

СВЯЗЬ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, ДИНАМИКИ НЕЙРОПАТИИ ВЕГЕТАТИВНОГО ОТДЕЛА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ИЗМЕНЕНИЙ ТЕМПЕРАТУРНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© М.П. Морозова¹, С.А. Гаврилова¹, Е.В. Иванов¹, А.К. Ердяков^{1*}, Е.М. Ржавина¹, В.Б. Кошелев¹, Г.Р. Галстян²

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Развитие сахарного диабета (СД) сопровождается гипергликемией, которая влечет за собой развитие нейропатии. Мы предполагаем, что индивидуальные особенности организации вегетативной нервной системы (ВНС) у людей влияют не только на способность противостоять стрессу, но могут определять течение заболеваний, в том числе СД.

ЦЕЛЬ. Изучение динамики показателей variability ритма сердца (ВРС) и температурной чувствительности у крыс на фоне длительной гипергликемии в зависимости от организации исходной регуляции работы сердца со стороны ВНС.

МЕТОДЫ. 70 самцов крыс рандомизировали по массе и уровню общей ВРС на крыс с исходно низким и высоким уровнем этого показателя. СД моделировали однократной внутрибрюшинной (в/б) инъекцией стрептозотоцина (СТЗ). Контрольная группа получала однократную в/б инъекцию цитратного буфера (ЦБ). До моделирования СД, а также через 21, 42 и 70 сут после инъекции СТЗ проводили комплексное обследование состояния животного: 1) оценку параметров ВРС; 2) анализ температурно-болевого чувствительности; 3) оценку уровней глюкозы и кетоновых тел в крови. Аналогично исследовали животных в группе ЦБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Изменение ВРС и температурно-болевого чувствительности у крыс зависело от исходного уровня ВРС. У крыс с низкой общей variability время реакции в болевом тесте увеличилось на 8–32% с 28-х суток опыта, с 21-х суток нарастали брадикардия и снижение отдельных показателей ВРС в состоянии покоя, но не ответ этих параметров на холодовой стресс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Развитие поражения ВНС зависит от исходного уровня ВРС. Низковариабельные животные обладают большей устойчивостью к гипергликемии: дольше сохранены нормальные диапазоны реакций на холодовую пробу со стороны ЧСС, параметров общей ВРС и вклада ВНС в нее, но есть потеря температурной чувствительности. Исходно высоковариабельные крысы с развитием СД не теряют температурной чувствительности, но демонстрируют разбалансировку регуляторных контуров ЧСС и ВРС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; стрептозотоцин; диабетическая нейропатия; автономная нейропатия; variability ритма сердца

THE INITIAL LEVEL OF HEART RATE VARIABILITY DETERMINES THE DYNAMICS OF THE NEUROPATHY OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND TEMPERATURE SENSITIVITY IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES

© Maria P. Morozova¹, Svetlana A. Gavrilova¹, Evgeniy V. Ivanov¹, Aleksei K. Erdiakov^{1*}, Ekaterina M. Rzhavina¹, Vladimir B. Koshelev¹, Gagik R. Galstyan²

¹M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The development of diabetes mellitus (DM) is accompanied by hyperglycemia, which leads to the development of neuropathy. We assume that the individual characteristics of the organization of the autonomic nervous system (ANS) in humans affect not only the ability to withstand stress, but can determine the course of diseases, including diabetes.

AIMS: The study of the dynamics of heart rate variability and temperature sensitivity in rats against the background of hyperglycemia depending on the organization of the initial regulation of the heart under ANS.

MATERIALS AND METHODS: 70 male rats were randomized by weight and level of total heart rate variability (HRV) on animals with initially low and high levels of total HRV. Diabetes was modeled by a single i.p. injection of streptozotocin (STZ).



The control group received a single i.p. injection of citrate buffer (CB). Before the induction of diabetes, as well as on 21, 42 and 70 days after the injection of STZ, a comprehensive examination of rats' condition was carried out: 1) assessment of HRV; 2) analysis of temperature-pain sensitivity; 3) assessment of glucose and ketone bodies in the blood. Similarly, animals in the CB group were examined.

RESULTS: The change in HRV and temperature-pain sensitivity in rats depends on the initial level of HRV. In rats with low variability, the reaction time in the pain test increased by 8–32% from the 28th day of the experiment, from 21 days the bradycardia increased and the decrease in individual HRV indices at rest, but not the response of these parameters to cold stress.

CONCLUSION: The development of ANS's lesion depends on the initial level of HRV. Low variability animals are more resistant to hyperglycemia: the normal ranges of CP reactions from the side of HR, the parameters of total HRV and the CVHS contribution to it are longer, but there is a loss of temperature sensitivity. Initially, highly variable rats with the development of diabetes do not lose temperature sensitivity, but demonstrate an imbalance in the regulatory circuits of heart rate and HRV.

KEYWORDS: diabetes; streptozotocin; diabetic neuropathy; autonomic neuropathy; heart rate variability

Развитие сахарного диабета (СД) сопровождается хронической стойкой гипергликемией, которая влечет за собой специфические нарушения различных звеньев центральной и периферической нервной системы, изменение метаболизма, а также снижение кровоснабжения, замедление репаративных и других процессов в органах и тканях. Нарушение репарации тканей плюс дополнительные механические воздействия приводят к образованию хронических трофических язв и со временем к формированию синдрома диабетической стопы. До сих пор не ясно выборочное формирование синдрома у некоторых пациентов с СД как 1-го, так и 2-го типов. Не изучено, почему в некоторых случаях развитие диабетической стопы сопровождается ишемией (ишемическая форма), а в некоторых – нейропатией разных отделов нервной системы (нейрогенная форма). Складывается впечатление, что развитие нейропатии как ведущего фактора осложнений СД недооценено и недостаточно изучено [1].

В клинической практике и экспериментальных работах нейропатию рецепторной части периферической нервной системы оценивают по результатам тактильных и болевых тестов, состояние моторного отдела – по скорости проведения импульсов по нервам, поражение вегетативного отдела нервной системы – по изменению показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) [2].

На данный момент известно, что здоровые люди неоднородны по организации контроля функций организма вегетативной нервной системой (ВНС), по выраженности влияний симпатического и парасимпатического отделов и обладают разным приспособительным потенциалом в условиях стрессорных нагрузок от способности к достижению результатов в определенных видах спорта до эмоциональной чувствительности к изменению жизненных обстоятельств [3]. Мы предполагаем, что индивидуальные особенности организации ВНС у здоровых людей влияют не только на способность противостоять стрессу, но и во многом могут определять течение заболеваний. В настоящее время в клинических условиях нет возможности проверить данное предположение, поскольку здоровых людей не обследуют с целью охарактеризовать особенности организации нервного контроля функций в организме, поэтому работа выполнена на экспериментальных животных.

Для изучения механизмов развития СД хроническую стойкую гипергликемию у крыс моделируют с помощью внутрибрюшинной (в/б) инъекции стрептозотоцина (СТЗ), который приводит к гибели β -клеток поджелудочной железы и отсутствию инсулина [3]. Эту модель используют для исследования диабетической нейропатии [4].

ЦЕЛЬ

Цель настоящего исследования заключается в изучении динамики показателей ВРС и температурной чувствительности у крыс на фоне длительной гипергликемии в зависимости от организации исходной регуляции работы сердца со стороны ВНС.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Экспериментальное проспективное исследование выполняли на самцах белых беспородных крыс массой 350 ± 25 г ($n=70$), которых содержали в условиях вивария с регулируемым световым режимом (12 ч – день, 12ч–ночь) со свободным доступом к воде и пище (стандартный гранулированный корм для разведения лабораторных животных). Всех животных в течение месяца до начала эксперимента адаптировали к условиям эксперимента и диагностическим манипуляциям. СД моделировали однократной в/б инъекцией СТЗ в дозе 65 мг/кг в холодном 0,1 М цитратном буфере (ЦБ) ($pH=4,5$, $t=+4^\circ C$). Контрольная группа получала однократную в/б инъекцию холодного 0,1 М ЦБ ($pH=4,5$, $t=+4^\circ C$) эквивалентно.

Критерии соответствия

Через 3 сут после введения СТЗ оценивали уровень глюкозы в крови животных, крыс с уровнем глюкозы ниже 15 ммоль/л из эксперимента исключали. День верификации развития СД считали первым днем эксперимента.

