

DOI: 10.7868/S2658655X26010044  
УДК 612

Оригинальная статья

## **Влияние локального нагрева на регуляцию кожной микрогемодинамики у мышей с генетической моделью сахарного диабета 2-го типа**

**М.С. Северюхина<sup>1,2</sup>, Д.А. Серов<sup>1,3</sup>, А.Р. Дюкина<sup>1</sup>,  
А.А. Гриневич<sup>1</sup>, А.В. Танкнаг<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup>*Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Российская Федерация*

<sup>2</sup>*Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова РАН, Пущино, Российская Федерация*

<sup>3</sup>*Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН,  
Москва, Российская Федерация*

*\*E-mail: tav@pbcras.ru*

*Аннотация.* В работе исследованы параметры кожной микроциркуляции у контрольных мышей и мышей с генетической моделью сахарного диабета 2-го типа (СД2Т). У анестезированных изофлураном животных измеряли динамику кожной микроциркуляции на подушечке задней правой лапы методом лазерной доплеровской флоуметрии в покое и в ответ на локальный нагрев до 40 °С. Оценивали интегральный показатель микроциркуляции (ПМ) как усредненное за 15 мин значение ПМ в покое и при тепловой пробе. Проводили адаптивный спектральный вейвлет-анализ в четырех частотных интервалах: эндотелиальном (0.008–0.016 Гц), нейрогенном (0.016–0.05 Гц), миогенном (0.05–0.2 Гц) и ассоциированном с волнами Майера (0.2–1 Гц). Степень линейной статистической связи между спектральными компонентами кожной микрогемодинамики определяли по коэффициентам ранговой корреляции Спирмена. Локальный нагрев вызвал достоверное увеличение интегрального ПМ как для контрольных, так и для СД2Т-животных относительно покоя. В контрольной группе в ответ на локальный нагрев достоверно увеличились нормированные амплитуды колебаний в миогенном и Майеровском интервалах, а в СД2Т группе – только в Майеровском интервале. В покое в СД2Т-группе вклад миогенных колебаний в общую энергию колебаний был достоверно выше, а вклад Майеровских – достоверно ниже относительно контроля. У СД2Т-животных локальный нагрев достоверно снижал в 1.1 раз количество статистически значимых внутренних связей между спектральными компонентами колебаний микроциркуляторного кровотока и в 1.2 раза – их силу, в то время как в контрольной группе тепловая проба, напротив, приводила к увеличению обоих этих параметров в 1.4 и 1.3 раза соответственно. Полученные результаты показывают, что мыши с генетической моделью СД2Т могут быть успешно использованы для анализа ритмических компонент периферической кожной микрогемодинамики под действием различных стимулов.

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2-го типа, мыши *db/db*, генетическая модель, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, спектральный анализ, корреляционный анализ

*Финансирование.* Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 22-15-00215-П).

*Соблюдение этических стандартов.* Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все экспериментальные процедуры проводились с соблюдением норм биоэтики и в соответствии со стандартами, утвержденными правовыми актами РФ и принципами Базельской декларации. Протокол экспериментов одобрен Комиссией по биоэтике Института биофизики клетки РАН (идентификатор: № 26/032024 от 01.03.2024 г.).

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

*Вклад авторов в публикацию.* Идея работы и планирование эксперимента – АВТ; сбор данных – МСС, ДАС, АРД; обработка данных – ААГ, АВТ; написание и редактирование манускрипта – АВТ, ААГ, АРД, ДАС.

*Благодарность.* Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории механизмов регуляции биосистем Института биофизики клетки РАН М.Е. Асташеву за техническое сопровождение исследований и М.В. Васильчиковой за помощь в содержании и уходе за лабораторными животными.

*Ссылка для цитирования:* Северюхина М.С., Серов Д.А., Дюкина А.Р., Гриневич А.А., Танканог А.В. Влияние локального нагрева на регуляцию кожной микрогемодинамики у мышей с генетической моделью сахарного диабета 2-го типа. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. Т. 112. № 1. С. 147–179.  
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26010044>

DOI: 10.7868/S2658655X26010044

Experimental articles

## The Effects of Local Heating on Skin Microhemodynamics Regulation in Mice with a Genetic Model of Type 2 Diabetes Mellitus

M.S. Severyukhina<sup>1,2</sup>, D.A. Serov<sup>1,3</sup>, A.R. Dyukina<sup>1</sup>,  
A.A. Grinevich<sup>1</sup>, A.V. Tankanog<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Cell Biophysics of the RAS, Pushchino, Russian Federation*

<sup>2</sup>*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Pushchino, Russian Federation*

<sup>3</sup>*Prokhorov General Physics Institute of the RAS, Moscow, Russian Federation*

\*E-mail: [tav@pbcras.ru](mailto:tav@pbcras.ru)

*Abstract.* Parameters of skin microcirculation in control mice and mice with a genetic model of type 2 diabetes mellitus (T2DM) are investigated in the study. In isoflurane-anesthetized animals, the dynamics of skin microcirculation on the right hind paw pad were measured using laser Doppler flowmetry at rest and in response to local heating up to 40 °C. The integral microcirculation index (MI) was assessed

as the average value of the MI over 15 min at rest and during the heating test. Adaptive spectral wavelet analysis was performed in four frequency intervals: endothelial (0.008–0.016 Hz), neurogenic (0.016–0.05 Hz), myogenic (0.05–0.2 Hz), and associated with Mayer waves (0.2–1 Hz). The degree of linear statistical relationship between the spectral components of skin microhemodynamics was determined using Spearman rank correlation coefficients. Local heating caused a significant increase in the integral MI in both control and T2DM animals compared to rest. In the control group, local heating led to a significant increase in the normalized amplitudes of oscillations in myogenic and Mayer intervals, whereas in the T2DM group – in Mayer interval only. At rest, the contribution of myogenic oscillations to the total energy in the T2DM group was significantly higher, while the contribution of Mayer oscillations was significantly lower compared to controls. In T2DM animals, local heating significantly reduced the number of statistically significant internal couplings between the spectral components of microvascular blood flow oscillations by 1.1 times and their strength by 1.2 times, whereas in the control group, the heating test, on the contrary, led to an increase in both parameters by 1.4 and 1.3 times, respectively. The obtained results demonstrate that mice with a T2DM genetic model can be successfully used to analyze rhythmic components of peripheral skin microhemodynamics under various stimuli.

*Keywords:* type 2 diabetes mellitus, db/db mice, genetic model, laser Doppler flowmetry, microcirculation, spectral analysis, correlation analysis

*Funding.* This study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-15-00215-P).

*Ethics declarations.* All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed. All experimental procedures were performed in accordance with bioethical standards and the regulations approved by the legal acts of the Russian Federation and the principles of the Basel Declaration. The experimental protocol was approved by the Bioethics Commission of the Institute of Cell Biophysics of the RAS (identifier: No. 2b/032024, March 1, 2024).

*Conflict of interests.* The authors declare that there is no obvious or potential conflict of interests associated with the publication of this article.

*Authors contribution.* TAV — study conception and experimental design; SMS, SDA, DAR — data collection; GAA, TAV — data processing; TAV, GAA, DAR SDA — manuscript writing and editing.

*Acknowledgements.* The authors thank M. E. Astashev and M. V. Vasilchikova of the Laboratory of Mechanisms of Biosystem Regulation, Institute of Cell Biophysics of the RAS, for technical support and for assistance in animal husbandry and care, respectively.

