

## ВЛИЯНИЕ ПРИЗНАКОВ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ГРУППЕ МУЖЧИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ РОССИЙСКОГО СЕВЕРА



© И.В. Аверьянова

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

**Обоснование.** Как вегетативный дисбаланс контроля сердечного ритма, оцениваемый по вариабельности сердечного ритма (ВСР), так и признаки резистентности к инсулину достаточно распространены в выборке мужчин-северян. Однако до настоящего времени нет данных, связаны ли отклонения в ВСР в более старших возрастных группах жителей Севера с наличием инсулинорезистентности.

**Цель.** Проведение сравнительного анализа основных характеристик ВСР у мужчин зрелого возраста, проживающих в условиях Российского Севера, с учетом наличия или отсутствия метаболических признаков инсулинорезистентности.

**Материалы и методы.** Обследованы 73 мужчины зрелого возраста — постоянные жители Магаданской области из числа европеоидов. Анализируемая группа была дифференцирована на выборку без признаков (индекс HOMA-IR < 2,5 усл. ед.) и с признаками инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR > 2,5 усл. ед.). В работе использовали иммунохемилуминесцентный и ферментативный методы, а также метод оценки ВСР с помощью прибора «Варикард» (Россия).

**Результаты.** Показано, что у 48% пациентов в анализируемой выборке были зафиксированы признаки инсулинорезистентности, что наблюдалось на фоне увеличения симпатической активности в регуляции сердечного ритма у представителей данной группы. Проведенный анализ основных характеристик кардиоритма у мужчин, различающихся по величине индекса HOMA-IR, позволил выявить ряд показателей, претерпевающих наиболее существенные изменения в зависимости от наличия или отсутствия признаков инсулинорезистентности: MxDMn, pNN50, SDNN, AMo50, SI, TP, HF, LF, масса тела.

**Заключение.** В целом полученные нами результаты свидетельствуют о достаточно высокой доле лиц с наличием признаков инсулинорезистентности в группе мужчин-северян зрелого возраста. Полученные результаты указывают на то, что обследуемые мужчины с признаками инсулинорезистентности характеризуются наличием вегетативного дисбаланса с относительным доминированием симпатической активности на фоне снижения активации парасимпатического звена вегетативной нервной системы и большими величинами массы тела. При этом взаимоотношения и причинно-следственные связи между признаками инсулинорезистентности, активации симпатического звена вегетативной нервной системы и избыточной массы тела во многом остаются невыясненными. По-видимому, все анализируемые признаки, скорее всего, взаимно дополняют, чем полностью исключают друг друга, при этом триада в виде ожирения, признаков инсулинорезистентности и активации симпатического звена вегетативной нервной системы является предпосылкой для значительных рисков нарушения здоровья. Необходимо отметить, что данное исследование направлено на расширение использования метода оценки вариабельности сердечного ритма с учетом наличия или отсутствия метаболических признаков инсулинорезистентности в выборке мужчин зрелого возраста.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мужчины зрелого возраста; признаки инсулинорезистентности; вариабельность сердечного ритма.

## THE INFLUENCE OF INSULIN RESISTANCE VARIABLES ON HEART RATE VARIABILITY INDICES IN MATURE MEN UNDER RUSSIA'S NORTH CONDITIONS

© Inessa V. Averyanova

Scientific Research Center "Arktika", Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

**BACKGROUND:** Heart rate autonomic regulation can go out of balance which is normally assessed by the heart rate variability (HRV) indices. Similarly, it is relevant to research if and how HRV fluctuations can be influenced by varying signs of insulin resistance since they are quite common in Northern men. At present, there is no evidence of this influence in the North residents of older ages.

**AIM:** This study aimed to comparatively assess heart rate variability in mature men who do or do not feature metabolic signs of insulin resistance.

**MATERIALS AND METHODS:** Seventy-three mature aged male residents of Magadan Region, Caucasian by origin, were examined. All the subjects were divided into two groups: Group without insulin resistance signs (HOMA-IR index < 2.5 units) and Group with insulin resistance signs (HOMA-IR index > 2.5 units). We used immunochemiluminescent and enzymatic methods, and heart rate variability was assessed using the Varikard (Russia).

