

Сравнительная характеристика частоты сердечных сокращений у крыс при различных методах холодových воздействий

UDC 612. 826. 4: 57. 043

V.G. BABIYCHUK

Comparative Characteristics of Cardiac Rate in Rats When Applying Different Methods of Cold Effects

Дана сравнительная характеристика частоты сердечных сокращений у крыс разных возрастных групп, охлаждаемых по общепринятой методике экстремальной криотерапии и предлагаемому автором методу ритмической криотерапии. Отрицательный хронотропный эффект от внутрибрюшинного введения крысам норадреналина отмечается лишь после 9-й процедуры охлаждения общепринятым методом, а при охлаждении ритмическими воздействиями эффект наступал после 3-го сеанса, что может свидетельствовать о более ранних сроках проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для нейромедиатора. Подтверждением этому может служить активация пиноцитоза в эндотелиоцитах капилляров, а также обнаружение гранул пероксидазы хрена в фрагментах эндотелиоцитов мозгового капилляра.

Ключевые слова: ритмическая криотерапия, гематоэнцефалический барьер, частота сердечных сокращений, пиноцитоз, пероксидаза хрена.

Дана порівняльна характеристика частоти серцевих скорочень у щурів різних вікових груп, які охолоджуються за загальноприйнятою методикою екстремальної криотерапії і запропонованим автором методом ритмічної криотерапії. Негативний хронотропний ефект від внутрішньочеревного введення шурам норадреналіну відмічається лише після 9-ї процедури охолодження загальноприйнятим методом, в той час як при охолодженні ритмічними діями ефект настував після 3-го сеансу, що може свідчити про більш ранні строки проникності ГЕБ для нейромедіатора. Підтвердженням цього може служити активація піноцитозу в ендотеліоцитах капілярів, а також виявлення гранул пероксидази хрину у фрагментах ендотеліоцитів мозкового капіляра.

Ключові слова: ритмічна криотерапія, гематоенцефалічний бар'єр, норадреналін, частота серцевих скорочень, піноцитоз, пероксидаза хрину.

Comparative characteristics of cardiac rate in rats of different age groups, cooled by both methods of standard extreme cryotherapy and rhythmic one, proposed by the author, have been presented. Negative chronotropic effect after norepinephrine intraperitoneal introduction into rats is observed only after the 9th cooling session by the standard method and after the 3rd one if cooling with the rhythmic effects, that might testify to earlier terms of blood brain barrier (BBB) permeability for neuromediator. This may be confirmed by pinocytosis activation in capillary endotheliocytes, as well as by revealing the horse radish peroxidase granules in endotheliocyte fragments of cerebral capillary.

Key-words: rhythmic cryotherapy, blood brain barrier, cardiac rate, pinocytosis, horse radish peroxidase.

Экстремальная криотерапия (ЭКТ) – это универсальный и уникальный по своим лечебным свойствам и потенциальным возможностям метод, не имеющий возрастных, физиологических и психологических ограничений. По данным авторов метода [2, 6] для получения лечебного эффекта пациентам назначается от одной до 10 и более процедур, длительностью каждая от 60 до 180 с. Как правило, истинную клиническую эффективность процедур ЭКТ можно определить лишь спустя 1-2 года после начала лечения, что, на наш взгляд, является чрезвычайно сложной медико-биологической задачей, так как за этот период на лечебную эффективность и состояние пациентов может повлиять много факторов [2, 4, 6, 9].

Extreme cryotherapy (ECT) is a universal and unique method due to its therapeutic properties and potentialities, having no physiological, psychological and age restrictions. As the authors of the method reported [2, 6], from one to 10 and more procedures with 60 to 180 sec each were administered to patients for therapeutic effect. Generally, a true clinical efficiency of ECT procedures may be revealed only 1-2 years after treatment beginning, and we consider it as extremely complicated medical and biological task because of a possible influence of many factors to a therapeutic efficiency and patient's state for this time period [2, 4, 6, 9].

It is evidently necessary to perform fundamental researches, primarily oriented to studying the mecha-

Институт проблем криобиологии и криомедицины
НАН Украины, г. Харьков

* Адрес для корреспонденции: ул. Переяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015; тел.: +38 (057) 373-30-07, факс: +38 (057) 373-30-84, электронная почта: cryo@online.kharkov.ua

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

* Address for correspondence: 23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015; tel.: +380 57 373 3007, fax: +380 57 373 3084, e-mail: cryo@online.kharkov.ua

Очевидно, необходимо проводить фундаментальные исследования, направленные, прежде всего, на изучение механизмов нейрогуморальной регуляции систем организма для доказательства лечебных свойств ЭКТ.

Метод ЭКТ отличается высокой степенью суггестивности, поэтому ближайшие позитивные и негативные результаты во многом зависят от психоэмоционального статуса пациента [1], что тормозит широкомасштабное его внедрение в медицинскую практику.