*For Citation:* Severyukhina M.S., Serov D.A., Dyukina A.R., Grinevich A.A., Tankanag A.V. The Effects of Local Heating on Skin Microhemodynamics Regulation in Mice with a Genetic Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(1):147–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26010044>

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – широко распространенное заболевание, обусловленное системными метаболическими нарушениями вследствие абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности, что приводит к дисфункции трансмембранного транспорта глюкозы и развитию хронической гипергликемии. СД представляет значимую медико-социальную проблему ввиду высокой распространенности и риска развития тяжелых осложнений, ассоциированных с нарушением функционирования макро- и микрососудов, среди которых гипертония, ишемическая болезнь сердца, инсульты, диабетическая ретинопатия, нефропатия, диабетическая стопа [1]. Патогенез СД 2-го типа (СД2Т) характеризуется сочетанием инсулинорезистентности периферических тканей и недостаточной компенсаторной секрецией инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Инсулинорезистентность приводит к снижению транспорта глюкозы в мышечные и жировые клетки, а также к повышенной продукции глюкозы печенью, что способствует развитию хронической гипергликемии. Одновременно нарушения в работе  $\beta$ -клеток, обусловленные длительным воздействием высокой концентрации глюкозы, липидов и воспалительных факторов, приводят к снижению синтеза и выделения инсулина [2]. По данным Всемирной диабетической федерации (The International Diabetes Federation, IDF), в настоящее время в мире насчитывается около 600 миллионов взрослых, страдающих сахарным диабетом [3]. В Российской Федерации по официальным данным на 2024 г. зарегистрировано около 5.5 миллионов человек с установленным диагнозом “сахарный диабет”, из них ~5 миллионов с СД2Т [4]. При этом реальное число больных может быть выше из-за недостаточной и/или несвоевременной диагностики данного заболевания [4].

Метаболические нарушения, предшествующие развитию СД2Т, сопровождаются патофизиологическими изменениями в сердечно-сосудистой системе (ССС) [5–7]. Основная доля в структуре смертности пациентов с СД2Т приходится на сердечно-сосудистые катастрофы [4]. Одним из широко используемых методов исследования регуляторных механизмов в ССС в норме и при СД является анализ колебаний скорости кожного кровотока в сочетании с функциональными тестами [8–10], например, локальная тепловая проба была успешно использована при изучении изменений в регуляции кожной микрогемодинамики при СД [8, 11–16]. Большинство исследований по оценке функциональных изменений в ССС проводится с участием пациентов с верифицированным диагнозом “сахарный диабет” и условно здоровых испытуемых. Однако такие исследования имеют этические и методические ограничения, что вызывает необходимость поиска адекватных моделей патологий на животных, близких по этиологии и течению к СД2Т у человека. Такие модели представляют важный научно-исследовательский и прикладной медицинский интерес, так как не только помогут глубже понять причины патофизиологических процессов на фундаментальном уровне, но также будут полезными при разработке новых терапевтических методов и процедур. Анализ литературных данных показал, что наиболее подходящими животными для изучения СД являются грызуны (мыши и крысы) [17–19]. В настоящее время существует несколько моделей СД у грызунов: 1) фармакологические модели, 2) различные виды диет и 3) генетически модифицированные модели [17–22]. Каждая из моделей имеет свои особенности. Так, в фармакологических моделях используются препараты для повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (стрептозототин, аллоксан), которые требуют тщательной

дозировки для адекватного воспроизведения патологии [19]. Такие модели в основном применяются для моделирования СД у крыс и в большей степени описывают патогенез СД 1-го типа [19]. Модели, основанные на содержании животных на высокожировых или высокоуглеводных диетах, требуют не только длительного кормления животных [19, 22], но и их большого исходного количества, поскольку не у каждого животного при таких диетах возникают признаки метаболического синдрома, а впоследствии и СД [18, 19]. Кроме того, “диетные” модели часто хорошо воспроизводят результаты при добавлении дополнительных факторов кроме коррекции питания, например инъекций низких доз стрептозотоцина для поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы или коррекции циклов день/ночь [23–26], что также требует значительных временных и материальных затрат и заметно удорожает стоимость исследований с использованием животных этих типов моделей. Генетические модели СД [19–21, 23, 27] позволяют работать на исходно более однородной выборке животных и не требуют специальных условий содержания (коррекция светового дня), дополнительных инъекций и/или специальных диет. Все вышеперечисленное, по нашему мнению, делает их привлекательным инструментом для изучения патогенеза данного заболевания.

Одним из ключевых механизмов, усугубляющим сердечно-сосудистые осложнения СД2Т, является снижение чувствительности клеток организма к гормону лептину и увеличение его секреции [28]. Линия мышей *C57BL/Ks – db+/+m* является генетически модифицированной моделью, характеризующейся наличием мутации в гене рецептора лептина (LEPR), приводящей у гомозиготных особей (модель *db/db*) к развитию ожирения и симптомов СД2Т [29]. Эта модель широко используется для изучения патогенеза и тестирования терапевтических вмешательств при метаболических нарушениях [19]. Ген LEPR выделяется как ключевой среди множества генов, ассоциированных с повышенной генетической предрасположенностью к развитию СД2Т [30]. При ожирении и СД2Т уровень лептина в крови повышен (гиперлептинемия), однако развивается лептинорезистентность, при которой ткани теряют чувствительность к лептину. Это состояние способствует развитию инсулинорезистентности и дальнейшим нарушениям углеводного обмена. Механизмы лептинорезистентности включают нарушение передачи сигналов через лептиновые рецепторы, снижение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер и воспаление гипоталамуса, что приводит к потере регулирующих функций лептина и усугублению патогенеза СД2Т [31]. Считается, что последовательность событий в *db/db*-модели сходна по своему патогенезу с СД2Т у человека: высокое содержание глюкозы в крови (гипергликемия), нарушение углеводного и липидного обмена и, как следствие, ожирение, полиурия, полифагия и др. [32]. Данная линия животных успешно применяется для изучения патологических изменений, вызванных СД2Т [27, 33–38]. Анализ этих работ позволяет предположить, что мутантные мыши линии *C57BL/Ks – db+/+m* также могут быть эффективно использованы при исследовании микроциркуляторных нарушений при данном заболевании. Таким образом, целью настоящего исследования было проанализировать и сравнить параметры кожной микроциркуляции у контрольных мышей и мышей с генетической моделью СД2Т в покое и в ответ на локальный нагрев.