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Received: 13.06.2023. Accepted: 16.07.2023.

Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20. – №3. – С. 201-207

doi: <https://doi.org/10.14341/omet13004>

Obesity and metabolism. 2023;20(3):201-207



**RESULTS:** Our research showed that 48% of all the examinees exhibited signs of insulin resistance along with an increase in the sympathetic activity in heart rate regulation. We also identified the heart rate indicators that had proved to undergo the most significant changes depending on the HOMA-IR index and the presence or absence of signs of insulin resistance: MxDMn, pNN50, SDNN, AMo50, SI, TP, HF, LF, and Body Mass.

**CONCLUSION:** In general, the results obtained allow for ascertaining the high proportion of male Northerners of mature age with signs of insulin resistance. We also claim that those examinees demonstrate an autonomic imbalance and a moderate dominance of the sympathetic activity with a simultaneous decrease in activation of the parasympathetic link of autonomic nervous system and high body mass variables. At the same time, the correlations and causal associations among signs of insulin resistance, activation of the sympathetic link of autonomic nervous system, and overweight remain unclear. Apparently, all the analyzed features are likely to complement each other rather than completely exclude each other. The triad of obesity, signs of insulin resistance, and activation of the sympathetic link of autonomic nervous system is a driving factor for significant health risks. This study is expected to spread the use of the method of assessing heart rate variability based on insulin resistance signs as well as in reliance on metabolic disorders in general in a sample of mature men.

**KEYWORDS:** *mature men; signs of insulin resistance; heart rate variability.*

## ОБОСНОВАНИЕ

В последнее время, в связи с растущей глобальной эпидемией ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний, растет беспокойство тем, что метаболические осложнения, связанные с неинфекционными заболеваниями, обусловлены, в том числе, такими нарушениями, как резистентность к инсулину, и в дальнейшем будут способствовать развитию многих серьезных проблем общественного здравоохранения, что приведет к увеличению преждевременной смертности во всем мире [1]. В настоящее время инсулинорезистентность рассматривается в виде раннего универсального предиктора важнейших возрастозависимых заболеваний, поэтому оценка наличия признаков инсулинорезистентности в условно-здоровой популяции критически важна для выстраивания эффективной стратегии, направленной на оптимальное долголетие и увеличение продолжительности жизни [2]. Чаще всего феномен инсулинорезистентности описывают как пониженную чувствительность и реактивность клеток-мишеней к действию инсулина при его достаточной концентрации, приводящую к снижению одного или нескольких биологических эффектов этого гормона, при этом наличие нарушения углеводного обмена не обязательно [3]. В настоящее время инсулинорезистентность признана основным компонентом сахарного диабета 2 типа по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [4], а также, как известно, играет значительную роль в развитии дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [5].

Вариабельность сердечного ритма (BCP) является неинвазивным показателем контроля вегетативной нервной системы сердца. Здоровое сердце человека бьется не с постоянной частотой, а скорее, колеблется от удара к удару, создавая паттерны, которые демонстрируют сложность (включая фрактальную изменчивость) и стабильность с течением времени, в совокупности эти изменения от удара к удару и более крупные паттерны называются BCP, которая отражает и предсказывает степень здорового функционирования организма с точки зрения физиологической способности к саморегулированию, адаптивности и жизнестойкости [6]. Следует отметить, что классическая интерпретация BCP включает анализ активности парасимпатической и симпатической ветвей вегетативной нервной системы, их

баланс и соотношение, а также анализ ряда других связанных параметров [7]. Показано, что временные, частотные и нелинейные параметры BCP могут оценивать вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с ожирением, и риск смертности от всех причин [8], а вегетативный дисбаланс, в свою очередь, может предсказывать развитие метаболических рисков и нарушений обмена веществ [9]. В настоящее время растет интерес к пониманию механизмов, связанных с BCP, ее клинической применимости, а также изменений в ее стандартах, которые могут указывать на ухудшение здоровья. Высокие уровни показателей BCP, как правило, являются признаками эффективных вегетативных механизмов, которые характеризуют здорового человека, в то время как низкая или сниженная BCP часто свидетельствует о сбоях в работе вегетативной нервной системы и может свидетельствовать об ухудшении здоровья [10]. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что болезни сердца, диабет и ожирение — три самых дорогостоящих эпидемии — имеют общий механизм, это устойчивый вегетативный дисбаланс (гиперактивность симпатической и/или парасимпатической системы).

