-26.

133. Меерсон ФЗ, Пшенникова МГ. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. Москва: Медицина; 1988. 256 с.

134. Мельникова НН. Микроциркуляция в мозге крысы в условиях ишемии при гипотермическом воздействии. В: Физиология и медицина:Сб.материалов Всерос.конф.молодых исследователей; 2005 апр 14-16; С.-Петербург, РФ. Санкт-Петербург; 2005. с.74.

135. Метельская ВА, Гуманова НГ. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке. Клиническая лабораторная диагностика. 2005; (6):15–8.

136. Михайлов ВМ. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново; 2000. 200 с.

137. Морохов ФА. Влияние патогенных факторов Арктики, Антарктики и акванавтики . В: Горизонтов ПД, Сиротинина НН, редакторы. Патологическая

физиология экстремальных состояний. Москва: Медицина; 1973. с. 349-69.

138. Москаленко ЮЕ, Бекетов АИ, Орлов РС. Мозговое кровообращение: физико-химические приемы изучения. Ленинград: Наука; 1988. 159 с.

139. Московская СВ, Иванов КП, Левкович ЮИ, Мальцев НА. Микроциркуляция в коре головного мозга крыс на разных стадиях глубокой иммерсионной гипотермии. Физиол журн им ИМ Сеченова. 1995; 81(6): 95–8.

140. Мулик АБ, Постнова МВ, Мулик ЮА. Уровень общей неспецифической реактивности организма человека. Волгоград: Волгоградское научное издательство; 2009. 224 с.

141. Мустафина ЖГ, Крамаренко ЮС, Кобцева ВЮ. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией. Клиническая лабораторная диагностика. 1999; (5): 46–8.

142. Мchedlishvili ГИ. Микроциркуляция крови. Ленинград: Наука; 1989. 296 с.

143. Мchedlishvili ГИ. Приоткрывая покровы неизвестного в физиологии и патологии микроциркуляции. Патол. физиология и эксперим. терапия. 1991; (3):3-7.

144. Надареишвили КИШ, Месхишвили ИИ, Кахиани ДД, Ормрцадзе ГЛ, Хведелидзе МТ, Читанава ЕГ. Действие малых доз этанола на сердечный ритм кроликов. Бюл. эксперим. биол. мед. 2004; 138(9):306–10.

145. Олєфіренко ОО, Луценко ДГ, Слєта ІВ, Марченко ВС. Фрактальна морфометрія мікроциркуляторного русла печінки в нормі та при експериментальних впливах. Проблеми криобиології. 2005; 15(3): 511-2.

146. Онищенко ВО, Чистилина ЕС, Щеголь МВ. Влияние экстремальной криотерапии на вариабельность сердечного ритма. В: Панченко ОА, редактор. Реабилитация и абилитация человека, клиническая и информационная проблематика. Сборник научн. работ. Киев: КВИЦ; 2012. с. 119–24.

147. Опалювальний сезон: яка температура в будинках українців, американців і європейців [Internet]. Слово і Діло. Аналітичний портал; 17 січня 2018 [цитовано 2018 січ 19]. Available from: www.slovoidilo.ua/2018/01/17/infografika/suspilstvo/opalyuvalnyj-sezon-yaka-temperatura-budynках-ukrayincziv-amerykancziv-yevropejcziv
148. Орел ВЕ, Сівкович СО, Зотіков ЛО, Морозов ОБ, Романов АВ, Дзятковська НМ. Теорія хаосу та злоякісні лімфоми. Журн. АМН України. 2006; 12(2):209-28.
149. Павлов СЕ. Адаптация. Москва: Паруса; 2000. 282 с.
150. Панин ЛЕ. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации). Бюллетень СО РАМН. 2010; 30(3):6-11.
151. Пастухов ЮФ, Максимов АЛ, Хаскин ВВ. Адаптация к холоду и условиям Субарктики: проблемы термофизиологии. Магадан: СВНЦ ДВО РАН; 2003. Т.1, 373 с.
152. Планида ЕВ, Кручинский НГ. Временная и климатическая адаптация спортсменов на заключительном этапе подготовки и в период проведения XXI зимних олимпийских игр 2010 г в г. Ванкувере (Канада) Методические рекомендации олимпийцу. Минск: ГУ НИИ физической культуры и спорта Республики Беларусь; 2009. 64 с.
153. Поленов СА. Основы микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008; 7(1):5-19.
154. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах. Офіційний вісник України. 06.04.2012; (24): 82, стаття 924, код акту 60909/2012
155. Преображенская ВК. Окисление и фосфорилирование в митохондриях миокарда и скелетных мышц белых и серых крыс при холодовых воздействиях [автореферат]. Ереван: Ереванский государственный медицинский институт; 1990. 22 с.

156. Про захист тварин від жорстокого поводження. Закон України № 3447-IV. [Інтернет]. Відомості Верховної Ради України. 2006; (27): 990, ст. 230. [цитовано 2017 Лис 11]. Доступно: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
157. Резніков ОГ, Соловійов АІ, Добреля НВ, Стефанов ОВ. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: методичні рекомендації. Київ; 2006. 28 с.
158. Реймерс НФ. Популярный биологический словарь. Москва: Наука; 1991. 544 с.
159. Рыжикова ОП, Шуваева ВН, Костылев АВ, Дворецкий ДП. О различиях адренорецепции в микроциркуляторном русле мягкой мозговой оболочки нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс. Бюл Эксп Биол Мед. 2007; 143(2):142-4.
160. Савустьяненко АВ, Хрипаченко ИА, Кеденко ЛА, Зинкович ИИ. Вегетативная регуляция устойчивости к экстремальным факторам. Запорожский мед журнал. 2005; (4): 44–6.
161. Сальников ЕВ, Фатеев ММ, Сидоров АВ, Федоров ВИ, Григорьева МВ. Вариабельность сердечного ритма у бодрствующих и наркотизированных крыс при воздействии β -блокаторов. Бюл. эксперим. биол. мед. 2007; 144(10): 372–5.
162. Сапов ИА, Солодков АС, Назаркин ВЯ, Разводовский ВС. Физиология и патология подводных погружений и меры безопасности на воде. Москва: Изд-во ДОСААФ; 1986. 253 с.
163. Сафронов ВМ. Адаптивные особенности терморегуляции и поддержания энергетического баланса у мышевидных грызунов. Вестник Томского государственного университета. Биология. 2009; (4):47-61.
164. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. Москва: Медгиз; 1960. 255 с.
165. Селье Г. Стресс без дистресса. Рига: Виеда; 1992. 109 с.

166. Семотюк ОП. Сучасний словник іншомовних слів. Харків: Ранок; 2008. 688 с.
167. Слета ИВ, Чиж НА, Луценко ДГ, Белочкина ИВ, Олефиренко АА, Сандомирский БП. Криохирургия при диффузных заболеваниях печени. Клінічна хірургія. 2010; (6): 27-33.
168. Слоним АД, Швецова ЕИ. Химическая терморегуляция после «ускоренной адаптации» к холоду. Физиол. журн. СССР. 1973; 59(8):1262-7.
169. Соколова ИА. Агрегация эритроцитов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 9(4):4-26.
170. Сосин ИК, Осипов АА, Антонова ЕА, Друзь ОВ. Экстремальная аэрокриотерапия депрессивных состояний в наркологической практике. Проблемы криобиологии. 2005; 15(3):467–70.
171. Судаков КВ, редактор. Физиология. Основы и функциональные системы: Курс лекций. Москва: Медицина; 2000. 784 с.
172. Таранская АД, Бачериков АН, Первомайский ЕВ, Ломакин ИИ. Применение кранио-церебральной гипотермии в комплексе реанимационных мероприятий при психических заболеваниях. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991; (1):123–6.
173. Ткаченко ТЕ, Тощакова ГГ. Изыскание адаптивных возможностей у животных к изменяющимся условиям окружающей среды. Современные наукоемкие технологии. 2006; (1):49-52.
174. Топорков АН. Проблемы адаптации и акклиматизации туристов-лыжников в условиях крайнего севера. Слобожанський науково-спортивний вісник. 2013; (3):49-53.
175. Торшин ВИ, Власова ВМ, Агаджанян НА. Основы физиологии человека 2-е издание, исправленное. Москва: РУДН; 2001. 408с.
176. Тотолян АА, Фрейдлин ИС. Клетки иммунной системы. Санкт-Петербург: Наука; 2000. 231 с.

177. Утевский АЮ, Луценко ДГ, Утевская ОМ, Луценко ЕЛ. SCUBA-diving+. Книга для подводных пловцов. 3 изд. Харьков: Грамматика. 2008. 416 с.
178. Федер Е. Фракталы. Москва: Мир; 1991. 254 с.
179. Фёдоров ВФ. «Гомеостаз» и «вариабельность» параметров гемодинамики. Клиническая информатика и Телемедицина. 2011; 13(10):195-6.
180. Федорова ВО, Луценко ДГ, Моїсеєнко ЄВ. Дослідження реакції ритму серця зимівників на холодову пробу в умовах антарктичної станції «Академік Вернадський». В: VIII Міжнародна Антарктична конференція, присвячена 25-річчю приєднання України до Договору про Антарктику. Тези; 2017 Трав 16-18; Київ. Київ; 2017. с. 242–3.
181. Черемской АК, Слета ИВ, Луценко ДГ, Прокопюк ОС, Чижевский ВВ, Грищенко НГ. Микрогемоциркуляция при остром общем охлаждении на фоне введения криоконсервированного экстракта плаценты. Проблемы криобиологии. 2005; 15(3):479-81.
182. Чернух АМ, Александров ПН, Алексеев ОВ. Микроциркуляция. Москва: Медицина; 1984. 430 с.
183. Чиж НА. Параметры спектрального анализа variability сердечного ритма у крыс. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2015; 25(3):235-45.
184. Шафран ЛМ, Мокиенко АВ, Петренко НФ, Гоженко АИ, Насибуллин БА. К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы (обзор литературы и результатов собственных исследований). Современные проблемы токсикологии. 2010; (2-3):13-23.
185. Шевченко ВС. Медико-біологічні причини погіршення функціонального стану військовослужбовців підрозділів сил спеціальних операцій в холодних умовах. Вісник проблем біології і медицини. 2010; (1):86-90.
186. Шило АВ, Венцковская ЕА, Семенченко АЮ, Бабийчук ГА. Влияние холодových воздействий на тиреоидную активность и спектр полипептидов

средней массы у крыс. Проблемы криобиологии. 2012; 22(1):3–13.

187. Шило АВ, Луценко ДГ, Венцовская ЕА, Коваленко ИФ, Бабийчук ГА Влияние различных методов холодовой акклимации на осмотическую хрупкость и индекс сферичности эритроцитов крыс. В: Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання. Матеріали наук.-практ. конф.; 2013 Лис 7; Харків. Харків; 2013. с. 333.

188. Шило АВ, Луценко ДГ, Венцовская ЕА, Коваленко ИФ, Бабийчук ГА. Влияние различных методов холодовой акклимации на осмотическую хрупкость и индекс сферичности эритроцитов крыс. Российский физиологический журнал им ИМ Сеченова. 2014; 100(1):105–11.

189. Шляховер ВЕ, Ковальчук НВ, Баринов ЭФ, Зинкович ИИ. Спектральная характеристика вариабельности сердечного ритма у крыс при нагрузке изадрином. Вестник научных исследований. 2001; (6):35-9.

190. Эккерт Р, Рэнделл Д, Огастин Д. Физиология животных: Механизмы и адаптация: В 2-х т. Т.2. Москва: Мир; 1992. 344 с.

191. Яблучанский НИ, Мартыненко АВ. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Харьков; 2010. 131 с.

192. ;Aubert AE, Ramaekers D, Beckers F, Breem R, Denef C, Van de Werf F, Ector H. The analysis of heart rate variability in unrestrained rats. Validation of method and results. Comput Methods Programs Biomed. 1999; 60(3):197-213.

193. A year with tado° - The key facts in an infographic [Internet]. [cited 2016 Feb 5]. Available from: <https://www.tado.com/en/blog/infographic-tado-2014>

194. Ab Hamid F, Che Azemin MZ, Salam A, Aminuddin A, Mohd Daud N, Zahari I Retinal vasculature fractal dimension measures vessel density. Curr Eye Res. 2016;41(6):823-31

195. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. Nat. Rev. Neurosci. 2006; 7(1): 41-53.

196. Abel EL. Physiological correlates of the forced swim test in rats. Physiol

Behav. 1993; 54(2):309–17.

