

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРЫС ВИСТАР

© Бобынцев И.И., Коробова В.Н., Ворвуль А.О., Бобынцев Я.И., Степанова А.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель исследования – изучение корреляционных взаимоотношений между параметрами вариабельности сердечного ритма и поведенческими показателями тревожности, эмоциональности и болевой чувствительности у крыс Вистар.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 25 самцах и 25 самках крыс Вистар массой 180-300 г. Методы оценки функционального состояния животных включали анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), тесты «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «открытое поле» (ОП), «горячая пластина» и отдергивание хвоста.

Результаты. Установлено, что для комплексной оценки функционального состояния крыс Вистар по данным ВСР необходимо учитывать исходный уровень спектральных характеристик (низкое или высокое значение спектра – НЗС и ВЗС), а для поведенческих показателей – пол животного. В связи с чем были выделены следующие группы: общая группа (самцы и самки), общая группа с НЗС, общая группа с ВЗС, общая группа самцов (с НЗС и ВЗС), группа самцов с НЗС, группа самцов с ВЗС, общая группа самок (с НЗС и ВЗС), группа самок с НЗС, группа самок с ВЗС. Корреляционный анализ между показателями ВСР, ПКЛ, ОП и болевой чувствительности позволил выделить наиболее значимые взаимосвязи в каждой группе. Наиболее универсальными для оценки тревожности, локомоторной и исследовательской активности, а также болевой чувствительности являются SDNN, RMSSD, pNN3, CV, Mo, HF и LF.

Заключение. Таким образом, доказана взаимосвязь ВСР с поведенческими показателями и перспективность дальнейшего изучения исследуемых параметров в качестве прогностических критериев.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма; поведение; боль; тревожность; крысы Вистар.

Бобынцев Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Коробова Виктория Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, зав. лабораторией патофизиологии сердца НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2737-3435. E-mail: viktoria.korobova@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Ворвуль Антон Олегович – ассистент кафедры патофизиологии, мл. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1529-6014. E-mail: vorvul1996@mail.ru

Бобынцев Ярослав Игоревич – ассистент кафедры внутренних болезней № 1, мл. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. E-mail: bobfocus@yandex.ru

Степанова Анастасия Владимировна – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0009-0007-2441-2033. E-mail: nastyusha.stepanova@list.ru

В настоящее время широкий спектр инвазивных и неинвазивных методик оценки состояния организма позволяет проводить комплексные исследования в области физиологии, биохимии, фармакологии, патофизиологии и клинической медицины.

Методический уровень и техническое обеспечение современной экспериментальной медицины позволяют значительно шире использовать неинвазивные методики в опытах на животных, в частности, для изучения поведения, разделенного на компоненты сенсорного, моторного, социального, эмоционального и «интеллектуального» типов [1, 2]. Основным преимуществом неинвазивных методов является минимизация риска развития патологического процесса, связанного с травмирующим хирургическим вмешательством, а также отсутствие необходимости использования медикаментозных препаратов для обезболивания или наркотизирования во время проведения исследова-

ния. При этом возможность получения данных со свободнодвижущихся животных позволяет исключить травмирующий эффект иммобилизации [3]. Одномоментное комплексное исследование животных при помощи различных методик позволяет получить информацию о различных уровнях регуляции организма, минимизируя погрешности при сопоставлении полученных результатов.

Важным аспектом оценки функционального состояния организма животного являются уровень его нейрогуморальной регуляции и степень психоэмоциональной стабильности, проявляющейся в особенностях поведения. Так, в целом ряде исследований показана тесная связь между болью, депрессией и тревогой, а также участие в их развитии общих нейромедиаторных систем [4-6]. Также одним из способов исследования функционального состояния организма является оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР). Анализ ВСР широко ис-

пользуется как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях для оценки регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы, активности автономного и центрального контуров регуляции сердечного ритма [7, 8].

Для изучения у животных тревожности, эмоциональности, двигательной активности и ориентировочно-исследовательского поведения рекомендованы тесты открытого поля и приподнятого крестообразного лабиринта [9].

Используемые при изучении болевой чувствительности тесты «горячая пластина» и «отдергивание хвоста» отличаются стабильностью и информативностью показателей, являются щадящей моделью анальгезии по отношению к животному, т.к. позволяют исследовать изменения болевой чувствительности практически на пороговом уровне [10].

Вышеуказанные показатели могут являться отражением одних и тех же изменений состояния регуляторных систем организма со стороны различных органов и систем. Поэтому правомочно предполагать и наличие определенных корреляционных взаимоотношений между ними, выяснение которых может позволить проводить более объективную оценку тех или иных регуляторных механизмов и систем при комплексной регистрации параметров, отражающих их состояние.

Цель исследования – изучение корреляционных взаимоотношений между параметрами вариабельности сердечного ритма и поведенческими показателями тревожности, эмоциональности и болевой чувствительности у крыс Вистар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 25 самцах массой 280-300 г и 25 самках массой 180-220 г крыс Вистар, полученных из SPF-вивария Института цитологии и генетики СО РАН и прошедших 14-дневный карантин в экспериментально-биологической клинике Курского государственного медицинского университета. Животные содержались в пластиковых клетках по 4-5 однополых особей при температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, влажность $60 \pm 5\%$ и 12-часовой режим (свет с 8:00 до 20:00). Обеспечение животных кормом и водой – *ad libitum*.

Анализ вариабельности сердечного ритма

Оценку ВСР проводили при помощи беспроводной программно-аппаратной системы

регистрации и анализа электрокардиосигнала животных «Физиобелт 2.7.3» (ООО «Нейроботикс», Россия), представляющей собой компактное устройство ($60 \times 36 \times 15$ мм, масса 35 г) с двумя контактными электродами, которые фиксируются на животном посредством жилета и позволяют сохранять возможность свободного передвижения. Для адаптации животного к данной методике регистрации ЭКГ за неделю до начала эксперимента крысам проводили пробные записи длительностью 5-7 мин. 3-4 раза в неделю. Запись ЭКГ начиналась после 10-20 мин. адаптации крысы к устройству. Анализ ВСР проводили по статистическим, геометрическим и спектральным показателям [11].

Статистические показатели ВСР: ЧСС – частота сердечных сокращений, RRNN – средняя длительность интервалов RR, SDNN – стандартное отклонение полного массива интервалов RR, RMSSD – корень квадратный среднеквадратических отклонений последовательных RR-интервалов, pNN3 (pNN5, pNN10) – отношение числа последовательных пар RR-интервалов, отличающихся более чем на 3 мс (5 мс, 10 мс), к общему числу RR-интервалов, CV – коэффициент вариации.

Геометрические показатели ВСР: Мо – диапазон значений наиболее часто встречающихся значений RR, АМо – число кардиосигналов, соответствующих значению моды, ВР – вариационный размах, ИВР – индекс вегетативного равновесия, ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции.

Спектральные показатели ВСР: TP – суммарная мощность спектра ВСР, HF (мс^2) – суммарная мощность высокочастотного компонента ВСР, LF (мс^2) – суммарная мощность низкочастотного компонента ВСР, VLF (мс^2) – суммарная мощность очень низкочастотного компонента ВСР, HF (%) – мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний, LF (%) – мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний, VLF (%) – мощность спектра очень низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний, LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия, IC – индекс централизации [12, 13].

Исследование поведения

Приподнятый крестообразный лабиринт. Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) состоит из 2 открытых, 2 закрытых рукавов размером 50×15 см, центральной площадки 15×15 см и приподнят на 50 см над уровнем пола. Освещение в закрытых, открытых рукавах и центре составляло 45, 300 и 240 лк, соответствен-

но. Для поддержания единого феромонового фона для всех экспериментальных животных перед проведением исследования в установку помещали нулевое животное и оставляли его свободно перемещаться в течение 5 мин. Затем исследуемое животное помещали на центральную площадку лабиринта мордочкой в сторону одного из открытых рукавов и оставляли на 5 минут, в течение которых поведение в лабиринте фиксировалось на цифровую видеокамеру. Поведение животных анализировали с помощью программного обеспечения SMART 3.0 (PanLab Harvard Apparatus, Испания). При этом оценивались следующие показатели: общая пройденная дистанция (см); пройденная дистанция в открытых, закрытых рукавах и центре ПКЛ в см и % от общей пройденной дистанции; число заходов в открытые, закрытые рукава и центр; время, проведенное в открытых, закрытых рукавах и центре; число актов вращения, вертикальных стоек и свешиваний общее, в открытых и закрытых рукавах [14].

