

ДИНАМИКА ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© М.П. Морозова^{1*}, С.А. Гаврилова¹, Е.В. Иванов¹, А.М. Горбачева², Е.М. Ржавина¹, А.К. Ердяков¹, З.Н. Джемилова², Е.В. Артемова², А.Ю. Токмакова², В.Б. Кошелев¹, Г.Р. Галстян²

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

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) оказывает негативное влияние практически на все системы организма. В основе этого лежит недостаточность кровоснабжения и нарушение трофической функции нервной системы. Тяжелейшим осложнением диабета является формирование синдрома диабетической стопы, в генезе которого присутствуют и сосудистая, и неврологическая составляющие. И если по коррекции сосудистых нарушений при диабете разработаны современные эффективные терапевтические подходы, то повреждение нервной системы изучено недостаточно.

ЦЕЛЬ. Исследовать динамику повреждения вегетативной нервной системы (ВНС) на лабораторной модели СД.

МЕТОДЫ. СД у крыс индуцировали инъекцией стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг в цитратном буфере (группа СД). Контрольная группа крыс получала цитратный буфер эквивалентно (группа ЦБ). Крысам с СД проводили поддерживающую терапию инсулином в дозе 2 Ед/кг/сут. На 42-е сутки опыта формировали круглую рану диаметром 2 см на спине животных. До моделирования СД, затем на 42, 50, 58 и 66-е сутки его развития у крыс регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) с частотой оцифровки 2 кГц в состоянии спокойного бодрствования и после холодной пробы (ХП). По 5-минутным фрагментам ЭКГ рассчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и параметры variability ритма сердца (ВРС) во временном домене, характеризующие: 1) общую ВРС по $SD_{RR'}$, $SD_{HR'}$, $KV_{RR'}$, $KV_{HR'}$; 2) влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (пВНС) по RMSSD и pNN3; 3) вклад симпатического отдела ВНС (сВНС) по $SD_{AvgRR'}$, $SD_{AvgHR'}$. В частотном домене оценивали спектральные показатели: общую мощность спектра – TP (в диапазоне 0–2,5 Гц), мощности в низко- и высокочастотном диапазонах – LF (0,2–0,8 Гц) и HF (0,8–2,5 Гц), их отношение – LF/HF. Ежедневно оценивали время отдергивания хвоста в температурном болевом тесте (+55°C).

РЕЗУЛЬТАТЫ. С развитием СД уровень глюкозы в крови возрастал в 4–7 раз по сравнению с нормой. Время реакции у СД-крыс в болевом тесте увеличивалось на 20–30% к концу опыта. На 42-е сутки СД у крыс в покое наблюдали развитие брадикардии (267 уд/мин). Показатели общей ВРС снизились в 2 раза за счет снижения вклада сВНС. Реакция на ХП в группе СД отличается от нормы выраженностью отдельных компонентов структуры ВРС, что говорит о функциональной денервации сердца и развитии диабетической нейропатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По мере развития СД наблюдали признаки нейропатии: снижались показатели общей ВРС, изменялось соотношение вкладов сВНС и пВНС в регуляцию ритма сердца, снижалась температурная чувствительность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; нейропатия; стрептозотоцин; variability ритма сердца; крысы

DYNAMICS OF HEART RATE VARIABILITY IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

© Maria P. Morozova^{1*}, Svetlana A. Gavrilova¹, Evgeniy V. Ivanov¹, Anna M. Gorbacheva², Ekaterina M. Rzhavina¹, Alexey K. Erdyakov¹, Zera N. Dzhemilova², Ekaterina V. Artemova², Alla Yu. Tokmakova², Vladimir B. Koshelev¹, Gagik R. Galstyan²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus (DM) has a negative impact on all organs. This is due to insufficiency of blood supply and the disruption of the trophic function of the nervous system. One of the most serious complication of DM is diabetic foot caused by vascular and neurological reasons. Correction of vascular disorders is effectively treated by modern therapeutic approaches, but the damage of nervous system has been studied insufficiently.

AIMS: To investigate the dynamics of damage to the vegetative nervous system on the laboratory model of DM.

MATERIALS AND METHODS: DM in rats was induced by injection of streptozotocin at a dose of 65 mg/kg in citrate buffer (DM group). The control group of rats received a citrate buffer equivalent (CB group). Rats with DM were given a maintenance therapy with insulin in a dose of 2 units/kg/day. On 42 days of experience, a round wound with a diameter of 2 cm on the back of the animals was observed. Before the DM simulation, then on the 42, 50, 58 and 66 days of its development, an elec-



trocardiogram (ECG) was recorded in the rats at a frequency of 2 kHz digitising in a state of calm wakefulness and after cold exposure. For 5 minutes ECG fragments, heart rate and heart rate variability (HRV) in the temporal domain were calculated, characterising: 1) the total heart rate variability (tHRV) according to SDRR, SDHR, KVRr and KVHR; 2) the effect of the parasympathetic department of the autonomic nervous system (aANS) for RMSSD and pNN3; 3) the contribution of the sympathetic department of the ANS (sANS) by SDAvgRR, SDAvgHR. The spectral parameters were estimated in the frequency domain: the total power of the spectrum is TR (range: 0–2.5 Hz), the powers in the low and high frequency ranges are LF (range: 0.2–0.8 Hz) and HF (range: 0.8–2.5 Hz) LF/HF. Weekly, the tail withdrawal time was measured in a temperature pain test (55°C).

RESULTS: During the development of diabetes, the level of glucose in the blood increased 4–7 times compared with the normal level. The reaction time of the pain test in rats with DM increased by 20%–30% at the end of the experiment. At 42 days, the development of bradycardia (267 beats/min) was observed in rats with DM. The indicators of tHRV decreased by a factor of 2 due to a decrease in the contribution of sANS. The reaction to CP in the SD group differs from the norm by the severity of the individual components of the HRV structure, which indicates functional denervation of the heart and the development of diabetic neuropathy.