197. Absinta M, Ha SK, Nair G, Sati P, Luciano NJ, Palisoc M, Louveau A, Zaghloul KA, Pittaluga S, Kipnis J, Reich DS. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. *eLife*. [Internet] 2017 Oct 3[cited 2018 Mar 09];6:e29738. Available from: <https://elifesciences.org/articles/29738>

198. Akita M, Ishii K, Kuwahara M, Tsubone H. Power spectral analysis of heart rate variability for assessment of diurnal variation of autonomic nervous activity in guinea pigs. *Exp Anim*. 2002; 51(1):1–7.

199. Aldrich K, Saunders DK.. Comparison of erythrocyte osmotic fragility among ectotherms and endotherms at three temperatures. *J Therm Biol*. 2001; 26(3): 179–82.

200. Almeida MC, Branco LG. Role of nitric oxide in insulin-induced hypothermia in rats. *Brain Res Bull*. 2001; 54(1): 49–53.

201. Arbogast S, Reid MB. Oxidant activity in skeletal muscle fibers is influenced by temperature, CO₂ level, and muscle-derived nitric oxide *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(4):R698-R705.

202. Attwell D, Buchan AM., Charpak S, Lauritzen M, MacVicar BA., Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010 Nov 11; 468(7321):232–43.

203. Aubert AE, Ramaekers D, Beckers F, Breem R, Deneef C, Van de Werf F, Ector H. The analysis of heart rate variability in unrestrained rats. Validation of method and results. *Comput Methods Programs Biomed*. 1999; 60(3):197–213.

204. Aubert AE, Vandeput S, Beckers F, Liu J, Verheyden B, Van Huffel S. Complexity of cardiovascular regulation in small animals. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2009;367(1892):1239-50.

205. Babiychuk GA, Marchenko VS, Shilo AV, Lomakin II, , Lutsenko DG, Lomako VV, Vyazovskiy VV, Polischuk LV, Marchenko LN. Neuronal gas (NO, CO)

of the long-term potentiation and heat shock proteins – are the triggers of the blood-brain barrier (BBB) permeability during the hypothermia and hibernation . In: Cryo'98. Proceedings of 35th Annual Meeting of the Society for Cryobiology; 1998; Pittsburgh, Pennsylvania, USA: Allegheny University of the Health Sciences; 1998. p. 115.

206. Baconnier P, Benchetrit G, Tanche M. Liver heat production and temperature regulation in the anesthetized dog. *Am J Physiol.* 1979; 237(5): R334–9.

207. Balasko M, Petervari E, Koncsecsko-Gaspar M, Szekely M. Cold-adaptation: Neuropeptide Y versus thermal signals in the development of hyperphagia. *J Therm Biol.* 2006;31(1–2):115–23.

208. Balay-Karperien A. Defining Microglial Morphology: Form, Function, and Fractal Dimension: thesis for the degree of Master of health science (honours) research [dissertation on the internet]. Melbourne: Charles Sturt University; 2004. 246 p. [cited 2015 Dec 07] Available from: https://www.researchgate.net/publication/230584939_Defining_Microglial_Morphology_Form_Function_and_Fractal_Dimension

209. Banet M. Long-term cold adaptation in the rat. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol.* 1988;89(2):137-40.

210. Baskurt OK, Ulker P, Meiselman HJ. Nitric oxide, erythrocytes and exercise. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011; 49(1-4):175-81.

211. Bauchinger U, Keil J, McKinney RA, Starck JM, McWilliams SR. Exposure to cold but not exercise increases carbon turnover rates in specific tissues of a passerine. *J Exp Biol.* 2010;213(3):526-34.

212. Bennett A F. Adaptation and the evolution of physiological characters. In: Dantzler WH, editor. *Handbook of Physiology, Sect. 13: Comparative Physiology.* New York: Oxford Univ. Press, 1997. p. 3-16.

213. Bilezikian JP, Loeb JN, Gammon DE. The Influence of Hyperthyroidism and Hypothyroidism on the bb-Adrenergic Responsiveness of the Turkey Erythrocyte. *J Clin Invest.* 1979;63(2):184-92.

214. Bittel JH. Heat debt as an index for cold adaptation in men. *J Appl Physiol.*

1987; 62(4):1627-34.

215. Bittel J. The different types of general cold adaptation in man. *Int J Sports Med.* 1992;13 (Suppl 1):S172-6.

216. Blagojevic DP. Antioxidant systems in supporting environmental and programmed adaptations to low temperatures. *Cryo Letters.* 2007; 28(3):137-50.

217. Bligh J, Johnson KG. Glossary of Terms for Thermal Physiology *J Appl Physiol.* 1973; 35(6):941-61.

218. Blood DC, Studdert VP, Gay CC. *Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary.* 3rd ed. St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier, 2007. 2172 p.

219. Bøkenes L, Alexandersen TE, Tveita T, Østerud B, Mercer JB. Physiological and hematological responses to cold exposure in young subjects. *Int J Circumpolar Health.* 2004;63(2):115-28.

220. Bor-Kucukatay M, Wenby RB, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284(5):H1577-84.

221. Brajkovic D, Ducharme MB. Facial cold-induced vasodilation and skin temperature during exposure to cold wind. *Eur J Appl Physiol.* 2006;96(6):711-21.

222. Branco LG, Carnio EC, Barros RC. Role of the nitric oxide pathway in hypoxia-induced hypothermia of rats. *Am J Physiol* 1997; 273(3 Pt 2):R967–71.

223. Brazaitis M, Eimantas N, Daniuseviciute L, Baranauskiene N, Skrodeniene E, Skurvydas A. Time Course of Physiological and Psychological Responses in Humans during a 20-Day Severe-Cold-Acclimation Programme. *PLoS One* [Internet]. 2014 Apr 10[cited 2015 Mar 09]; 9(4):e94698. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094698>

224. Brazaitis M, Eimantas N, Daniuseviciute L, Mickeviciene D, Steponaviciute R, Skurvydas A. Two Strategies for Response to 14 °C Cold-Water Immersion: Is there a Difference in the Response of Motor, Cognitive, Immune and Stress Markers? *PLoS One* [Internet]. 2014 Oct 2 [cited 2015 Mar 09]; 9(10): e109020.

Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109020>

225. Brazaitis M, Eimantas N, Daniuseviciute L, Vitkauskiene A, Paulauskas H, Skurvydas A. Two strategies for the acute response to cold exposure but one strategy for the response to heat stress . *Int J Hyperthermia*. 2015;31(4):325-35
226. Brenner I, Shek PN, Zamecnik J, Shephard RJ. Stress hormones and the immunological responses to heat and exercise. *Int J Sports Med*. 1998; 19(2):130-43.
227. Bruck K., Hinckel P. Thermal afferents to the hypothalamus and thermal adaptation. *J Therm Biol*. 1984; 9(1-2): 7-10.
228. Brück K. Basic mechanisms in thermal long-term and short-term adaptation. *J Therm Biol*. 1986; 11(2):73–7.
229. Bruner CA, Vargas I. The activity of rats in a swimming situation as a function of water temperature. *Physiol Behav*. 1994;55(1):21-8.
230. Budd GM, Brotherhood JR, Beasley FA, Hendrie AL, Jeffery SE, Lincoln GJ, Solaga AT. Effects of acclimatization to cold baths on men's responses to whole-body cooling in air. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1993;67(5):438-49.
231. Bumstead JR, Bauer AQ, Wright PW, Culver JP. Cerebral functional connectivity and Mayer waves in mice: Phenomena and separability *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017; 37(2):471-484.
232. Calabrese E J. Hormesis: from marginalization to mainstream: A case for hormesis as the default dose-response model in risk assessment. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;197(2):125-36.
233. Cannon WB. *The Wisdom of the Body*. New York: W.W.Norton&Company Inc. 1932. 312 p.
234. Captur G, Karperien AL, Hughes AD, Francis DP, Moon JC. The fractal heart - embracing mathematics in the cardiology clinic. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1): 56-64.
235. Cárnio EC., Branco LGS. Participation of the nitric oxide pathway in cold-

induced hypertension. *Life Sci.* 1997; 60(21):1875-80.

236. Castellani JW, Young AJ. Human physiological responses to cold exposure: Acute responses and acclimatization to prolonged exposure. *Auton Neurosci.* 2016; 196:63-74.

237. Cerutti C, Lo M, Julien C, Paultre CZ, Vincent M, Sassard J. Role of sympathetic nervous system on blood pressure and heart rate variabilities in the rat: spectral analysis. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1991; 84(8):1235-8.

238. Chen BR, Kozberg MG, Bouchard MB, Shaik MA, Hillman EM. A Critical Role for the Vascular Endothelium in Functional Neurovascular Coupling in the Brain. *J Am Heart Assoc.* 2014 Jun 12 [cited 2015 Mar 09]; 3(3):e000787. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/content/3/3/e000787.long>

239. Chen LY, Mehta JL. Evidence for the presence of l-arginine-nitric oxide pathway in human red blood cells: relevance in the effects of red blood cells on platelet function. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32(1):57-61.

240. Cheng Y, Hauton D. Cold acclimation induces physiological cardiac hypertrophy and increases assimilation of triacylglycerol metabolism through lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1781(10):618-26.

241. Cheung SS. Responses of the hands and feet to cold exposure. *Temperature.* 2015; 2(1):105-20.

242. Cheung SS, Daanen HAM. Dynamic adaptation of the peripheral circulation to cold exposure. *Microcirculation.* 2012;19(1):65-77.

243. Cheuvront SN, Kolka MA, Cadarette BS, Montain SJ, Sawka MN. Efficacy of intermittent, regional microclimate cooling. *J Appl Physiol.* 2003; 94(5): 1841-8.

244. Chi QS, Wang DH. Thermal physiology and energetics in male desert hamsters (*Phodopus roborovskii*) during cold acclimation. *J Comp Physiol B.* 2011; 181(1): 91-103.

245. Chowder I, Siegel RA, Conforti N, Baranes L. The effects of acclimation to

alternating environmental temperature on metabolic and endocrine responses in guinea pigs, during acute heat and cold exposure. *Int J Biometeorol*. 1977; 21(1):64-74.

246. Clapham JC. Central control of thermogenesis. *Neuropharmacology*. 2012; 63(1):111-23.

247. Cooke JP, Creager MA, Osmundson PJ, Shepherd JT. Sex differences in control of cutaneous blood flow. *Circulation*. 1990; 82(5):1607-15.

248. Cottle MK, Cottle WH. Adrenergic fibers in brown fat of cold-acclimated rats. *J Histochem Cytochem*. 1970; 18(2):116-9.

249. Crawford JH, Isbell TS, Huang Z, Shiva S, Chacko BK, Schechter AN, et al. Hypoxia, red blood cells, and nitrite regulate NO-dependent hypoxic vasodilation. *Blood*. 2006;107(2):566-74.

250. Daanen HAM, Van Marken Lichtenbelt W D. Human whole body cold adaptation. *Temperature*. 2016; 3(1):104-18.

251. da Silveira Cavalcante L, Acker JP, Holovati JL. Differences in rat and human erythrocytes following blood component manufacturing: the effect of additive solutions. *Transfus Med Hemother*. 2015;42:150–7.

252. Dainiak N, Hoffman R, Maffei LA, Forget BG. Potentiation of human erythropoiesis in vitro by thyroid hormone. *Nature*. 1978; 272:260–2.

253. Davis AK, Maney DL, Maerz JC. The use of leukocyte profiles to measure stress in vertebrates: a review for ecologists. *Funct Ecol*. 2008; 22(5): 760–772.

254. De Lorenzo F, Sharma V, Scully M, Kakkar VV. Cold adaptation and the seasonal distribution of acute myocardial infarction. *QJM*. 1999;92(12):747-51.

255. de Mendoza D, Farias RN. Effect of cold exposure on rat erythrocyte membrane-bound acetylcholinesterase. Role of thyrotropin in the thyroid hormones interplay. *J Biol Chem*. 1978; 253(17):6249-54.

256. DeGroot DW, Castellani JW, Williams JO, Amoroso PJ. Epidemiology of US army cold weather injuries, 1980-1999. *Aviat Space Environ Med*. 2003; 74:564-70.

257. DeGroot DW, Kenefick RW, Sawka MN. Impact of Arm Immersion

Cooling During Ranger Training on Exertional Heat Illness and Treatment Costs. *Mil Med.* 2015; 180(11):1178-83.

258. Depocas F, Hart JS, Heroux O. Cold acclimation and the electromyogram of unanesthetized rats. *J Appl Physiol.* 1956;9(3):404-8.