Открытое поле. Установка «открытое поле» (ОП) состоит из квадратной площадки размером 90×90 см, ограниченной стенками высотой 40 см. Поле визуально разделялось на 16 равных квадратов: 12 периферических и 4 центральных. Для поддержания единого феромонового фона для всех экспериментальных животных перед проведением исследования в поле помещали нулевое животное и оставляли его свободно перемещаться в течение 5 мин. Затем исследуемую крысу плавно помещали в правый нижний угол установки и регистрировали ее поведение в течение 5 минут с помощью цифровой видеокамеры. После каждого животного установку протирали антисептическим раствором, дезодорировали дистиллированной водой и давали ей полностью высохнуть. При этом оценивали двигательную, исследовательскую (горизонтальную) и локомоторную активность, эмоциональность и короткий груминг. Двигательную и исследовательскую активность определяли по числу пересеченных квадратов. Пересечением границы считали тот момент, когда животное находилось четырьмя лапами в одном квадрате. Эмоциональность оценивали по числу фекальных болюсов и актов уринации, локомоторную активность – по пройденной дистанции в центральных и периферических квадратах, а также общей пройденной дистанции. За короткий груминг принимали 1-2 быстрых круговых движения передних лап вокруг носа или глаз. Также регистрировали время нахождения животных в центральных и периферических квадратах [14].

В тестах ПКЛ и ОП проводили видеофиксацию поведения животных. Полученные ви-

деофайлы обрабатывали с помощью программного обеспечения SMART 3.0 (PanLab Harvard Apparatus, Испания).

Исследование болевой чувствительности

Тест отдергивания хвоста. Тестирование проводилось с использованием сертифицированной экспериментальной установки «Tail-Flick analgesimeter» (модель LE7106, PanLab Harvard Apparatus, Испания). Болевое раздражение интенсивностью 50 единиц по шкале прибора наносилось локально на середину хвоста тепловым излучением с последующей регистрацией латентного периода реакции избавления от болевого раздражителя [14].

Тест горячей пластины. Исследование выполнено с использованием сертифицированной экспериментальной установки «Hot plate» (модель LE7406, PanLab Harvard Apparatus, Испания). Во время опыта регистрировалось время с момента помещения животного на горячую пластину при температуре 53°C до появления поведенческого ответа на ноцицептивный стимул (облизывания задних лап, выпрыгивания) [14].

Статистическая обработка

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 13 («StatSoft Inc.», США). Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка, равенства дисперсий – критерий Левене. При принятии гипотез достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Уэлча, при отклонении – U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили, рассчитывая ранговые коэффициенты корреляции Спирмена (ρ). Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для снижения эффекта множественных сравнений применяли поправку Бенджамини–Хохберга. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначальным этапом анализа полученных данных было установление различий между исследуемыми группами самцов и самок крыс Вистар. Функциональное состояние животных обеих групп расценивалось как удовлетворительное, проявляющееся преобладанием нейрогуморальных механизмов регуляции автономного контура на уровне синусового узла и умеренным смещением вегетативного баланса в сторону симпатической активности ($VLF > LF > HF$). Отсутствие различий между пара-

метрами ВСР, представленными в таблице 1, было ожидаемым результатом, так как в предыдущих работах было доказано, что половая принадлежность крыс Вистар не влияла на величину показателей ВСР. В то время как исходный уровень спектральных характеристик ВСР позволяет рандомизировать исследуемых жи-

вотных на группы с высоким значением спектра (ВЗС) и низким значением спектра (НЗС), что является важным критерием для оценки динамики функционального состояния и показателей вегетативного баланса при ответе на раздражитель [15-17].

Таблица 1

Table 1

Показатели вариабельности сердечного ритма в группах самцов и самок крыс Вистар (M±SD)

Heart rate variability indicators in male and female Wistar rats (M±SD)

Показатели Indexes	Самцы Males (n=25)	Самки Females (n=25)	p
ЧСС, уд/мин HR, bpm	462.76±48.80	478.07±35.63	0.2914
RRNN, мс RRNN, ms	131.14±14.76	126.17±9.52	0.2438
SDNN, мс SDNN, ms	10.14±7.27	8.19±3.59	0.3281
RMSSD, мс RMSSD, ms	3.00±1.10	2.79±0.66	0.4980
pNN3, %	17.57±12.29	21.25±9.28	0.3176
pNN5, %	6.65±6.87	8.56±5.91	0.3722
pNN10, %	0.43±0.84	0.81±0.83	0.1753
CV, %	7.44±4.66	6.45±2.65	0.4469
Mo, мс	126.43±10.79	127.19±10.53	0.8299
AMo, мс	47.61±18.33	47.38±21.04	0.9708
BP, мс Range of variability of R-R interval, ms	17.43±7.48	21.31±16.61	0.3291
ИИ	94.56±68.81	79.16±49.37	0.4478
ИБР, отн.ед. IVB, rel. units	3.59±2.47	3.08±1.96	0.4955
ПАПР, отн.ед. Indicator of the adequacy of regulation processes, rel. units	0.39±0.17	0.38±0.17	0.9018
TP, мс ² TP, ms ²	24622.99±25728.47	14996.85±12979.92	0.1771
HF, мс ² HF, ms ²	867.43±353.32	915.03±236.78	0.6414
LF, мс ² LF, ms ²	2709.62±2699.63	1648.07±1411.76	0.1588
VLF, мс ² VLF, ms ²	21045.94±24089.80	12433.75±11800.11	0.1949
HF, %	7.55±6.93	11.75±9.39	0.1164
LF, %	13.37±8.46	14.31±8.16	0.7309
VLF, %	79.08±12.67	73.94±16.76	0.2823
LF/HF	2.77±2.19	1.79±1.41	0.1241
IC	0.30±0.25	0.46±0.51	0.2180

Анализ поведения животных в тесте ПКЛ показал, что у самок в сравнении с самцами пройденная дистанция в открытых рукавах и общая дистанция были больше соответственно в 2,2 и 1,5 раза ($p < 0,05$), число заходов в закрытые рукава и центральную площадку и свешиваний с открытых рукавов ПКЛ – соответственно в 2,7; 4,5 и 2,1 раза ($p < 0,05$). В тесте ОП у самок отмечалось значительное увеличение общей дистанции, а также пройденного расстояния в центре и на периферии открытого поля (соответственно в 2,4; 15,7 и 2,3 раза, $p < 0,05-0,001$), числа пересеченных центральных и периферических квадратов (в 19,2 раза, $p < 0,05$), времени в центральной части установки (в 3,6 раза, $p < 0,05$), числа поворотов в центре, поворотов и вертикальных стоек на периферии (соответственно в 9; 2,9 и 1,6 раза, $p < 0,05$). Достоверных различий во времени, проведенном в рукавах ПКЛ, числе оставленных фекальных болюсов, актах уринации и короткого груминга не установлено. Таким образом, для самок характерна более высокая локомоторная и исследовательская активность при отсутствии различий по базовому уровню тревожности и эмоциональности.

Полученные в работе результаты исследования болевой чувствительности согласуются с данными литературы о том, что у самцов крыс более характерно избегающее поведение на высокие температуры и боль, чем у самок. При этом самки отличаются более высокой болевой чувствительностью с последующим развитием патологических состояний [18].

На втором этапе анализа полученных данных был выполнен кластерный анализ в груп-

пах самцов и самок с построением иерархических деревьев посредством спектральных показателей (TP, mc^2 ; HF, mc^2 ; LF, mc^2) по методу Варда [19]. В качестве меры близости было использовано Евклидово расстояние. Полученные результаты позволили выделить подгруппы в группах самцов и самок с НЗС и ВЗС (рис. 1, 2).

Анализ ВСП самцов с НЗС и ВЗС показал существенные различия по большинству исследуемых параметров. При этом особое внимание обращает более высокий уровень SDNN (в 1,8 раза), RMSSD (в 3,5 раза), CV (в 3 раза), TP (в 6 раз), HF mc^2 (в 1,9 раза), LF mc^2 (в 7,5 раза), VLF mc^2 (в 6,2 раза), LF/HF (в 3,7 раза) в подгруппе ВЗС в сравнении с подгруппой НЗС ($p < 0,0001$). Установленные различия свидетельствуют о выраженном адаптационном потенциале и высоком уровне функционального состояния самцов с ВЗС. В то же время распределение влияния регуляторных систем на функциональное состояние животных в обеих подгруппах было одинаковым, о чем свидетельствовало процентное соотношение спектральных показателей: $VLF > LF > HF$.

У самок были установлены различия в отношении SDNN, RMSSD, CV, TP и VLF (mc^2), значения указанных параметров были выше у самок с ВЗС ($p < 0,001$), что, как и у самцов, подтверждают больший адаптационный потенциал и высокие резервы организма у самок с ВЗС. Однако было установлено, что величина IC была выше у животных с НЗС и, несмотря на сохраняющуюся тенденцию распределения спектральных показателей $VLF > LF > HF$, величина данных параметров у животных с НЗС и ВЗС достоверно различалась (табл. 2).