CONCLUSIONS: As the diabetes progressed, signs of neuropathy were observed. The overall HRV parameters decreased, the ratio of the contributions of sANS and pANS to the regulation of heart rate changed, and the temperature sensitivity decreased.

KEYWORDS: diabetes mellitus; neuropathy; streptozocin; heart rate variability; rats

Длительная стойкая гипергликемия в результате сахарного диабета (СД) влечет за собой специфические нарушения различных звеньев периферической нервной системы, снижение кровоснабжения, результатом чего может явиться замедление репаративных процессов в мягких тканях конечностей, ведущее к формированию хронических раневых дефектов – трофических язв.

Клинически выделяют ишемическую и нейропатическую формы синдрома диабетической стопы (СДС). Ишемическая форма встречается реже, а современные методы коррекции недостаточности кровоснабжения позволяют эффективно с ней бороться. Нейропатическая форма СДС встречается гораздо чаще, однако многие звенья ее формирования изучены мало [1], а существующие данные о патогенезе не объясняют ее выборочного развития у некоторых пациентов, неясна связь между поражением различных отделов нервной системы и развитием этой формы осложнения СД. В клинической практике степень нейропатии оценивают по совокупности симптомов и признаков (характерные жалобы, такие как чувство жжения в ногах, онемение, покалывание и др., а также снижение периферической чувствительности), поражению вегетативного отдела нервной системы – по изменению показателей variability ритма сердца (BPC).

Для изучения патогенеза диабетической нейропатии и СДС диабетическое поражение моделируют на лабораторных животных. Наиболее отработанной и подробно описанной в мировой литературе является стрептозотоциновая модель СД у крыс [2], однако небольшое число исследований рассматривает ее в качестве модели диабетической нейропатии [3]. В то же время опубликованные в последние годы работы не в полной мере описывают состояние нервной системы крыс в модели стрептозотоцин-индуцированного СД, в то время как для создания адекватной и полноценной модели диабетической нейропатии необходимо описать изменения как вегетативного, так и сенсорного звеньев нервной системы.

ЦЕЛЬ

Исследовать динамику повреждения вегетативной нервной системы (ВНС) на лабораторной модели СД.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Настоящее исследование являлось интервенционным неослепленным одноцентровым одномоментным контролируемым с рандомизацией по исходному уровню BPC и массе животных.

Критерии соответствия

Исследование выполняли на самцах белых беспородных крыс. Животных с уровнем глюкозы ниже 15 мМ/мл на 3-и сутки после инъекции стрептозотоцина исключали из эксперимента.

Условия проведения

Исследование проводилось на научно-технической базе факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

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». Крыс содержали в условиях вивария с регулируемым световым режимом (12 ч – день, 12 ч – ночь) со свободным доступом к воде и пище (стандартный гранулированный корм для разведения лабораторных животных).

Продолжительность исследования

Исследование было проведено в течение 7 месяцев с ноября 2016 г. по май 2017 г.

Описание медицинского вмешательства

Протокол эксперимента

СД моделировали у крыс однократной внутрибрюшинной (в/б) инъекцией стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг в холодном 0,1 М цитратном буфере (pH=4,5, t=+4°C). На 3-и сутки эксперимента оценивали уровень глюкозы в крови животных. День верификации развития СД считали первым днем развития диабета. Далее, в течение всего эксперимента, 1 раз в день в первой половине дня животные получали поддерживающую инъекцию инсу-

лина детемира (препарат Левемир®) в дозе 2 Ед/кг в физиологическом растворе подкожно.

В качестве контроля исследовали крыс, получивших однократную в/б инъекцию холодного 0,1 М цитратного буфера (ЦБ) (рН=4,5, t=+4°C) в пропорциональном объеме.

Круглую рану диаметром 2 см обводили по трафарету и иссекали ножницами на спине ниже левой лопатки на 42-е сутки развития СД и у контрольных к ним животных после инъекции ЦБ.

До моделирования СД и затем на 42, 50, 58 и 66-е сутки его развития у крыс регистрировали электрокардиограмму с частотой оцифровки 2 кГц в состоянии спокойного бодрствования и после холодного воздействия.

До моделирования СД и далее еженедельно оценивали уровень глюкозы в крови и болевую чувствительность хвоста.

В конечной точке эксперимента животные подвергались эвтаназии.

Оценка параметров ВРС

Для оценки состояния хронотропной функции сердца методом анализа ВРС у крыс регистрировали ЭКГ 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 (+4°C) на 3 мин.

За 1 день до эксперимента у крыс удаляли шерсть с верхней части спины с помощью машинки для стрижки. Для регистрации ЭКГ на оголенные и обезжиренные части спины приклеивали электроды (Skintact F-301), фиксировали ремешком жилетом, затем животных адаптировали к условиям эксперимента в стеклянном кубе с затемненными стенками в течение 1 ч.

Сигнал с накожных электродов регистрировали с помощью многоканальной системы ECGA (Hugo Sachs Elektronik, Германия), подсоединенной через аналогово-цифровой преобразователь E14-140 (L-CARD, Россия), с частотой оцифровки 2 кГц к персональному компьютеру, и программы PowerGraph (Россия). Для обработки полученных записей использовали специальную компьютерную программу (разработчик – д.б.н. Е.В. Лукошкова), которая обеспечивает как определение длительностей RR-интервалов, предоставляя оператору возможность удалять эктопические комплексы и артефакты, так и последующий расчет необходимых статистических (во временной области) и спектральных параметров. Спектры рассчитывали по методу Уэлча с использованием быстрого преобразования Фурье [4].

Болевая чувствительность

Болевая чувствительность оценивалась по времени отдергивания хвоста крысы, погруженного на 3 см в горячую воду (+55°C).