Условия проведения

Исследование проведено на кафедре физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова с соблюдением всех правил работы с лабораторными животными. Конфликт интересов при проведении исследования отсутствует.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 70 сут с момента введения СТЗ крысам группы СД или ЦБ крысам группы ЦБ с промежуточными точками на 21-е и 42-е сутки после введения соответствующих веществ.

Описание медицинского вмешательства

В течение всего опыта 1 р/сут утром животные группы СД получали инъекцию инсулина детемира (препарат Левемир®) в дозе 1,5 Ед/кг в физиологическом растворе подкожно, что не влияло на уровень глюкозы в крови, но увеличивало выживаемость крыс. До моделирования СТЗ-индуцированного СД, через 21, 42 и 70 сут после инъекции СТЗ проводили комплексное обследование состояния животного. Комплексный анализ, проводимый в контрольных точках, включал: 1) оценку параметров ВРС до и после холодого воздействия по 5-минутным фрагментам записей ЭКГ у бодрствующих крыс; 2) анализ температурно-болевой чувствительности в тесте с отдергиванием хвоста; 3) оценку уровня глюкозы в крови с помощью глюкометров OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, США) и iCheck (Diamedical, Великобритания) и уровня кетоновых тел в крови – с помощью кетометра Optium Xceed (Abbott, США) и тест-полосок к ним. Аналогично обследовали крыс группы ЦБ. У крыс ежедневно оценивали массу тела и рассчитывали суточную дозу инсулина, 1 раз в неделю измеряли уровень глюкозы в крови.

Основной исход исследования

Выявление различий в параметрах ВРС (до и после холодого воздействия) и в значениях температурно-болевой чувствительности между экспериментальными группами.

Дополнительные исходы исследования

Оценка уровня глюкозы и кетоновых тел в крови, изменение массы животных.

Анализ в подгруппах

Экспериментальные группы животных: низковарибельных (НВ)-ЦБ – крысы с исходно низким уровнем ВРС, с инъекцией ЦБ внутрибрюшинно; высоковарибельных (ВВ)-ЦБ – крысы с исходно высоким уровнем ВРС, с инъекцией ЦБ внутрибрюшинно; НВ-СД – крысы с исходно низким уровнем ВРС, с инъекцией СТЗ в ЦБ внутрибрюшинно; ВВ-СД – крысы с исходно высоким уровнем ВРС, с инъекцией СТЗ в ЦБ внутрибрюшинно.

Крыс рандомизировали таким образом, чтобы экспериментальные группы животных были одинаковы по массе и уровню общей ВРС, оцененному по параметру SD_{RR} . Каждая временная точка соответствует отдельной экспериментальной группе, в каждой группе с СД число животных составляло 15, в контрольных группах, с введением ЦБ, – по 10 в каждой.

Методы регистрации исходов

За 1 сут до эксперимента у крыс выщипывали шерсть с верхней части спины. В день эксперимента для регистрации ЭКГ кожу обезжировали, приклеивали электроды Skintact F-301, фиксировали их ремненным жилетом, животных адаптировали к эксперименту в стеклянном кубе с затемненными стенками в течение 1 ч. ЭКГ регистрировали в 1-м отведении 20 мин в состоянии спокойного бодрствования и 10 мин после холодной пробы (ХП). Для выполнения ХП животных переносили в стеклянный куб на пакет со снегом ($t=+4^{\circ}\text{C}$) на 3 мин.

Сигнал с кожных электродов с помощью многоканаль-

ной системы ECGA (Hugo Sachs Elektronik, Германия) через аналогово-цифровой преобразователь E14-140 (L-CARD, Россия) регистрировали и обрабатывали на компьютере в программе PowerGraph (Россия), частота оцифровки 2 кГц. Для обработки полученных записей использовали специальную компьютерную программу, разработанную Е.В. Лукошковой, которая обеспечивает возможность удаления эктопических комплексов и артефактов и последующий расчет необходимых параметров ВРС.

По 5-минутным фрагментам записи определяли медиану значений ЧСС (HR, уд/мин) и медиану длительности среднего RR-интервала (RR, мс). Из параметров ВРС, определяемых во временной области, рассчитывали показатели, характеризующие: 1) общую ВРС – стандартное отклонение для RR-интервалов (SD_{RR} , мс) и для ЧСС (SD_{HR} , уд/мин); 2) наиболее быстрые изменения ритма сердца – квадратный корень из среднего квадрата разностей величин длительности смежных RR-интервалов (RMSSD, мс), процент RR-интервалов, отличающихся от предыдущего более чем на 3 мс – $pNN3$; 3) относительно медленные изменения ритма – SD_{ARR} и SD_{AHR} – стандартные отклонения средних значений RR-интервалов и ЧСС, вычисленных по 1-минутным фрагментам записи за 5 мин (аналоги принятого для человека показателя SDANN).

Состояние сенсорного звена нервной системы оценивали по времени отдергивания хвоста крысы, погруженного на 3 см в горячую воду ($+55^{\circ}\text{C}$).

Этическая экспертиза

При работе с экспериментальными животными руководствовались приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики». На проведение экспериментов было получено разрешение комиссии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова по биоэтике № БМЭ-02-18/110-03 от 19.01.2018.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: выборка рассчитана, исходя из необходимого количества животных для адекватной оценки параметров ВРС.

Методы статистического анализа данных. Данные обрабатывали в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения была оценена критерием согласия Пирсона. Для оценки различий между группами применяли непараметрические методы: для сравнения несвязанных выборок – критерий Манна-Уитни, для внутригрупповых сравнений – критерий Вилкоксона. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение при нормальном распределении значений или медианы (первый; третий квартиль) во всех остальных случаях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Исходно популяция крыс была разделена по уровню общей ВРС (параметр SD_{RR}), с помощью кластерного анализа методом k-средних на животных с условно низким уровнем ВРС (НВ; $SD_{RR} < 6,7$ мс) и условно высоким уровнем ВРС (ВВ; $SD_{RR} > 6,7$ мс). Абсолютные значения медиан показателей ВРС у крыс, полученные в начале эксперимента, представлены в табл. 1. Оказалось, что у НВ крыс все

Таблица 1. Исходные значения параметров variability ритма сердца и их изменение в ответ на холодовую пробу у крыс с исходно высоким и низким уровнем variability ритма сердца

Параметры	Исходный уровень параметров ВРС у крыс в покое, n		Реакция параметров ВРС на холодовую пробу, % от исходного уровня	
	НВ (n=60)	ВВ (n=26)	НВ (n=60)	ВВ (n=26)
RR, мс	173 (162;180)	170 (161;178)	-12 (-21;-8)****	-15 (-22;-10)****
SD _{RR'} мс	4,7 (3,9;5,8)	8,1 (7,4;9,2)####	22 (-4;54)****	-13 (-31;6)****
RMSSD, мс	2,9 (2,2;3,5)	3,9 (3,3;5,1)####	-14 (-32;15)*	-23 (-46;5)**
pNN3, %	26 (16;39)	39 (33;51)####	-35 (-70;75)****	-42 (-71;-6)****
SD _{ARR'} мс	3,7 (2,7;5,2)	4,4 (3,1;6,0)	152 (70;358)****	111 (47;260)****
HR, уд/мин	348 (335;370)	355 (341;374)	14 (8;27)****	17 (11;25)****
SD _{HR'} уд/мин	9,9 (7,7;12,4)	18,6 (15,2;21,0)###	65 (22;129)****	16 (-12;48)* yyy
SD _{AHR'} уд/мин	8,1 (5,3;11,6)	10,2 (6,5;14,2)	270 (99;501)****	193 (119;386)****

Примечания: #### – p<0,00001 – статистически значимые различия между НВ и ВВ группами; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; **** – p<0,00001 – статистически значимое различие по сравнению с исходным уровнем показателя ВРС до и после предъявления ХП; yyy – p<0,00001 – статистически значимое отличие в степени реакции показателя ВРС на ХП между группами НВ и ВВ.

показатели ВРС, за исключением SD_{ARR} и SD_{AHR} были значительно меньше по сравнению с животными из группы ВВ.