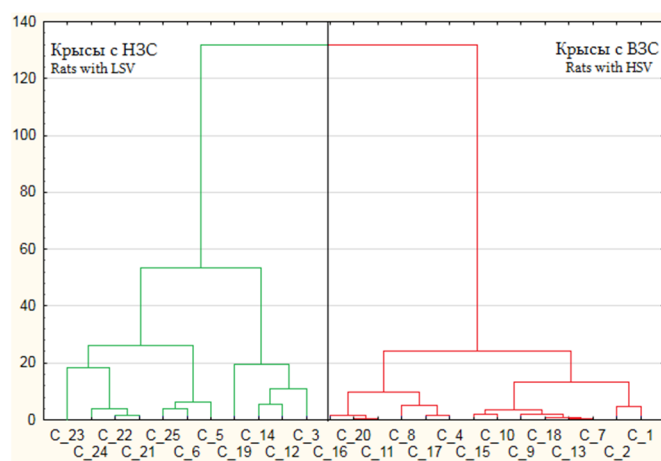


Рис. 1. Рандомизация крыс-самцов Вистар на группы с низкими и высокими значениями спектра.

Fig. 1. Randomisation of male Wistar rats with low and high spectral values.

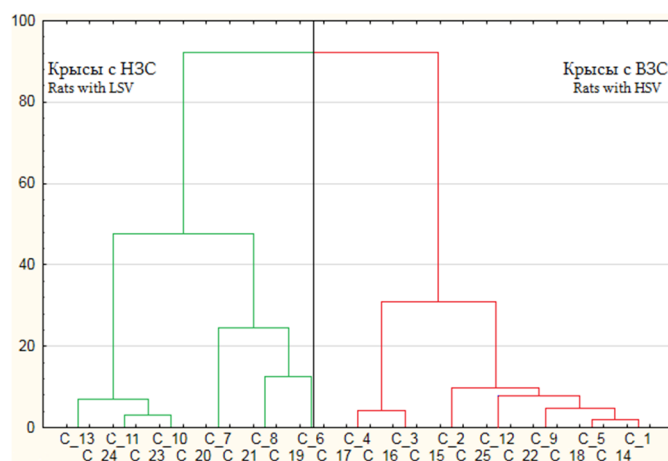


Рис. 2. Рандомизация крыс-самок Вистар на группы с низкими и высокими значениями спектра.

Fig. 2. Randomisation of female Wistar rats with low and high spectral values.

Таблица 2

Table 2

Спектральные показатели ВСР у самок с высокими и низкими значениями спектра (M±SD)

Spectral indexes of HRV in female Wistar rats with low and high spectral values (M±SD)

Показатели Indexes	Самки крыс Вистар Female Wistar rats		p
	НЗС LSV (n=11)	ВЗС HSV (n=14)	
TP, мс ² TP, ms ²	4466.82±1478.81	15787.73±5040.21	0.0001
HF, мс ² HF, ms ²	825.963±199.321	1015.90±309.468	0.2082
LF, мс ² LF, ms ²	842.340±151.039	1462.01±1140.380	0.1795
VLF, мс ² VLF, ms ²	2798.52±1448.10	13309.82±4354.88	0.0001
HF, %	20.10±8.12	6.67±2.23	0.0025
LF, %	20.59±7.71	8.91±4.77	0.0083
VLF, %	59.32±15.04	84.42±5.34	0.0026
IC	0.82±0.61	0.19±0.08	0.0313

Указанные данные свидетельствуют о преобладающей активности центрального уровня регуляции кардиоритма у самок с НЗС и повышении роли парасимпатического отдела в вегетативном балансе на фоне сниженной нейрогуморальной регуляции сердца. В то время как у самок с ВЗС преобладали автономный контур регуляции кардиоритма и активность регуляторных компонентов нейрогуморального звена.

Различий в показателях ОП, ПКЛ и болевой чувствительности между животными с НЗС и ВЗС в группах самцов и самок установлено не было.

Таким образом, в ходе анализа полученных данных было установлено, что для комплексной оценки состояния крыс Вистар на основе их функционального состояния, нейрогуморальной регуляции организма и вегетативного баланса необходимо учитывать исходный уровень спектральных характеристик. При исследовании поведенческих реакций и болевой чувствительности принципиально важным параметром является пол животного. В этой связи представляется актуальным третий этап нашей исследовательской работы, в рамках которого были изучены корреляционные взаимоотношения между показателями ВСР и параметрами, характеризующими поведение и болевую чувствительность крыс Вистар. Наличие взаимосвязи между критериями регуляторных механизмов, поддерживающих гомеостаз организма, и функционально-эмоциональной активности животного может в дальнейшем быть использовано в качестве прогностических критериев состояния жи-

вотного в ответ на различные раздражители и условия. С целью учета всех вышеуказанных критериев, влияющих на функциональное состояние, болевую чувствительность и поведение крыс Вистар, корреляционные связи анализировали между значениями указанных параметров крыс Вистар в следующих группах: общая группа (самцы и самки) (n=50), общая группа с НЗС (n=19), общая группа с ВЗС (n=31), общая группа самцов (с НЗС и ВЗС) (n=25), группа самцов с НЗС (n=8), группа самцов с ВЗС (n=17), общая группа самок (с НЗС и ВЗС) (n=25), группа самок с НЗС (n=11), группа самок с ВЗС (n=14).

Корреляционный анализ значений показателей ВСР и поведения в общей группе крыс Вистар позволил установить следующие достоверные связи средней силы: число свешиваний в ПКЛ и TP (-0,35), LF (-0,39), VLF (-0,34), LF/HF (-0,36); общее время активности в ОП и SDNN (0,35), RMSSD (0,33), CV (0,33), TP (0,32), LF (0,36), VLF (0,32), LF/HF (0,32); а также между показателем Мо и дистанцией в центре ПКЛ (0,32), числом пересечения периферических (0,33) и центральных (0,32) квадратов в ОП. Следовательно, для оценки локомоторной и исследовательской активности животного перспективным является дальнейшее изучение показателя Мо, а для тревожности – LF и LF/HF. В работах Н.Н. Лебедевой и др. установлено наличие корреляционных связей между тревожностью и спектральными показателями ВСР у здоровых лиц и людей с афферентными расстройствами, что свидетельствует о необходимости проведе-

ния дальнейших исследований в данном направлении [20].

При этом между латентным периодом облизывания задней лапы в тесте «горячая пластина» и показателями pNN3 (-0,37), pNN5 (-0,40), pNN10 (-0,46) имела место обратная связь. Латентный период отдергивания хвоста в тесте отдергивания хвоста коррелировал со значением SDNN (-0,50), RMSSD (-0,49), pNN3 (-0,43), pNN5 (-0,39), CV (-0,48), TP (-0,44), LF в мс^2 (-0,42), VLF в мс^2 (-0,42), HF в % (0,40), LF/HF (-0,47). Болевая чувствительность крыс Вистар в тесте с горячей пластиной взаимосвязана со статистическими показателями BCP, отражающими колебание парасимпатической регуляции, в то время как тест отдергивания хвоста позволил выявить достоверные связи как со статистическими, так и со спектральными характеристиками вегетативного баланса – соотношения симпатико-парасимпатической активности вегетативной нервной системы. Стабильность наличия связи между болевой чувствительностью и pNN3, pNN5 также свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения прогностической роли этих параметров.

В общей группе животных с НЗС установлены корреляционные связи средней силы между Мо и единичными параметрами теста ОП, отражающими локомоторную активность и тревожность. Показатель тревожности в тесте ОП (количество болюсов) коррелировал с HF в мс^2 (-0,41), что, как было указано выше, подтверждает высокий уровень значимости вегетативной активности для эмоционального состояния животного. Взаимоотношения показателей болевой чувствительности и значимыми статистическими параметрами BCP представлены на рисунке 3.

В общей группе крыс с ВЗС установлены многочисленные связи статистических параметров BCP как с показателями ПКЛ, так и ОП,

что не было характерно для общей группы и общей группы с НЗС (табл. 3). Комплексная оценка установленных корреляционных связей позволяет предположить прогностическую роль параметров SDNN и RMSSD в отношении исследовательской активности и тревожности животного, pNN3 и pNN5 – для локомоторной и исследовательской активности, а CV – для всех исследуемых показателей поведения в ПКЛ и ОП.