Основной исход исследования

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) и их коэффициенты вариации (KV_{RR} , KV_{HR});

2) наиболее быстрые изменения ритма сердца – квадратный корень из среднего квадрата разностей величин длительности смежных RR-интервалов синусового происхождения (RMSSD, мс), процент RR-интервалов синусового происхождения, отличающихся от предыдущего более чем на 3 мс – pNN3; 3) относительно медленные изменения ритма – SD_{AvgRR} и SD_{AvgHR} т.е. стандартные отклонения средних значений RR-интервалов и ЧСС, вычисленных по 1-минутным сегментам записи, аналоги принятого для человека показателя SDANN, рассчитываемого по 5-минутным сегментам.

В спектральной области определяли общую мощность (TP, мс²) спектра в частотном диапазоне 0–2,5 Гц, мощности в низко- (LF, мс², 0,2–0,8 Гц) и высокочастотном (HF, мс², 0,8–2,5 Гц) диапазонах, их отношение (LF/HF), а также их значения, нормированные на общую мощность (LF%, HF%).

Дополнительные исходы исследования

Изучена еженедельная динамика уровня глюкозы в крови животных и время отдергивания хвоста в болевом температурном тесте.

Анализ в подгруппах

Исследование выполняли на самцах белых беспородных крыс массой 350±25 г (n=70). Рандомизировали крыс таким образом, чтобы экспериментальные группы животных были одинаковы по массе и уровню общей вариабельности ритма сердца. 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

По 5-минутным фрагментам записи ЭКГ у крыс в состоянии спокойного бодрствования и после ХП оценивали параметры ВРС во временном и частотном домене.

С помощью глюкометров OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, США) и iCheck (Diamedical, Великобритания) и тест-полосок к ним: OneTouch Verio, № 100 (OneTouch, Швейцария) и iCheck (Diamedical, Великобритания) осуществляли еженедельный мониторинг уровня глюкозы в крови животных.

Время отдергивания хвоста в температурном болевом тесте осуществляли с помощью лабораторного таймера ТЛ-301 (ТД «Автоматика», Россия).

Этическая экспертиза

На проведение опытов получено разрешение комиссии по биоэтике факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова: №БМЭ-12-17/-03 от 19.09.2017.

Статистический анализ

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Независимые выборки сравнивали, используя критерий Манна-Уитни, зависимые попарно – по критерию Вилкоксона. Различия признавали значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Рандомизация крыс по анализу исходного состояния ВНС. В начале исследования масса животных составила 350 ± 25 г ($n=70$). Перед моделированием СД или инъекцией ЦБ у всех крыс была зарегистрирована ЭКГ, вычислены параметры ВРС во временной и частотной областях и их реакции на выполнение ХП. После этого по значению показателя общей ВРС, $SD_{RR'}$ крысы были равномерно распределены по группам.

Основные результаты исследования

Моделирование СД. Однократная в/б инъекция стрептозоцина приводила к развитию СД у крыс на 3-и сутки опыта: уровень глюкозы в крови возрастал в 4–7 раз относительно фонового значения (6,2 мМ) и оставался повышенным на протяжении всего срока эксперимента. Потеря веса животных, несмотря на поддерживающую инсулинотерапию, постепенно увеличивалась и к концу эксперимента составила 25%. Контрольные животные с инъекцией ЦБ к концу опыта прибавили вес в среднем на 20%. Сроки исследования динамики процессов ранозаживления были выбраны ис-

ходя из предыдущих экспериментов (данные не опубликованы), в которых показано, что полное восстановление кожи у крысы происходит в течение 24 сут. В нашем опыте у крыс группы ЦБ показано практически полное восстановление целостности кожного покрова, тогда как у крыс с СД эти сроки были сдвинуты на более позднее время.

Оценка болевой чувствительности хвоста показала, что у крыс с СД к концу срока эксперимента в 1,8 раза было увеличено время отдергивания ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении температурной чувствительности – развивается периферическая нейропатия. У крыс из групп ЦБ и интактных животных латентный период был практически одинаковым и составил $1,7 \pm 0,3$ с.

Оценка параметров ВРС. Медиана ЧСС в состоянии спокойного бодрствования у крыс составила 348 уд/мин, что соответствует медиане RR-интервала 172 мс. Абсолютные значения показателей ВРС, полученные у всех животных в начале эксперимента, представлены в табл. 1. Стандартной реакцией на ХП у здоровых крыс является развитие тахикардии – увеличение на 21% уровня ЧСС и сопоставимое снижение на 18% длительности RR-интервала. Уровень общей ВРС ($SD_{HR'}$, $KV_{RR'}$, $KV_{HR'}$) после ХП увеличился на 14–45% за счет роста в 1,8 и в 3,1 раза по-

Таблица 1. Значения параметров вариабельности ритма сердца и их реакция на холодовую пробу у крыс на разных сроках опыта