259. Der R, Steinmetz U, Pasemann F. Homeokinesis – a new principle to back up evolution with learning. In: Mohammadian M, editor. *Proceedings CIMCA' 99. Computational Intelligence for Modelling, Control, and Automation, Concurrent Systems Engineering Series.* V. 55; 1999 Febr. 17-19; Vienna. Amsterdam: IOS Press, 1999. p. 43-47.

260. Deveci D, Egginton S. Differing mechanisms of cold-induced changes in capillary supply in m. tibialis anterior of rats and hamsters. *J Exp Biol.* 2002; 205(Pt 6):829-40.

261. Deveci D, Egginton S. Cold exposure differentially stimulates angiogenesis in glycolytic and oxidative muscles of rats and hamsters. *Exp Physiol.* 2003;88(6):741-6.

262. Deveci D, Egginton S. Effects of Acute and Chronic Cooling on Cardiorespiratory Depression in Rodents. *J Physiol Sci.* 2007;57(1):73-9.

263. Deveci D, Stone PC, Egginton S. Differential effect of cold acclimation on blood composition in rats and hamsters. *J Comp Physiol B.* 2001 Mar;171(2):135-43.

264. Dey P. Basic principles and applications of fractal geometry in pathology: a review. *Anal Quant Cytol Histol.* 2005;27(5):284-90.

265. Dias da Silva VJ, Montano N., Salgado HC, Fazan Júnior R. Effects of long-term angiotensin converting enzyme inhibition on cardiovascular variability in aging rats. *Auton Neurosci.* 2006;124(1-2):49-55.

266. Dioguardi N, Franceschini B, Aletti G, Russo C, Grizzi F. Fractal dimension rectified meter for quantification of liver fibrosis and other irregular microscopic objects. *Anal Quant Cytol Histol.* 2003;25(6):312-20.

267. Dioguardi N, Franceschini B, Russo C, Grizzi F. Computer-aided

morphometry of liver inflammation in needle biopsies. *World J Gastroenterol.* 2005;11(44):6995-7000.

268. Dioguardi N, Grizzi F, Franceschini B, Bossi P, Russo C. Liver fibrosis and tissue architectural change measurement using fractal-rectified metrics and Hurst's exponent. *World J Gastroenterol.* 2006;12(14):2187-94.

269. Donaldson GC, Robinson D, Allaway SL. An analysis of arterial disease mortality and BUPA health screening data in men, in relation to outdoor temperature. *Clin Sci (Lond).* 1997; 92(3):261-8.

270. Dorgalaleh A, Mahmoodi M, Varmaghani B, Kiani node F, Saeedi Kia O, Alizadeh Sh, Tabibian Sh, Bamedi T, Momeni M, Abbasian S, Kashani Khatib Z. Effect of Thyroid Dysfunctions on Blood Cell Count and Red Blood Cell Indices. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology.* 2013;3(2):73-7.

271. Drew PJ, Shih AY, Kleinfeld D. Fluctuating and sensory-induced vasodynamics in rodent cortex extend arteriole capacity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(20):8473-8.

272. Ducharme MB, VanHelder WP, Radomski MW. Cyclic intramuscular temperature fluctuations in the human forearm during cold-water immersion. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991;63(3-4):188-93.

273. Egginton S, May S, Deveci D, Hauton D. Is cold acclimation of benefit to hibernating rodents? *J Exp Biol.* 2013;216(Pt 11):2140-9.

274. Eglin CM, Tipton MJ. Repeated cold showers as a method of habituating humans to the initial responses to cold water immersion. *Eur J Appl Physiol.* 2005; 93(5-6): 624-9.

275. Eke A, Hutiray G, Kovach AG. Induced hemodilution detected by reflectometry for measuring microregional blood flow and blood volume in cat brain cortex. *Am J Physiol.* 1979; 236(5):H759-68.

276. Elsner RW. Comparison of Australian Aborigines, Alacaluf Indians, and Andean Indians. *Fed Proc.* 1963; 22: 840-843.

277. Erken G, Erken HA, Bor-Kucukatay M, Kucukatay V, Genc O. The effects of in vivo and ex vivo various degrees of cold exposure on erythrocyte deformability and aggregation. *Med Sci Monit.* 2011;17(8):BR209-215.
278. Ernst G. Heart-Rate Variability-More than Heart Beats? *Front Public Health.* 2017 Sep 11 [cited 2018 Mar 09]; 5:240. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2017.00240/full>
279. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. European Treaty Series No. 123 Strasbourg, 18.III.1986. Strasbourg: Council of Europe; 1986. 53p. [Cited 01.02.2016] Available from: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007a67b>
280. Farnell GS, Pierce KE, Collinsworth TA, Murray LK, Demes RN, Juvancic-Heltzel JA, Glickman EL. The influence of ethnicity on thermoregulation after acute cold exposure. *Wilderness Environ Med.* 2008;19(4):238-44
281. Fauchier L, Melin A, Eder V, Antier D, Bonnet P. Heart rate variability in rats with chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2006; 55(5):249-54.
282. Frisancho RA. Human adaptation and accommodation. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1993. 544 p.
283. Fujita J. Cold shock response in mammalian cells. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 1999;1(2):243-55.
284. Gaudio E, Chaberek S, Montella A, Pannarale L, Morini S, Novelli G, Borghese F, Conte D, Ostrowski K. Fractal and Fourier analysis of the hepatic sinusoidal network in normal and cirrhotic rat liver. *J Anat.* 2005;207(2):107-15.
285. Gerasimova LI, Fedosova AA. Characteristics of the autonomic regulation in humans with different susceptibility to cold. *Hum Physiol.* 2016; 42(2): 228–33.
286. Gerstberger R, Hjelmqvist H, Keil R. Nitric oxide modulates thermoregulatory effector mechanisms in the conscious rabbit. In: Zeisberger E,

Schönbaum E, Lomax P, editors. Thermal Balance in Health and Disease. APS

Advances in Pharmacological Sciences. Basel: Birkhäuser Verlag; 1994. p. 485-90.

287. Gerstberger R. Nitric oxide and body temperature control. *News Physiol. Sci.* 1999; 14(2): 30–6.

288. Geyükoğlu F, Temellü A, Özkaral A. Morphological Adaptation of Rat Skeletal Muscle to a Cold Environment. *Turk J Vet Anim Sci.* 2002; 26(5):1121-6.

289. Giustarini D, Rossi R, Milzani A, Dalle-Donne I. Nitrite and nitrate measurement by Griess reagent in human plasma: evaluation of interferences and standardization. *Methods Enzymol.* 2008;440:361-80.

290. Glenny RW, Robertson HT, Yamashiro S, Bassingthwaite JB. Applications of fractal analysis to physiology. *J Appl Physiol.* 1991; 70(6):2351-67.

291. Glickman EL, Cheatham CC, Caine N, Blegen M. The influence of ethnicity on thermosensitivity during cold water immersion. *Aviat Space Environ Med.* 2001; 72(7):632-7.

292. Glossary of terms for thermal physiology. 3rd Edition revised by IUPS Thermal Commission. *Jpn. J. Physiol.* 2001; 51(2): 246–80.

293. Goldberger AL, Findley L, Blackburn MJ, Mandell AJ. Nonlinear dynamics of heart failure: implications of long-wavelength cardiopulmonary oscillations. *Am Heart J.* 1984;107(3):612-5.

294. Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am.* 1990; 262(2):42-9.

295. Goldberger AL, West BJ. Fractals in physiology and medicine. *Yale J Biol Med.* 1987;60(5):421-35.

296. Golden FS, Tipton MJ. Human adaptation to repeated cold immersions. *J Physiol.* 1988; 396:349-63.

297. Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress.* 2007; 10(2): 109-20.

298. Goldstein DS, McEwen B. Allostasis, homeostats, and the nature of stress.

Stress. 2002;5(1):55-8.

299. Gonçalves H, Henriques-Coelho T, Bernardes J, Rocha AP, Nogueira A, Leite-Moreira A. Linear and nonlinear heart-rate analysis in a rat model of acute anoxia. *Physiol Meas*. 2008; 29(9):1133-43.

300. Gonzalez-Alonso J, Quistorff B, Krstrup P, Bangsbo J, Saltin B. Heat production in human skeletal muscle at the onset of intense dynamic exercise. *J Physiol*. 2000;524 Pt 2:603-15.

301. Gordienko EA, Gordienko YE, Gordienko OI. The physico-mathematical theory of human erythrocyte hypotonic hemolysis phenomenon. *Cryo Letters*. 2003; 24(4):229-44.

302. Gordiyenko OI, Gordiyenko YE, Makedonska VO. Estimation of erythrocyte population state by the spherical index distribution. *Bioelectrochemistry*. 2004; 62(2):119-22.

303. Grahn D, Heller HC. The Physiology of Mammalian Temperature Homeostasis. [Internet]. ITACCS Critical Care Monograph; 2004 [cited 20 Apr 2015]. p. 1-21. Available from: https://www.wired.com/wp-content/uploads/archive/wired/archive/15.03/GrahnHeller2004_ITACCS.pdf

304. Gümüslü S, Sarikçioğlu RB, Şahin E, Yargıçoğlu P, Ağar A. Influences of different stress models on the antioxidant status and lipid peroxidation in rat erythrocytes. *Free Radic Res*. 2002;36(12):1277-82.

305. Hammel HT. Terrestrial animals in cold; recent studies of primitive man. In: Dill DB, Adolph EF, Wilber CG, editors. *Handbook of Physiology, Section 4, Adaptation to the Environment*. Baltimore: Waverly Press, Inc.; 1964. p. 413-34.

306. Hammel HT, Elsner RW, Messurier DHL, Andersen HT, Milan FA. Thermal and metabolic responses of the Australian aborigine exposed to moderate cold in summer. *J Appl Physiol*. 1959; 14: 605-15.

307. Hart JS. Climatic and temperature induced changes in the energetics of homeotherms. *Rev Can Biol*. 1957;16(2):133-74.

308. Hashimoto M, Kuwahara M, Tsubone H, Sugano S. Diurnal variation of autonomic nervous activity in the rat: investigation by power spectral analysis of heart rate variability. *J Electrocardiol.* 1999;32(2):167-71.

309. Hauton D, May S, Sabharwal R, Deveci D, Egginton S. Cold-impaired cardiac performance in rats is only partially overcome by cold acclimation. *J Exp Biol.* 2011;214(Pt 18):3021-31.

310. Hauton D, Richards SB, Egginton S. The role of the liver in lipid metabolism during cold acclimation in non-hibernator rodents. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2006;144(3):372-81.

311. Hawkins VE, Takakura AC, Trinh A, Malheiros-Lima MR, Cleary CM, Wenker IC, Dubreuil T, Rodriguez EM, Nelson MT, Moreira TS, Mulkey DK. Purinergic regulation of vascular tone in the retrotrapezoid nucleus is specialized to support the drive to breathe. *eLife* [Internet]. 2017 Apr 7 [cited 2017 Nov 19]; 6:e25232. Available from: <https://elifesciences.org/articles/25232>

312. 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):1043-65.

313. Hensel H. *Thermoreception and Temperature Regulation.* New York: Academic Press, 1981. 321 p.

314. Hensel H, Banet M. Thermoreceptor activity, insulative and metabolic changes in cold and warm adapted cats. In: Houdas Y, Guieu JD, editors. *New trends in thermal physiology.* Paris: Masson; 1978. p. 53-5.

315. Hermán P, Kocsis L, Eke A. Fractal branching pattern in the pial vasculature in the cat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21(6):741-53.

316. Heroux O. Comparison between seasonal and thermal acclimation in white rats. V. Metabolic and cardiovascular response to noradrenaline. *Can J Biochem Physiol.* 1961; 39(12): 1829-36.