Исследуемый метод ритмической криотерапии (РКТ) позволяет определить состояние вегетативной регуляции деятельности ряда функциональных систем организма и добиться продолжительного лечебного эффекта, который по нашему убеждению, значительно выше, чем в общепринятых методах.

Цель исследования – разработать способ коррекции ряда вегетативных функций, с помощью которого бы за счет увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) можно было повышать эффективность функционирования сердечно-сосудистой, антиоксидантной и других функциональных систем организма, являющихся важными звеньями динамики старения и развития болезней в преклонном возрасте, а также обосновать целесообразность применения диагностических методов, позволяющих определять их эффективность в динамике РКТ.

Материалы и методы

Исследования проводили на 4-х группах 6-месячных крыс линии Вистар по 7 животных в каждой группе. Эксперименты проведены в соответствии с “Общими принципами экспериментов на животных”, одобренными 1 Национальным конгрессом по биоэтике (г. Киев, Украина) и согласованными с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985). Две группы животных: молодые (МЖ) и старые (СЖ) охлаждали по общепринятым методам [2], две – по методу РХВ. Температура в криокамере была одинаковой для всех экспериментальных животных.

Структурно-функциональное состояние элементов ГЭБ изучали при помощи электронной микроскопии, а транспорт пероксидазы хрена в тканях мозга – гистохимическим методом.

Сравнив опубликованные в литературе методы ЭКТ, установили, что принципы применения холодных воздействий, показаний и противопоказаний к их применению схожи [6]. Частота и периодичность применения экстремально низких температур, длительность процедуры, количество сеансов

и механизмы нейрогуморальной регуляции системы организма для доказательства терапевтических свойств ЭКТ.

Метод ЭКТ отличается высокой степенью суггестивности, поэтому ближайшие позитивные и негативные результаты во многом зависят от психоэмоционального статуса пациента [1], что тормозит широкомасштабное его внедрение в медицинскую практику.

Исследуемый метод ритмической криотерапии (РКТ) позволяет определить состояние вегетативной регуляции деятельности ряда функциональных систем организма и добиться продолжительного лечебного эффекта, который по нашему убеждению, значительно выше, чем в общепринятых методах.

Цель исследования – разработать способ коррекции ряда вегетативных функций, с помощью которого бы за счет увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) можно было повышать эффективность функционирования сердечно-сосудистой, антиоксидантной и других функциональных систем организма, являющихся важными звеньями динамики старения и развития болезней в преклонном возрасте, а также обосновать целесообразность применения диагностических методов, позволяющих определять их эффективность в динамике РКТ.

Materials and methods

Research was performed in 4 groups of 6 months' Wistar rats by 7 animals in each group. Experiments were carried-out according to the “General ethical principles of experiments in animals”, approved by the 1st National Congress on Bioethics (Kiev, 2001) and agreed with the statements of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1985). Two groups of animal (young (YA) and aged (AA) animals) were cooled by the standard methods [2] and two groups with RCE. Temperature in cryochamber was the same for all experimental animals.

Structural and functional state of BBB elements and the transport of horseradish peroxidase in brain tissues were investigated using electron microscopy and histochemical method, correspondingly.

By comparing the published in literature ECT methods, the principles of cold effect application, indications and contraindication to their application were established to be similar. Frequency and periodicity for the extremely low temperature application, procedure duration, number of sessions are distinctive features of RCT method.

Temperature differential in cryochamber was measured using the metrologically standardised platinum resistance thermometers (“Gera”, Ukraine). After cryochamber approaching to an operative regimen (–110; –115°C) the place in the middle of the chamber was determined, where animals were placed and temperature gradient was measured by chamber height in the following points: near floor, at 1.7 m height, near

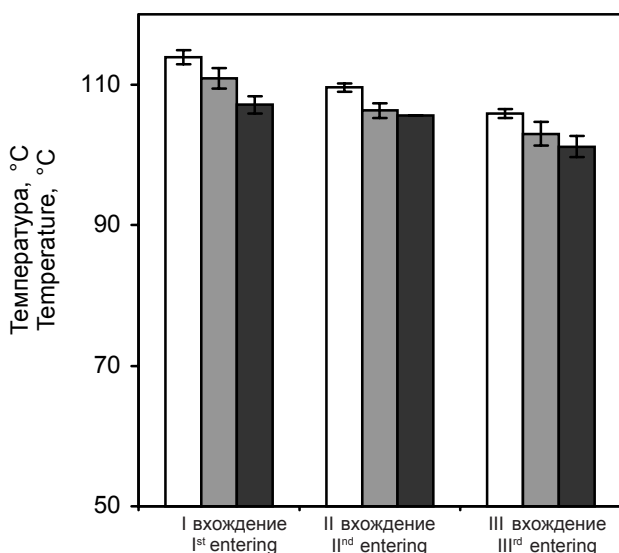


Рис. 1. Измерение градиента температур в камере. □ – у потолка; ■ – на высоте 1,7 м; ■ – у пола.