	Исходные параметры, N=70		ЦБ: 42-е сутки опыта		СД: 42-е сутки опыта	
	До	После ХП	До	После ХП	До	После ХП
Показатели ВРС временной области						
RR, мс	172 [163; 181]	140 [128; 150]****	172 [140; 181]	132 [125; 149]****	222 [203; 249] YYYY	200 [174; 218] ****\$\$
$SD_{RR'}$, мс	5,9 [4,5; 7,6]	6,6 [4,5; 8,1]	5,8 [4,9; 7,5]	5,1 [3,0; 6,8]	5,8 [4,7; 6,5]	8,8 [7,2; 9,1]
$KV_{RR'}$, мс	3,5 [2,7; 4,6]	4,5 [3,2; 5,6]**	3,7 [3,0; 5,2]	3,7 [2,4; 4,6]	2,5 [1,9; 3,1]γγ	4,5 [4,0; 5,4]*
RMSD, мс	2,7 [2,1; 3,3]	2,4 [1,8; 3,0]**	3,0 [2,4; 4,5]	2,0 [1,6; 2,7]**	4,1 [3,4; 5,0]γγγ	5,2 [3,6; 5,9]*\$\$
pNN3, %	24 [13; 36]	14 [6; 23]****	28 [15; 48]	9 [5; 20]***	50 [39; 58]γγγγ	50 [29; 62]*\$\$
$SD_{AvgRR'}$, мс	3,9 [2,4; 6,2]	12,6 [6,8; 15,1]****	5,4 [2,9; 6,4]	7,5 [3,7; 10,3]**	5,0 [2,6; 7,6]	15,1 [9,7; 30,1]****
HR, уд./мин	348 [332; 369]	432 [402; 470]****	353 [331; 432]	456 [403; 479]****	267 [251; 275] YYYY	318 [284; 331] *****\$\$
$SD_{HR'}$ уд./мин	12,3 [9,0; 17,2]	18,7 [13,1; 23,8]****	14,2 [11,1; 18,4]	15,3 [10,7; 19,9]*	6,3 [5,2; 8,9]γγγγ	15,7 [11,3; 19,3]**
$KV_{HR'}$ уд./мин	3,7 [2,7; 4,7]	4,6 [3,1; 5,5]**	3,7 [3,0; 5,0]	3,7 [2,4; 10,3]	2,5 [1,9; 3,1]γγ	4,4 [4,1; 5,2]*
$SD_{AvgHR'}$ уд./мин	8,1 [4,7; 14,5]	33,8 [23,1; 46,0]****	12,2 [6,3; 15,5]	25,7 [12,6; 31,0] ****	7,5 [2,6; 9,0]γγ	27,4 [17,7; 47,8]***
Показатели ВРС частотной области						
TP, мс ²	16,2 [10,3; 24,7]	18,2 [10,9; 27,6]	21,1 [14,4; 30,8]	16,1 [11,1; 25,4]*	16,7 [8,4; 31,3]	29,9 [10,1; 45,7]*\$
LF, мс ²	1,7 [0,9; 2,7]	2,5 [1,5; 4,1]**	2,8 [1,1; 4,5]	1,9 [1,3; 4,1]	2,3 [1,2; 5,1]	4,7 [2,1; 7,4]**
HF, мс ²	2,0 [1,4; 3,5]	1,8 [0,9; 3,4]*	2,1 [1,5; 4,4]	1,8 [1,1; 2,2]*	3,7 [2,1; 9,3]γγ	3,6 [2,5; 10,1]*\$\$
LF%, %	10 [8; 13]	15 [12; 18]****	14 [10; 17]	13 [10; 20]	13 [11; 18]γ	16 [14; 24]*
HF%, %	14 [9; 21]	11 [7; 18]*	11 [8; 19]	11 [8; 15]	28 [17; 39]	24 [13; 33]
LF/HF	0,9 [0,4; 1,2]	1,4 [0,9; 2,0]****	1,0 [0,7; 1,7]	1,3 [0,9; 1,8]**	0,5 [0,3; 1,0]γ	1,0 [0,6; 1,5]**

Примечания. Условные обозначения: а) значимые отличия показателей ВРС до и после ХП: **** – $p < 0,00001$; *** – $p < 0,0001$; ** – $p < 0,001$; * – $p < 0,05$; б) значимые отличия параметров в состоянии покоя на разные сроки опыта: γγγγ – $p < 0,00001$; γγγ – $p < 0,0001$; γγ – $p < 0,001$; γ – $p < 0,05$; в) значимые отличия степени реакции на ХП в дельта% на разные сроки опыта: \$\$\$ – $p < 0,001$; \$\$ – $p < 0,01$

казателей SD_{AvgRR} и SD_{AvgHR} связанных с вкладом симпатического отдела ВНС и характеризующих медленные колебания ритма. Параметры, характеризующие быстрые колебания ритма сердца и участие пВНС, – RMSSD и pNN3 уменьшились на 21 и 46% соответственно.

Результаты анализа спектральных показателей ВРС после ХП согласуются с направлением реакции аналогичных по интерпретации параметров временной области. После ХП у крыс наблюдали увеличение на 42% и 52% показателя LF и его нормированного аналога LF% на фоне снижения на 22 и 20% параметров HF и HF% соответственно. Таким образом, соотношение LF/HF увеличивается с 0,9 до 1,4, т.е. сдвигается в сторону трехкратного преобладания LF-компонента вариабельности ритма сердца.

Оценка состояния ВНС на 42-е сутки после инъекции крысам ЦБ или стрептозоцина в ЦБ. Инъекция ЦБ значимо не влияла на структуру ВРС в состоянии спокойного бодрствования у крыс на всех сроках эксперимента, а также на реакции на ХП на всех сроках опыта (см. табл. 1).

У крыс с СД на 42-е сутки и всех последующих сроках выявлена выраженная брадикардия: ЧСС значимо снизилась с 348 уд/мин до 258 уд/мин, на 26% по сравнению с исходным состоянием животных (длина RR-интервала увеличилась на 35% с 172 мс до 223 мс). Также у крыс с СД в среднем в 2 раза уменьшилась реакция ЧСС на предъявление ХП.

Анализ параметров ВРС у крыс с СД показал значимое снижение общей ВРС в среднем на 56% на 42-е сутки опыта (и всех последующих сроках эксперимента). Детальное исследование структуры ВРС выявило значимое снижение (на 30–62%) показателя SD_{AvgHR} характеризующего вклад сВНС в общую ВРС, и увеличение в 2,6 раза параметра pNN3, характеризующего вклад пВНС в общую ВРС по сравнению с исходным уровнем.

Исследование ВРС в спектральной области не выявило изменения параметра TP, характеризующего общую ВРС, но показало увеличение на 30% показателя LF%, согласующееся с картиной, наблюдаемой в параметрах временной области. Показатели, характеризующие высокочастотные колебания ритма, HF и HF%, были увеличены по сравнению с исходным уровнем на 85% и в 2 раза соответственно, что в конечном итоге привело к снижению соотношения LF/HF на 55%.