Хотя большинство клиницистов игнорируют вегетативный дисбаланс как предиктор развития метаболических нарушений, но все же результаты последних исследований свидетельствуют о его ассоциации с основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение и диабет [11]. В этом концепция нейровисцеральной интеграции применяется в клинических условиях, предполагая, что вегетативный дисбаланс играет первостепенную роль в развитии метаболических рисков, при этом указывается на то, что вегетативный дисбаланс заслуживает рассмотрения исследователями в качестве мишени для раннего вмешательства с целью предотвращения метаболических нарушений [12]. Следует отметить, что как аномальный автономный контроль сердечного ритма, оцениваемый по BCP, так и признаки резистентности к инсулину достаточно распространены в выборке мужчин-северян, что достаточно наглядно отражено в наших предыдущих исследованиях [13, 14]. Однако до настоящего времени неизвестно, связаны ли отклонения в BCP в более старших возрастных группах с наличием инсулинорезистентности.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из вышесказанного цель данной работы была направлена на анализ основных характеристик ВСР в группе мужчин зрелого возраста, проживающих в условиях Российского Севера с метаболическими нарушениями в виде признаков инсулинорезистентности и без них.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

**Место проведения.** Для поставленной цели в рамках реализации программы научного мониторинга жителей-северян «Арктика. Человек. Адаптация», проводимой на базе НИЦ «Арктика» ДВО РАН (г. Магадан), было проведено комплексное обследование представителей мужского пола — уроженцев Северных территорий.

**Время исследования.** Исследование было проведено в осенне-зимний период 2022 г.

### Изучаемые популяции (одна или несколько)

Для реализации поставленной цели в исследовании приняли участие 73 жителя-северянина в возрасте от 42 до 60 лет (средний возраст —  $53,5 \pm 1,5$  года) — постоянные жители Магаданской области из числа европеоидов.

**Критерии включения:** 1–2 группа здоровья.

**Критерии исключения:** прием лекарств, которые могут изменять частоту сердечных сокращений, употребление никотина, алкоголя или любых других запрещенных веществ, диабет, гипертония, заболевания щитовидной железы, любые сердечные расстройства, а также заболевания, потенциально связанные с вегетативными расстройствами в анамнезе.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Использовался сплошной способ формирования.

### Анализ в подгруппах

На основе полученных данных были сформированы 2 группы: 1-я группа — это 38 мужчин (52%) с НОМА-IR  $< 2,5$  усл. ед. (без признаков инсулинорезистентности), средний возраст которых составил  $53,2 \pm 1,8$  года, масса тела —  $78,3 \pm 1,1$  кг и рост —  $174,3 \pm 0,7$  см, во 2-ю группу вошли 35 мужчин (48%), средний возраст составил  $54,0 \pm 1,6$  года, массой тела  $91,7 \pm 1,1$  кг и ростом —  $175,3 \pm 0,4$  см.

### Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное одновыборочное сравнительное исследование.

## МЕТОДЫ

Выявление признаков инсулинорезистентности проводили с помощью метода оценки гомеостатической модели (НОМА-IR) по формуле:  $[\text{Инсулин (мкМг/мл)} \times \text{Глюкоза (ммоль/л)}] / 22,5$  [15] с точкой отсе-