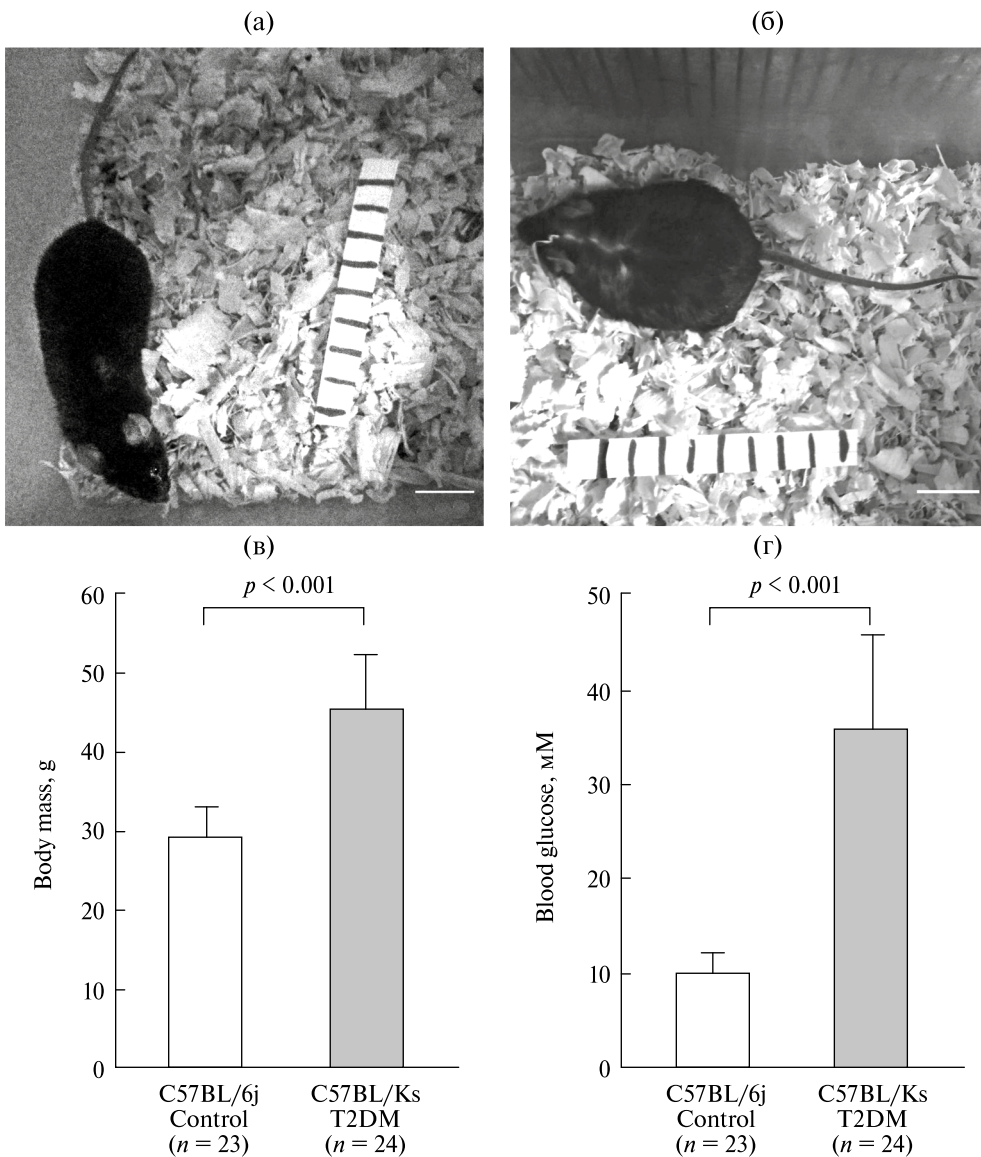
## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Лабораторные животные и анестезия*

В качестве модели СД2Т были использованы инбредные мыши линии C57BL/Ks—*db*+/*m* (25 особей, самцы, возраст 12–14 недель) (рис. 1б). Ген *db* в гомозиготном состоянии вызывает диабет, сопровождаемый аномальным ожирением, высоким содержанием сахара в крови, сниженным уровнем утилизации глюкозы и отсутствием дефицита инсулина [32]. Контролем служили животные линии C57BL/6J (25 особей, возраст 12–14 недель) (рис. 1а). Все животные были получены из питомника лабораторных животных Филиала “Столбовая” Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России и имели ветеринарный сертификат качества (№ 20011 от 11.03.2024 г.).

До начала всех процедур мыши в течение недели выдерживались в специально оборудованном помещении в индивидуальных клетках (320 × 215 × 170 мм) в условиях 12-часового светового дня на стандартном рационе (полнорационный корм для лабораторных животных “Чара”, АО “Гатчинский ККЗ”, Россия) со свободным доступом к еде и воде в течение одной недели. Для каждого животного исследование проводилось в два этапа для того, чтобы анестезия и измерительные процедуры не оказывали значимого влияния на показатели крови [39]. Первый этап состоял в измерении параметров микроциркуляции, на втором этапе производили взвешивание и измерение глюкозы. Интервал времени между этапами составлял 5 дней. На первом этапе проводили анестезию ингаляционной смесью на основе изофлурана (Изоник, Россия) при помощи системы анестезии для мелких лабораторных животных модели R540IE (RWD Life Science Co, Китай) с подключенным концентратором кислорода MAF005B (Hui Zhou Miafi Electrical Application Co, Китай). Премедиацию выполняли при альвеолярной концентрации изофлурана 3% в течение 3–5 мин в камере из полипропилена объемом 50 см<sup>3</sup>, оснащенной впускным и выпускным клапанами, до утраты животным двигательной активности и хвостового рефлекса (~2–3 мин). Далее животное извлекали из камеры, надевали на мордочку полипропиленовую маску (объем 2 см<sup>3</sup>) и через нее продолжали подачу ингаляционной смеси, содержащей воздух, 90% кислорода и изофлуран. Измерения выполняли при альвеолярной концентрации изофлурана 1–1.5% в зависимости от физиологического состояния животного (отсутствия двигательной активности, отсутствия выраженной аритмии по данным электрокардиографии). В глаза для предотвращения высыхания во время измерений капали Oftagel® (Урсафарм Арцнаймиттель ГмбХ, Германия) по ~50 мкл в каждый глаз. Подачу ингаляционной смеси продолжали в течение всего времени измерений. Для предупреждения развития изофлуран-индуцированной гипотермии все процедуры выполняли в вентилируемом термостате при 25 °С. При появлении выраженной аритмии, судорожной активности, визуально заметных нарушений дыхания прекращали запись, переводили животное на ингаляцию смеси воздуха и 90% кислорода до нормализации физиологического состояния, извлекали из термостата и выводили из эксперимента. При анализе результатов записи таких животных не учитывались.

После завершения первого этапа животные помещались обратно в клетки на стандартное содержание (12-часовой световой день, стандартный рацион, свободный доступ к еде и воде). Перед началом второго этапа накануне вечером у животных убиралась еда, а неограниченный доступ к воде сохранялся. На следующее



**Рис. 1.** Внешний вид мышей линий C57BL/6J (а) и C57BL/Ks – *db+/+m* (б), усредненные массы тела (в) и концентрации глюкозы крови (г) у мышей разных линий. Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартные отклонения,  $p < 0.001$  по *t*-критерию Стьюдента

**Fig. 1.** Physical appearance of C57BL/6J (a) and C57BL/Ks – *db+/+m* (б) mice, as well as average body weights (в), and blood glucose concentrations (г) in mice of different lines. Data are presented as means  $\pm$  standard deviations,  $p < 0.001$  according to Student's *t*-test

утро натошак животное взвешивали, определяли концентрацию глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены, с помощью коммерчески доступных тест-полосок и глюкометра “Сателлит экспресс” (“ЭЛТА”, Россия) и выводили из эксперимента методом декапитации.