Помимо указанных корреляционных связей статистических показателей BCP необходимо отметить взаимосвязь показателя Мо с дистанцией в открытых рукавах ПКЛ (0,72), временем нахождения в открытых (0,84) и закрытых (-0,61) рукавах, общей дистанцией (-0,58) и временем (-0,77) в ОП. Таким образом, показатель Мо, как и CV, также может быть использован в качестве прогностического критерия оценки тревожности, локомоторной и исследовательской активности у крыс с ВЗС.

Показатели болевой чувствительности крыс с ВЗС коррелировали со спектральными параметрами BCP (рис. 4), в то время, как было указано выше, у животных с НЗС корреляция была установлена со статистическими параметрами BCP. Полученные результаты позволяют предположить, что уровень болевой чувствительности у крыс Вистар с ВЗС в большей степени зависит от активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, чем у животных с НЗС, для которых установлена большая чувствительность на изменения парасимпатической активности.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что на корреляционные взаимосвязи между исследуемыми параметрами BCP, ПКЛ, ОП и показателями болевой чувствительности оказывает существенное влияние исходный уровень спектральных характеристик.

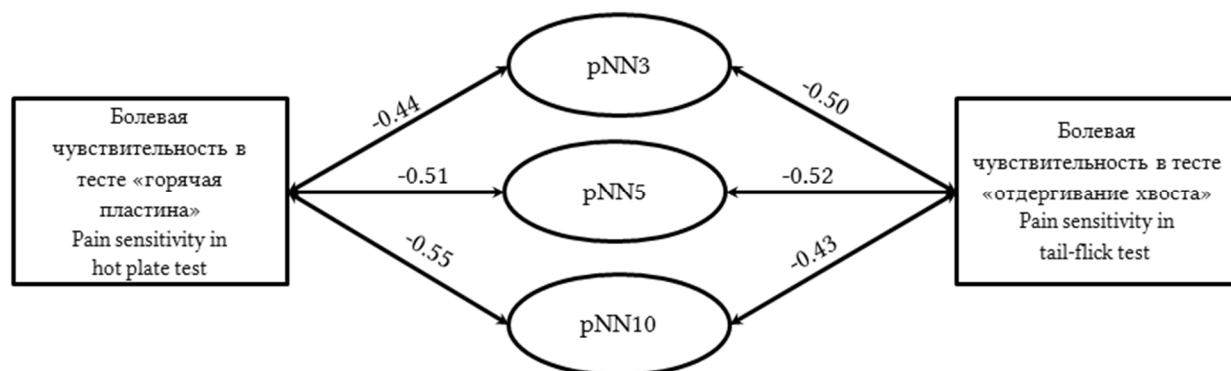


Рис. 3. Корреляционные связи болевой чувствительности с параметрами BCP в общей группе крыс Вистар с НЗС.

Fig. 3. Correlations of pain sensitivity with HRV indicators in general group of Wistar rats with LSV.

Таблица 3

Table 3

Взаимосвязь показателей ВСП с параметрами поведения в тесте открытого поля в общей группе крыс Вистар с высокими значениями спектра (коэффициенты корреляции Спирмена – ρ)
Correlation of HRV and open field test indicators in general Wistar rats group with high spectral values
(Spearman's correlation coefficients – ρ)

Показатели поведения Behavioural indicators	Показатели ВСП HRV indexes				
	SDNN	RMSSD	pNN3	pNN5	CV
Дистанция в центре, см Distance in centre, cm	-0.43	-0.43	-0.62*	-0.63*	-0.54*
Дистанция в центре, % Distance in centre, %	-0.46	-0.46	-0.58*	-0.61*	-0.60*
Общее число пересеченных квадратов Total number of crossed squares	-0.54*	-0.54*	-0.39	-0.41	-0.64*
Число пересеченных периферических квадратов Number of peripheral crossed squares	-0.67*	-0.67*	-0.58*	-0.55*	-0.71*
Число пересеченных центральных квадратов Number of central crossed squares	-0.54*	-0.54*	-0.73*	-0.74*	-0.69*
Число поворотов на периферии Rotations in periphery	-0.73*	-0.73*	-0.53	-0.58*	-0.59*
Число поворотов в центре Rotation in centre	-0.67*	-0.67*	-0.25	-0.30	-0.68*
Время на периферии, сек. Time in periphery, s	0.56*	0.56*	0.44	0.47	0.57*
Время в центре, сек. Time in centre, s	-0.56*	-0.56*	-0.44	-0.47	-0.57*

Примечание: здесь и далее: * – значимые коэффициенты корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

Note: here and further: * – significant Spearman's correlation coefficients ($p < 0.05$).

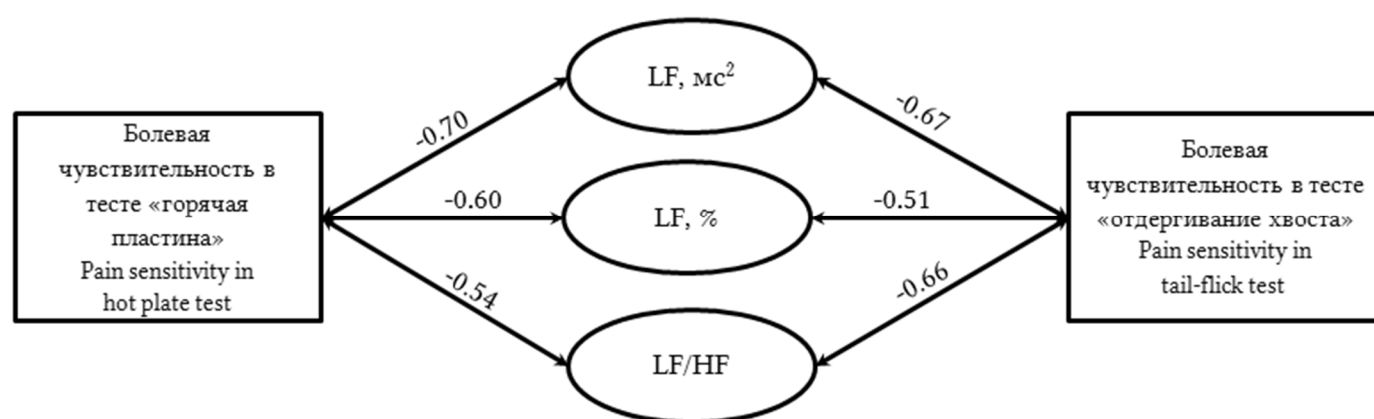


Рис. 4. Корреляционные связи болевой чувствительности с параметрами ВСП в общей группе крыс Вистар с ВЗС.

Fig. 4. Correlations of pain sensitivity with HRV indicators in general group of Wistar rats with HSV.

Результаты корреляционного анализа в общей группе самцов крыс между показателями ВСП и поведения в ПКЛ представлены в таблице 4. Обращает внимание наличие корреляци-

онных связей ИС с показателями локомоторной и двигательной активности, которые отсутствовали в предыдущих группах животных. Для показателей ОП была установлена корреляционная

связь LF в мс^2 с общим временем активности (0,42), отражающим локомоторную активность животного.

Анализ взаимосвязей показателей ВСП и болевой чувствительности в общей группе самцов крыс Вистар позволил установить, что уровень латентного периода отдергивания хвоста коррелирует с SDNN (-0,50), RMSSD (-0,50), pNN3 (-0,69), pNN5 (-0,62), CV (-0,50), TP (-0,49), LF (-0,52), VLF (-0,48), LF/HF (-0,54). В то же время латентный период облизывания задней лапы

в тесте «горячая пластина» не имел значимых корреляционных связей с параметрами ВСП.

В группе самцов с НЗС сохраняются ранее выявленные в общей группе самцов значимые корреляционные связи между общей дистанцией в ПКЛ и pNN10 (-0,56), латентным периодом отдергивания хвоста и pNN3 (-0,67), pNN5 (-0,65). При этом установлены и новые корреляционные взаимоотношения между показателями исследовательской активности в тесте ПКЛ и параметрами ВСП (рис. 5).