Таким образом, на 42-е сутки развития СД выявлены признаки нейропатии: ритм сердца приблизился к базальной ЧСС, снизился уровень общей ВРС, вычисляемый по показателям временной области, а при более детальном рассмотрении структуры – и временные показатели, характеризующие наиболее медленные колебания ритма. В результате нарушения структуры ВРС соотношение высокочастотных и низкочастотных колебаний ритма сдвинулось в сторону преобладания последних в регуляции ритма сердца.

Исследование реакции на ХП в разные сроки опыта у крыс группы ЦБ и животных с СД. ХП применяли как умеренное стрессогенное воздействие, направленное на выявление регуляторного резерва ВНС. У контрольных крыс с инъекцией ЦБ реакция SD_{HR} показателя общей ВРС, на предъявление ХП на протяжении всего эксперимента оставалась на исходном уровне. Однако

на 42-е сутки общая ВРС была обеспечена сниженной по сравнению с исходной реакцией со стороны параметра SD_{AvgHR} характеризующего медленные колебания ритма, и, возможно, компенсаторно увеличенным ответом параметра pNN3, интерпретируемого как вклад пВНС в общую ВРС. У крыс с СД на 42-е сутки реакция показателей общей ВРС: SD_{RR} , SD_{HR} , KV_{RR} и KV_{HR} на ХП не была изменена. Анализ спектральных показателей согласуется с результатами оценки аналогичных временных параметров ВРС: предъявление ХП приводит к изменению параметра TP, характеризующего общую ВРС, и показателей LF и LF%, отражающих вклад сВНС в ВРС. Причем воздействием ХП на показатели pNN3, HF и HF% не провоцировало их изменений.

Оценку параметров ВРС у крыс после 42 сут эксперимента проводили на фоне процесса репарации поврежденных мягких тканей. Наличие раны на спине само по себе является стрессогенным фактором. Статистически показано, что период заживления не повлиял на динамику массы, уровень глюкозы и кетоновых тел в крови, на время одергивания хвоста в температурно-болевым тесте внутри каждой из экспериментальных групп.

Рана на спине животного не вызывала изменений ЧСС и реакции ритма сердцебиения на проведение ХП у крыс: у крыс группы ЦБ значения этих показателей сохранялись на исходном уровне, а у крыс с СД сохранялся уровень брадикардии и двукратно сниженный уровень чувствительности к предъявлению холода. На 7, 15 и 23-и (49, 57 и 65-е сутки после инъекции ЦБ соответственно) сутки после нанесения раны у крыс группы ЦБ все показатели ВРС временной и спектральной области в состоянии спокойного бодрствования, а также их реакция на ХП сохранялась исходной.

У крыс с СД на 7-е и 15-е сутки (49-е, 57-е сутки после моделирования СД) после нанесения раны исходно все показатели ВРС не отличались от таковых на 42-е сутки развития СД. На 23-и сутки заживления раны (65-е сутки развития СД) наблюдали увеличение в 2,5 раза только показателей SD_{AvgRR} и SD_{AvgHR} . Анализ спектральных показателей не выявил значимых отличий между всеми параметрами на 42-е сутки развития СД и на всех остальных сроках регенерационного процесса в коже. Интересно, что ХП показала статистически значимое увеличение реакции параметра общей ВРС, SD_{HR} в 2 раза на 7-е (49-е сутки развития СД) сутки после выполнения раны по сравнению с исходным состоянием нормы и 42-ми сутками развития СД. Анализ чувствительности спектральных показателей ВРС у этих животных после теста с ХП не выявил значимых различий по сравнению с 42-ми сутками СД.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На 42-е сутки СД у крыс в покое наблюдали развитие брадикардии (267 уд/мин). Показатели общей ВРС снизились в 2 раза за счет снижения вклада сВНС. Реакция на ХП в группе СД отличается от нормы выраженностью отдельных компонентов структуры ВРС, что говорит

о функциональной денервации сердца и развитии диабетической нейропатии.

Обсуждение основного результата исследования

По оценкам экспертов, к 2040 г. число пациентов с СД достигнет 642 млн человек [5]. Социальная значимость заболевания определена не только растущей численностью больных, но и тяжелыми осложнениями, приводящими к инвалидизации лиц работоспособного возраста. Настоящее исследование посвящено изучению развития поражения вегетативного отдела нервной системы в модели стрептозотоцинового СД у крыс.

Однократная инъекция стрептозоточина вызывает гибель β -клеток поджелудочной железы, снижает продукцию инсулина, что отражается в динамике концентрации глюкозы в крови и потере массы тела крыс в нашем эксперименте и соответствует картине формирования СД. Уровень глюкозы в крови животных быстро достигает высоких значений, через 72 ч после инъекции стрептозоточина до 42 мМ, без поддерживающей терапии и диеты в условиях в этой модели смертность животных достигает 60% к 6-й неделе эксперимента. Поэтому в отдельной серии была подобрана доза инсулина, ежедневная инъекция которой позволила улучшить качество и продолжительность жизни крыс; животных кормили комбикормом для разведения крыс, в составе которого было увеличено процентное содержание белков и снижено – углеводов.