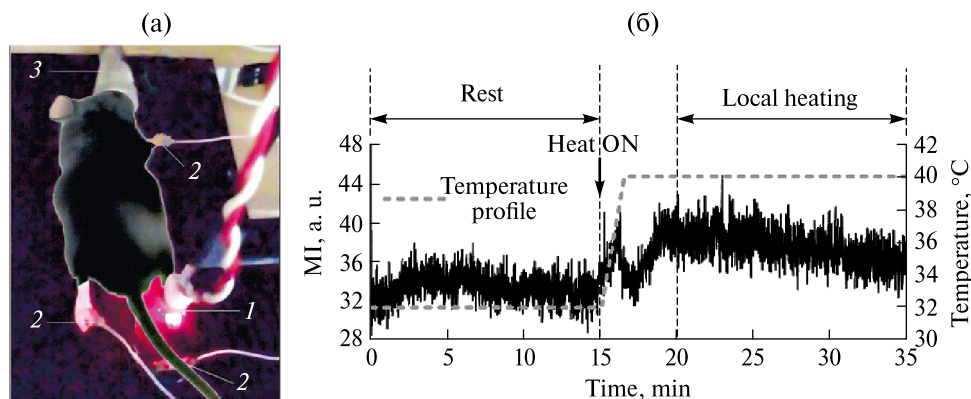
### *Протокол регистрации*

Для измерения динамики кожной микроциркуляции использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Регистрацию перфузии в микрососудистом русле кожи мышцей проводили на подушечке задней правой лапы животного (рис. 2а) с использованием одноканального лазерного анализатора ЛАКК-01 (НПП “ЛАЗМА”, Россия), позволяющего проводить зондирование ткани в видимой красной области спектра (длина волны 630 нм, мощность излучения 0.5 мВт). Для локального теплового воздействия (тепловая проба) использовали нагревательный элемент, совмещенный с ЛДФ-зондом. Контроль температуры выполнялся автоматически с помощью программы, использующей алгоритм пропорционально-интегрально-дифференцирующей регуляции. У анестезированных животных вследствие изменения нормальной вазоконстрикции нарушается терморегуляция, что приводит к увеличенной теплотере, в том числе через кожу конечностей и хвоста [40]. Для приближения температуры кожи конечности мыши к температуре кожи человека и грызуна в покое [22, 41–43] начальная температура нагревательного элемента в состоянии покоя составляла 32 °С. Регистрацию выполняли по следующей схеме: 15 мин в покое (32 °С), затем температуру локального нагрева увеличивали до 40 °С со скоростью 4 °С/мин и поддерживали ее в течение 20 мин до окончания записи. В серии предварительных исследований было обнаружено, что нагрев до 40 °С вызывал характерный 2-фазный отклик микроциркуляторного кровотока (рис. 2б), но при этом не причинял животным дискомфорта: они не просыпались и не проявляли спонтанной двигательной активности во время всего времени измерений. Нагрев до 40 °С применяется для исследований микроциркуляторного ответа у других грызунов (крыс) [44].

Для контроля состояния животного во время измерительных процедур одновременно с регистрацией кожной микрогемодинамики осуществляли регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) во втором стандартном отведении при помощи блока SparkFun Single Lead Heart Rate Monitor (SparkFun Electronics, США), который был оснащен автономным питанием от батареи для исключения наводок от сети переменного тока. Аналоговые сигналы с блока ЭКГ и лазерного доплеровского анализатора регистрировали при помощи аналогово-цифрового преобразователя L-791 (“Л-кард”, Россия) и программы сбора данных WinEDR 3.2.6 (J. Dempster, Strathclyde University, Великобритания). Частота дискретизации всех сигналов составляла 500 Гц, общая длительность записи – 35 мин.

### *Анализ данных*

Из дальнейшего анализа исключали записи, содержащие множественные артефакты, а также записи тех животных, которые проснулись до окончания регистрации. Таким образом, после проведения всех измерительных процедур были отобраны 24 ЛДФ-граммы животных с генетической моделью сахарного диабета 2-го типа (группа СД2Т) и 23 – для группы Контроль. Для анализа использовали первые (покой) и последние (нагрев) 15 мин каждой зарегистрированной записи



**Рис. 2.** Дизайн исследования. Схема расположения датчиков на теле животного при проведении измерений (а): 1 – ЛДФ-зонд, совмещенный с нагревательным элементом, 2 – ЭКГ-электроды, 3 – маска для подачи ингаляционной смеси. (б) – оригинальная запись динамики ПМ (MI) одного животного. Вертикальной стрелкой указано время начала нагрева (heat ON), серая штриховая линия – профиль температуры нагрева лапы (temperature profile), вертикальными штриховыми линиями обозначены участки оригинальной записи, выбранные для анализа в покое (rest) и в ответ на локальный нагрев (local heating)

**Fig. 2.** Study Design. Scheme of sensor placement on the animal's body during measurements (a), numbers indicate: 1 – LDF probe combined with a heating element, 2 – ECG electrodes, 3 – mask for inhalation mixture delivery. (b) – example of dynamics of microcirculatory index (MI) from one animal. The vertical arrow indicates the time when heating begins. The gray dash line shows the temperature profile of the paw heating. Vertical dashed lines mark the fragments of the LDF signal selected for further analysis at rest and under local heating

(рис. 2б) после стабилизации температуры и для исключения быстрых переходных процессов, соответствующих аксон-рефлексу [8]. Для каждого животного оценивали интегральный показатель микроциркуляции (ПМ) как усредненное за 15 мин значение мгновенных ПМ в покое и при локальном нагреве. Для оценки спектрального состава кожной микрогемодинамики выбранные фрагменты были подвергнуты адаптивному спектральному вейвлет-анализу [12, 45]. В качестве материнского вейвлета использовали функцию Морле, которая широко используется для изучения нестационарных колебаний кожной микрогемодинамики [46]. Количественный анализ спектров колебаний кожной микроциркуляции проводили с помощью вычисления нормированных амплитуд  $An(f)$  для каждой частоты  $f$  и нормированных энергий  $E_j$  для каждого частотного интервала  $j$  по формулам

$$An(f) = \frac{A(f)\Delta f}{\int_{f_L}^{f_R} A(f)df}, \quad (1)$$

$$E_j = \frac{\int_{f_{j,L}}^{f_{j,R}} A^2(f)df}{\int_{f_L}^{f_R} A^2(f)df}, \quad (2)$$

где индекс  $j$  – соответствующий частотный интервал (табл. 1),  $A(f)$  – амплитуда спектральной компоненты на частоте  $f$ ,  $f_{j,L}$  и  $f_{j,R}$  – левая и правая границы  $j$ -го интервала соответственно (табл. 1),  $\Delta f$ ,  $f_L$  и  $f_R$  – ширина, левая и правая границы всего анализируемого диапазона (0.008–1.0 Гц) соответственно.

**Таблица 1.** Границы интервалов низкочастотных колебаний кожной микрогемодинамики  
**Table 1.** Boundaries of low-frequency oscillation intervals in skin microhemodynamics

Интервал	Эндотелиальная активность (E)	Нейрогенная активность (N)	Миогенная активность (M)	Колебания, ассоциированные с волнами Майера (Mr)
Частота, Гц	0.008–0.016	0.016–0.05	0.05–0.2	0.2–1

Степень линейной статистической связи между спектральными компонентами ЛДФ-грамм определяли на основе корреляционного анализа путем вычисления коэффициентов ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ) по методике, описанной ранее [47]. Анализируемая группа животных рассматривалась как статистическая выборка размером  $n$ . Для каждого животного из выборки в качестве статистической переменной рассматривалась спектральная составляющая  $A(f_a)$  на выбранной частоте  $f_a$ , где  $a = 1..m$ , а  $m$  равно количеству анализируемых частот. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между переменными для всех возможных пар частот ( $f_a, f_b$ ) из общего диапазона (0.008–1.0 Гц) рассчитывались по формуле

$$\rho(A(f_a), A(f_b)) = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n (r_a^i - r_b^i)^2}{n(n^2 - 1)}, \quad a, b = 1..m \quad (3)$$