317. Heroux O. Patterns of morphological, physiological, and endocrinological adjustments under different environmental conditions in cold. *Fed Proc.* 1963;22(3): 789-94.
318. Héroux O, Depocas F, Hart JS. Comparison between seasonal and thermal acclimation in white rats: 1. Metabolic and insulative changes. *Can J Biochem Physiol.* 1959; 37(3): 473-8.
319. Heroux O, Gridgeman NT. The effect of cold acclimation on the size of organs and tissues of the rat, with special reference to modes of expression of results *Can J Biochem Physiol.* 1958;36(2):209-16.
320. Heroux O, Hart JS, Depocas F. Metabolism and muscle activity of anesthetized warm and cold acclimated rats on exposure to cold. *J Appl Physiol.* 1956; 9(3): 399-403.
321. Heroux O, Pierre JS. Effect of cold acclimation on vascularization of ears, heart, liver and muscles of white rats. *Am J Physiol.* 1957;188(1):163-8.
322. Hesslink RL, D'Alesandro MM, Armstrong DW, Reed HL. Human cold air habitation is independent of thyroxine and thyrotropin. *J Appl Physiol.* 1992; 72(6): 2134-9.
323. Heymans O, Fissette J, Vico P, Blacher S, Masset D, Brouers F. Is fractal geometry useful in medicine and biomedical sciences? *Med Hypotheses.* 2000;54(3): 360-6.
324. Hildes JA. Comparison of coastal eskimos and kalahari bushman. *Fed Proc.* 1963; 22:843-5.
325. Hingley E, Morrissey D, Tipton M, House J, Lunt H. Physiology of cold water immersion: a comparison of cold water acclimatised and non-cold water acclimatised participants during static and dynamic immersions. *Br J Sports Med.* [Internet]. 2011 [cited 2015 Feb19]; 45(2): e1. Available from: <http://bjsm.bmj.com/content/45/2/e1.2>
326. Hinwood M, Tynan RJ, Charnley JL, Beynon SB, Day TA, Walker FR.

Chronic stress induced remodeling of the prefrontal cortex: structural re-organization of microglia and the inhibitory effect of minocycline *Cereb Cortex*. 2013;23(8):1784-97.

327. Hohenauer E, Costello JT, Stoop R, Küng UM, Clarys P, Deliens T, Clijisen R. Cold-water or partial-body cryotherapy? Comparison of physiological responses and recovery following muscle damage. *Scand J Med Sci Sports*. 2018;28(3):1252-62.

328. Holmer I, Granberg PO, Dahlstrom G. Cold environments and cold work. In: Stellman JM, editor. *Encyclopaedia of occupational health and safety*. 4 ed. Geneva: ILO; 1998. p. 4229–43.

329. Hori K, Ishigaki T, Koyama K, Otani H, Kanoh N, Tsujimura T, Terada N, Hori S. Memory of long-term cold acclimation in deacclimated Wistar rats. *J Therm Biol*. 2006; 31(1-2): 124–30.

330. Huey RB, Berrigan D, Gilchrist GW, Herron JC. Testing the adaptive significance of acclimation: a strong inference approach. *Amer Zool*. 1999;39(2): 323-36.

331. Hundley WG, Renaldo GJ, Levasseur JE, Kontos HA. Vasomotion in cerebral microcirculation of awake rabbits. *Am J Physiol*. 1988;254(1 Pt 2): H67–71.

332. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, Deane R, Nedergaard M. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF–interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci*. 2013; 33(46):18190-9.

333. Inagaki H, Kuwahara M, Tsubone H. Effects of psychological stress on autonomic control of heart in rats. *Exp Anim*. 2004;53(4):373-8.

334. Inagaki H, Kuwahara M, Tsubone H. Effect of post-weaning individual housing on autonomic responses in male rats to sexually receptive female rats. *Exp Anim*. 2013;62(3):229-35.

335. Iossa S, Barletta A, Liverini G. Different effects of cold exposure and cold acclimation on rat liver mitochondrial fatty acid oxidation and ketone bodies production. *Int J Biochem*. 1994;26(3):425-31.

336. Isbell TS, Gladwin MT, Patel RP. Hemoglobin oxygen fractional saturation regulates nitrite-dependent vasodilation of aortic ring bioassays. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(4):H2565-72.
337. Ishii K, Kuwahara M, Tsubone H, Sugano S. Autonomic nervous function in mice and voles (*Microtus arvalis*): investigation by power spectral analysis of heart rate variability. *Lab Anim*. 1996;30(4):359-64.
338. Jain NC. *Essentials of Veterinary Hematology*. Philadelphia, PA: Lea and Febringers; 1993. 417 p.
339. Janský L. Physiologic basis of human adaptation to cold. *Cesk Fysiol*. 2003; 52(3):107-17.
340. Janský L, Matoušková E, Vávra V, Vybíral S, Janský P, Jandová D, Knížková I, Kunc P. Thermal, cardiac and adrenergic responses to repeated local. *Physiol Res*. 2006;55(5):543-9.
341. Jay O, Havenith G. Finger skin cooling on contact with cold materials: an investigation of male and female responses during short-term exposures with a view on hand and finger size. *Eur J Appl Physiol*. 2004;93(1-2):1-8.
342. Joiner J, editor. *National Oceanic and Atmospheric Administration Diving Manual, Diving for Science and Technology*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1999. 690p.
343. Jubelin BC, Gierman JL. Erythrocytes may synthesize their own nitric oxide. *Am J Hypertens*. 1996;9(12 Pt 1):1214-9.
344. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. *Cardiovas Res*. 2006; 70(1): 12–21.
345. Kaciuba-Uscilko H, Greenleaf JE. Acclimatization to cold in humans. [Internet]. Moffett Field, CA: Ames Research Center NASA; April 1989. 43 p. [cited 2015 Nov 16]. NASA Technical Memorandum. NASA TM-101012, report No: A-88223. Available from: <https://ntrs.nasa.gov/archive/nasa/casi.ntrs.nasa.gov/19890013690.pdf>

346. Kang BS, Song SH, Suh CS, Hong SK. Changes in body temperature and basal metabolic rate of the ama. *J Appl Physiol*. 1963 May; 18(3): 483-8.
347. Karperien A, Ahammer H, Jelinek HF. Quantitating the subtleties of microglial morphology with fractal analysis. *Front Cell Neurosci*. 2013 Jan 30 [cited 2015 Nov 16]; 7:3. Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00003>
348. Karperien AL, Jelinek HF, Buchan AM. Box- counting analysis of microglia form in schizophrenia, Alzheimer's disease and affective disorder. *Fractals*. 2008; 16(2):103-7.
349. Karperien AL, Jelinek HF. Box-Counting Fractal Analysis: A Primer for the Clinician. In: Di Ieva A, editor. *The Fractal Geometry of the Brain*. New York: Springer; 2016. p. 13-44.
350. Kelsey RM, Alpert BS, Patterson SM, Barnard M. Racial differences in hemodynamic responses to environmental thermal stress among adolescents. *Circulation*. 2000; 101(19):2284-9.
351. Kikuchi-Utsumi K, Gao B, Ohinata H, Hashimoto M, Yamamoto N, Kuroshima A. Enhanced gene expression of endothelial nitric oxide synthase in brown adipose tissue during cold exposure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002; 282(2): R623-6.
352. Kim K, Suzuki K, Peake J, Ahn N, Ogawa K, Hong C, Kim S, Lee I, Park J. Physiological and leukocyte subset responses to exercise and cold exposure in cold-acclimatized skaters. *Biol Sport*. 2014;31(1):39-48.
353. Kirov SA, Talan MI, Engel BT. Sympathetic outflow to interscapular brown adipose tissue in cold acclimated. *Physiol Behav*. 1996; 59(2):231-5.
354. Kitakaze M, Node K, Minamino T, Kosaka H, Shinozaki Y, Mori H, Inoue M, Hori M, Kamada T. Role of nitric oxide in regulation of coronary blood flow during myocardial ischemia in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1804-12.
355. Kleinfeld D, Mitra PP, Helmchen F, Denk W. Fluctuations and stimulus-induced changes in blood flow observed in individual capillaries in layers 2 through 4

of rat neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(26):15741-6.

356. Koh K, Karasawa Y, Sekigawa K. Effects of feeding on body temperature, heart rate and shivering threshold in growing broilers acutely exposed to the cold. *Jpn Poult Sci*. 2000;37:12-8.

357. Koh K, MacLeod MG. Effects of ambient temperature on heat increment of feeding and energy retention in growing broilers maintained at different food intakes. *Br Poult Sci*. 1999;40(4):511-6.

358. Koo A, Liang IY. Microvascular responses to norepinephrine in skeletal muscle of cold-acclimated rats. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978; 44(2):190-4.

359. Korbut R, Gryglewski RJ. Nitric oxide from polymorphonuclear leukocytes modulates red blood cell deformability in vitro. *Eur J Pharmacol*. 1993; 234(1): 17-22.

360. Korhonen I. Thermal, hormonal and cardiovascular responses to single and repeated nonhypothermic cold exposures in man. *Acta Universitatis Ouluensis D Medica*, V. 989. Oulu: Oulun Yliopisto; 2008. 68p.

361. Korte SM, Koolhaas JM, Wingfield JC, McEwen BS. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(1):3-38.

362. Kovalenko SE, Alekseeva LI, Kuleshova LG, Kovalenko IF, Kholodnyy VS, Gordiyenko EI, Gordiyenko OI. Possible mechanisms of chlorpromazine antihemolytic effect. *Probl Cryobiol*. 2006; 16(2): 137–42.

363. Kozlowski S, Brzezinska Z, Kruk B, Kaciuba-Uscilko H, Greenleaf JE, Nazar K. Exercise hyperthermia as a factor limiting physical performance: temperature effect on muscle metabolism. *J Appl Physiol*. 1985; 59(3):766-73.

364. 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):415-22.

365. Kumar S, Singh RK, Bhardwaj TR. Therapeutic role of nitric oxide as emerging molecule. *Biomed Pharmacother.* 2017; 85:182-201.
366. Kuwahara M, Yayou K, Ishii K, Hashimoto S, Tsubone H, Sugano S. Power spectral analysis of heart rate variability as a new method for assessing autonomic activity in the rat. *J Electrocardiol.* 1994;27(4):333-7.
367. Kuwai T, Hayashi J. Nitric oxide pathway activation and impaired red blood cell deformability with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2006;13(6): 286-94.
368. Landini G, Iannaccone PM. Modeling of mosaic patterns in chimeric liver and adrenal cortex: algorithmic organogenesis? *FASEB J.* 2000;14(5):823-7.
369. Lapi D, Marchiafava PL, Colantuoni A. Geometric characteristics of arterial network of rat pial microcirculation. *J Vasc Res.* 2008;45(1):69-77.
370. Launay JC, Savourey G. Cold Adaptations. *Ind Health.* 2009;47(3):221-7.
371. LeBlanc J. Adaptation to cold in three hours. *Am J Physiol.* 1967; 212(2): 530- 2.
372. LeBlanc J. Factors affecting cold acclimation and thermogenesis in man. *Med Sci Sports Exerc.* 1988;20(5 Suppl):S193-6.
373. LeBlanc J, Blais B, Barabe B, Cote J. Effects of temperature and wind on facial temperature, heart rate, and sensation. *J Appl Physiol.* 1976;40(2):127-31.
374. LeBlanc J, Cote J, Dulac S, Dulong-Turcot F. Effects of age, sex, and physical fitness on responses to local cooling. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;44(5):813-7.
375. LeBlanc J, Ducharme MB, Pasto L, Thompson M. Response to thermal stress and personality. *Physiol Behav.* 2003;80(1):69-74.
376. LeBlanc J, Ducharme MB, Thompson M. Study on the correlation of the autonomic nervous system responses to a stressor of high discomfort with personality traits. *Physiol Behav.* 2004;82(4):647-52.
377. LeBlanc J, Dulac S, Côté J, Girard B. Autonomic nervous system and

adaptation to cold in man. *J Appl Physiol*. 1975;39(2):181-6.

378. LeBlanc J, Hildes JA, Héroux O. Tolerance of Gaspé fishermen to cold water. *J Appl Physiol*. 1960; 15:1031-4.

379. LeBlanc J, Mercier I. Cold wind stimulation reflex. *J Appl Physiol*. 1992; 73(5): 1704-7.

380. LeBlanc J, Pouliot M. Importance of noradrenaline in cold adaptation. *Am J Physiol*. 1964;207(4):853-6.

381. LeBlanc J, Roberge C, Vallière J, Oakson G. The sympathetic nervous system in short-term adaptation to cold. *Can J Physiol Pharmacol*. 1971;49(2):96-101.

382. LeBlanc J, Robinson D, Sharman DF, Tousignant P. Catecholamines and short-term adaptation to cold in mice. *Am J Physiol*. 1967;213(6):1419-22.

383. Lee JY, Park J, Kim S. Cold adaptation, aging, and Korean women divers haenyeo. *J Physiol Anthropol*. [Internet] 2017 Aug 8 [cited 2018 Feb 19]; 36(1):33. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40101-017-0146-6>

384. Lee KS, Lim BV, Jang MH, Shin MC, Lee TH, Kim YP, Shin HS, Cho SY, Kim H, Shin MS, Kim EH, Kim CJ. Hypothermia inhibits cell proliferation and nitric oxide synthase expression in rats. *Neurosci Lett*. 2002;329(1):53-6.