Через 6 нед после манифестации СД анализ работы сердца выявил у животных выраженную брадикардию: ритм сердцебиения приближался к базальному, наблюдалось снижение чувствительности работы органа к изменению условий окружающей среды. Таким образом, наблюдали феномен «функциональной» денервации синусного узла сердца крысы. Фактами, подтверждающими последнее предположение, являются результаты исследования состояния ВНС методом оценки ВРС: общая ВРС у крыс с СД значительно снижалась в среднем в 2 раза, начиная с 42-х суток эксперимента, при этом уменьшились и временные показатели наиболее медленных колебаний ритма, интерпретируемых как влияние симпатического отдела ВНС на общую ВРС. Снижение влияния симпатических нервов на синусный узел сердца крысы закономерно приводило бы к развитию брадикардии. Кроме того, в эксперименте у крыс с СД было зарегистрировано увеличение в 2,6 раза параметра $pNN3$ – показателя, традиционно отражающего влияние пВНС на синусный узел сердца животного. Однако 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 $pNN3$. Кроме того, у крыс с СД наблюдали рост спектрального показателя HF, который также отражает влияние пВНС на ритм сердца и тесно связан с частотой дыхания. Это означает, что данный параметр может быть подвержен компенсаторным колебаниям ритма дыхания, подстраивающегося под изменения кислотно-щелочного баланса на фоне развития СД. Учитывая тот факт, что после выполнения ХП вышеописанные показатели $RMSSD$, $pNN3$, HF, HF% остались неизменными, т.е. продемонстрировали невосприимчивость к функци-

ональному тесту, с высокой долей уверенности можно предположить, что в условиях развития СД и брадикардии они некорректно отражают состояние пВНС, а именно имеют грубо завышенные значения. Вероятно, этим объясняется изменение соотношения LF/HF с более или менее равного в сторону двукратного преобладания LF. На основании вышеизложенных предположений и наблюдения изменения значений отдельных показателей после функционального теста можно прийти к выводу, что у крыс с СД развивается нейропатия с поражением как сВНС, так и пВНС ветвей регуляторного воздействия на ритм сердца.

Результаты многих исследований на крысах со стрептозоточин-индуцированным СД согласуются с нашими наблюдениями. Более ранние работы, выполненные на гипергликемических крысах линии BB, выявили первые свидетельства снижения общей ВРС на основании уменьшения показателя SD_{RR} [6–8]. Исследование ВРС спектральными методами анализа у крыс линии Wbn/Kob, склонных к спонтанной гипергликемии к 8–9 месяцу жизни, показало уменьшение соотношения низкочастотного компонента спектра к высокочастотному, параметра LF/HF [9], что также согласуется с результатами представляемой работы. Исследования более позднего периода подкрепляют эти данные на гистологическом уровне [10–12]. Показано, что по истечении 3 мес развития СД повреждена автономная регуляция ритма сердца в первую очередь со стороны пВНС: снижено количество нервных окончаний, содержащих ацетилхолинтрансферазу, а к 6 мес развития СД наблюдают и уменьшение нервных окончаний, содержащих тирозингидроксилазу и отражающих картину сВНС-денервации сердца [10, 12].

Как правило, в литературных данных содержатся сведения о состоянии регуляторных систем работы сердца в состоянии покоя организма. Однако не менее важно определить и функциональный диапазон кардиологической функции. Особенностью представленной работы можно считать исследование структуры ВРС у крыс после выполнения ХП – функционального воздействия, направленного на стимуляцию сВНС. Показано, что развитие диабетической нейропатии характеризуется в первую очередь исчезновением чувствительности со стороны показателей, характеризующих вклад пВНС в общую ВРС, тогда как суммарная реакция показателей общей ВРС сохраняется на додиабетическом уровне за счет растормаживания вклада сВНС, реципрочно связанного взаимодействием с пВНС. ХП не повлияла на показатели общей ВРС: SD_{RR} , SD_{HR} , KV_{RR} и KV_{HR} у крыс с СД, вероятно, за счет сохранения чувствительности показателей SD_{AvgRR} и SD_{AvgHR} на исходном уровне, но потери чувствительности к ХП показателей $RMSSD$ и $pNN3$. Показатели HF и HF% не изменились при воздействии ХП, что свидетельствует о деградаци контуров, отвечающих за быстрые колебания ритма сердца. 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 [13]. 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 диабета у этой линии животных. Применение атропина приводило к развитию тахикардии у диабетических крыс, снижению показателей TP и HF и увеличению соотношения LF/HF, что в целом демонстрировало сохранный на интактном уровне ответ на фармакологический тест у этих 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 гетерогенной. Они предполагают, что возможной мишенью дисрегуляции являются окончания симпатических нейронов и/или внутриклеточные каскады передачи информации с рецепторов внутрь кардиомиоцитов [13]. Таким образом, исследование изменения структуры ВРС в нагрузочных пробах у крыс с диабетом приоткрывает функциональную организацию и взаимодействие сВНС и пВНС компонентов регуляции ритма сердца.

Сделанные в ходе выполнения работы наблюдения согласуются с клиническими данными: анализ ВРС пациентов показывает, что чаще всего СД 1 типа приводит к снижению всех спектральных показателей ВРС [14, 15] и развитию тахикардии. У пациентов с СД 2 типа наблюдают тахикардию на фоне снижения общей ВРС. Также показано уменьшение вклада парасимпатического отдела при повышении влияний симпатического звена ВНС, что связывают в первую очередь с поражением блуждающего нерва [16–18]. Важно отметить, что выявляемые нарушения ВРС могут быть связаны не только с поражением блуждающего нерва, но и с ухудшением насосных и проводящих свойств стенок предсердий; показано уменьшение фракции опустошения левого предсердия у пациентов по данным ЭхоКГ [19]. В целом анализ ВРС выявляет упрощение механизмов контроля сердечного ритма и амплитуды регуляции. При СД 1 типа изменения ВРС регистрируют уже на ранних стадиях заболевания, а выраженность нарушений прогрессирует с течением болезни [20]. В ряде клинических исследований продемонстрирована возможность использования различных параметров ВРС в качестве предикторов развития СД и диабетической нейропатии [21]. Показано, что снижение общей ВРС и ряда ее параметров у пациентов с СД является показателем развития автономной диабетической нейропатии, что подтверждают клинические симптомы и функциональные пробы [17]. В ряде работ автоматический анализ ВРС с использованием специфического программного обеспечения позволил с чувствительностью и специфичностью до 90% диагностировать СД среди лиц с не диагностированными ранее нарушениями углеводного обмена [22].