где  $r_a^i, r_b^i$  обозначают ранги  $A(f_a), A(f_b)$  в столбцах  $a$  и  $b$  амплитудной матрицы ( $n \times m$ ) анализируемой выборки. Учитывались только достоверные значения коэффициентов корреляции ( $p < 0.05$ ), недостоверные приравнивались к 0. В результате для каждой группы животных были получены симметричные матрицы достоверных коэффициентов корреляции  $P = (p_{ab})$  размерности  $m \times m$  и построены контурные диаграммы, на которых были определены области с высокой ( $>0.7$ ), умеренной (0.5–0.7) и низкой ( $<0.5$ ) силой корреляционной связи (внутренние связи) между спектральными компонентами внутри сигналов. Количество  $S(p \geq \rho_{th})$  и силу  $\alpha$  внутренних связей рассчитывали по формулам

$$S(p \geq \rho_{th}) = \frac{n_{p \geq \rho_{th}}}{N_{tot}} \times 100\%, \quad (4)$$

$$\alpha = \frac{S(p \geq 0.7)}{S(p \geq 0.5)} \times 100\%, \quad (5)$$

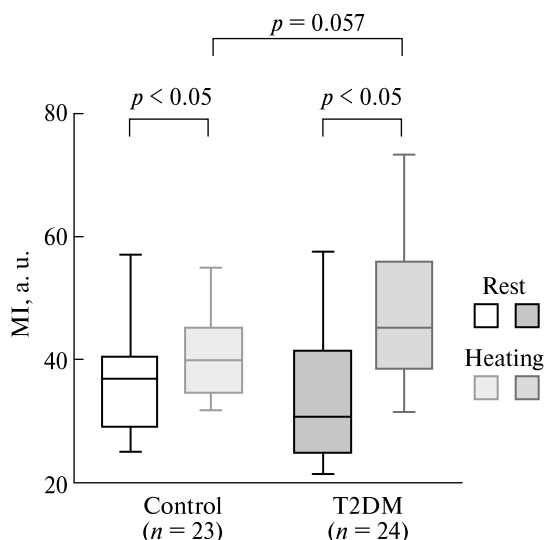
где  $n_{p \geq \rho_{th}}$  – число связей с  $p \geq \rho_{th}$ ,  $N_{tot}$  – число элементов в матрице  $P$ , равное  $m^2$ ,  $\rho_{th} = 0.5$  для значимых и  $\rho_{th} = 0.7$  для сильных связей. Для оценки статистической

значимости параметров  $S(p \geq \rho_{th})$  и  $\alpha$  использовали бутстрэп-метод с числом повторений, равным 100.

Все расчеты были выполнены с использованием программного обеспечения Matlab (MathWorks, Natick, США). В связи с тем, что распределение значений некоторых выборок данных не являлось нормальным (критерий Шапиро–Уилка), статистический анализ полученных результатов проводили с использованием непараметрических методов. Достоверность различий между контрольной и СД2Т-группами оценивали по критерию Манна–Уитни, а между покоем и локальным нагревом – по парному критерию Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ . Данные представлены в виде медиан и квартилей (25 и 75%) (рис. 3 и 4), а также в виде медиан и процентилей (рис. 5 и 6).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Значения интегральных ПМ на задней лапе животных достоверно не различались между группами ни в покое, ни при локальном нагреве, с тенденцией к увеличению в СД2Т-группе относительно контроля в ответ на нагрев (рис. 3). Локальный нагрев вызвал достоверное увеличение интегрального ПМ для животных обеих групп относительно покоя (рис. 3). При этом в группе СД2Т медианное значение ПМ в ответ на нагрев увеличилось в ~1.5 раза (на ~50%): с ~31 у.е. в покое до ~45 у.е. при нагреве, а в контрольной группе всего на 8%: с ~37 у.е. до ~40 у.е. соответственно (рис. 3).



**Рис. 3.** Значения интегральных показателей микроциркуляции (МИ) в коже лапы контрольных (control) и СД2Т- (T2DM) животных в покое (rest) и при тепловой пробе (heating)

**Fig. 3.** Values of the integral microcirculation index (MI) in the paw skin of control and T2DM animals at rest and during the local heating

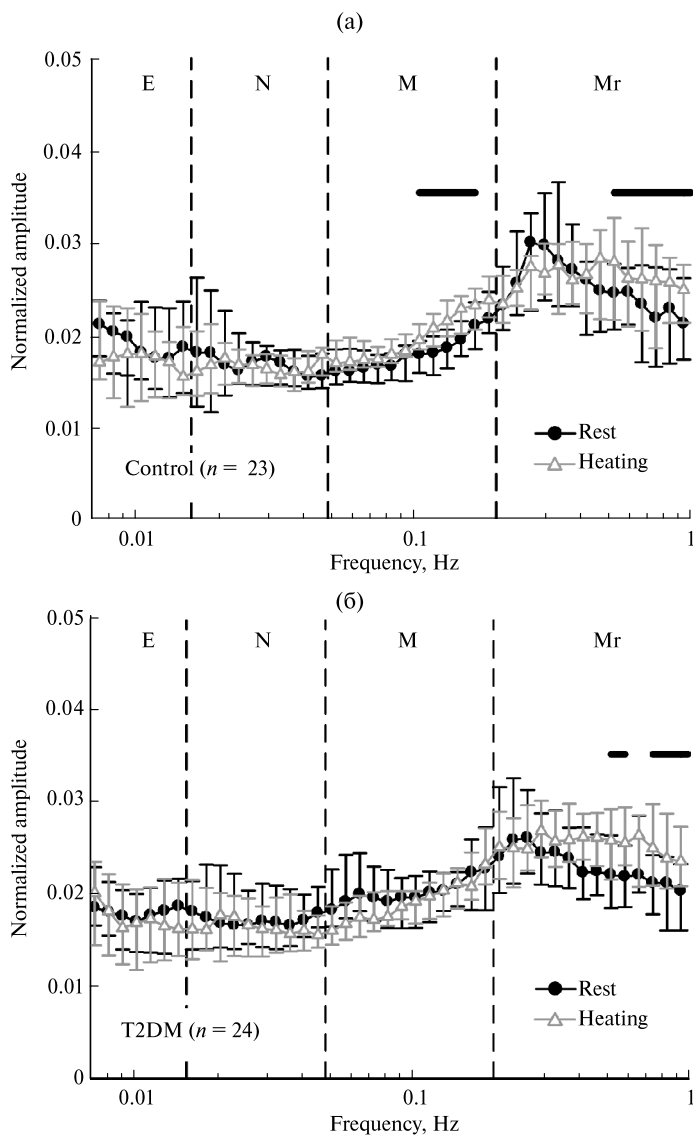
Анализ амплитудно-частотных спектров показал следующие результаты (рис. 4). Локальный нагрев достоверно увеличивал нормированные амплитуды колебаний в М- и Мг-интервалах кожной микрогемодинамики в группе контрольных животных (рис. 4а), а для животных СД2Т-группы наблюдалось достоверное увеличение нормированных амплитуд колебаний только в интервале, ассоциированном с волнами Майера (Мг) (рис. 4б). Для эндотелиального и нейрогенного интервалов достоверных различий нормированных амплитуд колебаний в ответ на тепловую пробу в обеих группах животных не обнаружено.

Оценка значений нормированных энергий позволяет определить вклад каждого из спектральных компонентов (эндотелиального, нейрогенного, миогенного и Майеровского) в общую энергию колебаний. Локальный нагрев не вызывал достоверных различий вклада эндотелиальных (рис. 5а) и нейрогенных (рис. 5б) колебаний в общую спектральную энергию для обеих групп животных. Достоверных различий нормированных энергий эндотелиальных и нейрогенных колебаний между группами животных также не выявлено (рис 5а, б). В то же время у СД2Т-животных вклад миогенных колебаний в общую энергию колебаний был достоверно выше (рис. 5в), а вклад Майеровских – достоверно ниже (рис. 5г), чем в контрольной группе. Интересно, что локальный нагрев вызвал разнонаправленные изменения нормированных энергий для контрольных и СД2Т-животных в М- и Мг-интервалах, приводя значения нормированных энергий у СД2Т-животных к значениям, наблюдаемым в контрольной группе, что нивелировало достоверные различия между группами при тепловой пробе. Хотя локальный нагрев не приводил к достоверным изменениям вклада миогенных и Майеровских колебаний в общую энергию в обеих группах животных (рис. 5в, г), для СД2Т-группы наблюдались более сильные изменения, которые можно рассматривать как тенденцию к снижению вклада миогенных ( $p = 0.054$ , рис. 5в) и увеличению вклада Майеровских ( $p = 0.065$ , рис. 5г) колебаний в общую энергию.