чения  $> 2,50$  усл. ед. с предварительной оценкой концентрации базального инсулина, который определяли с применением иммунохимического анализатора IMMULITE 2000XPI (Siemens, США) с использованием метода ферментативно-усиленной хемилюминесценции и анализа глюкозы натошак, которую определяли гексокиназным методом на биохимическом анализаторе AU 680 (Beckman Coulter, США). У обследуемых проводили анализ основных показателей ВСР на основе методических рекомендаций группы российских и иностранных экспертов с использованием прибора «Варикард» с дальнейшим анализом variability сердечного ритма на основе программного обеспечения VARICARD-KARDi [16]. В работе анализировались следующие показатели ВСР: ЧСС, уд./мин — частота сердечных сокращений; мода (Mo, мс) — наиболее часто встречающиеся значения R-R интервала; variability кардиоритма — разность между его максимальным и минимальным значениям (MxDMn, мс); число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов (pNN50, мс); квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов (RMSSD, мс); стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (SDNN, мс); амплитуда моды при ширине класса 50 мс (AMo50%, мс); индекс напряжения регуляторных систем (SI, усл. ед.); мощность спектра высокочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,4–0,15 гц (HF, мс<sup>2</sup>); мощность спектра низкочастотного компонента ВСР в диапазоне 0,15–0,04 гц (LF, мс<sup>2</sup>); мощность спектра очень низкочастотного компонента variability ритма сердца в диапазоне 0,04–0,015 гц (VLF, мс<sup>2</sup>); TP, мс<sup>2</sup> — суммарная мощность спектра временных значений R-R интервалов сердечного ритма учитывалась без ультранизкочастотных составляющих, определяемая как сумма сложения HF, мс<sup>2</sup>, LF, мс<sup>2</sup>, VLF, мс<sup>2</sup>. Помимо этого, определялось отношение низкочастотного и высокочастотного компонентов variability сердечного ритма (LF/HF, усл. ед.); индекс централизации (IC, усл. ед.).

### Статистический анализ

Результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0. Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро–Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [ $Q_1$ 25%;  $Q_3$ 75%]. Уровень значимости различий определялся с использованием U-критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0.05; 0.01; 0.001.

### Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения науки Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (заключение № 002/021 от 26.11.2021 г.). У всех обследуемых было получено письменное информированное согласие до включения в исследование.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет размера выборки предварительно не проводился. Проведенные исследования показали, что 52% обследованных мужчин ( $n=38$ ) не имели признаков инсулинорезистентности, тогда как у 48% ( $n=35$ ) величина HOMA-IR превышала референсный порог для данного показателя. Следует отметить, что из проанализированных 14 характеристик variability сердечного ритма значимые отличия были выявлены по 8 показателям (табл. 1). Полученные данные указывают на то, что для группы мужчин с HOMA-IR  $<2,5$  усл. ед. были характерны значимо более высокие величины MxDMn, pNN50, SDNN, что свидетельствует о возрастании активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Тогда как для группы обследуемых с признаками инсулинорезистентности, напротив, были характерны более низкие значения MxDMn, pNN50, SDNN на фоне высоких значений показателя SI, что является отражением снижения тонуса блуждающего нерва и относительного увеличения сим-

патической активности в регуляции сердечного ритма. Отмечено также снижение абсолютных показателей мощности в диапазонах спектра LF и HF, что также обуславливает более низкие показатели общей мощности спектра (TP) в группе мужчин с признаками инсулинорезистентности. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение высокочастотного компонента BCP у обследованных мужчин с HOMA-IR  $>2,5$  усл. ед. наблюдалось на фоне значимого снижения и низкочастотного компонента общего спектра. Необходимо подчеркнуть, что выявленные изменения HF- и LF-составляющих общего спектра не сопровождались сдвигами относительно показателя LF/HF, а также IC. Проведенный анализ основных характеристик кардиоритма у мужчин, различающихся по величине HOMA-IR индекса, позволил выявить ряд показателей, претерпевающих наиболее существенные изменения в зависимости от наличия или отсутствия признаков инсулинорезистентности: MxDMn, pNN50, SDNN, AMo50, SI, TP, HF, LF. Нежелательные явления в процессе исследований не выявлены.