385. Leppaluoto J, Hassi J. Human physiological adaptations to the arctic climate. *Arctic*. 1991; 44(2):134-45.

386. Leppaluoto J, Korhonen I, Hassi J. Habituation of thermal sensations, skin temperatures, and norepinephrine in men exposed to cold air *J Appl Physiol*. 2001; 90(4): 1211-8.

387. Leroi AM, Bennett AF, Lenski RE. Temperature acclimation and competitive fitness: An experimental test of the Beneficial Acclimation Hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91(5):1917-21.

388. Lewis T. Observations upon the reactions of the vessels of the human skin to cold. *Heart* 1930; 15:177-208.

389. Li Q, Sun R, Huang C, Wang Z, Liu X, Hou J, Liu J, Cai L, Li N, Zhang S,

Wang Y. Cold adaptive thermogenesis in small mammals from different geographical zones of China. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;129(4):949-61.

390. Lindsay A, Carr S, Cross S, Petersen C, Lewis JG, Gieseg SP. The physiological response to cold-water immersion following a mixed martial arts training session. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42(5):529-36.

391. Liverini G, Iossa S, Barletta A. Rat liver response elicited by long-term cold exposure. *J Physiol Paris*. 1992;86(4):195-200.

392. Livingstone SD, Romet T, Keefe AA, Nolan RW. Changes in cold tolerance due to a 14-day stay in the Canadian Arctic. *Int J Biometeorol*. 1996;39(4):182-6.

393. Lomako VV, Shilo AV, Kovalenko IF, Babiichuk G A. Erythrocytes of hetero- and homoiothermic animals under natural and artificial hypothermia. *J Evol Biochem Phys*. 2015;51(1):58–66.

394. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G. Whole-body cryotherapy in athletes: from therapy to stimulation. An updated review of the literature. *Front Physiol* [Internet]. 2017 May 2 [cited 2018 Mar 16]; 8:258. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411446/>

395. Lorentzen FV. Cold: physiology, protection and survival. [Internet]. London: NATO advisory group for aerospace research and development; 1974. 44 p. [cited 2015 Nov 16]. Technical Report RDP AGARD-AG-194. Available from: <https://www.sto.nato.int/publications/AGARD/Forms/AGARD%20Document%20Set/docsethomepage.aspx?ID=9192&FolderCTID=0x0120D5200078F9E87043356C409A0D30823AFA16F60B00B8BCE98BB37EB24A8258823D6B11F157&List=03e8ea21-64e6-4d37-8235-04fb61e122e9&RootFolde=%2Fpublications%2FAGARD%2FAGARD-AG-194>

396. Losa GA. Do complex cell structures share a fractal-like organization? *Res-Systemica* [Internet]. 2005 Sep [cited 2014 Nov 16]; 5(Special Issue: Proceedings of the 6th European Systems Science Congress, 19-22 September 2005): 1-8. Paris:

AFSCET; 2005. Available from: <http://www.res-systemica.org/afscet/resSystemica/Paris05/losa.pdf>

397. Losa GA. The fractal geometry of life. *Riv Biol.* 2009;102(1):29-59.
398. Losa GA. On the Fractal Design in Human Brain and Nervous Tissue. *Appl Math.* 2014; 5:1725-32.
399. Losa GA, Nonnenmacher TF. Self-similarity and fractal irregularity in pathologic tissues. *Mod Pathol.* 1996;9(3):174-82.
400. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, David Peske J, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015 Jul 16; 523(7560):337-41.
401. Luckey TD. Insecticide hormoligosis. *J Econ Entomol.* 1968 ;61(1):7-12.
402. Luckey TD. Hormology with inorganic compounds. *Environ Qual Saf Suppl.* 1975;1:81-103, 115-8.
403. Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(2):156-67.
404. Lunt HC, Barwood MJ, Corbett J, Tipton MJ. 'Cross-adaptation': habituation to short repeated cold-water immersions affects the response to acute hypoxia in humans. *J Physiol.* 2010;588(Pt 18):3605-13.
405. Lunt H, Tipton M. Differences in conductive foot cooling: a comparison between males and females. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114(12):2635-44.
406. Lutsenko DG, Babychuk VG. Post-hypothermic effect and aspects of the neuro- and angioarchitecture of rat's brain at different ages. *Cell Preserv Technol.* 2008; 6(1):98-9.
407. Lutsenko DG, Danylenko KM, Babychuk GO, Shylo OV, Moiseyenko YV. Features of heart rate variability in humans during wintering in the Antarctica. *CryoLetters* 2018; 39(1): 87–8.
408. . Lutsenko DG, Danylenko KM, Shylo OV, Babychuk GO, Moiseyenko

YeV. Two types of autonomic regulation of heart rhythm in human during the overwintering in the Antarctica . In: The natural environment of Antarctica: ecological problems and nature protection. Proceedings of the 3rd International scientific and practical conference; 2018 Sep 17-19; Minsk, Belarus. Minsk; 2018. p. 34-9.

409. Lutsenko DG, Marchenko NV, Sleta IV, Marchenko VS. Complex for fractal morphometria of microgemocirculation in vivo. In: Молодь та сучасні проблеми радіотехніки та телекомунікацій «РТ-2006». Матеріали міжнар. наук.-техн. конф.; 2006 квіт. 17-21; Севастополь. Севастополь: Вид-во СевНТУ; 2006. с.185.

410. Lutsenko DG, Shylo OV, Sleta IV, Marchenko VS. Peculiarities of rat brain microhemocirculation after various modes of long-term cold-acclimation. *Neurophysiology*. 2014;46(4): 384-6

411. Lutsenko DG, Shylo OV, Sleta IV, Marchenko VS. Peculiarities of rat brain microhemocirculation after various modes of long-term cold-acclimation. In: VI Конгрес Українського товариства нейронаук. Збірник тез; 2014 Черв. 04-08; Київ. Київ; 2014. с. 33.

412. Lutsenko DG, Sleta IV, Marchenko VS. Functional value of fractal organization of microhemocirculation bed under cold stress. *Eur J Med Res*. 2007;12 (Suppl IV): 96.

413. Lynch GR. Seasonal changes in thermogenesis, organ weights, and body composition in the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus*. *Oecologia*. 1973;13(4): 363-76.

414. Makinen TM. Human cold exposure, adaptation and performance in a northern climate. *Acta Universitatis Ouluensis D Medica*. V. 876. Oulu: Oulu University Press; 2006. 90 p.

415. Mäkinen TM. Human cold exposure, adaptation and performance in a northern climate. *Am J Hum Bio*. 2007; 19(2):155-64.

416. Makinen TM. Different types of cold adaptation in humans. *Front Biosci*

(Schol Ed). 2010;2(3):1047-67.

417. Maley MJ, Eglin CM, House JR, Tipton MJ. The effect of ethnicity on the vascular responses to cold exposure of the extremities. *Eur J Appl Physiol*. 2014; 114(11): 2369-79.

418. Mancardi D, Varetto G, Bucci E, Maniero F, Guiot C. Fractal parameters and vascular networks: facts & artifacts. *Theor Biol Med Model* [Internet]. 2008 Jul 17 [cited 2015 Feb 19]; 5:12. Available from: <https://doi.org/10.1186/1742-4682-5-12>

419. Manzo A, Ootaki Y, Ootaki C, Kamohara K, Fukamachi K. Comparative study of heart rate variability between healthy human subjects and healthy dogs, rabbits and calves. *Lab Anim*. 2009;43(1):41-5.

420. Marais E, Chown SL. Beneficial acclimation and the Bogert effect. *Ecol Lett*. 2008;11(10):1027-36.

421. Marchenko VS, Babiychuk GA, Marchenko LN, Shilo AV, Lutsenko DG. NO is one of the trigger of BBB permeability for norepinephrin ($^4\text{H-NE}$) during cold stress. *Pathophysiology*. 1998; 5 (Suppl 1): 4.

422. Masters BR. Fractal analysis of the vascular tree in the human retina. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004;6:427-52.

423. Mateo C, Knutsen PM, Tsai PS, Shih AY, Kleinfeld D. Entrainment of arteriole vasomotor fluctuations by neural activity is a basis of blood-oxygenation-level-dependent ‘‘resting-state’’ connectivity. *Neuron*. 2017;96(4):936-48.

424. Mathew L, Pukayastha SS, Jayashankar A, Nayar HS. Physiological characteristics of cold acclimatization in man. *Int J Biometeorol*. 1981 ;25(3):191-8.

425. Mattson MP. Hormesis defined. *Ageing Res Rev*. 2008;7(1):1-7.

426. Mayhew JEW, Askew S, Zheng Y, Porrill J, Westby GWM, Redgrave P, Rector DM, Harper RM. Cerebral vasomotion: a 0.1-Hz oscillation in reflected light imaging of neural activity. *Neuroimage*. 1996;4(3 Pt 1):183-93.

427. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine . *Horm Behav*. 2003;43(1):2-15.

428. McLaren M, Kirk G, Bolton-Smith C, Belch JF. Seasonal variation in plasma levels of endothelin-1 and nitric oxide. *Int Angiol.* 2000;19(4):351-3.
429. Mechiel KS, Koolhaas JM, Wingfield JC, McEwen BS. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(1):3-38.
430. Merritt JF. Seasonal thermogenesis and changes in body mass of masked shrews, *Sorex cinereus*. *J Mamm.* 1995; 76:1020-1035.
431. Mesquita R, Piçarra B, Saldanha C, Martins e Silva J. Nitric oxide effects on human erythrocytes structural and functional properties – An *in vitro* study. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2002; 27(2):137-47.
432. Middleton M, Andrews JF, Mercer JB. Thermal and relative humidity conditions in the houses of the aged living in Ireland, and their risk of effective acute cold stress. *Int J Circumpolar Health.* 2000;59(3-4):249-54.
433. Milan FA, Elsner RW, Rodahl K. Thermal and metabolic responses of men in the antarctic to a standard cold stress. *J Appl Physiol.* 1961;16:401-4.
434. Miller LK, Irving L. Local reactions to air cooling in an Eskimo population. *J Appl Physiol.* 1962;17:449-55.
435. Mitra A, Kraft A, Wright P, Acland B, Snyder AZ, Rosenthal Z, Czerniewski L, Bauer A, Snyder L, Culver J, Lee JM, Raichle ME. Spontaneous infra-slow brain activity has unique spatiotemporal dynamics and laminar structure. *Neuron.* 2018; 98:1–9.
436. Moal F, Chappard D, Wang J, Vuillemin E, Michalak-Provost S, Rousselet MC, Oberti F, Calès P. Fractal dimension can distinguish models and pharmacologic changes in liver fibrosis in rats. *Hepatology.* 2002;36(4 Pt 1):840-9.
437. Monma M, Saito T, Yonezawa Y, Igarashi T. Circulation transport phenomena involving the interaction between arterial and venous vessel systems based on a simulation using fractal properties. *Complex Syst.* 2000; 12: 457–64.
438. Mourot L, Bouhaddi M, Regnard J. Effects of the cold pressor test on

cardiac autonomic control in normal subjects. *Physiol Res*. 2009;58(1):83-91.

439. Mrosovsky N. *Rheostasis: the physiology of change*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1990. 184 p.

440. Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. *Biosci Rep*. 2004;24(4-5):452-74.

441. Murasato Y, Hirakawa H, Harada Y, Nakamura T, Hayashida Y. Effects of systemic hypoxia on R-R interval and blood pressure variabilities in conscious rats. *Am J Physiol*. 1998;275(3 Pt 2):H797-804.

442. Nagaoka T, Yoshida A. Relationship between retinal fractal dimensions and retinal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Eye Res*. 2013; 38(11): 1148-52.

443. Nagashima T, Ohinata H, Kuroshima A. Involvement of nitric oxide in noradrenaline-induced increase in blood flow through brown adipose tissue. *Life Sci*. 1994;54(1):17-25.

444. Nakano H, Lee SD, Ray AD., Krasney JA., Farkas GA. Role of nitric oxide in thermoregulation and hypoxic ventilatory response in obese Zucker rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):437-42.

445. Ngampongsa S, Ito K, Kuwahara M, Kumagai S, Tsubone H. Arrhythmias and alterations in autonomic nervous function induced by deoxynivalenol (DON) in unrestrained rats. *J Toxicol Sci*. 2011;36(4):453-60.

446. Nicolaidis S. *Physiologie du comportement alimentaire*. In: Meyer P, editor. *Physiologie humaine*. Paris: Flammarion Medecine-Sciences; 1977. p. 908-22.