Корреляционный анализ показал, что у СД2Т-животных локальный нагрев достоверно снижал в 1.1 раз количество статистически значимых внутренних связей (рис. 6а) между спектральными компонентами колебаний микроциркуляторного кровотока и в 1.2 раза – их силу (рис. 6б), в то время как в контрольной группе тепловая проба, напротив, приводила к увеличению обоих этих параметров в 1.4 и 1.3 раза соответственно (рис. 6а, б). Также выявлено, что в покое у СД2Т-животных количество статистически значимых внутренних связей и их сила были достоверно выше по сравнению с контролем в 1.5 и 1.3 раза соответственно (рис. 6), а в ответ на тепловую пробу, напротив, эти параметры были достоверно ниже на ~5 и ~12% по сравнению с группой контроля (рис. 6а, б).

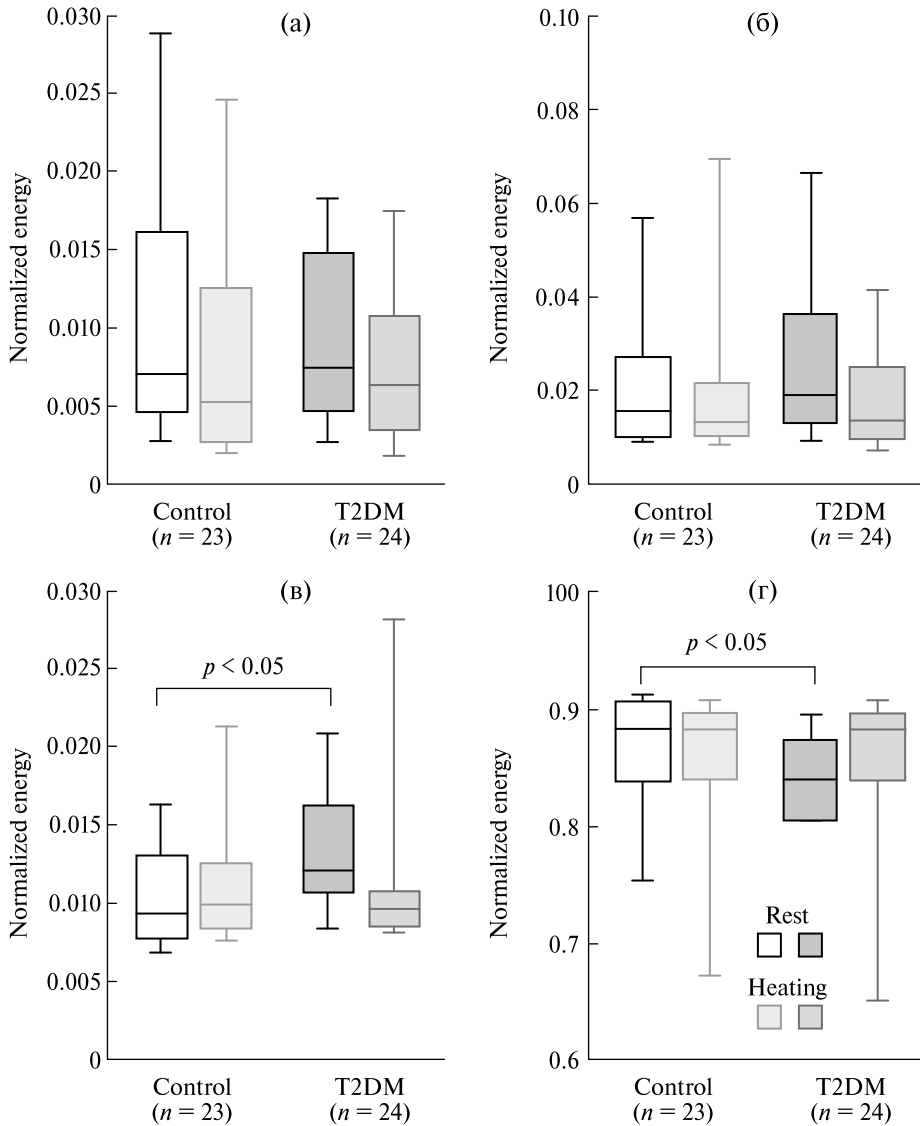
## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее мы показали [48], что границы частотных интервалов эндотелиальной (Е), нейрогенной (N) и миогенной (М) активности в микроциркуляторном кровотоке мышей совпадают с границами, определенными для крыс [49] и человека [50]. Таким образом, природа низкочастотных колебаний, по-видимому, имеет универсальный характер, не зависящий от размера тела и скорости метаболизма, поэтому в настоящем исследовании мы также анализировали низкочастотные колебания в этих границах (табл. 1).



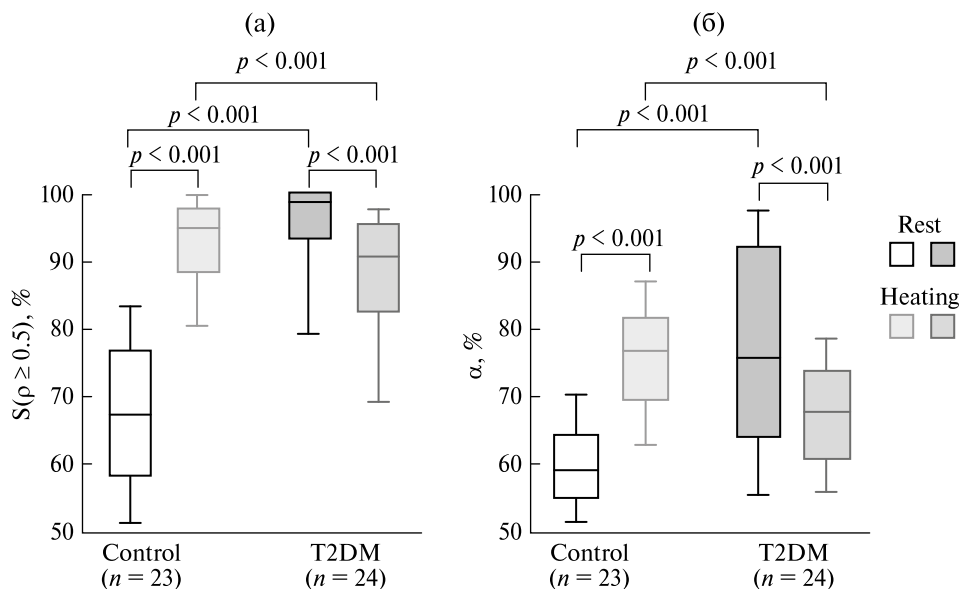
**Рис. 4.** Нормированные амплитуды колебаний микроциркуляторного кровотока в лапе контрольных (а) и СД2Т- (б) животных в покое (rest) и при тепловой пробе (heating). Вертикальными штриховыми линиями обозначены границы частотных интервалов: эндотелиального (E), нейрогенного (N), миогенного (M) и ассоциированного с волнами Майера (Mr). Горизонтальными черными линиями обозначены области достоверных различий по критерию Вилкоксона ( $p < 0.05$ )

**Fig. 4.** Normalized amplitudes of microcirculatory blood flow oscillations in the paw of control (a) and T2DM (б) animals. Vertical dashed lines indicate the boundaries of the frequency intervals: endothelial (E), neurogenic (N), myogenic (M), and associated with Mayer waves (Mr). Horizontal black lines indicate areas of statistically significant differences according to the Wilcoxon test ( $p < 0.05$ )



**Рис. 5.** Нормированные энергии колебаний кожной микрогемодинамики в частотных интервалах эндотелиального (а), нейрогенного (б), миогенного (в) и Майеровского (г) ритмов в коже лапы контрольных (control) и СД2Т- (T2DM) животных в покое (rest) и при тепловой пробе (heating)