Таблица 1. Показатели variability сердечного ритма у лиц с признаками и без признаков инсулинорезистентности

Table 1. Indicators of heart rate variability in individuals with and without signs of insulin resistance

| Анализируемые показатели | Анализируемая группа   |                        |           |
|--------------------------|------------------------|------------------------|-----------|
|                          | НОМА $<2,5$ усл. ед.   | НОМА $>2,5$ усл. ед.   |           |
| ЧСС, уд. /мин            | 70,2 (63,1; 78,3)      | 72,8 (67,5; 79,2)      | $p=0,282$ |
| MxDMn, мс                | 223,0 (177,5; 302,0)   | 157,0 (121,5; 236,0)   | $p=0,005$ |
| RMSSD, мс                | 35,4 (26,7; 49,8)      | 29,2 (25,0; 38,7)      | $p=0,152$ |
| pNN50, %                 | 8,1 (3,3; 26,9)        | 2,7 (1,7; 11,5)        | $p=0,045$ |
| SDNN, мс                 | 42,4 (31,8; 60,2)      | 30,4 (21,0; 44,8)      | $p=0,006$ |
| Mo, мс                   | 868,0 (759,5; 940,5)   | 808,0 (748,5; 890,0)   | $p=0,302$ |
| AMo50, мс                | 52,7 (34,9; 66,8)      | 67,0 (47,4; 98,6)      | $p=0,007$ |
| SI, усл. ед.             | 135,6 (59,6; 226,0)    | 297,6 (114,5; 533,8)   | $p=0,006$ |
| TP, мс <sup>2</sup>      | 1487,9 (920,5; 2977,8) | 1141,8 (613,7; 1952,7) | $p=0,036$ |
| HF, мс <sup>2</sup>      | 373,3 (188,5; 1029,6)  | 217,9 (136,6; 579,0)   | $p=0,025$ |
| LF, мс <sup>2</sup>      | 633,8 (387,2; 1305,4)  | 490,9 (187,6; 908,9)   | $p=0,042$ |
| VLF, мс <sup>2</sup>     | 353,0 (186,5; 457,6)   | 302,3 (155,1; 470,8)   | $p=0,132$ |
| LF/HF, усл. ед.          | 1,6 (1,0; 2,8)         | 1,3 (0,9; 3,0)         | $p=0,901$ |
| IC, усл. ед.             | 2,6 (1,6; 3,8)         | 3,2 (1,5; 4,5)         | $p=0,513$ |

**Примечание:** ЧСС — частота сердечных сокращений, Mo — мода, MxDMn — разность между максимальным и минимальным значениям, pNN50 — число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов, RMSSD — квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, SDNN — стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, AMo50% — амплитуда моды при ширине класса 50 мс, SI — индекс напряжения регуляторных систем, HF — мощность спектра высокочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,4–0,15 гц, LF — мощность спектра низкочастотного компонента BCP в диапазоне 0,15–0,04 гц, VLF — мощность спектра очень низкочастотного компонента variability ритма сердца в диапазоне 0,04–0,015 гц, TP — суммарная мощность спектра временных значений R-R интервалов сердечного ритма, LF/HF — отношение низкочастотного и высокочастотного компонентов variability сердечного ритма, IC — индекс централизации.

**Note:** HR — heart rate, Mo — mode, MxDMn — the difference between the maximum and minimum values, pNN50 — the number of pairs of cardiointervals with a difference of more than 50 ms in % of the total number of cardiointervals, RMSSD — the square root of the sum of the differences of a consecutive series of cardiointervals, SDNN — the standard deviation of the complete array of cardiointervals, AMo50% — the amplitude of the mode with a class width of 50 ms, SI — voltage index of regulatory systems, HF — spectrum power of the high-frequency component of heart rate variability in the range of 0.4–0.15 Hz, TP — the total power of the spectrum of time values of R-R intervals of the heart rate. LF/HF — ratio of low-frequency and high-frequency components of heart rate variability, IC — centralization index.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Сопоставление с другими публикациями