Fig.1. Temperature gradient measurement in chamber. □ – near ceiling; ■ – at 1.7 m height; ■ – near floor.

являются отличительной особенностью метода РКТ.

При помощи платиновых, метрологически аттестованных термометров сопротивления производства фирмы «Гера» (г. Чернигов) измеряли перепад температуры в криокамере. После выхода криокамеры на рабочий режим ($-110; -115^{\circ}\text{C}$) определяли в середине камеры место, куда помещали животных, и измеряли градиент температур по высоте камеры в следующих точках: у пола, на высоте 1,7 м, у потолка (рис. 1). Клетки с крысами помещали в 1-й шлюз (-10°C), где их охлаждали 15 с, затем клетки переносили во 2-й шлюз с температурой -60°C . При этой температуре в криокамере крысы находились 20 с, после чего их перемещали в 3-й шлюз с температурой $-110; -115^{\circ}\text{C}$ на 1,5-2 мин.

В этот момент измеряли градиент температур в указанных выше точках. После 2-минутного пребывания в криокамере клетки с крысами выносили и держали при комнатной температуре 5 мин, процедуру охлаждения животных с измерением перепада температур в криокамере повторяли 2 раза. После третьей процедуры охлаждения крысам измеряли ректальную температуру, которая достоверно не менялась.

Для охлаждения по общепринятой и описанной в литературе методике крыс помещали в криокамеру сразу же в 3-й шлюз ($-110; -115^{\circ}\text{C}$) на 2 мин. Для каждой группы животных, охлаждаемых двумя способами, проводили по 9 экстремальных криодействий.

Таким образом, с учетом технических характеристик криокамеры при открытии шлюзовой

ceiling (Fig. 1). Cages with rats were placed into the 1st lock (-10°C) with following cooling down for 15 sec, afterwards transferred into the 2nd lock with -60°C temperature. Rats remained for 20 sec in cryochamber at this temperature, then transferred into the 3rd lock with the temperature of $-110; -115^{\circ}\text{C}$ temperature for 1.5-2 min.

At this moment the temperature gradient was measured in the mentioned above points. After 2 min stay in cryochamber the cages with rats were removed and kept at room temperature for 5 min. The procedure of animal cooling down with measuring of temperature differential in cryochamber was repeated twice. After third cooling procedure a rectal temperature was measured in rats. It remained statistically and significantly unchanged.

For cooling down procedure according to the standard and described in literature methods the rats were placed into a cryochamber directly in the third lock ($-110; -115^{\circ}\text{C}$) for 2 min. For each group of animals, cooled by the two ways, by 9 cryoeffects were applied.

Thus, taking into account the technical characteristics of cryochamber at a lock door opening and rat replacement the temperature inside of operative chamber increased by 3.5°C in average due to a shock heat air wave. The time of temperature recovery in cryochamber after lock door closing to the initial one was 10 min in average.

Results and discussion

BBB function is a generally organising system of brain biorhythms under cold stress, which development is based on neurophysiological processes. BBB function activation simultaneously with an extra-slow controlling brain system reflects the homeostasis state and controls more or less neuroregulatory adaptation mechanisms under cold effects [1, 3, 5, 7].

Using the push-pull cannula, introduced into a sensorimotor cortex area, anterior and posterior hypothalamus, we determined the neuromediators secretion and their BBB permeability.

The highest BBB permeability was noted during synchronisation of ultra-slow activity in cortex, anterior and posterior hypothalamus where located the most important controlling centers of vegetative functions and a synchronised ultra-slow biorhythm of brain compartments determined the highest activity of BBB function.

When studying the RCE influence on BBB permeability for norepinephrine (NE) with 0.1 Hz frequency and affecting the rat's caudal thermoreceptors, a central negative chronotropic effect of neuromediator on cardiac rate (CR) was found out while introducing at different stages of cooling.

In RCE dynamics in rats within 2 hrs a gradual CR decrease occurs: from the 20th to 110th min by 70% of the initial value [8] (Fig. 2).

двери и перемещении крыс из-за ударной тепловой волны температура внутри рабочей камеры повышалась в среднем на 3,5°C. Время восстановления температуры в криокамере после закрытия шлюзовой двери до исходной – в среднем 10 мин.

Результаты и обсуждение

Функция ГЭБ является общеорганизующей системой биоритмики мозга при холодовом стрессе, в основе развития которого имеют место нейрофизиологические процессы. Активация функции ГЭБ синхронно с сверхмедленной управляющей системой мозга отображает состояние гомеостаза и при холодовых воздействиях в той или иной степени управляет нейрорегуляторными механизмами адаптации [1, 3, 5, 7].