Реакция параметров ВРС у животных ВВ и НВ на предъявление ХП существенно различалась. Так, НВ животные реагировали на ХП увеличением показателей общей ВРС SD_{RR} и SD_{HR'} за счет снижения вклада параметров быстрых колебаний ритма сердца – RMSSD и pNN3 на фоне более выраженного увеличения вклада медленных колебаний ритма, SD_{ARR} и SD_{AHR} (табл. 1).

Животные с изначально более высоким уровнем ВРС отреагировали на ХП разнонаправленным изменением показателей общей ВРС: снижением показателя SD_{RR} и увеличением SD_{HR'}, что значимо отличалось от динамики колебаний параметров общей ВРС у НВ-крыс. Реакция показателей общей ВРС у ВВ-крыс обеспечивалась уменьшением RMSSD и pNN3 в ответ на ХП и увеличени-

ем SD_{ARR} и SD_{AHR} в меньшей степени, несмотря на то, что статистически реакции показателей у НВ- и ВВ-групп не различались.

В среднем уровень глюкозы в крови животных до моделирования СД составил 6,2±2,4 ммоль/л во всех экспериментальных группах.

Основные результаты исследования

Оценка температурной чувствительности

Исходно НВ и ВВ крысы не отличались по величине температурной чувствительности, латентный период реакции одергивания хвоста составил 2,5 (2,1;3,0) с. В контрольных группах температурная чувствительность не изменялась в течение 70 сут наблюдения (рис. 1) и была одинаковой в обеих группах, поэтому на графике представлены объединенные значения времени одергивания хвоста для этих групп.

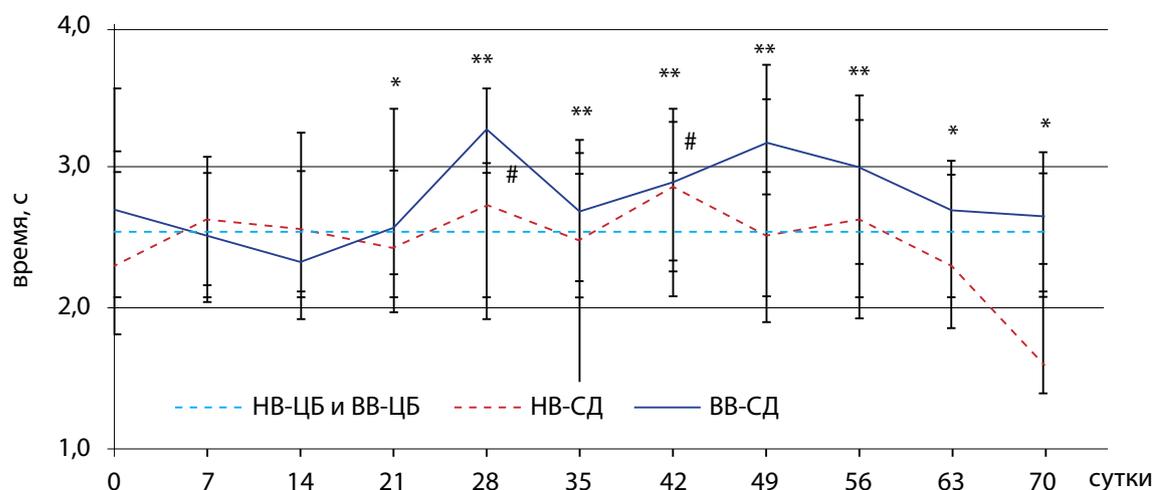


Рис. 1. Динамика температурной чувствительности (время одергивания хвоста) у крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом. * – p<0,05, ** – p<0,01 – статистически значимые различия между группами НВ-ЦБ и НВ-СД; # – p<0,05 статистически значимые различия между группами ВВ-ЦБ и ВВ-СД.

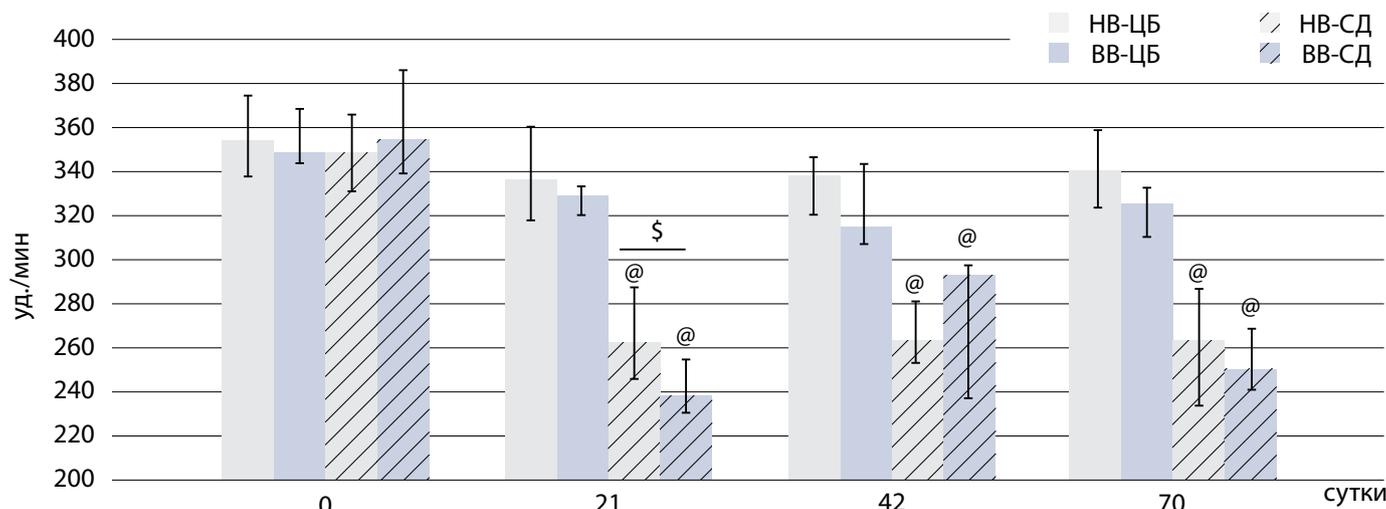


Рис. 2. Динамика ЧСС у крыс после моделирования стрептозотоцинового диабета.
 @ – $p < 0,00001$ – статистически значимые отличия от 0-х суток своей группы;
 § – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между группами NB-СД и BB-СД.

Интересно, что у крыс группы NB-СД показано значимое увеличение на 8–32% времени отдергивания хвоста, начиная с 28-х суток развития СД, по сравнению с группой NB-ЦБ. В группе BB-СД статистически значимое увеличение на 8 и 16% данного параметра по сравнению с группой BB-ЦБ выявлено только на 28-е и 42-е сутки опыта соответственно.

Динамика ЧСС и среднего RR-интервала у бодрствующих крыс в покое и в ответ на ХП

До моделирования СД в подгруппах и BB, и NB крыс ЧСС в состоянии спокойного бодрствования составляла в среднем 350 уд/мин, что соответствует длительности среднего RR-интервала 172 мс (рис. 2, см. табл. 1).

ЧСС и длительность RR-интервала у группы NB-ЦБ не изменялись в течение опыта. В группе BB-ЦБ, начиная с 21-х суток эксперимента, выявлено значимое, физиологически незначительное снижение на 5% ЧСС и соответствующее увеличение длительности среднего RR-интервала. Между NB-ЦБ и BB-ЦБ группами в течение эксперимента различий не обнаружено.

Моделирование СД, начиная с 21-х суток эксперимента, приводило к развитию выраженной брадикардии – по сравнению с исходным уровнем ЧСС значимо снизилась на 25 и 33%, а длительность RR-интервала увеличилась

на 32% и 48% у NB-СД и BB-СД соответственно. У BB-СД животных брадикардия на 21-е сутки наблюдения была более выражена, чем у NB-СД крыс.

В ответ на ХП до моделирования СД ЧСС увеличивалась на 14–17%, а длительность RR-интервалов снижалась на 12–15% (см. табл. 1) как у NB-, так и у BB-крыс. И у контрольных животных эта реакция сохранялась в течение эксперимента. При моделировании СД в группе NB-СД реакции ЧСС и длительности RR-интервалов на ХП, как и в контроле, не изменялись (рис. 3, см. табл. 1).