Поражение сенсорного компонента при развитии нейропатии, по данным литературы, по-разному проявляется у крыс в модели стрептозотоцин-индуцированного диабета. Некоторые механизмы могут приводить к формированию нейропатической боли, однако в целом сенсорная нейропатия проявляется уменьшением болевой чувствительности из-за потери нейронов спинного мозга [23]. Результаты исследования на животных и в клинической практике сходятся в том, что нейропатия автономного отдела нервной системы, выявляемая методом оценки ВРС, развивается раньше, чем ее симптомы появляются в механических или температурно-болевых

тестах оценки состояния чувствительного звена нервной системы. Результаты проведенного исследования обнаруживают значимое снижение болевой чувствительности хвоста у крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД на самых поздних сроках эксперимента.

Изучение патогенеза нейропатии при СД необходимо для понимания роли нервной системы в формировании других поздних осложнений этого заболевания. Важно в дальнейших исследованиях найти корреляции между формированием диабетических хронических ран в эксперименте и в клинической практике, что необходимо для разработки новых профилактических и/или терапевтических подходов, а в экспериментальной практике – для мониторинга действия фармакологических препаратов. В проведенном исследовании была смоделирована рана на спине животного с СД и диабетической нейропатией, подтвержденной результатами анализа ВРС. Формирование обширной раневой поверхности в норме запускает воспалительную реакцию, которая подготавливает поврежденную ткань к регенерации. Воспалительный ответ в месте повреждения регулируется пВНС и сВНС. Исследование параметров ВРС у крыс группы ЦБ на 7, 15 и 23-и сутки после нанесения раны не выявило значимых отличий по всем исследуемым параметрам ВРС, а также значимых отличий в реакциях на ХП на фоне репаративного процесса в ране. У здоровых крыс процессы регенерации протекают очень быстро, видимо, пик воспалительного ответа наблюдался ранее, поэтому характерных изменений показателей ВРС не выявили. По результатам нашей группы значимо изменяются реакции параметров ВРС на ХП на 3-и сутки после индукции воспалительной реакции – сроки максимального развития воспалительного ответа (неопубликованные данные). У крыс с СД развитие нейропатии и прогрессирование функциональной денервации сердца приводит к ограничению и искажению результатов оценки вегетативного сопровождения хронотропной функции сердца. С помощью метода оценки ВРС увеличение вклада сВНС в 2,5 раза в покое в общую вариабельность и увеличение чувствительности общей вариабельности к ХП на 7-е сутки после нанесения раны объяснить трудно, эффект нуждается в дополнительном изучении.

Дополнительные результаты исследования

После инъекции стрептозотоцина на 3-и сутки опыта наблюдали возрастание уровня глюкозы в крови животных группы СД в 4–7 раз относительно группы ЦБ (6,2 мМ). Уровень глюкозы оставался повышенным на протяжении всего срока эксперимента.

В тесте с оценкой болевой чувствительности хвоста показано, что у крыс с СД к концу срока эксперимента в 1,8 раза было увеличено время отдергивания по сравнению с группами ЦБ и интактными животными (животными до инъекции стрептозотоцина или ЦБ) ($1,7 \pm 0,3$), что свидетельствовало о снижении температурной чувствительности и развитии периферической нейропатии.

Ограничения исследования

Развитие нейропатии на фоне СД и прогрессирование функциональной денервации сердца, с одной стороны, являются критериями тяжести состояния пациента с СД, а с другой – приводят к ограничению и искаже-

нию результатов оценки вегетативного сопровождения хронотропной функции сердца, поскольку орган с развитием основного заболевания становится все более изолирован от влияний ВНС. Кроме того, по оценке вегетативного сопровождения работы сердца, центрального, жизненно важного органа, определенной методом ВРС, сложно судить о состоянии вегетативных регуляторных влияний в периферических отделах организма. Таким образом, для комплексной оценки состояния ВНС у пациента с СД не стоит ограничиваться одним методом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что стрептозотин-индуцированный СД является адекватной и воспроизводимой моделью диабетической нейропатии. На 42-е сутки после инъекции стрептозотина автономное звено нервной системы, а чуть позже и афферентное звено оказались затронуты патологическим процессом, что выразилось в снижении болевой чувствительности и изменении параметров ВРС. Полученные данные укладываются в существующие представления о диабетической нейропатии, соответствуют результатам других экспериментальных работ, существенно их дополняют. Детальный анализ структуры ВРС свидетельствует о «функциональной» денервации сердца с поражением как симпатических, так и парасимпатических нервов, что является одной из причин развития автономной диабетической нейропатии и у пациентов с СД. Изменения некоторых показателей ВРС могут быть искажены вследствие метаболических изменений, выраженной гиперликемии и ацидоза. Тем не менее анализ большого числа

показателей ВРС позволяет выявить устойчивые изменения, связанные с диабетической нейропатией.