Таблица 4

Table 4

Взаимосвязь показателей ВСП с параметрами поведения в тесте приподнятого крестообразного лабиринта у крыс-самцов Вистар с высокими значениями спектра (коэффициенты корреляции Спирмена – ρ)

Correlation of HRV and elevated plus-maze test indicators in male Wistar rats with high spectral values (Spearman's correlation coefficients – ρ)

Показатели поведения Behavioural indicators	Показатели ВСП HRV indexes			
	pNN10	LF, %	VLF, %	IC
Дистанция в открытых рукавах, см Distance in open arms, cm	-0.24	-0.41*	-0.48*	-0.49*
Дистанция в закрытых рукавах, см Distance in closed arms, cm	-0.53*	-0.13	-0.07	-0.06
Дистанция в открытых рукавах, % Distance in open arms, %	-0.09	-0.33	0.43*	-0.44*
Дистанция в закрытых рукавах, % Distance in closed arms, %	-0.10	0.35	-0.47*	0.48*
Число вытягиваний Number of stretchings	-0.22	-0.46*	-0.45*	-0.45*
Число свешиваний Number of hangings	-0.47*	-0.17	0.12	-0.13

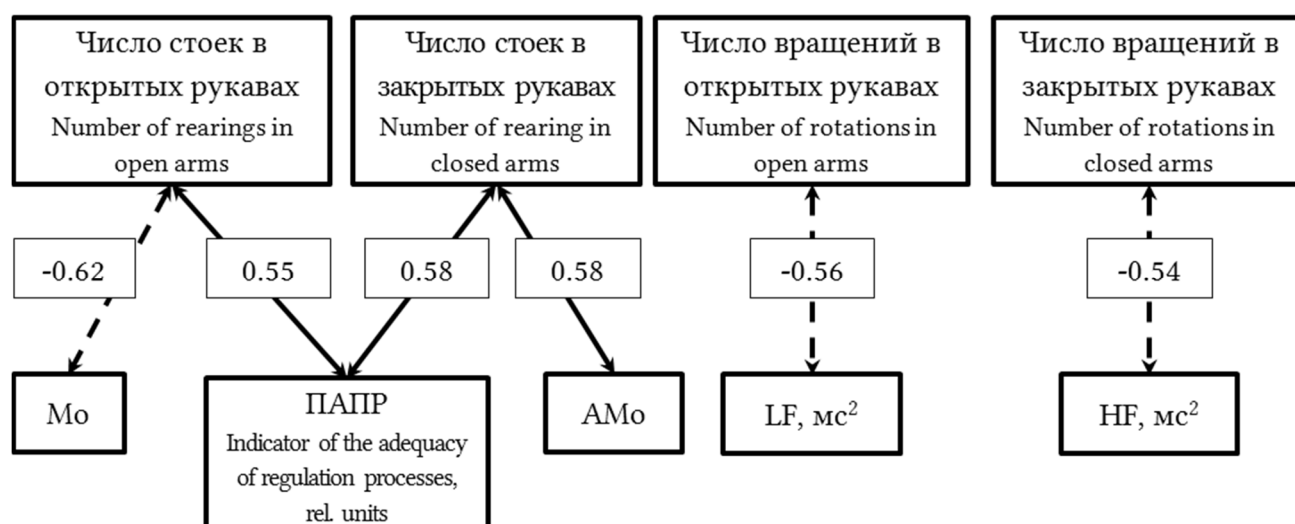


Рис. 5. Корреляционные связи параметров поведения в ПКЛ и ВСП у самцов крыс Вистар с низкими значениями спектра.

Fig. 5. Correlations among behavioural indicators in EPM test and HRV in male Wistar rats with low spectral values.

Между показателями поведения животных в тесте ОП и параметрами ВСП у самцов с НЗС также выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи. В частности, между общей дистанцией и Мо (0,73), ПАПР (-0,54); дистанцией на периферии поля и рNN3 (-0,65), рNN5 (-0,63); общим количеством пересеченных квадратов и рNN3 (-0,75), рNN5 (-0,59); поворотами на периферии и рNN5 (-0,56), а также числом груминга и HF в $мс^2$ (0,62). Полученные результаты характерны только для данной группы самцов с НЗС, что подтверждает многоплановость показателей ВСП, которые взаимосвязаны как с локомоторной и исследовательской активностью, так и с тревожностью.

У самцов с ВЗС по сравнению с предыдущими группами были установлены более многочисленные корреляционные связи между показателями в ПКЛ и ВСП: между дистанцией в открытых рукавах и Мо (0,65); дистанцией в закрытых рукавах и HF в $мс^2$ (-0,79); дистанцией в центре и рNN3 (-0,66), рNN5 (-0,79), CV (-0,64); числом заходов в закрытые рукава и SDNN (-0,69), RMSSD (-0,69), CV (-0,74); временем в открытых рукавах и ЧСС (-0,68), RRNN (0,68), Мо (0,78); временем в закрытых рукавах и ЧСС (0,66), RRNN (-0,66); временем в центре и рNN5 (-0,67), CV (-0,77); общей дистанцией и рNN3 (-0,69), рNN5 (-0,81), HF в $мс^2$ (-0,87); вращением в открытых рукавах и рNN10 (-0,68); вращением в закрытых рукавах и ЧСС (-0,82), RRNN (0,82); вытягиванием в закрытых рукавах и LF в $мс^2$ (-0,70), LF в % (-0,65), LF/HF (-0,81). Таким образом, полученные результаты подтверждают ранее полученные данные о том, что параметры ВСП взаимосвязаны с исследовательской и локомоторной активностью крыс в ПКЛ, а также с уровнем их тревожности. При этом наиболее важное значение среди показателей ВСП для оценки психофизиологических показателей у самцов с ВЗН могут иметь рNN5 и CV.

Среди показателей поведения в ОП корреляционные связи с параметрами ВСП были выявлены только между общей дистанцией и SDNN (-0,67), RMSSD (-0,67), CV (-0,72), BP (-0,72), ИН (0,74), ИБР (0,74).

Латентный период облизывания лапы в тесте «горячая пластина» коррелировал с CV (0,83) у самцов с ВЗС. При этом взаимосвязей между латентным периодом отдергивания хвоста и параметрами ВСП в отличие от общей группы самцов и группы самцов с НЗС установлено не было.

Таким образом, при анализе корреляционных связей в группах самцов крыс Вистар была установлена зависимость их характера от значений спектральных характеристик животных. Так, в общей группе самцов наибольшее про-

гностическое значение предполагается у показателя рNN10, который коррелировал с отдельными параметрами локомоторной активности и тревожности как в тесте ПКЛ, так и в ОП, а также у показателя VLF в %, имевшего взаимосвязи с параметрами локомоторной и исследовательской активности в тесте ПКЛ. В группе самцов с НЗС было установлено значительно меньше корреляционных связей между параметрами ВСП и ПКЛ, чем в группе самцов с ВЗС, однако в отношении показателей ОП ситуация была противоположной. Наибольшую прогностическую значимость в группе самцов с НЗС могут иметь показатели рNN3, рNN5, Мо и ПАПР, а в группе самцов с ВЗС – SDNN, RMSSD, CV и HF в $мс^2$.

В общей группе самок крыс по сравнению со всеми исследуемыми группами было установлено наибольшее число прямых и обратных достоверных связей между исследованными показателями. Так, при анализе взаимоотношений показателей в ПКЛ и ВСП выявлены значимые связи между дистанцией в открытых рукавах и рNN3 (0,54), рNN5 (0,54); дистанцией в закрытых рукавах и BP (0,51); дистанцией в центре и SDNN (-0,68), RMSSD (-0,68), CV (-0,64), АМо (0,50); числом заходов в центр и АМо (0,63), BP (-0,50), ИН (0,56), ИБР (0,56), ПАПР (0,56); временем в открытых рукавах и рNN3 (0,56), рNN5 (0,59); временем в закрытых рукавах и SDNN (0,50), BP (0,51), TP (0,50), VLF в $мс^2$ (0,50), HF в % (-0,53), LF/HF (0,52); временем в центре и SDNN (-0,64), RMSSD (-0,64), CV (-0,59), LF в $мс^2$ (-0,54); вращением в открытых рукавах и рNN3 (0,54); числом свешиваний и HF в % (0,50). Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи уровня тревожности, локомоторной и исследовательской активности в тесте ПКЛ с вегетативным балансом, централизацией управления кардиоритма и активностью нейрогуморальных механизмов. Наибольшую прогностическую значимость при этом имели SDNN, рNN3, CV, BP и LF в $мс^2$.

Основные взаимосвязи показателей ВСП с параметрами ОП представлены в таблице 5. Наряду с этим также были выявлены взаимосвязи ЧСС и RRNN с числом поворотов и стоек на периферии (-0,50; 0,50), рNN5 с числом поворотов в центре (-0,50) и вытягиванием на периферии (-0,53), VLF в $мс^2$ с дистанцией в центре (0,50). Количество болюсов в тесте ОП имело связи с геометрическими показателями ВСП: Мо (0,53), АМо (-0,66), BP (0,64), ИН (-0,65), ИБР (-0,64), ПАПР (-0,69), что свидетельствует о возможности использования указанных параметров кардиоритма в качестве критериев оценки уровня тревожности животного.