447. Nishimura T, Motoi M, Niri Y, Hoshi Y, Kondo R, Watanuki S. Relationship between seasonal cold acclimatization and mtDNA haplogroup in Japanese. *J Physiol Anthropol* [Internet]. 2012 Aug 28 [cited 2015 Nov 3];31:22. Available from: <https://jphysiolanthropol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1880-6805-31-22>

448. Node K, Kitakaze M, Kosaka H, Komamura K, Minamino T, Inoue M,

Tada M, Hori M, Kamada T. Increased release of NO during ischemia reduces myocardial contractility and improves metabolic dysfunction. *Circulation*. 1996; 93(2):356-64.

449. Obrig H, Neufang M, Wenzel R, Kohl M, Steinbrink J, Einhüpl K, Villringer A. Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *Neuroimage*. 2000;12(6):623-39.

450. O'Connor JP. Simple and effective method to lower body core temperatures of hyperthermic patients. *Am J Emerg Med*. 2017;35(6):881-4.

451. Olefirenko AA, Lutsenko DG, Sleta IV, Marchenko VS. Use of fractal analysis for evaluation of liver structure and function in rats in vivo *Bull Exp Biol Med*. 2009;147(2):273-6.

452. Ormerod JO, Ashrafian H, Maher AR, Arif S, Steeples V, Born GV, Egginton S, Feelisch M, Watkins H, Frenneaux MP. The role of vascular myoglobin in nitrite-mediated blood vessel relaxation. *Cardiovasc Res*. 2011; 89(3):560-5.

453. Pääkkönen T, Leppäluoto J. Cold exposure and hormonal secretion: a review. *Int J Circumpolar Health*. 2002;61(3):265-76.

454. Panerai RB. Complexity of the human cerebral circulation. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2009;367(1892):1319-36.

455. Pantic I, Nesic D, Stevanovic D, Starcevic V, Pantic S, Trajkovic V. Effects of Ghrelin on the structural complexity of exocrine pancreas tissue architecture. *Microsc Microanal*. 2013;19(3):553-8.

456. Pantic I, Paunovic J, Basta-Jovanovic G, Perovic M, Pantic S, Milosevic NT. Age-related reduction of structural complexity in spleen hematopoietic tissue architecture in mice. *Exp Gerontol*. 2013;48(9):926-32.

457. Pawela CP, Biswal BB, Cho YR, Kao DS, Li R, Jones SR, Schulte ML, Matloub HS, Hudetz AG, Hyde JS. Resting-state functional connectivity of the rat brain. *Magn Reson Med*. 2008;59(5):1021-9.

458. Pendergast DR. The effect of body cooling on oxygen transport during

exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1988;20(5 Suppl):S171-6.

459. Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, Attwell D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature.* 2006 Oct 12;443(7112):700-4.

460. Peres D, Sagawa Y, Dugué B, Domenech SC, Tordi N, Prati C. The practice of physical activity and cryotherapy in rheumatoid arthritis: systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017; 53(5):775-87.

461. Poczopko P, Jusiak R, Tomaszewska L. The effects of acclimation to moderate and acute cold in rats. *Acta Theriol.* 1978; 23(13): 247–57.

462. Pozos RS, Danzl DF. Human physiological responses to cold stress and hypothermia. Chapter 11 In: *Medical Aspects of Harsh Environments. Textbooks of Military Medicine*, Vol. 1. Falls Church, Virginia: Office of The Surgeon General Department of the Army of the USA; 2001. p 351–82.

463. Prevention and treatment of heat and cold stress injuries. [Internet]. Technical Manual NEHC-TM-OEM 6260.6A. Portsmouth, Virginia: Navy Environmental Health Center; 2007. [cited 2015 Nov 3]. 124 p. Available from: http://www.med.navy.mil/sites/nmcphc/Documents/oem/Heat_and_Cold_final_June07.pdf

464. Purkayastha SS, Ilavazhagan G, Ray US, Selvamurthy W. Responses of arctic and tropical men to a standard cold test and peripheral vascular responses to local cold stress in the Arctic. *Aviat Space Environ Med.* 1993;64(12):1113-9.

465. Radomski MW, Boutelier C. Hormone response of normal and intermittent cold-preadapted humans to continuous cold. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;53(3):610-6.

466. Relethford JH. *The Human Species: An Introduction to Biological Anthropology* 9 ed. New York: McGraw-Hill; 2012. 544 p.

467. Rennie DW. Tissue heat transfer in water: Lessons from the Korean divers. *Med Sci Sports Exerc.* 1988;20(5 Suppl):S177-84.

468. Reynolds PS, Lavigne DM. Photoperiod effects on body size and

energetics of the collared lemming, *Dicrostonyx groenlandicus*. Can J Zool. 1988;66(4): 835-41.

469. Ringqvist A, Leppert J, Myrdal U, Ahlner J, Ringqvist I, Wennmalm A. Plasma nitric oxide metabolite in women with primary Raynaud's phenomenon and in healthy subjects. Clin Physiol. 1997; 17(3): 269-77.

470. Rivadulla C, de Labra C, Grieve KL, Cudeiro J. Vasomotion and neurovascular coupling in the visual thalamus in vivo. PLoS One [Internet]. 2011 [cited 2014 Nov 3]; 6(12):e28746. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0028746>

471. Romero LM, Platts SH, Schoech SJ, Wada H, Crespi E, Martin LB, Buck CL. Understanding stress in the healthy animal – potential paths for progress. Stress. 2015;18(5):491-7.

472. Sabharwal R, Coote JH, Johns EJ, Egginton S. Effect of hypothermia on baroreflex control of heart rate and renal sympathetic nerve activity in anaesthetized rats. J Physiol. 2004;557(Pt 1):247-59.

473. Sabharwal R, Shah M, Johns EJ, Egginton S. Does cardiovascular variability differ in normothermic and cold-acclimated anaesthetised rats during acute hypothermia? J Physiol. 2004; 555 (Suppl): C82.

474. Şahin E, Gümüslü S. Stress-dependent induction of protein oxidation, lipid peroxidation and anti-oxidants in peripheral tissues of rats: comparison of three stress models (immobilization, cold and immobilization–cold. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007;34(5-6):425-31.

475. Sato F, Matsushita S, Hyodo K, Akishima S, Imazuru T, Tokunaga C, Enomoto Y, Kanemoto S, Hiramatsu Y, Sakakibara Y. Sex difference in peripheral arterial response to cold exposure. Circ J. 2008; 72: 1367–72.

476. Savourey G, Barnavol B, Caravel JP, Feuerstein C, Bittel JH. Hypothermic general cold adaptation induced by local cold acclimation. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1996;73(3-4):237-44.

477. Sawka MN, Castellani JW, Pandolf KB, Young AJ. Human adaptations to heat and cold stress. In: Proceedings of RTO HFM Symposium “Blowing hot and cold: Protecting against climatic extremes”; 2001 Oct 08-10; Dresden, Germany. Dresden; 2001. p. KN4 1–15.
478. Schaeffer PJ, Hokanson JF, Wells DJ, Lindstedt SL. Cold exposure increases running VO_2max and cost of transport in goats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280(1):R42-7.
479. Scholander PF, Hammel HT, Andersen KL, Lyning Y. Metabolic acclimation to cold in man. *J Appl Physiol*. 1958;12(1):1-8.
480. Scholander PF, Hammel HT, LeMessurier DH, Steen J. Cold adaptation in australian aborigines. *J Appl Physiol*. 1958;13(2):211-8.
481. Schulkin J, editor. *Allostasis ,Homeostasis, and the Costs of Adaptation*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. 386 p.
482. Selye H. *The stress of life*. New York: McGraw-Hill; 1956. 324 p.
483. Sendowski I, Savourey G, Besnard Y, Bittel J. Cold induced vasodilatation and cardiovascular responses in humans during cold water immersion of various upper limb areas. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1997;75(6):471-7.
484. Sethi S, Dikshit M. Modulation of polymorphonuclear leukocytes function by nitric oxide. *Thromb Res*. 2000;100(3):223-47.
485. Seto R, Kaba H, Ohri A, Saito H, Kimura F, Kawakami M, Black AL. Influence of daily repeated cold exposures on the TCA cycle in the sheep liver. *Asian-Australas J Anim Sci*. 1989; 2(3): 206-7.
486. Shattock MJ, Tipton MJ. 'Autonomic Conflict': a different way to die during cold water immersion? *J Physiol*. 2012;590(14):3219-30.
487. Shiva S, Huang Z, Grubina R, Sun J, Ringwood LA, MacArthur PH, Xu X, Murphy E, Darley-USmar VM, Gladwin MT. Deoxymyoglobin is a nitrite reductase that generates nitric oxide and regulates mitochondrial respiration *Circ Res*. 2007;100(5): 654-61.

488. Silami-Garcia E, Haymes EM. Effects of repeated short-term cold exposures on cold induced thermogenesis of women. *Int J Biometeorol.* 1989;33(4): 222-6.
489. Silva J. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev.* 2006;86(2):435-64.
490. Silverthorn DU, Michael J. Cold stress and the cold pressor test. *Adv Physiol Educ.* 2013;37(1):93-6.
491. Simmonds MJ, Detterich JA, Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell. *Biorheology.* 2014;51(2-3):121-34.
492. Skreslet S, Aarefjord F. Acclimatization to cold in man induced by frequent scuba diving in cold water. *J Appl Physiol.* 1968;24(2):177-81.
493. Slonim AD. Stages in the establishment of physiological adaptations in nature and in the laboratory: a review. *Environ Res.* 1974; 7(2): 122–32.
494. Smaje LH, Zweifach B, Intaglietta M. Micropressures and capillary filtration coefficients in single vessels of the cremaster muscle of the rat. *Microvasc. Res.* 1970; 2(1):96-110.
495. Snyder SH. Nitric oxide: First in a new class of neurotransmitters? *Science.* 1992 Jul 24;257(5069):494-6.
496. Solianik R, Skurvydas A, Mickeviciene D, Brazaitis M. Intermittent whole-body cold immersion induces similar thermal stress but different motor and cognitive responses between males and females. *Cryobiology.* 2014;69(2):323-32.
497. Solianik R, Skurvydas A, Urboniene D, Eimantas N, Daniuseviciute L, Brazaitis M. Similar cold stress induces sex-specific neuroendocrine and working memory responses. *Cryo Letters.* 2015;36(2):120-7.
498. Solianik R, Skurvydas A, Vitkauskienė A, Brazaitis M. Gender-specific cold responses induce a similar body-cooling rate but different neuroendocrine and immune responses. *Cryobiology.* 2014;69(1):26-33.
499. Sonna L, Fujita J, Gaffin S, Lilly C. Effects of heat and cold stress on

mammalian gene expression. *J Appl Physiol.* 2002;92(4):1725-42.

500. Soodak H, Iberall A. Homeokinetics: a physical science for complex systems. *Science.* 1978 Aug 18;201(4356):579-82.

501. Southam CM, Ehrlich J. Effects of extract of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. *Phytopathology.* 1943;33: 517-24.

502. Spasić MB, Saičić ZS, Buzadžić B, Korać B, Blagojević D, Petrović VM. Effect of long-term exposure to cold on antioxidant defense system in the rat. *Free Radic Biol Med.* 1993;15(3):291-9.

503. Stacey DL, Gibala MJ, Martin Ginis KA, Timmons BW. Effects of recovery method after exercise on performance, immune changes, and psychological outcomes. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2010;40(10):656-65.

504. Starzyk D, Korbut R, Gryglewski RJ. Effects of nitric oxide and prostacyclin on deformability and aggregability of red blood cells of rats ex vivo and in vitro. *J Physiol Pharmacol.* 1999;50(4):629-37.

505. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason J, editors. *Handbook of Life Stress, Cognition and Health.* New York: J. Wiley & Sons; 1988. p. 629-49.

506. Stocks JM, Taylor NAS, Tipton MJ, Greenleaf JE. Human physiological responses to cold exposure. *Aviat Space Environ Med.* 2004;75(5):444-57.

507. Sugimura M, Hirose Y, Hanamoto H, Okada K, Boku A, Morimoto Y, Taki K, Niwa H. Influence of acute progressive hypoxia on cardiovascular variability in conscious spontaneously hypertensive rats. *Auton Neurosci.* 2008;141(1-2):94-103.

508. Sun J, Zhang X, Broderick M, Fein H. Measurement of nitric oxide production in biological systems by using griess reaction assay. *Sensors* 2003; 3(8): 276-84.

509. Suzuki J. Effects of chronic intermittent cold exposure on enzyme activities in rat left ventricle. *J Winter Sport.* 2003;5(1): 1-6.

510. Suzuki J. Effects of chronic intermittent cold exposure on microvascular

angioadaptation in rat soleus muscle. *J Winter Sport*. 2003; 6(1):1-7.