Результаты проведенной работы указывают на то, что у крыс со стрептозотин-индуцированным СД на 42-е сутки развивается картина выраженного поражения автономного и сенсорного отделов нервной системы, что делает эту модель оптимальной для изучения различных аспектов и проявлений диабетической нейропатии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 16-15-10365).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. М.П. Морозова – уход и наблюдение за лабораторными животными, моделирование сахарного диабета, проведение комплексного обследования животных, концепция и дизайн статьи, анализ литературы, статистическая обработка результатов исследования, интерпретация результатов, написание статьи, рецензирование; С.А. Гаврилова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.В. Иванов, А.М. Горбачева, Е.М. Ржавина, А.К. Ердяков – уход и наблюдение за лабораторными животными, моделирование сахарного диабета, проведение комплексного обследования животных; З.Н. Джемилова, Е.В. Артемова, А.Ю. Токмакова – редактирование текста; В.Б. Кошелев, Г.П. Галстян – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенную роль в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Boulton AJ. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:97-107. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00008-4
- Болеева 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. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2014;(2): 20-36. (In Russ.)]
- Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, et al. Experimental Rat Models of Types 1 and 2 Diabetes Differ in Sympathetic Neuroaxonal Dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63(5):450-460. doi: 10.1093/jnen/63.5.450
- Хаютин В.М., Лукошкова Е.В. Колебания частоты сердцебиений: спектральный анализ // *Вестник аритмологии*. — 2002. — №26. — С. 10-21. [Hayutin VM, Lyukoshkova EV, Kolebaniya chastoty serdtsebeniy: spektral'nyy analiz. *Journal of arrhythmology*. 2002;(26):10-21. (In Russ.)]
- International diabetes federation. *IDF atlas*. 7th ed. Brussels: IDF; 2015.
- McEwen TAJ, Sima AAF. Autonomic Neuropathy in BB Rat: Assessment by Improved Method for Measuring Heart-Rate Variability. *Diabetes*. 1987;36(3):251-255. doi: 10.2337/diab.36.3.251
- Zhang WX, Chakrabarti S, Greene DA, Sima AAF. 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: 10.2337/diab.39.5.613
- 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: 10.1161/01.hyp.30.3.632
- Hashimoto M, Harada T, Ishikawa T, et al. Investigation on diabetic autonomic neuropathy assessed by power spectral analysis of heart rate variability in WBN/Kob rats. *J Electrocardiol*. 2001;34(3):243-250. doi: 10.1054/jelc.2001.25130
- 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: 10.1016/j.pathophys.2012.08.002
- 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: 10.1055/s-0035-1547258
- 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: 10.1016/j.autneu.2015.01.003
- Nath Sanyal S, Arita M, Ono K. Inhomogeneous Derangement of Cardiac Autonomic Nerve Control in Diabetic Rats. *Circulation J*. 2002;66(3):283-283. doi: 10.1253/circj.66.283
- Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2009. — Т. 12. — №4. — С. 55-60. [Valeyeva FV, Shaydullina MR. Diagnosis of diabetic autonomous cardioneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2009;12(4):55-60. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-5706
- Мухарьямова Р.Р., Маянская С.Д., Валеева Ф.В., и др. Диагностика нарушений variability сердечного ритма у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-типа // *Инновационные технологии в медицине*. — 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. *Innovatsionnie tekhnologii v meditsine*. 2014;(4-1):83-87. (In Russ.)]
- 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 patients s sakharnym diabetom 2 tipa. *Diabetes mellitus*. 2008;11(1):25-27. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-5940

17. Franca da Silva AK, Penachini da Costa de Rezende Barbosa M, Marques Vanderlei F, et al. Application of Heart Rate Variability in Diagnosis and Prognosis of Individuals with Diabetes Mellitus: Systematic Review. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(3):223-235. doi: 10.1111/anec.12372
18. Istenes I, Körei AE, Putz Z, et al. Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(4):305-312. doi: 10.1002/dmrr.2496
19. Tadic M, Vukomanovic V, Cuspidi C, et al. Left atrial phasic function and heart rate variability in asymptomatic diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2017;54(3):301-308. doi: 10.1007/s00592-016-0962-x
20. Souza NM, Giacon TR, Pacagnelli FL, et al. Dynamics of heart rate variability analysed through nonlinear and linear dynamics is already impaired in young type 1 diabetic subjects. *Cardiol Young.* 2016;26(7):1383-1390. doi: 10.1017/S104795111500270X
21. Arroyo-Carmona RE, Lopez-Serrano AL, Albarado-Ibanez A, et al. Heart Rate Variability as Early Biomarker for the Evaluation of Diabetes Mellitus Progress. *J Diabetes Res.* 2016;2016:8483537. doi: 10.1155/2016/8483537
22. Seyd A., Joseph P. K., Jacob J. Automated diagnosis of diabetes using heart rate variability signals. *J Med Syst.* 2012;36(3):1935-1941. doi: 10.1007/s10916-011-9653-x
23. Kou ZZ, Li CY, Hu JC, et al. Alterations in the neural circuits from peripheral afferents to the spinal cord: possible implications for diabetic polyneuropathy in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Front Neural Circuits.* 2014;8:6. doi: 10.3389/fncir.2014.00006

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Морозова Мария Павловна**, к.б.н. [**Maria P. Morozova**, PhD in Biology]; адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-кт, д.27, к.1 [27-1, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 117192 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7829-4753>; eLibrary SPIN: 2018-3418; e-mail: mormasha@gmail.com

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

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: ann.gorbacheva@yandex.ru

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

Ердяков Алексей Константинович, к.б.н., с.н.с. [Aleksey K. Erdyakov, PhD in Biology, senior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2208-5733>; eLibrary SPIN: 3983-4010; e-mail: erdiakov@fbm.msu.ru

Джемилова Зера Нусредовна [Zera N. Dzhemilova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1129-8995>; eLibrary SPIN: 4455-5667; e-mail: zera1987@mail.ru

Артемова Екатерина Викторовна [Ekaterina V. Artemova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2232-4765>; eLibrary SPIN: 4649-0765; e-mail: profilaktika@bk.ru

Токмакова Алла Юрьевна, д.м.н. [Alla Y. Tokmakova, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2474-9924>; eLibrary SPIN: 7479-7043; e-mail: alla-tokmakova@yandex.ru

Кошелев Владимир Борисович, д.б.н., профессор [Vladimir B. Koshelev, PhD in Biology, Professor]; ORCID: <http://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, PhD, Professor]; ORCID: <http://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., Горбачева А.М., Ржавина Е.М., Ердяков А.К., Джемилова З.Н., Артемова Е.В., Токмакова А.Ю., Кошелев В.Б., Галстян Г.Р. Динамика вариабельности ритма сердца у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 44-52. doi: 10.14341/DM9499

TO CITE THIS ARTICLE:

Morozova MP, Gavrilova SA, Ivanov EV, Gorbacheva AM, Rzhavina EM, Erdyakov AK, Dzhemilova ZN, Artemova EV, Tokmakova AY, Koshelev VB, Galstyan GR. Dynamics of heart rate variability in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(1):44-52. doi: 10.14341/DM9499