В целом полученные нами результаты свидетельствуют о достаточно высокой доле лиц (48%) с наличием признаков инсулинорезистентности в группе жителей-северян мужского пола зрелого возраста, для которых было характерно наличие дисбаланса в сторону большего доминирования симпатического отдела вегетативной нервной системы по сравнению с парасимпатической активностью. Необходимо отметить, что выявленный вегетативный дисбаланс, характеризующийся относительно высокой симпатической активностью и относительно низкой парасимпатической активностью, зафиксированный в группе лиц с признаками инсулинорезистентности, в настоящее время рассматривается в виде одного из предполагаемых механизмов, лежащих в основе повышенного риска неблагоприятных соматических последствий для здоровья, таких как ССЗ, гипертония, диабет, инсульт, а также смертность от всех причин [11], исходя из предпосылок, что большая активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы защищает сердечно-сосудистую систему и связана с общим улучшением самооценки здоровья [17]. Данные, полученные в нашей работе, по большей части согласуются с представленными в литературе результатами исследований других авторов, в которых ВСР коррелирует с ранними признаками резистентности к инсулину [18], при этом механизмы данных ассоциаций до конца не выяснены.

Так, известно, что инсулин способен активировать симпатическую нервную систему (СНС), было показано, что длительная инфузия инсулина вызывала дозозависимое повышение уровня норадреналина приблизительно в полтора-два раза [19]. Однако механизм влияния инсулина на СНС до конца не ясен. Предполагают, что он может активировать СНС путем прямого воздействия на центральную нервную систему, когда инсулин проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, связывается со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и активирует СНС [20]. Также установлено, что возможной причиной гиперактивации СНС могут быть инсулинорезистентность и повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга [3].

Но при этом показано, что, напротив, именно симпатическая иннервация имеет решающее значение для регуляции выделения инсулина и глюкагона поджелудочной железой и контроля гомеостаза глюкозы, в частности, путем защиты от гипогликемии во время голодания и путем повышения уровня глюкозы в крови в периоды повышенной потребности, такие как физическая нагрузка, воспаление или психологический стресс [21]. В то же время существует и обратная гипотеза, что не инсулинорезистентность является причиной гиперактивации СНС, а высокая активность СНС приводит к развитию резистентности к инсулину. В пользу этой гипотезы свидетельствует снижение индекса инсулинорезистентности

на фоне применения альфа-адреноблокаторов. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные канальцы почечных нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости [5].

Однако следует указать и на достаточно высокие величины массы тела в группе лиц с НОМА-IR >2,5 усл. ед. (91,7±1,1 против 78,3±1,1 кг в группе мужчин с НОМА-IR <2,5 усл. ед.), что, исходя из эндокринной теории ожирения, является предиктором как развития гиперинсулинемии, так и дальнейшим проявлением инсулинорезистентности [22]. Также необходимо указать на то, что и снижение парасимпатической активности в последнее время связывают с развитием центрального ожирения [23]. Показано, что ожирение связано с патологическим преобладанием симпатического тонуса над парасимпатическим. Что касается сердечно-сосудистой системы, то эта вегетативная дисфункция проявляется в виде снижения ВСР, что было связано с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости [24]. Избыток общего содержания жира в организме связан с измененной функцией автономной нервной системы и симпатической активацией. Измененная вегетативная функция является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий в популяциях с распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Механизм, лежащий в основе связи между возрастанием общего содержания жира в организме и измененной автономной функцией, не выяснен, предполагается, что резистентность к инсулину может быть основополагающим фактором [25]. Патогенез гемодинамических и метаболических последствий ожирения включает множество механизмов, включая дисфункцию автономной нервной системы, характеризующуюся повышенной активацией симпатической и сниженной парасимпатической активностью [26]. Показано, что жировая ткань выделяет ряд гормонов (например, лептин, адипонектин, резистин, висфатин) и маркеров воспаления (например, TNF-α, IL-6). Таким образом, жировая ткань способна непосредственно стимулировать центральную симпатическую нервную систему в гипоталамусе или вызывать состояние слабовыраженного воспаления, которое также может стимулировать симпатическую нервную систему [27].

В целом вышесказанное может свидетельствовать о том, что вегетативная нервная система, возможно, не участвует в развитии резистентности к инсулину и поддерживает патофизиологический механизм, в котором резистентность к инсулину является первичной аномалией при ожирении, приводящей к активации симпатической нервной системы. Этот механизм дополнительно поддерживается физиологическими реакциями вегетативной нервной системы на возрастание концентрации глюкозы и инсулина в крови [27].