С помощью push-pull канюли, введенной в сенсомоторную область коры, передний и задний гипоталамус, определяли секрецию нейромедиаторов и их проницаемость через ГЭБ.

Наиболее высокая проницаемость ГЭБ отмечена в процессе синхронизации сверхмедленной активности в коре, переднем и заднем гипоталамусе, где расположены важнейшие центры управления вегетативными функциями, а синхронизированный сверхмедленный биоритм отделов мозга определял наивысшую активность функции ГЭБ.

При изучении влияния РХВ на проницаемость ГЭБ для норадреналина (НА) с частотой 0,1 Гц и с воздействием на каудальные терморцепторы крыс обнаружен центральный отрицательный хронотропный эффект при введении нейромедиатора на частоту сердечных сокращений (ЧСС) на разных этапах охлаждения.

В динамике РХВ у крыс в течение 2-х часов происходит плавное снижение ЧСС, с 20-й и до 110-й минуты – на 70% от исходной величины [8] (рис.2).

У 100% крыс, которым в эутермных условиях НА вводили внутрибрюшинно, обнаружено увеличение ЧСС в среднем на 15%.

Системно введенный НА на фоне РХВ вызывал центральный эффект действия медиатора на ЧСС (10, 55, 60 и 110 мин), свидетельствующий о том, что экзогенный НА не повышает, а снижает ЧСС на 25±4, 30±5, 29±5% [8] (рис.3).

Установлены устойчивое повышение биоритмов в исследуемых областях мозга и повышение проницаемости ГЭБ при РХВ в 3-4 раза в тех же структурах ЦНС по сравнению с данными, которые получены методом традиционной краниocereбральной гипотермии (КЦГ). Внутрибрюшинное введение катехоламинов животным на фоне КЦГ (до 32°C) приводило к менее выраженному урежению ЧСС, чем при применении РХВ. Полученные статистические характеристики

In 100% of rats with NE intraperitoneal introduction under eutermal conditions a 15% CR increase was revealed.

NE introduced systematically at the background of RCE caused a central effect of mediator action on CR (10, 55, 60 and 110 min), testifying to the fact, that exogenous NE did not increase but reduced CR by 25±4, 30±5, 29±5% [8] (Fig. 3).

There were established a stable biorhythm increase in the studied brain areas and 3-4 times rise in BBB permeability under RCE in the same CNS structures compared to the data, obtained by the standard craniocerebral hypothermia (CCH) method. Intraperitoneal introduction of catecholamines to animals at the background of CCH (to 32°C) resulted in a less manifested CR fall, than at RCE application. The obtained statistical characteristics of cardiointervals confirm our suggestions about a change in BBB permeability for mediators and a high level of a second range synchronisation of bioelectrical rhythm reflects BBB general functional activity of cooled brain.

When cooling animals in cryochamber by proposed by us methods a central effect of intraperitoneally introduced NE action was revealed after 3rd, 6th and 9th procedures in aged rats and after 3rd, 6th in young ones. Seven days after RCE in cryochamber in aged rats the CR was at the level of CR of intact rats and was hardly statistically and significantly different from CR of NE animals with no following RCE. In young animals after 9 RCT the cardiac rate significantly increased compared to the 3rd and 6th cold procedures and approached to the indices in intact rats but was

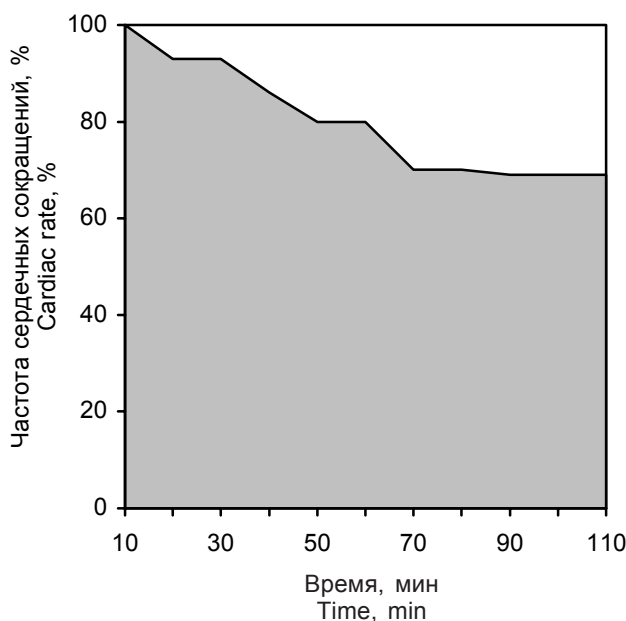


Рис. 2. Изменение ЧСС в процессе РХВ.

Fig. 2. CR change during RCE.

кардиоинтервалов подтверждают наше предположение об изменении проницаемости ГЭБ для медиаторов, а высокий уровень синхронизации секундного диапазона биоэлектрического ритма отражает общую функциональную активность ГЭБ охлажденного мозга.