У животных группы BB-СД к 42-м суткам эксперимента выполнение ХП не приводило к статистически значимым изменениям ЧСС и длительности RR-интервалов, а к 70-м суткам эксперимента реакции этих параметров были в 3 раза ниже по сравнению со значениями до моделирования СД.

Динамика ВРС у бодрствующих крыс в покое и в ответ на холодовую пробу в течение 70 суток после моделирования сахарного диабета

У контрольных животных групп NB-ЦБ и BB-ЦБ показатели общей ВРС в течение 70 сут эксперимента не изменялись, и различия между NB- и BB-животными сохранялись. Ответы параметров ВРС на ХП в этих группах животных также сохранялись в течение всего срока эксперимента.

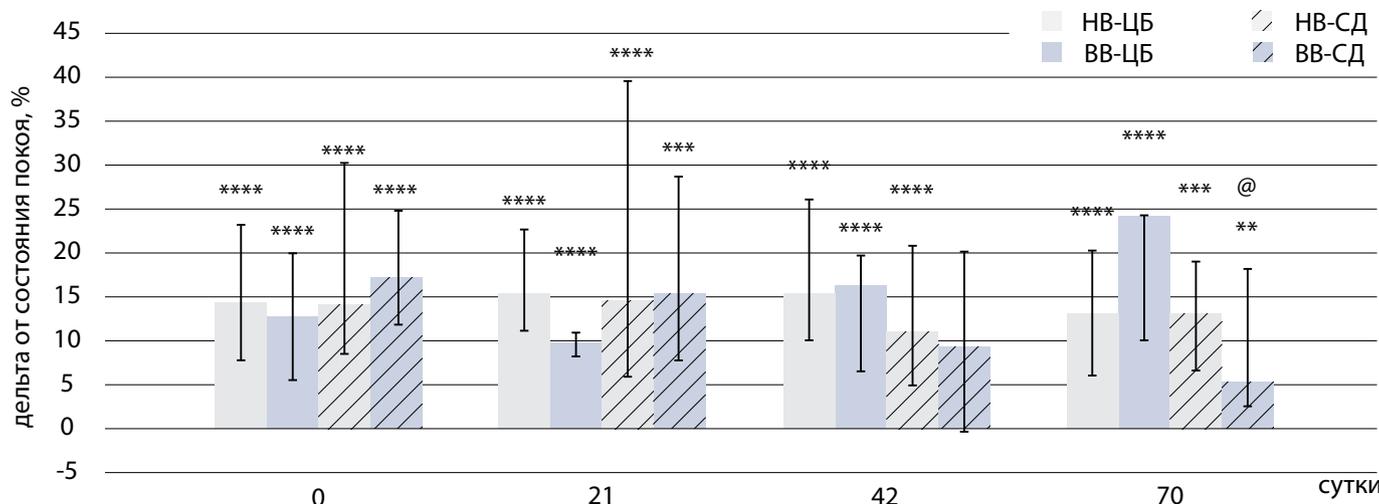


Рис. 3. Динамика реакции частоты сердечных сокращений у крыс сразу после проведения холодовой пробы.
 ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,0001$; **** – $p < 0,00001$ – статистически значимые отличия от уровня покоя;
 @ – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия внутри высоковариабельной группы на 70-е сутки от 0-х и 21-х суток опыта.

Таблица 2. Динамика параметров variability ритма сердца на протяжении эксперимента в группах низковарибельных с сахарным диабетом и высоковарибельных с сахарным диабетом

Параметры	Группа	Фон	21 сут	42 сут	70 сут
RR, мс	НВ-СД	173 (165;181)	229 (209; 244)****	228 (214;238)****	229 (210;257)
	ВВ-СД	171 (156;180)	253 (237;261)****	215 (202;253)****	240 (225;250)****
SD _{RR'} , мс	НВ-СД	4,6 (3,9;5,8)	6,0 (3,9;7,1)#	5,6 (4,9;8,3)*	6,5 (4,1;10,2)*
	ВВ-СД	8,1 (7,4;9,8)	9,0 (6,3;9,9)	8,1 (7,0;11,4)	7,7 (5,1;8,6)
RMSSD, мс	НВ-СД	3,2 (2,3;3,6)	4,8 (3,8;6,3)****	5,1 (4,2;7,0)****	5,5 (4,2;8,8)****
	ВВ-СД	3,8 (3,3;5,1)	6,5 (5,2;8,0)***	5,7 (4,8;8,6)**	6,3 (5,2;8,3)*
pNN3, %	НВ-СД	30 (21;41)	58 (52;67)***	58 (48;71)****	60 (51;73)****
	ВВ-СД	40 (34;45)	68 (57;72)****	59 (49;68)**	64(53;69)**
SD _{ARR} , мс	НВ-СД	3,4 (2,7;4,8)	2,9 (2,4;4,4)	3,0 (2,4;5,5)	3,3 (2,4;5,5)
	ВВ-СД	4,9 (2,7;5,9)	4,6 (3,6;5,9)	6,9 (5,0;8,1)*	4,3 (2,2;5,9)
HR, уд/мин	НВ-СД	348 (331;366)	262 (246;287)****	263 (253;281)****	264 (234;286)****
	ВВ-СД	353 (339;385)	238 (230;254)****	292 (237;297)****	250 (240;268)****
SD _{HR'} , уд/мин	НВ-СД	9,4 (7,3;12,3)	6,2 (5,0;9,4)**	6,8 (5,5;9,4)*	8,3 (5,5;9,4) #
	ВВ-СД	19,2 (15,7;20,9)	8,4 (7,5;8,6)****	10,4 (8,2;14,7)**	6,7 (5,5;12,1)***
SD _{AHR'} , уд/мин	НВ-СД	7,3 (5,2;10,8)	4,2 (2,6;5,3)****	3,8 (2,7;6,0)**	4,1 (2,8;5,2)****
	ВВ-СД	11,1 (6,3;12,5)	5,5 (3,3;7,1)**	6,8 (5,5;11,4)	4,5 (2,1;7,3)**

Примечания: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; **** – p < 0,0001 – статистически значимые отличия по сравнению с фоновым уровнем (до инъекции СТЗ), # – p = 0,05 по сравнению с фоновым уровнем.

У НВ-СД крыс, начиная с 21-х суток после моделирования СД, исследование параметров общей ВРС показало, что индекс SD_{RR} возрастал, а SD_{HR} снижался, причем статистическая сила уменьшения последнего показателя была более выраженной. Такая динамика общей ВРС происходила за счет увеличения в 1,5 раза параметров RMSSD и почти в 2 раза – pNN3, характеризующих вклад парасимпатической ВНС (пВНС) в общую ВРС, и снижения на 42% параметра SD_{AHR'} интерпретируемого как вклад симпатической ВНС (сВНС) в общую ВРС (табл. 2).

У ВВ-СД крыс, начиная с 21-х суток после моделирования СД, выявлено постепенное снижение на 56% показателя SD_{HR} без изменения SD_{RR}. Детальное изучение структуры ВРС показало значимое увеличение на 70% параметров RMSSD и pNN3, характеризующих вклад пВНС в общую ВРС, по сравнению с исходным уровнем, и снижение в 2 раза параметра SDAHR, интерпретируемого как вклад сВНС в общую ВРС (см. табл. 2).

Межгрупповые сравнения показали, что на 21-е сутки опыта между НВ-СД и ВВ-СД подгруппами животных сохранялось статистически значимое различие по показателю SD_{RR'} но не по SD_{HR}. К 42-м суткам развития СД различия по показателям общей ВРС между НВ-СД и ВВ-СД животными еще сохранялись, однако показатели вклада пВНС в общую ВРС достигли одного уровня и не отличались у НВ- и ВВ-животных. К 70-м суткам развития СД различия между НВ- и ВВ-животными исчезли по всем показателям ВРС.

Реакция ВРС на холодовую пробу у крыс с сахарным диабетом

Оценка ВРС в ответ на ХП во время развития СД показала, что реакции параметров ВРС в группах НВ-СД и ВВ-СД различны.

В НВ-СД группе крыс реакция SD_{RR} и SD_{HR}, характеризующих общую ВРС, на предъявление ХП на протяжении всего срока развития СД сохраняется на исходном уровне, как до инъекции СТЗ (рис. 4, данные представлены для SD_{RR}).