Единственное, ясно, что вегетативные сдвиги могут быть обратимыми. Показано значимое увеличение ВСР у лиц с метаболическим синдромом при снижении веса [28]. Вероятно, что сниженная ВСР является компонентом синдрома резистентности к инсулину [24]. Некоторые исследования показали, что ограничение калорийности и физическая активность могут улучшить вегетативную регуляцию и контроль блуждающего нерва сердца за счет снижения симпатической и увеличения парасимпатической активности, предполагая, что потеря веса может замедлить ухудшение функции автономной нервной системы [10].

### Направления дальнейших исследований

В дальнейшем необходимо провести исследование в группах лиц женского пола.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании, позволили установить, что к выявленным особенностям состояния вегетативной нервной системы при наличии признаков инсулинорезистентности следует отнести наличие дисбаланса в сторону большего доминирования симпатического отдела вегетативной нервной системы по сравнению с парасимпатической активностью в регуляции сердечного ритма. Так, полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что по мере возрастания HOMA-IR, величины которого превышают нормативный референс, в вегетативной регуляции отмечается снижение преобладания парасимпатического звена вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма, что наглядно проявляется в значимом уменьшении MxDMn, pNN50, SDNN, TP, HF, LF, наблюдаемом с одновременным возрастанием SI.

В целом полученные в нашей работе результаты указывают на то, что наличие признаков инсулинорезистентности связано с нарушением вегетативного баланса, при котором наблюдается снижение блуждающей модуляции на фоне увеличения симпатической активации в регуляции сердечного ритма. При этом взаимоотношения и причинно-следственные связи между признаками инсулинорезистентности, активации симпатического звена вегетативной нервной системы и избыточной массы тела во многом остаются невыясненными. Анализ полученных результатов оставляет открытым вопрос, является ли возрастание активности симпатического звена вегетативной нервной системы при ИР первичным

или это следствие уже метаболических нарушений, в том числе избыточной массы тела, до конца не установлено. Впрочем, следует отметить, что все признаки, скорее, взаимно дополняют, чем полностью исключают друг друга, при этом совокупность в виде ожирения, признаков инсулинорезистентности и активации симпатического звена вегетативной нервной системы является предпосылкой для значительных рисков здоровья.

Необходимо отметить, что данное исследование направлено на расширение использования метода оценки ВСР с учетом наличия или отсутствия метаболических признаков инсулинорезистентности в выборке мужчин зрелого возраста, проживающих в условиях Российского Севера.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена за счет бюджетного финансирования ФГБУН «Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук в рамках выполнения темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека "северного типа" на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер AAAA-A21-121010690002-2).

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Аверьянова И.В. разработала концепцию, дизайн исследования, получила, проанализировала и интерпретировала полученные результаты. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. *WHO European Regional Obesity Report 2022*. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2022 [cited 29 May 2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747.pdf>
- Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Савицкая Н.Г. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 59-68. [Martyushev-Poklad AV, Yankevich DS, Petrova MV, Savitskaya NG Two models of insulin resistance development and the strategy to combat age-related diseases: Literature review. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):59-68 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13090>
- Reaven GM The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;83(6):1237-1247. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1237>
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-5)
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14(3):173-194. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.14.3.173>
- Uttinger ML. Enhancing heart rate variability. *Integrative Medicine*. Elsevier; 2018;(14):922-929.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35868-2.00096-7>
- Shaffer F, Ginsberg JP An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017;(5):258. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Strüven A, Holzapfel C, Stremmel C, Brunner S Obesity, nutrition and heart rate variability. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):1-13. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22084215>
- Licht CMM, de Geus EJC, Penninx BWJH. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2484-2493. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3104>
- Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian J Phys Ther.* 2020;24(2):91-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006>
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):122-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>
- Wulsin L, Herman J, Thayer JF. Stress, autonomic imbalance, and the prediction of metabolic risk: A model and a proposal for research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;(86):12-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.010>