При охлаждении животных в криокамере по предложенной методике центральный эффект действия введенного внутривнутрибрюшинно НА обнаружен после 3, 6 и 9-й процедуры у старых крыс, после 3 и 6-й – у молодых. Через 7 дней после РХВ в криокамере у старых крыс ЧСС была на уровне ЧСС интактных крыс и достоверно не отличалась от ЧСС животных, которым вводили НА без последующих РХВ. У молодых животных после 9-го РКТ частота сердечных сокращений существенно повышалась по сравнению с 3-й и 6-й холодовой процедурой и приближалась к показателям у интактных крыс, однако была ниже по отношению к контрольной группе. Спустя 7 дней после РХВ, динамика роста ЧСС сохранялась (рис. 4).

В аналогичных группах животных в те же сроки наблюдений вместо РКТ проводили однократные экстремальные холодовые воздействия (ЭХВ). Установлено, что после введения внутривнутрибрюшинно НА крысам двух возрастных групп наблюдалось достоверное увеличение ЧСС (рис.5). Снижение ЧСС у животных, которым проводили ЭХВ, отмечено лишь после 9-го сеанса воздействия холодом, а при РХВ – после 3-го сеанса. Таким образом, установлен феномен «запаздывания» возникновения отрицательного хронотропного эффекта

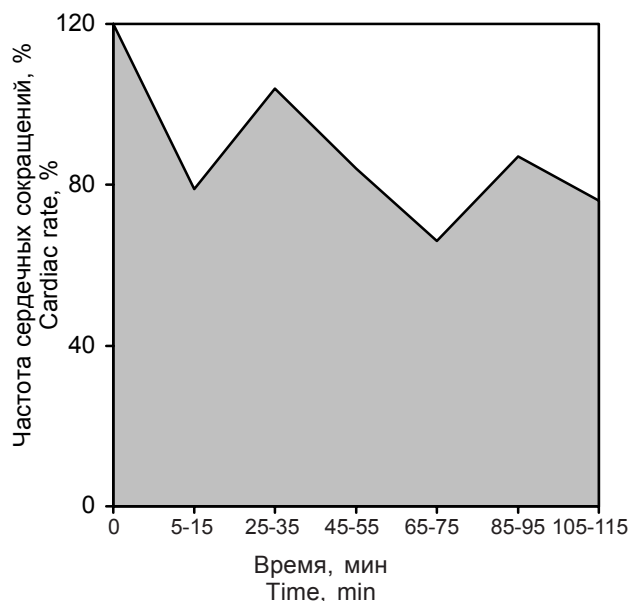


Рис. 3. Влияние РХВ с частотой 0,1 Гц на ЧСС при системном введении НА.

Fig. 3. RCE influence of 0.1 Hz frequency on CR under NE system introduction.

lower than the control group. Seven days after RCE the dynamics of CR growth was kept (Fig. 4).

In similar groups of animals within the same observation terms the single extreme cold effects (ECE) were performed instead of RCT. It was established that after NE intraperitoneal introduction into rats of two age groups a statistically significant CR increase was observed (Fig. 5). CR decrease in animals with ECE was noted only after 9th session of