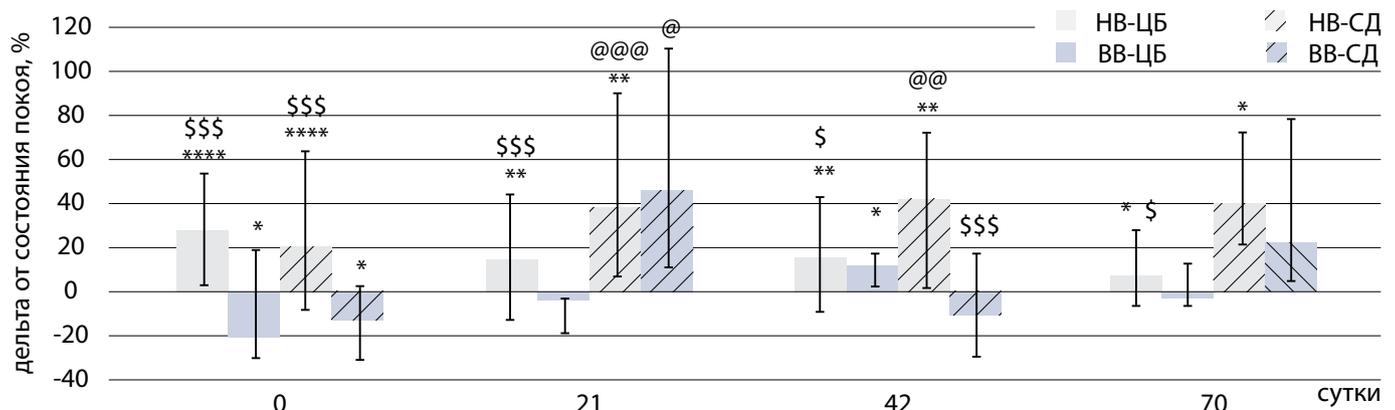


Рис. 4. Изменение общей variability ритма сердца, SD_{RR} в ответ на холодовую пробу у крыс на фоне развития сахарного диабета: * – p < 0,05; ** – p < 0,001; **** – p < 0,00001 – статистически значимые отличия от уровня покоя; \$ – p < 0,05, \$\$\$ – p < 0,001 – статистически значимые отличия между НВ- и ВВ-крысами внутри одной временной точки; @ – p < 0,05; @@ – p < 0,01; @@@ – p < 0,001 – статистически значимые отличия внутри группы высоковарибельных крыс на разных сроках сахарного диабета.

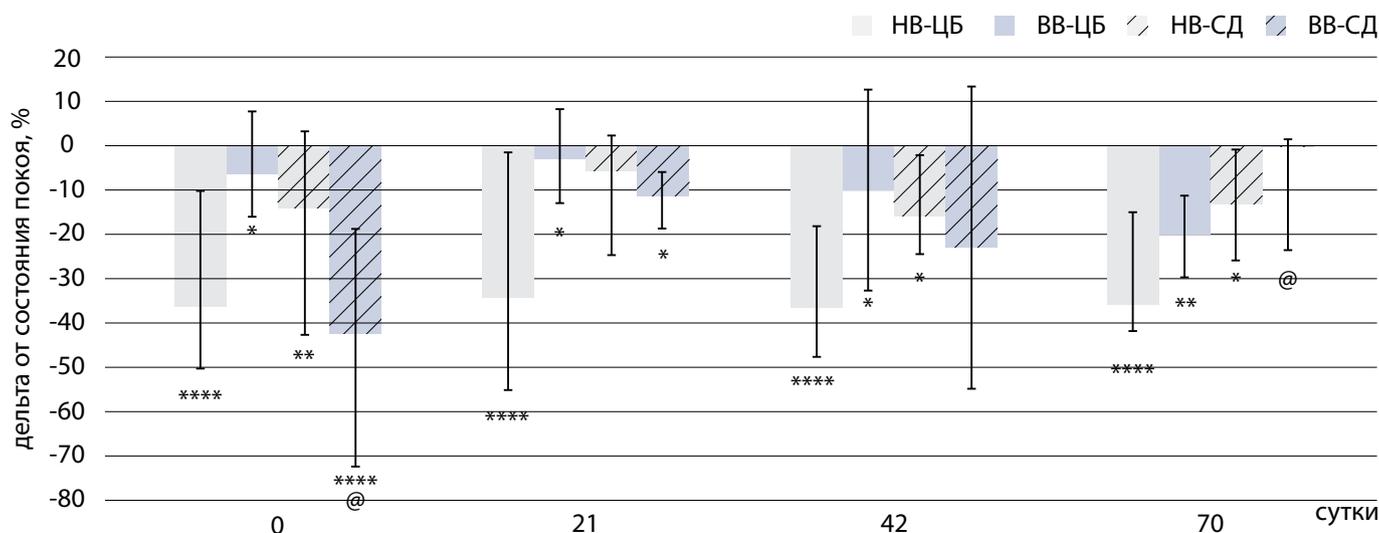


Рис. 5. Динамика ответа показателя pNN3 на холодовую пробу у крыс с изначально разной вариабельностью ритма сердца на фоне развития сахарного диабета: * – p<0,05; ** – p<0,001; **** – p<0,00001 – статистически значимые отличия амплитуды ответа от уровня покоя; @ – p<0,05 - статистически значимые отличия внутри группы высоковариабельных крыс на разных сроках СД. Пунктирная линия показывает точки сравнения внутри одной группы (BB) на разных сроках развития сахарного диабета

На фоне стабильного ответа SD_{RR} структура ВРС на ХП изменилась: параметр RMSSD на функциональный тест не реагировал, начиная с 21-х суток эксперимента (данные не представлены рисунком), а реакция pNN3 на 21-е сутки начала снижаться до 6% (p=0,055) в ответ на ХП, а на 42-е и 70-е сутки опыта был значимо снижен до 16 и 13% от исходного уровня реакции на тест. То есть у животных с исходно низкой ВРС на фоне развития СД снижен ответ парасимпатического отдела ВНС на ХП (рис. 5).

Амплитуда ответа показателей SD_{ARR} и SDA_{HR} на ХП на всех сроках СД сохранялась на том же уровне, что и до моделирования СД (рис. 6).

У BB-СД крыс на 21-е сутки развития СД выполнение ХП сопровождалось значимым увеличением на 46% и 96% показателей SD_{RR} и SD_{HR} (см. рис. 3, показан результат только для SD_{RR}), к 70-м суткам значимое увеличение реакции составило 22% и 27% соответственно. В этой группе животных, аналогично исходно NB-животным, реакция RMSSD на ХП отсутствовала (данные не представлены рисунком), показатель pNN3 снижался в ответ на ХП только на 21-е сутки опыта, а затем, к 42-м и 70-м суткам, реакция на тест пропадала (см. рис. 5).

Динамика ответа на ХП показателей, отражающих вклад преимущественно симпатического отдела ВНС в ВРС, была сложной: на 21-е сутки развития СД реакции SD_{ARR} и SD_{AHR} были увеличены в 2,3 (тенденция, p=0,08) и 1,5 раза по сравнению с уровнем до СД (рис. 6, данные представлены для SD_{ARR}).

На 42-е сутки опыта реакция SD_{AHR} в ответ на ХП снижалась ниже контрольных значений (p<0,05), а к 70-м суткам возвращалась к уровню до СД.

Интересно, что на 21-е и 70-е сутки эксперимента различия реакций параметров, характеризующих вклад как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС в ВРС, в ответ на ХП между группами отсутствовали, тогда как на 42-е сутки опыта наблюдали значимое различие между NB- и BB-субпопуляциями крыс по чувствительности к ХП параметров общей ВРС и показателей, характеризующих вклад сВНС.