Таблица 5

Table 5

Взаимосвязь показателей ВСП с параметрами поведения в тесте открытого поля в общей группе крыс-самок Вистар (коэффициенты корреляции Спирмена – ρ)

Correlation of HRV and open field test indicators in general female Wistar rats group (Spearman's correlation coefficients – ρ)

Показатели поведения Behavioural indicators	Показатели ВСП HRV indexes						
	ЧСС HR	RRNN	pNN3	pNN10	HF, мс ²	HF, %	LF/HF
Общая пройденная дистанция, см Total distance, cm	-0.12	0.12	-0.60*	-0.60*	-0.69*	-0.19	0.30
Дистанция на периферии, см Distance in periphery, cm	0.06	-0.06	-0.56*	-0.31	-0.46	-0.16	0.31
Дистанция в центре, см Distance in centre, cm	-0.48	0.48	-0.65*	-0.48	-0.24	-0.56*	0.51*
Общее число пересеченных квадратов Total number of crossed squares	-0.62*	0.62*	-0.35	-0.24	-0.19	-0.49	0.55*
Число пересеченных периферических квадратов Number of peripheral crossed squares	-0.51*	0.51*	-0.68*	0.53*	-0.27	-0.53*	0.46
Число пересеченных центральных квадратов Number of central crossed squares	-0.50*	0.50*	-0.68*	-0.49*	-0.27	-0.53*	0.46
Время на периферии, сек. Time in periphery, s	0.57*	-0.57	0.55*	0.41	0.14	0.52*	-0.53*
Время в центре, сек. Time in centre, s	-0.57*	0.57*	-0.55*	-0.41	-0.14	-0.52*	0.53*

Таблица 6

Table 6

Взаимосвязь показателей ВСП с параметрами поведения в тесте открытого поля в группе самок с низкими значениями спектра (коэффициенты корреляции Спирмена – ρ)

Correlation of HRV and open field test indicators in female rats with low spectral values (Spearman's correlation coefficients – ρ)

Показатели поведения Behavioural indicators	Показатели ВСП HRV indexes					
	SDNN	RMSSD	pNN3	pNN5	pNN10	CV
Дистанция в центре, см Distance in centre, cm	-0.82*	-0.82*	-0.83*	-0.85*	-0.87*	-0.82*
Число пересеченных периферических квадратов Number of peripheral crossed squares	-0.54	-0.54	-0.27	-0.39	-0.36	-0.54
Число пересеченных центральных квадратов Number of central crossed squares	-0.82*	-0.82*	-0.83*	-0.85*	-0.87*	-0.82*
Время на периферии, сек. Time in periphery, s	0.82*	0.82*	0.83*	0.85*	0.87*	0.82*
Время в центре, сек. Time in centre, s	-0.82*	-0.82*	-0.83*	-0.85*	-0.87*	-0.82*

На основании полученных данных можно заключить, что наибольшее значение для оценки тревожности, локомоторной и исследовательской активности в тесте ОП могут иметь ЧСС, RRNN, pNN3, HF и LF/HF.

Между параметрами ВСП и болевой чувствительности в общей группе самок была установлена корреляционная связь латентного периода

облизывания лапы в тесте «горячая пластина» с VLF в % (0,52) и IC (-0,52).

В группе самок с НЗС в отличие от общей группы с НЗС и группы самцов с НЗС были установлены корреляционные связи между показателем ВР и параметрами ПКЛ: дистанцией в открытых рукавах (-0,88), дистанцией в закрытых рукавах (-0,95), временем в открытых рука-

вах (-0,95), временем в закрытых рукавах (0,79); а также LF в мс^2 и числом заходов в закрытые рукава ПКЛ (-0,84). Корреляционные взаимосвязи между показателями в ОП и ВСР представлены в таблице 6. Наряду с этими данными также были установлены достоверные связи между поворотами в центре и SDNN (0,78), RMSSD (-0,78); стойками в центре и HF в мс^2 (-0,83); вытягиваниями в центре и TP (0,93); числом актов короткого груминга и Мо (-0,93), TP (0,93), VLF в мс^2 (0,93), LF в % (-0,85), VLF в % (0,85), IC (-0,85); числом уринаций и АМо (-0,79), ИН (-0,79), ИБР (-0,80), ПАПР (-0,79). Таким образом, полученные данные указывают на возможность использования SDNN, RMSSD, pNN10 и BP для прогностической оценки локомоторной, исследовательской активности и тревожности крыс-самок Вистар с НЗС. Показатель болевой чувствительности в тесте «горячая пластина» коррелировал только с параметром LF в мс^2 (-0,79).

В группе самок с ВЗС также установлены корреляционные связи между значениями исследуемых параметров, в ряде случаев аналогичные с общей группой с ВЗС и общей группой самок. Корреляционные связи между параметрами ПКЛ и ВСР представлены в таблице 7. Кроме того, нами были установлены значимые взаимосвязи между дистанцией в закрытых рукавах и VLF в % (-0,89), IC (0,89); дистанцией в центре и ИН (0,89), ИБР (0,89); числом заходов в закрытые рукава и pNN3 (0,82), pNN10 (0,85); числом заходов в центр и Мо (-0,90); временем в центре и ЧСС (0,83), RRNN (-0,83), SDNN (-0,83), RMSSD (-0,83), Мо (-0,94), АМо (0,89), BP (0,84), ПАПР (0,89); общей дистанцией и HF в % (0,83), LF в % (0,94); числом стоек в закрытых рукавах и LF в % (0,83). Поэтому можно заключить, что для дальнейшего изучения наиболее значимыми в группе самок с ВЗС могут являться следующие показатели ВСР: SDNN, RMSSD, CV, Мо и ПАПР.

Корреляционные связи между параметрами ОП и ВСР представлены в таблице 8. Наряду с этими показателями нами также были установлены значимые взаимосвязи между общим временем активности и HF в мс^2 (-0,94); временем в центре и LF/HF (0,89); общим временем активности и LF в % (-0,94), VLF в % (0,89), IC (-0,89); числом стоек на периферии и HF в % (0,83), VLF в % (-0,93), IC (0,93); числом вытягиваний на периферии и BP (0,82); числом актов короткого груминга и pNN3 (-0,82), pNN10 (-0,85), HF в мс^2 (-0,85); числом болюсов и Мо (0,83); числом уринаций и ЧСС (-0,83), RRNN (0,83), TP (0,83), VLF в мс^2 (0,83). Таким образом, наиболее значимыми для прогнозирования состояния животных, оцениваемого в тесте ОП, являются следующие показатели ВСР: pNN3, HF, мс^2 , LF/HF. Показатель болевой чувствительности в тесте «горячая пластина» в группе самок с ВЗС коррелиро-

вал с параметром pNN5 (-0,81), pNN10 (-0,96), HF в мс^2 (-0,89).

Таким образом, во всех группах самок корреляционные связи между показателями наиболее многочисленны, по сравнению с общими группами и группами самцов, при этом наибольшую прогностическую значимость могут иметь SDNN, pNN3, CV, BP и LF/HF.

Комплексный анализ состояния исследуемых животных позволил выполнить комплексную оценку функционального состояния организма, определить исходное состояние регуляторных механизмов и систем, а также установить важнейшие критерии рандомизации животных для получения объективных данных. В ходе исследовательской работы было доказано, что между параметрами вариабельности сердечного ритма и поведенческими показателями тревожности, эмоциональности и болевой чувствительности у крыс Вистар имеются многочисленные корреляционные связи, перспективность дальнейшего изучения которых связана с возможностью создания математических моделей для прогнозирования поведенческого состояния на основании параметров кардиоритма.

Полученные результаты дополняют имеющиеся представления о типологических особенностях крыс линии Вистар. Ранее в работах Перцова С.С. и Абрамовой А.Ю. показаны особенности взаимоотношений между такими регуляторными системами организма, как нервная (в частности, ноцицептивная) и иммунная [21, 22].

Известно, что крысы Вистар являются стресс неустойчивыми животными в отличие от крыс, например, линии Август [23], что позволяет расширить проведенное исследование с целью поиска влияния стрессоров различной силы, продолжительности и природы на внутрисистемные взаимоотношения, а также на корреляции между регуляторными системами организма (нервной, иммунной и эндокринной). Кроме того, современные представления о кишечномозговой оси позволяют рассматривать кишечную микробиоту как один из регуляторных механизмов макроорганизма. Ранее нами были установлены значимые связи между количественным составом кишечной микробиоты и уровнями тревожности и депрессивного поведения у крыс Вистар в условиях покоя, 14-дневного иммобилизационного стресса и применения пептида N-концевого аналога адренотропного гормона, а также определены микроорганизмы – представители кишечной микробиоты экспериментальных животных, вносящие значимый вклад в состояние функций нервной системы в условиях стрессорной нагрузки и при ее коррекции [24].