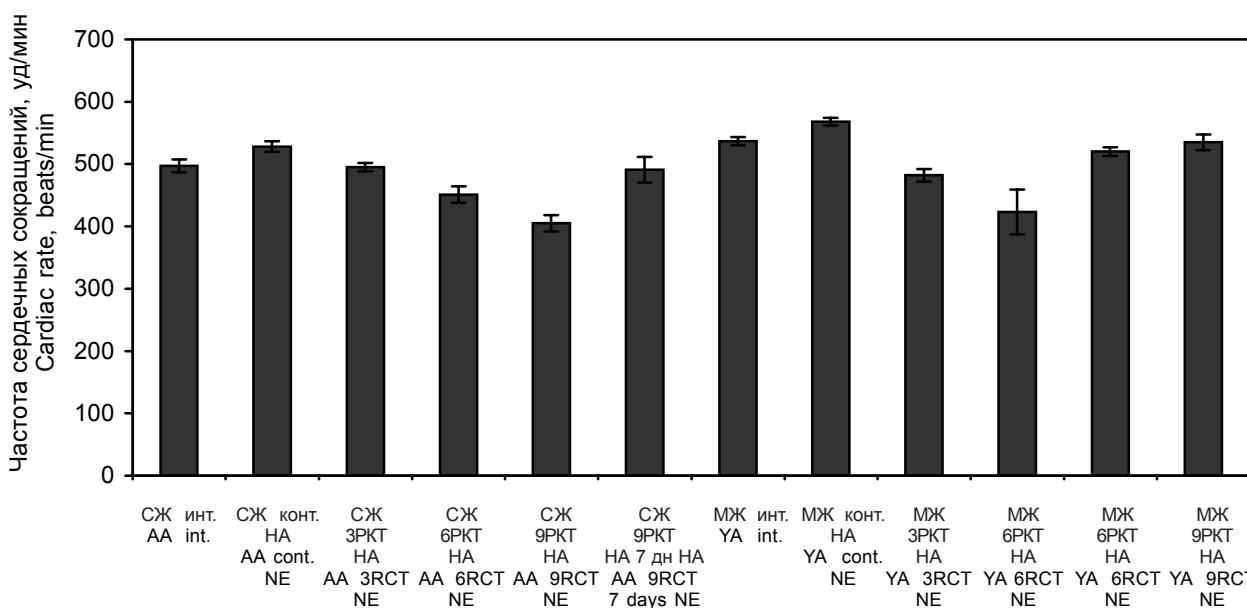


Рис. 4. Частота сердечных сокращений у старых и молодых животных после РХВ: СЖ – старые животные; МЖ – молодые животные; НА – норадреналин; 7 дн НА – семь дней после 9-го воздействия РКТ.

Fig. 4. Cardiac rates in aged and young animals after RCE: AA – aged animals; YA – young animals; NE - norepinephrine; 7 days NE – seven days after 9th RCT effect.

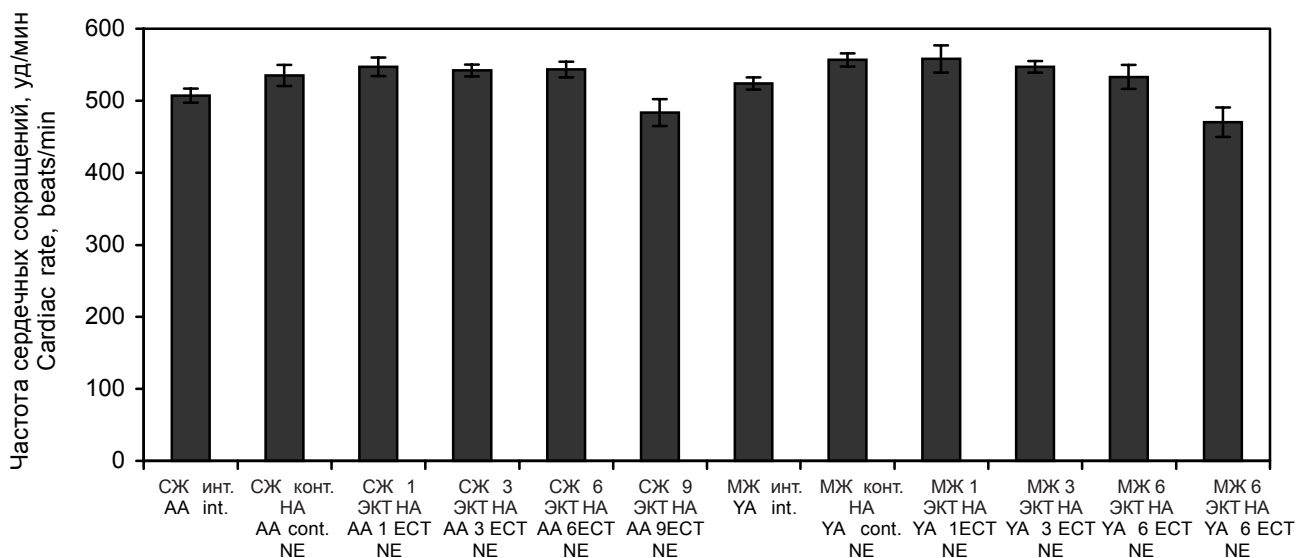


Рис. 5. Частота сердечных сокращений у старых и молодых животных, охлажденных по традиционному методу: СЖ – старые животные; МЖ – молодые животные; НА – норадреналин.

Fig. 5. Cardiac rate in aged and young animals, cooled by the standard method: AA – aged animals; YA – young animals; NE – norepinephrine.

введенного НА на ЧСС у животных, которых охлаждали традиционным методом.

Исследуемая нами методика РКТ позволяет увеличить активность симпатического или парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что может свидетельствовать о восстановлении их соотношений в механизмах влияния на ускорение или замедление сердечного ритма в зависимости от потребности.

В работе [4] показано, что РКТ оптимизирует центральные механизмы вегетативной регуляции сердечным ритмом, в частности, повышается функциональная активность ствола, гипоталамуса и коры мозга, в результате чего значительно возрастают адаптационные возможности, особенно старых животных, что подтверждает значительное увеличение мощности спектра колебаний, а также повышение тонуса симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы. В этом особая роль отводится функции ГЭБ как важному звену центральных механизмов гомеостаза, что свидетельствует о появлении в капиллярном эндотелии переднего и заднего гипоталамуса многочисленных везикул (рис.6) различных размеров, количество которых увеличивается в 2-3 раза по сравнению с контролем.