511. Suzuki J, Gao M, Ohinata H, Kuroshima A, Koyama T. Chronic cold exposure stimulates microvascular remodeling preferentially in oxidative muscles in rats. *Jpn J Physiol*. 1997;47(6):513-20.

512. Swoap SJ, Li C, Wess J, Parsons AD, Williams TD, Overton JM. Vagal tone dominates autonomic control of mouse heart rate at thermoneutrality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(4):H1581-8.

513. Takahashi T. *Microcirculation in Fractal Branching Networks*. Tokyo: Springer Japan; 2013. 138 p.

514. Takano T, Motohashi Y, Miyazaki Y, Nara N. Additive effect of nitrogen oxides and cold stress on circulating leukocyte counts in rats. *Toxicol Lett*. 1983; 17 (3 - 4): 289-91.

515. Taylor NAS. Ethnic differences in thermoregulation: genotypic versus phenotypic heat adaptation. *J Therm Biol*. 2006; 31(1-2): 90-104.

516. Taylor WF, Bishop VS. A role for nitric oxide in active thermoregulatory vasodilation. *Am J Physiol*. 1993;264(5 Pt 2):H1355-9.

517. Teległów A, Dąbrowski Z, Marchewka A, Tabarowski Z, Bilski J, Jaśkiewicz J, Gdula-Argasińska J, Głodzik J, Lizak D, Kępińska M. Effects of cold water swimming on blood rheological properties and composition of fatty acids in erythrocyte membranes of untrained older rats. *Folia Biol (Krakow)*. 2011; 59(3-4): 203-9.

518. Tipton MJ, Pandolf KB, Sawka MN, Werner J. Physiological adaptation to hot and cold environments. In: Taylor NAS, Groeller H, editors. *Physiological bases of human performance during work and exercise*. Edinburgh: Elsevier; 2008. p. 379-400.

519. Troncoso E, Rodriguez M, Feria M. Light-induced arousal affects simultaneously EEG and heart rate variability in the rat. *Neurosci Lett*. 1995; 188(3): 167-70.

520. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites

nitrite and nitrate in human biological fluids. *Free Radic Res.* 2005;39(8):797-815.

521. Tsikas D. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007; 851(1-2):51-70.

522. Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kallio M, Seppänen T, Mäkikallio TH, Huikuri HV. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation.* 2005;112(3):314-9.

523. US NAVY Diving Manual. Revision 7. Washington, DC: US Government Printing Office; 2016. 991 p.

524. Valensi P, Gaudey F, Parries J, Attali JR. Glucagon and noradrenaline reduce erythrocyte deformability. *Metabolism.* 1993; 42(9):1169-72.

525. van Beek AH, Claassen JA, Olde Rikkert MG, Jansen RW. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28(6):1071-85.

526. van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, Vijgen GH, Visser MG, Vosselman MJ, Hansen J, Jörgensen JA, Wu J, Mottaghy FM, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3395-403.

527. Vapaatalo H, Hirvonen J, Huttunen P. Lowered cold tolerance in cold-acclimated and non-acclimated guinea pigs treated with diazepam. *Z Rechtsmed.* 1984;91(4):279-86.

528. Vézina F, Jalvingh KM, Dekinga A, Piersma T. Acclimation to different thermal conditions in a northerly wintering shorebird is driven by body mass-related changes in organ size. *J Exp Biol.* 2006; 209(Pt 16):3141-54.

529. Vézina F, Jalvingh KM, Dekinga A, Piersma T. Thermogenic side effects to migratory predisposition in shorebirds. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(3):R1287-97.

530. Viinikka L. Nitric oxide as a challenge for the clinical chemistry laboratory. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996; 56 (7): 577–81.
531. Villarin JJ, Schaeffer PJ, Markle RA, Lindstedt SL. Chronic cold exposure increases liver oxidative capacity in the marsupial *Monodelphis domestica*. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2003;136(3):621-30.
532. Vincent JL, Patel GH, Fox MD, Snyder AZ, Baker JT, Van Essen DC, Zempel JM, Snyder LH, Corbetta M, Raichle ME. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*. 2007 May 3;447(7140):83-6.
533. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev*. 2009; 89(4):1269-339.
534. Vybiral S, Lesna I, Jansky L, Zeman V. Thermoregulation in winter swimmers and physiological significance of human catecholamine thermogenesis. *Exp Physiol*. 2000;85(3):321-6.
535. Waddington CH. The strategy of the genes. A discussion of some aspects of theoretical biology. London: George Allen & Unwin; 1957. 262 p.
536. Wagner JA, Horvath SM. Influences of age and gender on human thermoregulatory responses to cold exposures. *J Appl Physiol*. 1985;58(1):180-6.
537. Waliszewski P, Wagenlehner F, Gattenlöhner S, Weidner W. Fractal geometry in the objective grading of prostate carcinoma. *Urologe A*. 2014; 53(8):1186-94.
538. Wang JJ, Chen CC. Study of the effect of short-time cold stress on heart rate variability. *IFMBE Proceedings*. 2009; 23 Track 1: 490–2.
539. Wang ZK, Li QF, Sun RY. The characteristics of non-shivering thermogenesis and cellular respiration in the tree shrews. *Zool. Res*. 1995;16(3):239–46.
540. Weibel ER. Fractal geometry: a design principle for living organisms. *Am J Physiol*. 1991;261(6 Pt 1):L361-9.
541. White BR, Bauer AQ, Snyder AZ, Schlaggar BL, Lee JM, Culver JP.

Imaging of functional connectivity in the mouse brain. PLoS One [Internet]. 2011 Jan 20 [cited 2013 Feb 19];6(1):e16322. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016322>

542. Wilcock IM, Cronin JB, Hing WA. Physiological response to water immersion a method for sport recovery? *Sports Med.* 2006; 36(9): 747-65.

543. Wilson LJ, Cockburn E, Paice K, Sinclair S, Faki T, Hills FA, Gondek MB, Wood A, Dimitriou L. Recovery following a marathon: a comparison of cold water immersion, whole body cryotherapy and a placebo control. *Eur J Appl Physiol.* 2018; 118(1): 153-63.

544. Xie YF, Jiao Q, Guo S, Wang FZ, Cao JM, Zhang ZG. Role of parasympathetic overactivity in water immersion stress-induced gastric mucosal lesion in rat. *J Appl Physiol.* 2005;99(6):2416-22.

545. Yahata T, Kuroshima A. Metabolic cold acclimation after repetitive intermittent cold exposure in rat. *Jpn J Physiol.* 1989;39(2): 215-28.

546. Yang CC, Kuo TB, Chan SH. Auto- and cross-spectral analysis of cardiovascular fluctuations during pentobarbital anesthesia in the rat. *Am J Physiol.* 1996;270(2 Pt 2):H575-82.

547. Yang CC, Shaw FZ, Lai CJ, Lai CW, Kuo TB. Relationship between electroencephalogram slow-wave magnitude and heart rate variability during sleep in rats. *Neurosci Lett.* 2003;336(1):21-4.

548. Yoon YZ, Kim J, Lee BC, Kim YU. Changes in ultraweak photon emission and heart rate variability of epinephrine-injected rats. *Gen Physiol Biophys.* 2005; 24(2):147-59.

549. Young AJ. Human adaptations in cold. In: Pandolf KG, Sawka MN, Gonzales RR, editors. *Human performance physiology and environmental medicine at terrestrial extremes.* Indianapolis: Benchmark; 1988. p. 401-35.

550. Young AJ. Homeostatic responses to prolonged cold exposure: human cold acclimatization [Internet]. Natick, MA: US Army Research Institute of Environmental

Medicine; 1994. [cited 2012 Nov 3]. 58 p. Technical report № T94-11. Available from: <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a280234.pdf>

551. Young AJ. Homeostatic responses to prolonged cold exposure: human cold acclimatization. In: Fregly MJ, Blatteis CM, editors. Handbook of Physiology. Section 4: Environmental Physiology, Vol 1. New York: Oxford University Press, 1996. p. 419-38.

552. Young AJ, Lee DT: Aging and human cold tolerance. *Exp Aging Res.* 1997; 23(1):45-67.

553. Yücel R, Ozdemir S, Darıyerli N, Toplan S, Akyolcu MC, Yiğit G. Erythrocyte osmotic fragility and lipid peroxidation in experimental hyperthyroidism. *Endocrine.* 2009;36(3):498-502.

554. Zoccoli G, Andreoli E, Bojic T, Cianci T, Franzini C, Predieri S, Lenzi P. Central and baroreflex control of heart rate during the wake-sleep cycle in rat. *Sleep.* 2001;24(7):753-8.

555. Zotin AI. Thermodynamic bases of biological processes: physiological reactions and adaptations. Berlin: Walter de Gruyter; 1990. 293 p.

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації**1. Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. **Луценко ДГ**, Шило АВ, Марченко ЛН, Перский ЕЭ, Бабийчук ГА. Особенности регуляции сердечного ритма при различных видах холодовой акклимации у крыс. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2013; 23(2):105–15. (Scopus)

2. **Lutsenko DG**, Shylo OV, Sleta IV, Marchenko VS. Peculiarities of rat brain microhemocirculation after various modes of long-term cold-acclimation. Neurophysiology. 2014; 46(4):384-6. (Scopus, Web of Science)

3. Шило АВ, **Луценко ДГ**, Венцковская ЕА, Коваленко ИФ, Бабийчук ГА. Влияние различных методов холодовой акклиматизации на осмотическую хрупкость и индекс сферичности эритроцитов крыс. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014; 100(1):105–11. (Scopus)

4. **Луценко ДГ**, Марченко НВ, Марченко ВС, Слета ИВ. Комплекс для фрактальной морфометрии микроциркуляторного русла in vivo. Проблемы криобиологии. 2005; 15(3):516-8.

5. **Луценко ДГ**. Микрогемоциркуляция головного мозга крыс после гипотермических воздействий. Проблемы криобиологии. 2008; 18(1):81–4.

6. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Слета ИВ. Применение фрактального анализа для комплексной оценки структурно-функционального состояния микрогемоциркуляции у крыс после общей гипотермии. Проблемы криобиологии. 2008; 18(3):391–3.

7. **Луценко ДГ**, Бабийчук ГА, Марченко ВС. Адаптационные способности крыс после длительных ритмических холодовых воздействий. Вісник проблем біології і медицини. 2010; (2):90–3.

8. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Бабійчук ВГ. NO-залежні механізми дії ритмічних холодових впливів на функціональну архітектуру мікрогемодинамічного русла головного мозку щурів. Проблемы криобиологии. 2011; 21(2):117–24.

2. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

Статті у збірках матеріалів конференцій

9. **Луценко ДГ**. Влияние длительных холодовых воздействий на адаптацию крыс к холоду. В: Панченко ОА, редактор. Криотерапия: безопасные технологии применения. Сборник научных работ научно-практ. конференции с межд. участием; 2012 Апр. 24, Константиновка. Киев: КВИЦ; 2012. с. 65-70.

10. **Луценко ДГ**, Марченко ВС. Показатели вегетативного статуса организма при различных видах акклимации к холоду. В: Медична наука: нові ідеї та концепції. Зб. матеріалів міжнарод. науково-практ. конф.; 2012 Лист. 9–10; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ: Salutem; 2012. с. 19–22.

11. **Луценко ДГ**, Слета ИВ, Марченко ВС. Особенности микрогемодинамики в коже и мышцах крыс при разных режимах длительной холодной акклимации. В: Теоретические и практические аспекты современной криобиологии. Материалы межд. научно-практ. конф.; 2014 Март 24; Сыктывкар, РФ. Сыктывкар; 2014. с. 364-8.

12. **Луценко ДГ**, Шило АВ, Бабійчук ГА. Изменение температуры тела крыс в условиях различных режимов холодной акклимации. В: Соловьев ВС, редактор. Физиологические механизмы адаптации и экология человека (HUMAN ADAPTATION – 2014): материалы III международной научно-практической конференции; 2014 Окт. 28; Тюмень, РФ. Тюмень: Лаконика; 2014. с. 176-81.

Тези конференцій

13. **Луценко ДГ**, Марченко НВ, Марченко ВС, Слета ИВ. Фрактальная морфометрия микроциркуляторного русла in vivo. В: Биология — наука XXI века. Сборник тезисов; 2006 Апр. 17-21; Пущино, РФ. Пущино; 2006. с.345-6.