Дополнительные результаты исследования

Инъекция ЦБ животным из групп NB-ЦБ и BB-ЦБ не приводила к значимым колебаниям уровня глюкозы в крови на протяжении всего срока эксперимента. Однократная в/б инъекция СТЗ приводила к развитию

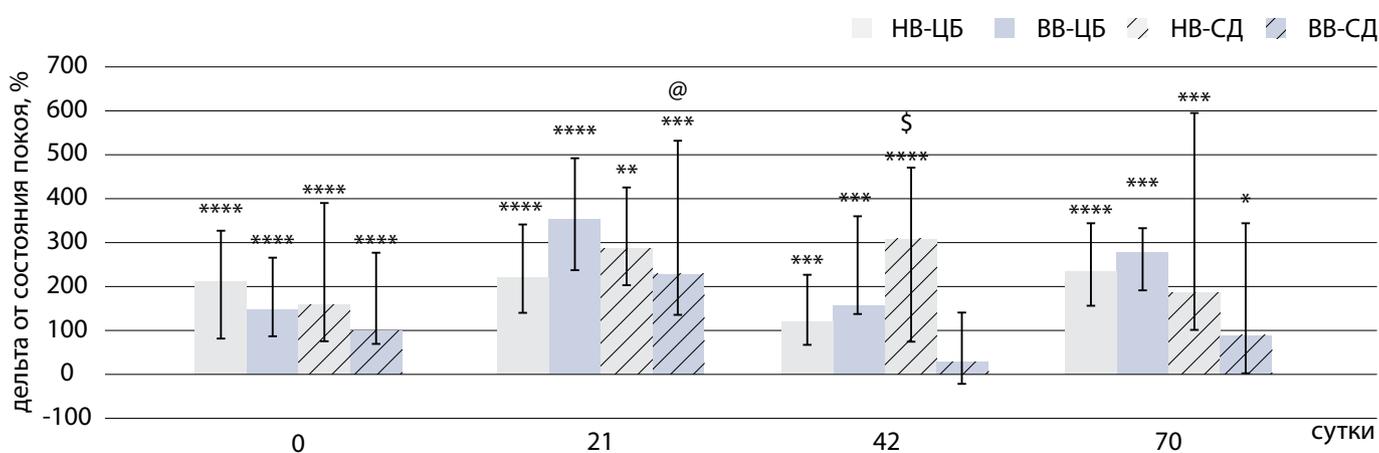


Рис. 6. Динамика ответа показателя SDARR на холодовую пробу у крыс с изначально разной вариабельностью ритма сердца на фоне развития сахарного диабета: * – p<0,05; ** – p<0,001; **** – p<0,00001 – статистически значимые отличия от уровня покоя; \$ – p<0,05 – статистически значимые отличия между низковариабельными и высоковариабельными крысами внутри одной временной точки; @ – p<0,05 – статистически значимые отличия внутри группы высоковариабельных крыс на разных сроках сахарного диабета

стойкой гипергликемии, через 3 суток у крыс групп НВ-СД и ВВ-СД уровень глюкозы в крови возрастал в 4–7 раз относительно исходного уровня, начиная с 28-х суток эксперимента концентрация глюкозы повысилась до $42 \pm 0,1$ ммоль/л в обеих группах животных с СД и оставалась таковой в течение всего эксперимента.

Уровень кетоновых тел в крови у животных с СД обеих подгрупп составлял $0,9 \pm 0,3$ ммоль/л, не изменялся в течение всего эксперимента и не отличался от значений у контрольных крыс – $1,0 \pm 0,25$ ммоль/л.

Оценка динамики массы показала, что животные групп НВ-ЦБ и ВВ-ЦБ к концу опыта в среднем прибавили 21–24% от массы в начале эксперимента. Общая потеря массы животными групп НВ-СД и ВВ-СД составила 25%, причем более половины этой потери произошло в течение 3 сут после инъекции СТЗ, начиная с 3-х суток крысы получали ежедневно инсулин, и на фоне инсулина похудение крыс замедлилось.

Изменение массы животных, уровня глюкозы и кетоновых тел в крови не зависело от исходного уровня ВРС, динамика этих показателей не различалась между подгруппами внутри контрольных животных и внутри животных с СД.

Нежелательные явления

Нежелательные явления у животных с СД, в том числе потеря массы до 25% от начальных значений, а также стойкая гипергликемия до 42 ммоль/л, связаны непосредственно с развитием и прогрессированием заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Развитие поражения ВНС и чувствительного звена нервной системы на фоне стойкой гипергликемии при развитии СТЗ-индуцированного СД зависят от исходного уровня ВРС, т.е. от исходной организации ВНС, а ХП помогает оценить физиологический резерв вклада пВНС и сВНС в структуру ВРС при стрессе.

Обсуждение основного результата исследования

Как в популяции здоровых людей, так и в популяции здоровых крыс удается выделить группы с исходно разным уровнем ВРС. У людей по соотношению вкладов парасимпатического и симпатического отделов ВНС в общую ВРС выделяют ваготоников, симпатикотоников и нормотоников [5, 6]. По оценке выраженности влияния автономного и центрального контуров регуляции ритма сердца [7] и их реактивности можно судить о способности к оптимизации функций в организме человека в обычной жизни, возможности их мобилизации во время нагрузки и способности к быстрому и полноценному восстановлению после [8]. В свете таких наблюдений мы исследовали популяцию крыс и, не ограничиваясь штучным набором показателей, комплексно оценили все параметры ВРС. Так, для характеристики вегетативной организации регуляции функций мы опирались на несколько параметров, характеризующих общую ВРС: SD_{RR} и SD_{HR} , поскольку их расчетные математические функции обладают разной чувствительностью к изменениям и с разной скоростью набирают статистическую значимость. Несмотря на то что клиницистам более привычны показатели временной области, вычисляемые по изменчивости RR-интервалов, параметры, рассчиты-

ваемые по колебаниям ЧСС (SD_{HR} и SD_{AHR}), в нашей работе оказались более чувствительны к воздействию длительной гипергликемии.

Результатами нашего исследования показано, что в популяции крыс по значениям SD_{RR} можно выделить животных с условно низкой и условно высокой ВРС, при этом все показатели общей ВРС и показатели, отражающие вклад пВНС в регуляцию ритма сердца, у НВ-крыс значимо ниже, чем у ВВ-животных, реакции на холодовой стресс у них также отличаются. Важно, что у контрольных животных показатели ВРС остаются стабильными на протяжении длительного промежутка времени, а различия по уровню SD_{RR} между НВ- и ВВ-животными сохраняются на протяжении 70 сут наблюдения. Нами замечено, что уровень ЧСС у НВ-ЦБ животных обладал большей стабильностью на всех исследуемых сроках, чем в ВВ-ЦБ подгруппе. Возможно, что у НВ-животных, как у людей с преобладанием центрального контура регуляции ритма сердца, а у ВВ-крыс, подобно людям с преобладанием автономного контура регуляции, по-разному организованы регуляторные контуры, отвечающие за ЧСС. Поэтому ВВ-животные проявляют большую чувствительность к изменениям окружающей среды.

Исходя из того, что крысы с изначально разной ВРС обладают различной реакцией на мягкое холодовое воздействие, нами выдвинута гипотеза о том, что действие серьезных факторов, например, стойкой длительной гипергликемии в нашей модели, вызовет различные адаптивные изменения ВНС и, возможно, чувствительного звена нервной системы.

Моделирование СД не выявило различий между НВ- и ВВ-животными по уровню развития гипергликемии, скорости потери массы, уровень кетоновых тел оставался в пределах нормы. Однако на фоне СД у НВ-СД крыс наблюдали более явное и стабильное снижение температурной чувствительности, выраженное увеличением времени отдергивания хвоста из воды с $t=55^\circ\text{C}$, по сравнению с ВВ-СД группой. Нами отмечено, что выраженность брадикардии, развивающейся в процессе СД, в ВВ-СД группе на 21-е сутки была больше, чем у НВ-СД крыс. Приближение ритма сердца к базальному уровню свидетельствует о развитии феномена «функциональной» денервации синусного узла сердца крысы и может считаться признаком развития автономной нейропатии. В отличие от крыс в клинической практике «функциональная» денервация сердца у лиц, страдающих СД, проявляется тахикардией, так как ритм изолированного от нервных воздействий сердца приближается к 100 уд./мин.