На электронограммах наблюдаются все этапы формирования пиноцитозных везикул, появление свободных пиноцитозных пузырьков, слияние их между собой, формирование каналов из слившихся везикул. Описанные изменения ультраструктуры элементов ГЭБ должны приводить к повышению его проницаемости, что подтверждается анализом

cold effect but after the 3rd one under RCE. Thus, the phenomenon of “delaying” with negative chronotropic effect appearance of introduced NE on CR in animals, cooled by the standard method has been established.

The studied by us RCT methods enable to increase the activity of sympathetic and parasympathetic compartments of vegetative nerve system, that may testify to their ratio recovery in the effect mechanisms on cardiac rhythm acceleration or deceleration as needed.

As reported in the paper [4] the RCT optimises the central mechanisms of vegetative regulation by cardiac rhythm, specifically functional activity of brain stem, hypothalamus and brain cortex augments, resulting in significantly enhanced adaptation possibilities, especially in aged animals, that confirms a considerable augmentation of oscillation spectrum power, as well as the tonus increase in sympathetic and parasympathetic vegetative nerve systems. A special role in this belongs to BBB function as an important link of central mechanisms of homeostasis, that testifies to the appearance in capillary endothelium of anterior and posterior hypothalamus of numerous vesicles (Fig. 6) of different sizes, which number in 2-3 times increased compared to the control.

All stages of pinocytotic vesicle formation, appearance of free pinocytotic vesicles, their fusion between themselves, channel formation from fused vesicles are observed in electron diffraction patterns. The described changes in BBB element ultrastructure should result in its permeability rise, that is confirmed by analysis of ultrathin sections of hypothalamus tissues. An intravenous injection of pinocytosis marker of horse radish

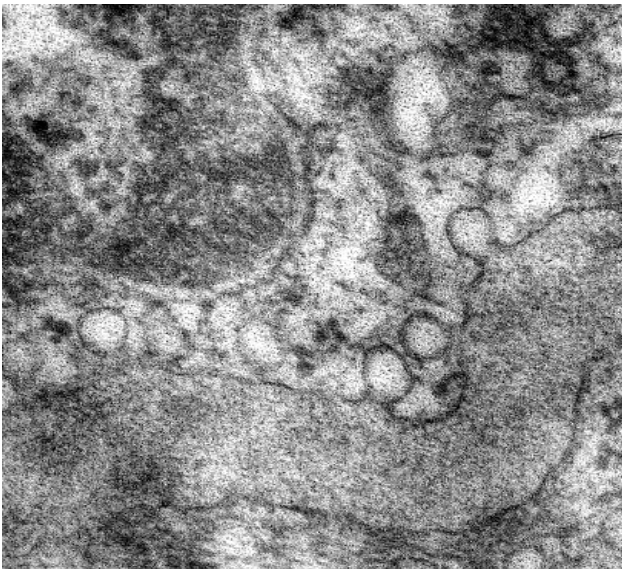


Рис. 6. Активация пиноцитоза в эндотелиоците капилляра мозга. $\times 50000$.

Fig. 6. Pinocytosis activation brain capillary endotheliocyte. $\times 50000$.

ультратонких срезов тканей гипоталамуса. Внутреннее введение животным маркера пиноцитоза пероксидазы хрена позволило обнаружить его в виде электронно-плотных включений в составе везикул и цитоплазматических каналов, которые, возможно, образованы слиянием этих везикул. Пероксидаза хрена обнаруживалась также фрагментарно за базальной мембраной между концевыми ножками астроцитов (рис. 7).

Выводы

При РХВ возникают структурные перестройки ГЭБ гипоталамуса, приводящие к увеличению его проницаемости.

Отмеченные изменения функциональной активности ГЭБ являются физиологически значимыми, так как они стимулируют адаптационные процессы для поддержания гомеостаза. Пероксидаза хрена визуализирует процесс трансэндотелиального переноса биологически активных веществ.

Метод РХВ позволяет увеличить активность вегетативной нервной системы, что имеет важное значение для ослабленной возрастом сердечной деятельности.

Литература

1. Аладжалова Н.А. Психофизиологические аспекты сверхмедленной биоэлектрической активности головного мозга. – М.: Наука, 1979. – 213 с.
2. Алехин А.И., Денисов Л.Н., Исеев Л.Р., Чернышев И.С. Экспериментальная аэрокриотерапия в современной