14. **Lutsenko DG**, Marchenko NV, Sleta IV, Marchenko VS. Complex for fractal morphometria of microgemocirculation in vivo. In: Молодь та сучасні проблеми радіотехніки та телекомунікацій «РТ-2006» : Матеріали міжнар. наук.-техн. конф.; 2006 Квіт. 17-21; Севастополь. Севастополь: Вид-во СевНТУ; 2006. с.185.

15. **Луценко ДГ**. Особенности микрогемоциркуляции после острой общей гипотермии. «Холод в биологии и медицине 2007»: тезисы конференции молодых ученых; 16-17 Май 2007, Харьков. Проблемы криобиологии. 2007;17(2):198.

16. **Lutsenko DG**, Sleta IV, Marchenko VS. Functional value of fractal organization of microhemocirculation bed under cold stress. Abstract book of 18th European Students' Conference "Promising medical scientists willing to look beyond"; 7-11 Oct. 2007, Berlin. Eur J Med Res. 2007;12 (Suppl IV): 96.

17. **Lutsenko DG**, Babijchuk VG. Post-hypothermic effect and aspects of the neuro- and angioarchitecture of rat's brain at different ages. Abstracts of the Conference of Young Scietists "Cold in Biology and Medicine 2006"; 23-25 May 2006, Kharkiv. Cell Preserv Technol. 2008; 6(1):98-9.

18. **Луценко ДГ**, Слета ІВ, Марченко ВС. Дослідження фрактальних чинників мікроциркуляції після гіпотермії. Матеріали 5-го Національного конгресу патофізіологів України; 17-19 Вер. 2008, Запоріжжя. Патологія. 2008;5(4):58.

19. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Коваленко ИФ, Слета ИВ. Применение фрактального анализа в конфокальной и световой микроскопии при использовании флуоресцентных веществ in vivo. В: Школа-семинар Сцинтилляционные процессы и материалы для регистрации ионизирующего излучения. Тезисы докладов; 2009 Сент. 16-19; Харьков. Харьков; 2009. с.24.

20. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Коваленко ИФ, Слета ИВ. Использование флуоресцентных веществ для фрактального анализа микроциркуляторного русла in vivo. В: LUMCOS 2009 Люминесцентные процессы в конденсированных

средах. Тезисы докладов научно-технической конференции молодых ученых; 2009 Нояб. 17-20; Харьков. Харьков; 2009. с. 33.

21. **Луценко ДГ.** Влияние длительных ритмических холодовых воздействий на адаптационные способности крыс. В: Щорічні терапевтичні читання, присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ Інститут терапії ім ЛТ Малої АМН України. Мат. наук.-практ. конф.; 2010 Квіт. 15-16; Харків. Харків; 2010. с. 154.

22. Венцковская ЕА, **Луценко ДГ**, Шило АВ, Бабийчук ГА. Влияние ритмических холодовых воздействий на адаптационные способности крыс. В: XXI съезд Физиологического общества им. И.П.Павлова. Тезисы докладов; 2010 Сент. 19-25; Калуга, РФ. Москва—Калуга: БЭСТ-принт; 2010. с. 112–3.

23. **Луценко ДГ**, Венцковская ЕА, Шило АВ, Марченко ВС, Бабийчук ГА. Ритмические холодовые воздействия повышают адаптационные способности крыс. В: Новое в практической криомедицине. Тезисы 4 научно-практ. конф. с межд. участием; 2010 Нояб. 9; Москва, РФ. Москва; 2010. с. 55-6.

24. **Луценко ДГ.** Вплив тривалих ритмічних холодових впливів на стан серцево-судинної системи щурів з різним вегетативним статусом. В: Щорічні терапевтичні читання: нові технології та міждисциплінарні питання у загально терапевтичній практиці. Матеріали наук.-практ. конф.; 2011 Квіт. 14-15; Харків. Харків; 2011. с. 155.

25. **Луценко ДГ**, Слета ИВ, Шило АВ. Микрогемодициркуляция при холодовой акклимации крыс. В: Григорьев АИ, Крышталь ОА, Наточин ЮВ, Сепиашвили РИ, редакторы. Физиология и здоровье человека. Научные труды III Съезда физиологов СНГ; 2011 Окт. 1-6; Ялта. Москва—Ялта: Медицина—Здоровье; 2011. с. 242.

26. **Луценко ДГ.** Влияние разных видов холодовой акклимации на обмен оксида азота у крыс. В: Щорічні терапевтичні читання: оптимізація профілактики, діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Мат-ли наук.-практ.конф.; 2012 Квіт. 19-20; Харків. Харків; 2012. с. 148.

27. **Луценко ДГ**, Венцковская ЕА, Марченко ВС, Бабийчук ГА, Шило АВ. Разные виды холодовых воздействий приводят к сходным изменениям в гемодинамике мозга независимо от механизмов формирования адаптации. В: Адаптационные стратегии живых систем. Тезисы докладов научно-практ. конференции; 2012 Июнь 11-16; Новый Свет. Киев: Издатель В.С.Мартынюк; 2012. с. 65-6.

28. **Луценко ДГ**, Кудокочева ОВ, Пирожено ЛН. Показатели белой крови у крыс после разных режимов холодовой акклимации. В: Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. участю; 2013 Квіт. 25-26; Харків. Харків; 2013. с. 188.

29. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Коваленко ИФ, Бабийчук ГА. Влияние длительных непрерывных и многократно повторяющихся холодовых воздействий на сердечно-сосудистую систему у крыс при акклимации к холоду. В: Інтернаціоналізація досліджень в Антарктиці — шлях до духовної єдності людства. Тези VI Міжнародної Антарктичної конференції; 2013 Квіт. 15-17; Київ. Київ; 2013. с. 449–53.

30. Шило АВ, **Луценко ДГ**, Венцковская ЕА, Коваленко ИФ, Бабийчук ГА. Влияние различных методов холодовой акклимации на осмотическую хрупкость и индекс сферичности эритроцитов крыс. В: Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання. Матеріали наук.-практ. конф. з міжн. участю; 2013 Лист. 7; Харків. Харків; 2013. с. 333.

31. **Луценко ДГ**, Марченко ВС, Бабийчук ГА. Исходный уровень показателей вариабельности сердечного ритма определяет стратегию вегетативного ответа при различных видах холодовой акклимации. Материалы международной конференции «Информационные технологии в кардиологии»; 11-12.Апр.2013, Харьков. Клиническая информатика и Телемедицина. 2013; 9(Вып 10):181-2.

32. **Lutsenko DG**, Shylo OV, Sleta IV, Marchenko VS. Peculiarities of rat brain microhemocirculation after various modes of long-term cold-acclimation. In: VI Конгрес Українського товариства нейронаук. Збірник тез; 2014 Черв. 04-08; Київ. Київ; 2014. с. 33.

33. **Луценко ДГ**, Слета ИВ, Марченко ВС. Особенности микрогемоциркуляции в печени крыс после длительных режимов холодовой акклимации. В: Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2014 Лист. 06; Харків. Харків; 2014. с. 224.

34. **Луценко ДГ**. Фрактальные показатели микроциркуляторного русла крыс после холодовой акклимации. В: Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук. Матеріали науково-практич. конф. за участю міжнародних спеціалістів; 2016 Квіт. 21; Харків. Харків; 2016. с. 194.

35. **Луценко ДГ**, Шило АВ, Бабийчук ГА. Применение показателя Херста для оценки изменений сердечного ритма при холодовой акклимации. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Проблемы кардиологии: от первичной профилактики до высоких технологий»; 2016 Май 27-28, Ташкент. Кардиология Узбекистана. 2016; (1-2): 368.

3. Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

36. **Луценко ДГ**, Слета ИВ, Марченко ВС, Козлов ОВ. Фрактальна організація мікроциркуляторного русла при штучній гіпотермії. Науковий вісник Національного аграрного університету. 2008; 126:75-80.

37. **Луценко ДГ**, Слета ИВ, Марченко ВС. Влияние длительных режимов холодовой акклимации на микрогемоциркуляцию печени у крыс. Биофизика живой клетки. 2014; 10:117–9.

Додаток Б

Апробація матеріалів дисертації

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були представлені на наступних наукових конференціях:

30-та (23-25.05.2006) і 31-ша (16-17.05.2007) конференції молодих вчених ІПКіК НАН України "Холод в біології і медицині" (Харків);

«Биология – наука XXI века», 10 Пушинська школа-конференція молодих учених (17-21.04.2006, Пушино, РФ);

РТ-2006 – «Молодь і сучасні проблеми радіотехніки і телекомунікацій », Міжнародна молодіжна науково-технічна конференція (17-21.04.2006, Севастополь, Україна);

“Promising medical scientists willing to look beyond”, 18 Європейська студентська конференція (07-11.10.2007, Берлін, ФРН);

«Гіпобіоз – фундаментальні та прикладні аспекти», Міжнародна наукова конференція (24-25.05.2007, Київ, Україна);

«Сучасні проблеми патофізіології від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів», 5-й Національний конгрес патофізіологів України (17-19.09.2008, Запоріжжя, Україна);

«Нові кріобіотехнології», Міжнародна науково-практична конференція (26-28.11.2008, Харків, Україна);

«Сцинтиляційні процеси і матеріали для реєстрації іонізуючого випромінювання», Школа-семінар молодих вчених (16-19.09.2009, Харків, Україна);

LUMCOS 2009 «Люмінесцентні процеси в конденсованих середовищах», науково-технічна конференція молодих учених (17-20.11.2009, Харків, Україна);

«Щорічні терапевтичні читання», присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України», науково-практична конференція (15-16.04.2010, Харків, Україна);

XXI з'їзд Фізіологічного товариства ім. І.П.Павлова (19-25.09.2010, Калуга, РФ);

«Новое в практической криомедицине», 4-та науково-практична конференція з міжнародною участю (09.11.2010, Москва, РФ);

«Щорічні терапевтичні читання: нові технології та міждисциплінарні питання у загально терапевтичній практиці», науково-практична конференція (14-15.04.2011, Харків, Україна);

«Фізіологія і здоров'я людини», III з'їзд фізіологів СНД (1-6.10.2011, Ялта, Україна);

«Адаптаційні стратегії живих систем», науково-практична конференція з міжнародною участю (11-16.06.2012, Новий Світ, Україна);

«Щорічні терапевтичні читання: оптимізація профілактики, діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб», науково-практична конференція (19-20.04.2012, Харків, Україна);

«Кріотерапія: безпечні технології використання», науково-практична конференція з міжнародною участю (24.04.2012, Константиновка, Україна);

6-й Національний Конгрес патофізіологів України з міжнародною участю (3-5.10.2012, Місхор, Україна);

«Мультидисциплінарний підхід – ключ до успішної терапевтичної науки та практики», науково-практична конференція (18.10.2012, Харків, Україна);

«Актуальні проблеми кріобіології і кріомедицини», наукова конференція з міжнародною участю, присвячена 40-річчю ІПКіК НАН України (18-19.10.2012, Харків, Україна);

«Медична наука: нові ідеї та концепції», міжнародна науково-практична конференція (09–10.11.2012, Дніпропетровськ, Україна);

«Інформаційні технології в кардіології», наукова конференція з міжнародною участю (11-12.04.2013, Харків, Україна);

“Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії”, науково-практична конференція з міжнародною участю (25-26.04.2013, Харків, Україна);

VI Міжнародна Антарктична конференція “Інтернаціоналізація досліджень в Антарктиці – шлях до духовної єдності людства” (15-17.05.2013, Київ, Україна);

«Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання», науково-практична конференція з міжнародною участю (07.11.2013, Харків, Україна), (заочна участь);

«Теоретические и практические вопросы современной криобиологии», міжнародна науково-практична конференція (24.03.2014, Сиктивкар, РФ);

VI Конгрес Українського товариства нейронаук (04-08.06.2014, Київ, Україна);

«Криоконсервация генетических ресурсов. Современное состояние, проблемы и перспективы», науково-практична конференція з міжнародною участю (28-30.10.2014, Пушино, РФ);

«Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів», науково-практична конференція з міжнародною участю (06.11.2014, Харків, Україна);

Human Adaptation – 2014. «Физиологические механизмы адаптации и экология человека», III міжнародна науково-практична конференція, (28.10.2014, Тюмень, РФ);

XIX з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. П.Г.Костюка з міжнародною участю, присвячений 90-річчю від дня народження академіка П.Г.Костюка (24-26.05.2015, Львів, Україна);

«Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями», науково-практична конференція з міжнародною участю (5.11.2015, Харків, Україна);

«Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук», науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів (21.04.2016, Харків, Україна);

«Проблемы кардиологии: от первичной профилактики до высоких технологий», науково-практична конференція з міжнародною участю (27-28.05.2016, Ташкент, Узбекистан).