Таблица 7

Table 7

Взаимосвязь показателей ВСП с параметрами поведения в тесте приподнятого крестообразного лабиринта у самок Вистар с высокими значениями спектра (коэффициенты корреляции Спирмена – ρ)
Correlation of HRV and elevated plus-maze test indicators in female Wistar rats with high spectral values
(Spearman's correlation coefficients – ρ)

Показатели поведения Behavioural indicators	Показатели ВСП HRV indexes					
	SDNN	RMSSD	CV	Mo	AMo	ПАПР Indicator of the adequacy of regulation processes
Дистанция в центре, см Distance in centre, cm	-0.94*	-0.94*	-0.83*	-0.89*	-0.94*	0.94*
Число заходов в закрытые рукава Entries in closed arms	-0.46	-0.46	-0.46	-0.81*	0.67	-0.43
Время в закрытых рукавах, сек. Time in closed arms, sec	0.83*	0.83*	0.94*	0.77	-0.71	-0.71
Время в центре, сек. Time in centre, sec	-0.83*	-0.83*	-0.77	-0.94*	0.89*	0.89*

Таблица 8

Table 8

Взаимосвязь показателей ВСП с параметрами поведения в тесте открытого поля у самок Вистар с высокими значениями спектра (коэффициенты корреляции Спирмена – ρ)
Correlation of HRV and open field test indicators in female Wistar rats with high spectral values (Spearman's correlation coefficients – ρ)

Показатели поведения Behavioural indicators	Показатели ВСП HRV indexes				
	pNN3	pNN5	HF, мс ²	LF, мс ²	LF/HF
Общая пройденная дистанция, см Total distance, cm	-0.87*	-0.87*	-0.94*	-0.66	0.60
Дистанция на периферии, см Distance in periphery, cm	-0.64	-0.64	-0.54	0.03	-0.89*
Общее число пересеченных квадратов Total number of crossed squares	-0.91*	-0.94*	-0.87*	-0.49	-0.75
Число пересеченных периферических квадратов Number of peripheral crossed squares	-0.93*	-0.90*	-0.77	-0.26	0.83*
Число пересеченных центральных квадратов Number of central crossed squares	-0.90*	-0.87*	-0.70	-0.23	0.81*
Число поворотов на периферии Number of rotation in periphery	0.72	0.72	0.89*	0.83*	-0.31

Таким образом, в ходе проведенного корреляционного анализа в выделенных группах были установлены показатели с наиболее выраженным прогностическим потенциалом для комплексной оценки поведенческих характеристик и болевой чувствительности исследуемого животного. В общей группе: для локомоторной и исследовательской активности – Mo, для тревожности – LF в мс² и LF/HF, для боли – pNN3 и pNN5. В общей группе с НЗС: для оценки локомоторной активности и тревожности – Mo и HF в мс², для боли – pNN10. В общей группе с ВЗС:

для исследовательской активности и тревожности – SDNN и RMSSD, для оценки локомоторной и исследовательской активности – pNN3 и pNN5, а Mo и CV – для всех исследуемых показателей поведения в ПКЛ и ОП, для боли – LF в мс². Общая группа самцов: для тревожности, локомоторной и исследовательской активности – pNN10, LF в мс² и IC, для боли – pNN3. В группе самцов с НЗС: для локомоторной и исследовательской активности – pNN3, Mo и ПАПР, для тревожности – HF в мс², для боли – pNN3. В группе самцов с ВЗС: для тревожности, локо-

моторной и исследовательской активности в ПКЛ – pNN5 и CV, в ОП – SDNN, RMSSD, CV, ИН и ИБР, для боли – CV. Следовательно, в данной группе CV является универсальным показателем в оценке психофизиологического состояния исследуемого животного. В общей группе самок: для тревожности, локомоторной и исследовательской активности в ПКЛ – SDNN, pNN3, CV, BP и LF в мс^2 , в ОП – RRNN, pNN3, HF в % и LF/HF, для боли – VLF в % и IC. В группе самок с НЗС: для тревожности и локомоторной активности в ПКЛ – BP, для тревожности, локомоторной и исследовательской активности в ОП – SDNN, RMSSD, pNN10, для боли – LF в мс^2 . В группе самок с ВЗС: для тревожности, локомоторной и исследовательской активности в ПКЛ – SDNN, RMSSD и Mo, в ОП – RRNN, pNN3, HF в мс^2 и LF/HF, для боли – pNN10 и HF в мс^2 . Полученные данные демонстрируют перспективность дальнейшего изучения показателей ВСР для комплексной оценки не только активности нейрогуморальных механизмов, но и их взаимосвязи с психофизиологическими особенностями у крыс Вистар.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все эксперименты выполнены в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и были одобрены Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол № 1 от 17.02.2022 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Бобынцев И.И. – разработка концепции и дизайна исследования, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Коробова В.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ и интерпретация данных, написание манускрипта; Ворвуль А.О. – сбор материала, анализ и интерпретация данных, написание манускрипта; Бобынцев Я.И., Степанова А.В. – сбор материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляков В.И., Громова Д.С., Попова Н.Р., Мякишева Ю.В. Современные методы изучения поведения грызунов в модельных биомедицинских исследованиях (обзор проблемы). *Современные вопросы биомедицины*. 2022;6(4):1. [Belyakov V.I., Gromova D.S., Popova N.R., Myakisheva U.V. Modern methods for studying rodent behavior in model biomedical studies (problem review). *Sovremennyye voprosy biomeditsiny*. 2022;6(4):1 (in Russ.)]. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_1. EDN: VHTVBE.
2. Чудова А.С., Алехина Н.А., Гладышева А.О., Ковержнева Ю.А., Суханов К.О. Определение индивидуально-типологических особенностей поведения у крыс линии Wistar в тесте «Открытое поле». *Тенденции развития науки и образования*. 2022;(88-1):130–133. [Chudova A.S., Alekhina N.A., Gladysheva A.O., Koverzneva Yu.A., Sukhanov K.O. Determination of individual typological features of behavior in Wistar rats in the "Open Field" test. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2022;(88-1):130–133 (in Russ.)]. DOI: 10.18411/trnio-08-2022-38. EDN: NHDQHI.
3. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Инвазивные и неинвазивные методы регистрации параметров гемодинамики у крыс линии Wistar в модели реноваскулярной гипертензии (2 почки, 1 зажим). *Трансляционная медицина*. 2016;3(2):61–69. [Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A. Invasive and non-invasive methods of hemodynamic parameters registration in Wistar rats in renovascular hypertension model (2 kidney, 1 clip). *Translational Medicine*. 2016;3(2):61–69 (in Russ.)]. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-2-61-69. EDN: XBHQST.
4. Michaelides A., Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med*. 2019;131(7):438–444. DOI: 10.1080/00325481.2019.1663705.
5. Arango-Dávila C.A., Rincón-Hoyos H.G. Depressive Disorder, Anxiety Disorder and Chronic Pain: Multiple Manifestations of a Common Clinical and Pathophysiological Core. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2018;47(1):46–55. DOI: 10.1016/j.rcp.2016.10.007.
6. Mullins P.M., Yong R.J., Bhattacharyya N. Associations between chronic pain, anxiety, and depression among adults in the United States. *Pain Pract*. 2023;23(6):589–594. DOI: 10.1111/papr.13220.
7. Hayano J., Yuda E. Assessment of autonomic function by long-term heart rate variability: beyond the classical framework of LF and HF measurements. *J Physiol Anthropol*. 2021;40(1):21. DOI: 10.1186/s40101-021-00272-y.
8. Švorc P. Jr., Grešová S., Švorc P. Heart rate variability in male rats. *Physiol Rep*. 2023;11(18):e15827. DOI: 10.14814/phy2.15827.
9. Ковалёв Г.И., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Сравнение поведения мышей в тестах открытого поля, закрытого и приподнятого крестообразных лабиринтов с помощью факторного анализа. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2019;69(1):123–130. [Kovalev G.I., Vasileva E.V., Salimov R.M. Comparison of mouse behavior in the open field, closed and elevated cross-maze tests by the use of factor analysis. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2019;69(1):123–130 (in Russ.)]. DOI: 10.1134/S0044467719010064. EDN: YTIRDV.
10. Чайка А.В., Черетаев И.В., Хусаинов Д.Р. Методы экспериментального доклинического тестирования