13. Аверьянова И.В. Особенности показателей вариабельности сердечного ритма в популяции жителей-северян юношеского, трудоспособного и пожилого возраста // *Успехи геронтологии*. — 2023. — Т. 36. — №1. — С. 36-42. [Averyanova IV. Age-related dynamics of heart rate variability indicators in the population of northerners young men, mature age and elderly men. *The successes of gerontology*. 2023;36(1):36-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.1.004>
14. Аверьянова И.В. Распространенность и частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у жителей-северян // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2022. — Т. 67. — №8. — С. 444-450. [Averyanova IV. Occurrence of metabolic syndrome components in Northerners. *Clinical laboratory diagnostics*. 2022;67(8):444-450. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-8-444-450>
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
16. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др., Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // *Вестник аритмологии*. — 2001. — №24. — С. 65-83. [Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Heart rate variability analysis at using different electrocardiographic systems (methodical recommendations). *Vestnik aritmologii*. 2001;(24):65-83. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.vestiar.ru/person.jsp?id=1260>. Ссылка активна на 17.08.2023.
17. Jarczok MN, Kleber ME, Koenig J, et al. Investigating the Associations of Self-Rated Health: Heart rate variability is more strongly associated than inflammatory and other frequently used biomarkers in a cross sectional occupational sample. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117196. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117196>
18. Simova I, Christov I, Bortolan G. A review on electrocardiographic changes in diabetic patients. *Curr Diabetes Rev*. 2015;11(2):102-106. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399811666150113161417>
19. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*. 1981;30(3):219-225. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.30.3.219>
20. Munzel M, Anderson E, Johnson A, Mark AL. Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity. *Clin. Exp. Hypertens*. 1995;17(1-2):39-50. doi: <https://doi.org/10.3109/10641969509087053>
21. Martinez-Sanchez N, Sweeney O, Domingos AI, et al. The sympathetic nervous system in the 21st century: Neuroimmune interactions in metabolic homeostasis and obesity. *Neuron*. 2022;110(21):3597-3626. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.017>
22. Ludwig DS, Ebbeling CB. The carbohydrate-insulin model of obesity: Beyond «Calories In, Calories Out». *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1098-1103. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2933>
23. Vrijkotte TGM, van den Born B-JH, Hoekstra CMCA, et al. Cardiac autonomic nervous system activation and metabolic profile in young children: The ABCD study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138302. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138302>
24. Perugini RA, Li Y, Rosenthal L, Gallagher-Dorval K, et al. Reduced heart rate variability correlates with insulin resistance but not with measures of obesity in population undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(3):237-241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.09.012>
25. Hillebrand S, Swenne CA, Gast KB, et al. The role of insulin resistance in the association between body fat and autonomic function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(1):93-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.07.009>
26. Mattos S, Rabello da Cunha M, Barreto Silva MI, et al. Effects of weight loss through lifestyle changes on heart rate variability in overweight and obese patients: A systematic review. *Clin Nutr*. 2022;41(11):2577-2586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.09.009>
27. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am. J. Hypertens*. 1996;9(8):746-752. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(96\)00098-2](https://doi.org/10.1016/0895-7061(96)00098-2)
28. Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *NeuroMolecular Med*. 2008;10(3):169-178. doi: <https://doi.org/10.1007/s12017-008-8022-5>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]:

**Аверьянова Инесса Владиславовна**, д.б.н. [Inessa V. Averyanova, PhD in biology]; адрес: Россия, 685000, Магадан, пр. Карла Маркса, д. 24 [address: 24, Karl Marx Avenue, 685000 Magadan, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4511-6782>; Researcher ID: AAR-9371-2020; Scopus Author ID: 57009034300; eLibrary SPIN: 9402-0363; e-mail: Inessa1382@mail.ru

## ЦИТИРОВАТЬ:

Аверьянова И.В. Влияние признаков инсулинорезистентности на показатели вариабельности сердечного ритма в группе мужчин зрелого возраста, проживающих в условиях Российского Севера // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 201-207. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13004>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Averyanova IV. The influence of insulin resistance variables on heart rate variability indices in mature men under Russia's North conditions. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):201-207. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13004>