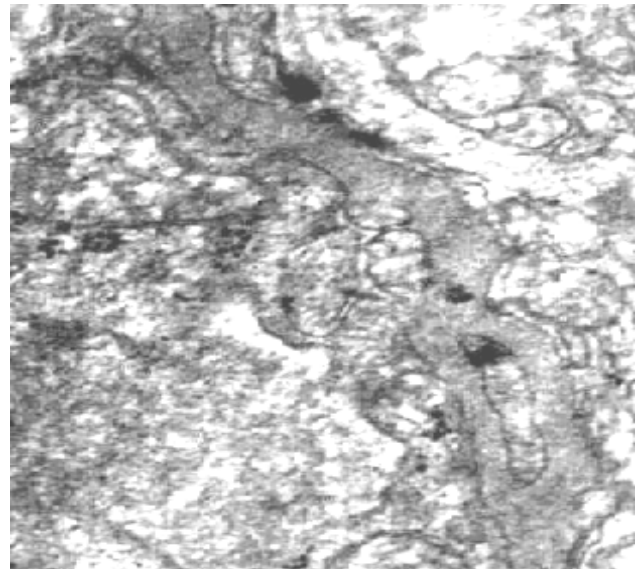


Рис. 7. Гистохимическая реакция на пероксидазу хрена в фрагменте эндотелиоцита мозгового капилляра. $\times 30000$.

Fig. 7. Histochemical response to horse radish peroxidase in endotheliocyte fragment of brain capillary. $\times 30000$.

peroxidase enabled its revealing as the electron-dense inclusions into vesicle compositions and cytoplasmic channels, possibly formed by these vesicles' fusion. Horse radish peroxidase was also fragmentarily revealed behind a basal membrane between the terminal arms of astrocytes (Fig. 7).

Conclusions

Under RCE the BBB structural rearrangements in hypothalamus, resulting in its permeability increase occur.

The noted changes in BBB functional activity are physiologically significant, because they stimulate the adaptive processes for homeostasis maintenance. Horse radish peroxidase visualises the process of trans-endothelial transfer of biologically active substances.

RCE method enables to the enhance activity of vegetative nerve system, that is of great importance for age-weakened cardiac activity.

References

1. Aladzhalova N.A. Psychophysiological aspects of ultraslow brain bioelectrical activity. – Moscow: Nauka, 1979. – 213 p.
2. Alekhin A.I., Denisov L.N., Iseyev L.R., Chernyshov I.S. Experimental aerocryotherapy in current medicine // Collection of scientific papers "Medical cryology". – 2001. – N2. – P. 6-34.
3. Babijchuk G.A., Shifman M.I. Neurochemical processes in central nervous system under hypothermia. – Kiev: Nauk. dumka, 1989. – 152 p.
4. Baranov A.Yu. Gas cryotherapy // Mir Meditsyny. – 1997. – N10. – P. 50-51.

- медицине // Сб. научных трудов "Медицинская криология".– 2001.– №2.– С.6-34.
3. *Бабийчук Г.А., Шифман М.И.* Нейрохимические процессы в центральной нервной системе при гипотермии.– Киев: Наук. думка, 1989.– 152 с.
 4. *Баранов А.Ю.* Газовая криотерапия // Мир медицины.– 1997.– №10.– С. 50-51.
 5. *Илюхина В.А.* Нейрофизиология функциональных состояний человека.– Л.: Наука, 1986.– 171 с.
 6. *Максимов А.В., Кирьянова В.В.* Аэрокриотерапия, практическое применение // Сб. научных трудов "Медицинская криология".– 2001.– №2.– С. 20-23.
 7. *Марченко В.С., Бабийчук В.Г.* Кардиорегуляторная функция гематоэнцефалического барьера при резонансной гипотермии // Пробл. криобиологии.– 2001.– №4.– С. 17-29.
 8. *Марченко В.С., Полищук, Л.В. Бабийчук, В.Г.* Влияние ритмического охлаждения на проницаемость гематоэнцефалического барьера для экзогенного норадреналина // Пробл. криобиологии.– 2000.– №1.– С.36-40.
 9. *Шиман А.Г., Кирьянова В.В., Максимов А.В. и др.* Клинико-физиологические аспекты применения криотерапии // Вестник СПб Гос. мед. Академии им. И.И.Мечникова.– 2001.– №1.– С. 27-34.
 5. *Ilyukhina V.A.* Neurophysiology of human functional states.– Leningrad: Nauka, 1986.– 171 p.
 6. *Maksimov A.V., Kiryanova V.V.* Aerocryotherapy, practical application // Coll. of scientific papers "Medical cryology".– 2001.– N2.– P. 20-23.
 7. *Marchenko V.S., Babijchuk V.G.* Cardioregulatory function of blood brain barrier under resonance hypothermia // Problems of Cryobiology.– 2001.– N4.– P. 17-29.
 8. *Marchenko V.S., Polischuk L.V., Babijchuk V.G.* Action of rhythmic cooling on permeability of blood-brain barrier to exogenous norepinephrine // Problems of cryobiology.– 2000.– N1.– P. 36-40.
 9. *Shiman A.G., Kirianova V.V., Maksimov A.V. et al.* Clinical and physiological aspects of cryotherapy application // Vestnik of St. Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov.– 2001.– N1.– P. 27-34.

Accepted in 25.09.2007

Поступила 25.09.2007