- ния анальгетического действия различных факторов на лабораторных крысах и мышах. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия.* 2015;1(1):161–173. [Chayka A.V., Cheretayev I.V., Khusainov D.R. Methods of experimental preclinical testing of the analgesic effect of various factors on laboratory rats and mice. *Uchenyye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V. I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya.* 2015;1(1):161–173 (in Russ.)]. EDN: VBOJXV.
11. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов А.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии.* 2002;(24):65–86. [Bayevskiy R.M., Ivanov G.G., Gavrilushkin A.P., Dovgalevskiy P.Ya., Kukushkin Yu.A., Mironova T.F., Pri-lutskiy D.A., Semenov A.V., et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (guidelines). *Journal of arrhythmology.* 2002;(24):65–87 (in Russ.)]. EDN: HSPLXF.
 12. Морозова М.П., Лукошкова Е.В., Гаврилова С.А. Особенности оценки variability ритма сердца у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2015;101(3):291–307. [Morozova M.P., Lukoshkova E.V., Gavrilova S.A. Some aspects of heart rate variability estimation in rats. *Russian journal of physiology.* 2015;101(3):291307 (in Russ.)]. EDN: TLUJNH.
 13. Drury R.L., Porges S., Thayer J., Ginsberg J.P. Editorial: Heart Rate Variability, Health and Well-Being: A Systems Perspective. *Front Public Health.* 2019;7:323. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00323.
 14. Миронов А.Н., под ред. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Том I. Москва: Гриф и К; 2012. 944 с. [Mironov A.N., editor. *Guidelines for conducting pre-clinical studies of medicines.* Volume I. Moscow: Grif I K, 2012. 944 p. (in Russ.)]. EDN: SDEWMP..
 15. Коробова В.Н., Бобынцев И.И., Ворвуль А.О. Особенности variability ритма сердца самцов и самок крыс Wistar. *Биомедицина.* 2023;19(1):22–33. [Korobova V.N., Bobyntsev I.I., Vorvul A.O. Features of heart rate variability in male and female Wistar rats. *Journal Biomed.* 2023;19(1):22–33 (in Russ.)]. DOI 10.33647/2074-5982-19-1-22-33. EDN QUVBMO.
 16. Korobova V.N., Vorvul A.O., Bobyntsev I.I. Parameters of Heart Rate Variability in Male Wistar Rats under Conditions of Different Motor Activity. *Bull Exp Biol Med.* 2023;175(1):20–22. DOI: 10.1007/s10517-023-05802-5.
 17. Коробова В.Н., Ворвуль А.О., Бобынцев И.И., Хабибулин Р.Р., Костюнин И.Н. Variability сердечного ритма крыс-самок Вистар в условиях различной физической активности. *Человек и его здоровье.* 2022;25(3):32–41. [Korobova V.N., Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Khabibulin R.R., Kostyunin I.N. Heart rate variability in female Wistar rats under conditions of different physical activity. *Humans and their health.* 2022;25(3):32–41 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2022-3/04. EDN: ARQOJW.
 18. Bourgeois J.R., Feustel P.J., Kopec A.M. Sex differences in choice-based thermal nociceptive tests in adult rats. *Behav Brain Res.* 2022;429:113919. DOI: 10.1016/j.bbr.2022.113919.
 19. Joe H. Ward Jr. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association.* 1963;58:236–244. DOI: 10.1080/01621459.1963.10500845.
 20. Lebedeva N.N., Karimova E.D., Vekhov A.V., Milovanova G.B. Correlation between Measures of Anxiety and Heart Rate Variability in Men and Women with Affective Disorders. *Neurosci Behav Physiol.* 2019;50(6):743–749. DOI: 10.1007/s11055-020-00961-8.
 21. Alekseeva I.V., Abramova A.Y., Pertsov S.S. Correlation of Physiological Parameters in Rats after Stress Exposure under Conditions of Antigenic Stimulation with Lipopolysaccharide Administration. *Bull Exp Biol Med.* 2021;172(1):9–13. DOI: 10.1007/s10517-021-05320-2.
 22. Abramova A.Y., Pertsov S.S. Correlation dependencies between nociceptive sensitivity and cytokine level in biological fluids of rats after administration of lipopolysaccharide. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(5):539–544. DOI: 10.1007/s10517-014-2609-7.
 23. Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н., Орлова И.Н., Попкова Е.В., Родина В.И., Крыжановский Г.Н. Эффекты хронического мягкого стресса у крыс Вистар и Август: поведение и содержание моноаминов в стриатуме. *Патогенез.* 2012;10(2):50–58. [Krupina N.A., Khlebnikova N.N., Orlova I.N., Popkova E.V., Rodina V.I., Kryzhanovsky G.N. Effects of chronic mild stress in Wistar and August rats: behavior and monoamine content in the striatum. *Pathogenesis.* 2012;10(2):50–58 (in Russ.)]. EDN: QIVMWP.
 24. Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Mukhina A.Y., Svishcheva M.V., Azarova I.E., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. АСТН(6-9)-Pro-Gly-Pro ameliorates anxiety-like and depressive-like behaviour and gut mucosal microbiota composition in rats under conditions of chronic restraint stress. *Neuropeptides.* 2022;93:102247. DOI: 10.1016/j.npep.2022.102247.

Поступила в редакцию 14.09.2023

Подписана в печать 25.12.2023

Для цитирования: Бобынцев И.И., Коробова В.Н., Ворвуль А.О., Бобынцев Я.И., Степанова А.В. Взаимосвязь variability сердечного ритма и поведенческих показателей крыс Вистар. *Человек и его здоровье.* 2023;26(3):72–71. DOI: 10.21626/vestnik/2023-4/07. EDN: KEYONB.

CORRELATION OF HEART RATE VARIABILITY AND BEHAVIOURAL INDICATORS IN WISTAR RATS

© Bobyntsev I.I., Korobova V.N., Vorvul A.O., Bobyntsev Ya.I., Stepanova A.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

The aim – to study the correlation relationship between the parameters of heart rate variability and behavioural indicators of anxiety, emotionality and pain sensitivity in Wistar rats.

Materials and methods. The study was carried out on 25 male and 25 female Wistar rats weighing 180-300 g. Methods for assessing the functional state of animals included analysis of heart rate variability (HRV), elevated plus-maze (EPM) and open field (OF), hot plate, and tail-flick tests.

Results. It was found that for a comprehensive assessment of the functional state of Wistar rats according to HRV data, it is necessary to take into account the initial level of spectral characteristics (low or high spectral values – LSV and HSV), and for behavioural indicators – the sex of the animal. In this connection, the following groups were identified: a common group (males and females), a common group with LSV, a common group with HSV, a common group of males (with LSV and HSV), a group of males with LSV, a group of males with HSV, a common group of females (with LSV and HSV), a group of females with LSV, a group of females with HSV. Correlation analysis between HRV, EPM, OF and pain sensitivity indicators allowed us to identify the most significant relationships in each group. The most versatile for assessing anxiety, locomotor and research activity, as well as pain sensitivity are SDNN, RMSSD, pNN3, CV, Mo, HF and LF.

Conclusion. Thus, the relationship of HRV with behavioural indicators has been proved and the prospects for further study of the studied parameters as prognostic criteria

Keywords: heart rate variability; behaviour; pain; anxiety; Wistar rats.

Bobyntsev Igor I. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Head of the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Korobova Victoria N. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathophysiology, Head of the Laboratory of Heart Pathophysiology of the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2737-3435. E-mail: viktoria.korobova@mail.ru

Vorvul Anton O. – Assistant lecturer at the Department of Pathophysiology, Junior Researcher at the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1529-6014. E-mail: vorvul1996@mail.ru

Bobyntsev Yaroslav I. – Assistant lecturer at the Department of Internal Diseases No.1, Junior Researcher at the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: bobfocus@yandex.ru

Stepanova Anastasia V. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0007-2441-2033. E-mail: nastyusha.stepanova@list.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

COMPLIANCE WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

All experiments were carried out in accordance with Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes and were approved by the Regional Ethics Committee at Kursk State Medical University (Protocol No. 1 of 02/17/2022).

AUTHORS CONTRIBUTION

Bobyntsev I.I. – development of the research concept and design, justification of the manuscript and verification of critical intellectual content; final approval for publication of the manuscript; Korobova V.N. – development of the research concept and design, collection of material, analysis and interpretation of data, writing of the manuscript; Vorvul A.O. – collecting material, analyzing and interpreting data, writing a manuscript; Bobyntsev Ya.I., Stepanova A.V. – collecting material.

Received 14.09.2023

Accepted 25.12.2023

For citation: Bobyntsev I.I., Korobova V.N., Vorvul A.O., Bobyntsev Ya.I., Stepanova A.V. Correlation of heart rate variability and behavioural indicators in Wistar rats. *Humans and their health*. 2023;26(4):72–87. DOI: 10.21626/vestnik/2023-4/07. EDN: KEYOHB.