В процессе исследования сложилось убеждение в том, что ВВ-животные обладают более выраженной чувствительностью к гипергликемии, чем НВ-крысы. Абсолютные значения SD_{HR} , параметра общей ВРС и вклада в нее сВНС в НВ-СД и в ВВ-СД группе снижались к 21-м суткам развития СД и оставались сниженными вплоть до 70-х суток наблюдения. Снижение влияния симпатических нервов на синусный узел сердца крысы объясняет развитие брадикардии у крыс с СД. Результаты исследований на крысах со СТЗ-индуцированным СД согласуются с нашими наблюдениями. Эксперименты на гипергликемических крысах выявили первые факты снижения общей ВРС на основании уменьшения показателя SD_{RR} [9, 10, 11]. В настоящее время снижение ВРС объясняют

изменением иннервации сердца при СД, описанном на гистологическом уровне [12, 13, 14]. Показано, что через 3 мес развития СД была повреждена автономная регуляция ритма сердца, в первую очередь пВНС: снижено количество нервных окончаний, содержащих ацетилхолинтрансферазу, а к 6 мес развития СД наблюдали уменьшение числа нервных окончаний, содержащих тирозингидроксилазу, что отражает снижение влияний сВНС [12, 14] и полную денервацию сердца.

Нами отмечено, что между НВ-СД и ВВ-СД группами по уровню общей ВРС по параметру $SD_{RR'}$ но не $SD_{HR'}$ на 21-е сутки опыта сохранялось отличие, видимо, за счет более выраженного роста параметров, характеризующих наиболее быстрые колебания ритма – вклад пВНС в ВРС у ВВ-СД крыс. К 42-м суткам развития СД различия по показателям общей ВРС между НВ-СД и ВВ-СД животными также сохранялись, скорее всего, за счет различий в уровне параметров, характеризующих вклад сВНС в общую ВРС, но не показателей вклада пВНС, которые достигли одного уровня и не отличались у НВ- и ВВ-животных. К 70-м суткам развития СД различия между исходно НВ- и ВВ-крысами исчезли по всем показателям ВРС. Данное наблюдение является подтверждением, во-первых, формирования феномена «функциональной» денервации сердца по мере развития осложнений длительной гипергликемии, а во-вторых, свидетельством унификации сигналов «изолированного от нервных влияний» сердца, считываемых методом оценки ВРС. То есть величина показателей ВРС в большей степени зависит не от работы внутрисердечных регуляторных процессов, а от регуляторных влияний нервной системы на них. Такого фокуса исследования и взгляда на проблему индивидуальных различий в чувствительности к развитию патологии в мировой литературе не описано. Постановка эксперимента в таком ключе и попытка проверки нашей гипотезы являются уникальными, нами не выявлено экспериментальных работ на эту тему.

В отличие от большинства исследований, описывающих ВРС у бодрствующих животных в покое, мы использовали мягкий стресс – кратковременное высаживание животных на снег – ХП. ХП направлена на активацию сВНС и оценку функциональных возможностей сердца. По результатам ХП показано, что животные с изначально низкой ВРС на протяжении всего эксперимента сохраняют ответ ЧСС и параметров ВРС, отражающих общую ВРС и вклад сВНС в ее формирование. Реакция параметров вклада пВНС на фоне стойкой хронической гипергликемии в совокупности снижалась. Данные факты являются подтверждением развития «функциональной» изоляции сердца на фоне стойкой гипергликемии и прогрессирующей денервации синусного узла сердца крысы со стороны пВНС [12, 14]. Любопытно, что у НВ-СД животных практически не затронуты функциональные возможности со стороны сВНС: амплитуда реакций показателей SD_{ARR} и SD_{AHR} на ХП на всех сроках СД сохранялась на том же уровне, что и до моделирования СД.

Выполнение ХП у ВВ-крыс на фоне развития СД выявило отличные от НВ-крыс реакции – увеличение чувствительности ВРС к тесту на 21-е и 70-е сутки опыта на фоне отсутствия реакций со стороны показателей вклада пВНС в общую ВРС, начиная с 21-х суток наблюдения. Скорее всего, именно ослабление парасимпатических влия-

ний привело к увеличению показателей SD_{ARR} и $SD_{AHR'}$ наиболее отражающих симпатические влияния ВНС, так как известно, что оба отдела реципрокно регулируют работу сердца. Эти особенности можно объяснить исходно меньшим влиянием центрального контура регуляции на ритм сердца у ВВ-животных и значительной разбалансировкой регуляторных влияний в результате денервации со стороны пВНС при гипергликемии.

Согласно литературным данным, развитие диабетической нейропатии характеризуется в первую очередь исчезновением чувствительности со стороны показателей, характеризующих вклад пВНС в общую ВРС, что свидетельствует о деградации контуров, отвечающих за быстрые колебания ритма сердца [12, 14], что сопровождается растормаживанием влияний сВНС, реципрокно связанных взаимодействием с пВНС, как мы наблюдали у ВВ-СД крыс на 21-е сутки опыта. В исследованиях S.N. Sanyal и соавт. на крысах линии Kob, склонных к спонтанному развитию диабета, полученных методом биобридинга, состояние диабетической нейропатии изучено в фармакологических тестах с применением атропина и пропранолола [15]. Эти животные в эксперименте демонстрировали развитие брадикардии, снижение показателей общей ВРС, SD_{RR} и TP и показателя вклада пВНС, HF, но не соотношения LF/HF, различия этих данных с нашим экспериментом могут быть объяснены особенностями развития СД у этой линии животных. Применение β -блокатора пропранолола значимо не влияло на ЧСС, TP , LF/HF у крыс линии Kob, хотя исследователи отмечают, что реакция на β -блокатор была очень гетерогенна. Предполагают, что возможной мишенью дисрегуляции являются терминалы симпатических нейронов и/или внутриклеточные каскады передачи информации с рецепторов внутрь кардиомиоцитов [15]. Однако, опираясь на результаты нашего исследования, нельзя отрицать, что неоднородность реакции на фармакологическую нагрузку может быть связана и с неомогенностью крыс по исходной организации ВНС.

Ограничения исследования

Особенностью нашего исследования является исходное деление животных по их вегетативному статусу, что привело к обнаружению различий в организации структуры ВРС и функционировании регуляторных контуров сердцебиения у НВ- и ВВ-субпопуляций в ответ на предъявление ХП. Такого фокуса исследований в базах данных научной литературы нет, поэтому сопоставить результаты своих экспериментов с мировым исследовательским опытом невозможно. Однако отдельные результаты нашего эксперимента согласуются с исследованиями других научных групп.

В нашем исследовании как у НВ-, так и у ВВ-животных на всех сроках моделирования СД показано увеличение абсолютных значений показателей $RMSSD$ и $rNN3$, традиционно характеризующих вклад пВНС в общую ВРС. Интерпретация последнего факта должна быть проведена с осторожностью, так как, учитывая развитие выраженной брадикардии, вероятность появления интервала, превосходящего предыдущий на 3 мс, увеличивается, что и улавливает параметр $rNN3$, а также откликается в повышении показателя $RMSSD$ и параметра общей ВРС, $SD_{RR'}$ особенно в НВ-СД группе. В тесте с предъявлением ХП отсутствие ответа со стороны показателей $RMSSD$ и $rNN3$

также указывает на нарушение регуляторных контуров со стороны ВНС.

Отдельное ограничение нашего исследования связано с тем, что считывание параметров ВРС на фоне стойкой гипергликемии происходит с сердца, которое постепенно лишается контроля со стороны ВНС, признаки нейропатии проявляются не только в снижении отдельных параметров ВРС, но и в приближении ритма сердца крыс к базальному (нарастающая брадикардия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами показано, что животные с исходно низкой ВРС обладают большей устойчивостью к гипергликемии. Несмотря на развитие брадикардии и снижение отдельных показателей ВРС у них сохранен диапазон реакции ЧСС и показателей общей ВРС и вклада сВНС в тесте с ХП, наблюдаются признаки потери температурной чувствительности в течение 70 сут опыта. У животных с изначально высокой ВРС, наоборот, нет потери температурной чувствительности, стойкая гипергликемия сопровождается изменением реакций параметров общей ВРС и вклада сВНС, а также ЧСС в тесте с ХП. То есть у ВВ-крыс на фоне развития СД раньше наблюдается функциональная разбалансировка регуляторных контуров ЧСС и ВРС. С течением времени различия между группами по организации ВНС стираются. Хотя этот факт может быть связан с функциональной денервацией сердца, с которого происходит считывание и анализ параметров ВРС. Результаты нашего исследования показывают сложность