**Fig. 5.** Normalized energies of microcirculatory blood flow oscillations in frequency intervals of endothelial (a), neurogenic (б), myogenic (в) and Mayer (г) rhythms of control and T2DM animals



**Рис. 6.** Количество (а) и сила (б) статистически значимых внутренних связей между спектральными компонентами колебаний кожной микрогемодинамики у контрольных (control) и СД2Т- (T2DM) животных в покое (rest) и при тепловой пробе (heating)

**Fig. 6.** The number (a) and strength (б) of statistically significant internal couplings between the spectral components of skin microhemodynamic oscillations in control and T2DM groups at rest and under local heating

Спектральный анализ зарегистрированных ЛДФ-грамм показал характерные высокоамплитудные колебания в частотном интервале 0.2–1 Гц. Колебания в этом интервале не могут быть обусловлены респираторной активностью животного, так как частота дыхания у мышей в состоянии физиологического сна лежит в интервале 3–5 Гц [51]. Поэтому мы предположили, что данные колебания могут быть ассоциированы с изменениями давления в сосудистом русле, так называемыми волнами Майера [52]. У человека колебания, ассоциированные с волнами Майера, регистрируются с частотой ~0.1 Гц [16], в то же время на этой же частоте регистрируются и колебания, ассоциированные с миогенной активностью гладкомышечных клеток стенки микрососудов [53, 54]. Совпадение по частоте двух типов колебаний в микрососудистом русле кожи человека не позволяет выделить и отдельно анализировать колебания, ассоциированные с волнами Майера. Ранее мы показали, что в ССС человека могут существовать механизмы, синхронизирующие колебания 0.1 Гц в микроциркуляторном кровотоке кожи конечностей у условно здоровых добровольцев [55]. Такая синхронизация может быть обусловлена эффектом Остроумова–Бейлиса, который обеспечивает миогенную авторегуляцию сосудистого тонуса: сокращение гладкой мускулатуры и сужение просвета сосуда при повышении артериального давления, а также расширение просвета сосудов при его снижении. Этот механизм позволяет поддерживать постоянство кровотока в органах независимо от колебаний системного артериального давления [56].

Известно, что колебания, ассоциированные с волнами Майера, также регистрируются в ССС животных, в частности грызунов: для мыши на частоте 0.3 Гц [57], для крысы на частоте 0.4 Гц [58]. Предполагается, что волны Майера связаны с величиной барорецепторного рефлекса [59]. Таким образом, можно утверждать об универсальной природе волн Майера для млекопитающих и их связи с симпатической активностью [56].

В результате проведенного спектрального анализа было показано следующее: 1) в контрольной группе локальный нагрев достоверно увеличивал нормированные амплитуды колебаний в М- и Мг-интервалах кожной микрогемодинамики; 2) в СД2Т-группе локальный нагрев достоверно увеличивал нормированные амплитуды колебаний только в Мг-интервале; 3) в покое в СД2Т-группе вклад миогенных колебаний в общую энергию колебаний достоверно выше, а вклад Майеровских – достоверно ниже относительно контрольной группы.

Исследование влияния локальной тепловой пробы на колебания кожной микрогемодинамики у людей показало снижение вклада миогенных колебаний в общую энергию колебаний кожного кровотока на стопе в покое у пациентов с СД2Т по сравнению с контрольной группой [60]. В настоящем исследовании было выявлено, напротив, увеличение вклада миогенных колебаний и снижение вклада Майеровских колебаний в общую энергию колебаний кожной микрогемодинамики у СД2Т-мышей. Такое разнонаправленное изменение также может подтверждать гипотезу о наличии в кожной микрогемодинамике у человека на частоте 0.1 Гц не только миогенных колебаний, но и Майеровских, которые могут в большей степени участвовать в регуляции микроциркуляторных колебаний при локальном нагреве, приводя к снижению вклада 0.1 Гц колебаний в общую энергию. В ССС мыши миогенные и Майеровские колебания разнесены по частотам, и тем самым мы можем отдельно анализировать каждый из этих компонент. Таким образом, мы предполагаем, что наблюдаемые нами характерные высокоамплитудные колебания микроциркуляторного кровотока мыши в частотном интервале 0.2–1 Гц могут быть ассоциированы с волнами Майера. Однако это предположение требует проведения дополнительных исследований, например с использованием фармакологических или хирургических методик блокирования симпатической нервной системы животных.

Известно, что СД2Т сопровождается микрососудистыми изменениями, которые играют важную роль в его патогенезе: изменением периферической микроваскуляризации [61], нейроваскулярной дисфункцией кожи [62], дисфункцией микрососудов [14] и дисфункцией эндотелия сосудов и гладких мышечных клеток [63]. Исследования кожной микроциркуляции у пациентов с СД2Т, проведенные различными авторами, имеют противоречивый характер. Спектральный анализ колебаний кожной микрогемодинамики на лодыжке показал, что относительная спектральная мощность эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний у СД2Т пациентов была значительно ниже по сравнению с условно здоровыми участниками даже в покое [64]. Напротив, другая группа исследователей выявила повышение перфузии кожи кровью в группе СД2Т, и в то же время амплитуды эндотелиальных и нейрогенных колебаний кожного кровотока стопы в СД2Т группе были ниже, чем у здоровых добровольцев в покое, а локальная тепловая проба вызвала дополнительное снижение амплитуд эндотелиальных и нейрогенных компонент кожной микрогемодинамики [12]. Также существуют данные о том,

что в ответ на локальный нагрев у пациентов с СД наблюдалась более низкая микрососудистая перфузия и больший сосудорасширяющий резерв по сравнению с контрольной группой [65].

Наши исследования показали, что в ответ на локальный нагрев общая перфузия кожи подушечки лапы животного в обеих группах увеличилась (рис. 2), что отчасти согласуется с литературными данными, представленными выше. Мы также ожидали получить изменения в общей перфузии кожи кровью, а также со стороны эндотелиальной и нейрогенной активности регуляции кожной микрогемодинамики в СД2Т-группе относительно контрольных мышей. Однако достоверных отличий интегральных значений ПМ между группами, а также в регуляции кожной микрогемодинамики со стороны эндотелиальной и нейрогенной вазоактивности у СД2Т-мышей по сравнению с контрольными животными ни в покое, ни при локальном нагреве не выявлено. Мы предполагаем, что отсутствие изменений может быть вызвано возрастом животных: исследование проводилось на мышах в возрасте ~4 месяца, в то время как значительные микрососудистые нарушения, приводящие к эндотелиальной дисфункции и развитию нейроангиопатий, могут развиваться на более поздней стадии развития заболевания. Кроме того, следует принимать во внимание, что при проведении пробы с локальным нагревом с участием добровольцев-людей используют разные модификации тепловой пробы: в наших предыдущих исследованиях максимальная величина нагрева составляла 38 °С [60, 66], в работах [11] и [16] – 40 °С и 40–42 °С соответственно, при длительности теплового воздействия 12 мин [11] и 20 мин [16, 60, 66], а в исследованиях [12–14] – 42 °С и 5 мин соответственно. Отчасти полученные расхождения в реакции на нагрев микрососудистого русла кожи лапы мышей с реакцией микрососудистого русла кожи человека могут быть также обусловлены различными режимами нагрева (максимальной температурой нагрева и длительностью теплового воздействия). Однако необходимо учитывать, что мышам свойственна более значительная чувствительность к изменениям температуры окружающей среды из-за высокого отношения площади поверхности тела к массе и высокой скорости метаболизма по сравнению с людьми, у которых масса тела и тепловая инерция больше [67]. Таким образом, увеличение максимальной температуры нагрева может приводить к значительным повреждениям кожных покровов в области нагрева, что, в свою очередь, повлечет за собой нефизиологические изменения в регуляции кожной микрогемодинамики.