изучения патогенеза диабетической нейропатии в эксперименте и в клинической практике, необходимость дополнительных исследований и их важность для формирования новых подходов к оценке рисков развития осложнений, связанных с нейропатией разных отделов нервной системы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа поддержана грантом РНФ 16-15-10365.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

Участие авторов. Морозова М.П. – экспериментальная работа по оценке болевой чувствительности и ВРС, обработка данных ВРС и анализ результатов, написание текста статьи; Гаврилова С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, координация эксперимента, участие в написании текста статьи; Иванов Е.В. – экспериментальная работа по взвешиванию крыс, измерению уровня глюкозы и болевой чувствительности, участие в написании текста статьи; Ердяков А.К. – экспериментальная работа по взвешиванию крыс, измерению уровня глюкозы и болевой чувствительности, участие в написании текста статьи, подготовка статьи к публикации; Ржавина Е.М. – экспериментальная работа по взвешиванию крыс, измерению уровня глюкозы и болевой чувствительности, написание текста статьи; Кошелев В.Б. – координация эксперимента, концепция исследования, участие в написании текста статьи; Галстян Г.Р. – концепция исследования, участие в написании текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Андреева Е.Н., и др. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика.* / Под ред. Дедова И.И., Шестковой М.В. — М.; 2011. [Dedov II, Shestakova MV, Andreeva EN, et al. *Dedov II, Shestakova MV, editors. Sakharomyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika.* Moscow; 2011. (In Russ.)]
2. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия: особенности клинического течения, современные возможности терапии // *Эффективная фармакотерапия.* — 2009. — №6. — С. 20-27. [Galstyan GR. *Diabeticheskaya neyropatiya: osobennosti klinicheskogo techeniya, sovremennye vozmozhnosti terapii. Effektivnaya farmakoterapiya.* 2009;(6):20-27. (In Russ.)]
3. Онучина Е.Л., Соловьев О.В., Чапурных А.В., и др. Нарушения ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2008. — Т. 11. — №1. — С. 25-27. [Onuchina LL, Solov'ev OV, Chapurnykh AV, et al. *Narusheniya ritma serdtsa u patientsov s sakharным diabetom 2 tipa. Diabetes Mellitus.* 2008;11(1):25-27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5940>
4. Мухарямова Р.Р., Маянская С.Д., Валева Ф.В., и др. Диагностика нарушений variability сердечного ритма у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа // *Практическая медицина.* — 2014. — №4-1. — С. 83-87. [Mukharyamova RR, Mayanskaya SD, Valeyeva FV, et al. *Diagnosing of heart rate variability disorders in patients with diabetes mellitus of type 1. Prakticheskaya meditsina.* 2014;(4-1):83-87. (In Russ.)]
5. Бoleeva Г.С., Мочалов С.В., Тарасова О.С. Функциональные изменения артериальных сосудов при экспериментальном сахарном диабете 1 типа // *Успехи физиологических наук.* — 2014. — Т. 45. — №2. — С. 20-36. [Boleeva GS, Mochalov SM, Tarasova OS. *Functional Alterations of Arterial Vessels in Experimental Models of Type I Diabetes Mellitus. Usp Fiziol Nauk.* 2014;45(5):20-36. (In Russ.)]
6. Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, et al. Experimental rat models of type 1 and 2 diabetes differ in sympathetic neuroaxonal dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004;63(5):450-460. doi: <https://doi.org/10.1093/jnen/63.5.450>
7. Головин Н.Л., Гушин А.Г. Психофизиологический статус юношей и девушек с разным вегетативным тонусом // *Ярославский педагогический вестник.* — 2010. — Т. 3. — №3. — С. 85-88. [Golovin NL, Gushchin AG. *The Psychophysiological Status of Young Men and Girls with a Different Vegetative Tonus. Yaroslavskiy pedagogicheskii vestnik.* 2010;3(3):85-88. (In Russ.)]
8. Ilyakhinskiy AV, Pakhomov PA, Anufriev MA, et al. Informational and Statistical Analysis of Heart Rate Variability in the Assessment of the Human Vegetative Nervous System Functional State. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2015;7(3):67-72. doi: <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.3.09>
9. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П., и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // *Вестник аритмологии.* — 2002. — №24. — С. 65-86. [Baevsky RM, Ivanov GG, Chireikin LV et al. *Analysis of the heart rate variability using various electrocardiographic systems. Journal of arrhythmology.* 2002;(24):65-86. (In Russ.)]
10. Гаврилова Е.А. Использование variability ритма сердца в оценке успешности спортивной деятельности // *Практическая медицина.* — 2015. — №3-1 — С. 52-58. [Gavrilova EA. *Ispol'zovanie variabel'nosti ritma serdtsa v otsenke uspekhnosti sportivnoy deyatel'nosti. Prakticheskaya meditsina.* 2015;(3-1):52-57. (In Russ.)]
11. McEwen TA, Sima AA. Autonomic neuropathy in BB rat. Assessment by improved method for measuring heart-rate variability. *Diabetes.* 1987;36(3):251-255. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.36.3.251>
12. Zhang WX, Chakrabarti S, Greene DA, Sima AA. Diabetic autonomic neuropathy in BB rats and effect of ARI treatment on heart-rate variability and vagus nerve structure. *Diabetes.* 1990;39(5):613-618. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.39.5.613>
13. Fazan R, Ballejo G, Salgado MCO, et al. Heart Rate Variability and Baroreceptor Function in Chronic Diabetic Rats. *Hypertension.* 1997;30(3):632-635. doi: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.30.3.632>

14. Sanyal SN, Wada T, Yamabe M, et al. Synaptic degradation of cardiac autonomic nerves in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pathophysiology*. 2012;19(4):299-307. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.08.002>
15. Li X, Jiang YH, Jiang P, et al. Analysis of Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Nerve Remodeling in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(5):272-281. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547258>
16. Xuan YL, Wang Y, Xue M, et al. In rats the duration of diabetes influences its impact on cardiac autonomic innervations and electrophysiology. *Auton Neurosci*. 2015;189:31-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2015.01.003>
17. Nath Sanyal S, Arita M, Ono K. Inhomogeneous Derangement of Cardiac Autonomic Nerve Control in Diabetic Rats. *Circ J*. 2002;66(3):283-283. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.66.283>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Ердяков Алексей Константинович**, к.б.н. [Aleksei K. Erdiakov, PhD in Biology];

адрес: Россия, 119991 Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1 [address: 27-1 Lomonosovskiy prospect, Moscow, 119991 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2208-5733>; eLibrary SPIN: 3983-4010; e-mail: alexey.erdyakov@ya.ru

Морозова Мария Павловна, к.б.н. [Maria P. Morozova, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7829-4753>; eLibrary SPIN: 2018-3418, e-mail: mormasha@gmail.com

Гаврилова Светлана Анатольевна, к.б.н., доцент [Svetlana A. Gavrilova, PhD in Biology, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-6062>; eLibrary SPIN: 9212-1137; e-mail: sgavrilova@mail.ru

Иванов Евгений Викторович [Evgeniy V. Ivanov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3382-4458>; eLibrary SPIN: 8191-5630; e-mail: ivanovev101@gmail.com

Ржавина Екатерина Михайловна [Ekaterina M. Rzhavina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9485-3068>; eLibrary SPIN: 4202-2107; e-mail: klochikhinaem@gmail.com

Кошелев Владимир Борисович, д.б.н., профессор [Vladimir B. Koshelev, PhD in Biology Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0354-5607>; eLibrary SPIN: 2358-7046; e-mail: KoshelevVladimir1953@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Морозова М.П., Гаврилова С.А., Иванов Е.В., Ердяков А.К., Ржавина Е.М., Кошелев В.Б., Галстян Г.Р. Связь вариабельности ритма сердца, динамики нейропатии вегетативного отдела нервной системы и изменений температурной чувствительности у крыс со стрептозоточиновым сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №3. — С. 233-243. doi: 10.14341/DM10069

TO CITE THIS ARTICLE:

Morozova MP, Gavrilova SA, Ivanov EV, Erdiakov AK, Rzhavina EM, Koshelev VB, Galstyan GR. The initial level of heart rate variability determines the dynamics of the neuropathy of the autonomic nervous system and temperature sensitivity in rats with streptozotocin diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):233-243. doi: 10.14341/DM10069