Корреляционный анализ показал, что локальный нагрев снижал количество и силу статистически значимых внутренних связей у СД2Т-животных по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о снижении координации между различными механизмами регуляции кожной микрогемодинамики и ухудшении адаптационных возможностей микрососудистой системы при СД2Т при термическом воздействии. Полученные результаты согласуются с изменениями статистически значимых корреляционных связей между спектральными компонентами кожной микрогемодинамики у СД2Т-пациентов в ответ на локальную тепловую пробу [66]: для кожной микрогемодинамики предплечья в группе СД2Т локальный нагрев приводил к достоверному снижению статистически значимых связей и их силы по сравнению с контрольной группой. Таким образом, можно предположить сходные механизмы, приводящие к ухудшению адаптационных возможностей микрососудистой системы мыши и человека при СД2Т в ответ на локальное термическое воздействие. По данным других исследователей, СД1Т вызывал у мышей изменение направления эффекта норадrenalина на скорость

кровотока по венам и артериям кожи: в контроле норадреналин ускорял кровоток, в СД1Т-группе – снижал [68]. СД1Т у мышей также значительно снижал ацетилхолин-зависимую вазодилатацию и ответ микрососудов на локальное сдавливание [69]. Нагрев вызывает высвобождение ацетилхолина из аксонов нейронов, что играет ключевую роль в вазодилатации при повышении температуры как на системном, так и на локальном уровне [70]. Наши результаты о разнонаправленности эффектов тепловой пробы согласуются с данными литературы и могут указывать на сходство микроциркуляторных изменений при СД1Т и СД2Т, а изменение числа и силы внутренних связей при СД является норадреналин- и/или АХ-зависимым процессом.

Мыши с генетической моделью СД2Т успешно используются для исследования различных нарушений, вызванных данной патологией. Так, в работе [34] было показано, что мутантные *db/db*-мыши могут быть перспективной доклинической моделью для изучения нейроповеденческих осложнений, вызванных СД2Т. Мутантные *db/db*-мыши были успешно использованы для разработки терапевтических методов лечения диабетической ишемии конечностей [35], дерматологических осложнений, вызванных диабетом [33], и предотвращения кальцификации сосудов, эндотелиальной дисфункции и сосудистых повреждений при СД2Т [36]. С использованием метода ЛДФ на аппарате “ЛАЗМА СТ” (НПП “ЛАЗМА”, Россия) была выявлена степень тяжести состояния у мутантных *db/db*-мышей разного возраста, которая усиливалась по мере увеличения срока жизни животного [37]. Этой же группой исследователей было обнаружено, что инфракрасное излучение оказывает положительное терапевтическое действие на функциональное состояние СД2Т-мышей: наступает быстрое заживление ран кожного покрова и пролонгированная нормализация показателей окислительного метаболизма в тканях организма [38]. Использование моделей патологий на животных имеет свои ограничения. В частности, известно, что мыши с мутацией *db/db* и мыши линии *C57BL/6J* могут не различаться по концентрации инсулина в крови, но существенно различаются по концентрации лептина [71, 72]. При этом значительную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений СД2Т играет изменение чувствительности клеток к лептину [73–75]. Ввиду вышесказанного мы полагаем, что модель *db/db* может адекватно отражать изменения в ССС при СД2Т, что позволяет рассматривать ее в качестве эффективной модели для изучения патологических изменений в микрососудистом русле, вызванных данной патологией.

Инсулин и лептин взаимодействуют через общие внутриклеточные сигнальные пути [76–78], что обеспечивает кросс-регуляцию и интеграцию сигналов в центрах контроля аппетита и энергетического баланса, прежде всего в гипоталамусе. Поэтому весьма вероятно, что при нарушении лептинового сигналинга инсулин может в определенной мере компенсировать дефицит лептина, частично поддерживая метаболические функции. Метаанализ доступных исследований показывает, что у пациентов с СД2Т снижение концентрации лептина способно повышать чувствительность к инсулину и наоборот [79]. В то же время повышение концентрации лептина (гиперлептинемия) может служить компенсаторной реакцией на инсулинорезистентность [80], что свидетельствует о реципрокных отношениях сигнальных путей лептина и инсулина. Имеющиеся данные о гиперлептинемии и сохранении нормальной концентрации инсулина у мышей *db/db* косвенно подтверждают это предположение [71, 72]. Вероятно, у мышей

C57BL/Ks — *db+/*m** мы имеем частично компенсированную модель действия СД2Т на микроциркуляторное русло, что также может представлять интерес для будущих исследований.

Несмотря на то, что полученные в настоящей работе результаты по исследованию реакции микроциркуляторного кровотока кожи животных с генетической моделью СД2Т на локальный нагрев не в полной мере согласуются с результатами, полученными в исследованиях с участием испытуемых людей, мы полагаем, что данная модель имеет большой потенциал при анализе ритмических компонент периферической кожной микрогемодинамики под действием различных стимулов. Такие исследования позволят экспериментально подтверждать гипотезы, проверка которых невозможна в исследованиях с участием добровольцев, а полученные результаты могут быть использованы для разработки новых стратегий профилактики и лечения такого социально значимого заболевания как сахарный диабет.

## ОГРАНИЧЕНИЯ

*Механизм патогенеза.* Любая генетическая модель имеет свои ограничения, и полученные с ее использованием результаты могут с разной степенью адекватности отражать различные аспекты патофизиологии СД2Т у человека. В частности, из литературных данных известно, что мыши с мутацией *db/db* и C57BL/6J могут не различаться по концентрации инсулина, но при этом существенно различаются по концентрации лептина в крови. Однако известно, что значительную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений играет изменение лептинового сигналинга, поэтому мы полагаем, что модель *db/db* может адекватно отражать изменения в ССС при СД2Т.

*Возраст животных.* В настоящем исследовании возраст всех животных составил ~4 месяца, что, по-видимому, объясняет отсутствие изменений в низкочастотных (эндотелиальный и нейрогенный) интервалах регуляции кожной микрогемодинамики вследствие недостаточной длительности патологии.

*Анестезия.* Во время регистрации ЛДФ-грамм необходимо надежно обездвигнуть животное, чтобы избавиться от артефактов, вызванных спонтанными движениями. И хотя мы использовали наркоз на основе изофлурана, который не изменял показателей ЧСС и дыхания у животного, состояние которого было максимально приближено к физиологическому сну, анестезия могла повлиять на полученные результаты.

*Место измерения.* Регистрация микрогемодинамики проводилась с задней лапы животного. Известно, что у пациентов с СД нарушения вазомоторных функций микрососудистого русла в первую очередь проявляются в нижних конечностях. Однако следует с осторожностью переносить данные, полученные на моделях животных, на патогенез СД у человека, так как нижние конечности у человека имеют другую гидростатическую нагрузку по сравнению с верхними, в то время как у животных нагрузка на все конечности распределена равномерно. Кроме того, необходимо учитывать и соотношение площади участка, где происходит регистрация сигнала кожной перфузии, к площади конечности. В случае измерений у человека площадь зондирования в ~1 мм<sup>2</sup> составляет очень малую долю поверхности конечности (<0.1–0.2%). В случае мыши сигнал собирается со значительной части подушечки лапы (суммарная площадь близка к ~10–25%).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hossain M.J., Al-Mamun M., Islam M.R. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Sci. Rep.* 2024. Vol. 7. e2004. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2004>
2. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S. et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. *Сахарный диабет.* 2025. Т. 28. № 1. С. 4–17. <https://doi.org/10.14341/dm13292>
4. De Rosa S., Arcidiacono B., Chiefari E. et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front. Endocrinol.* 2018. Vol. 9. 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
5. Eleftheriadou I., Tentolouris A., Grigoropoulou P. et al. The Association of Diabetic Microvascular and Macrovascular Disease with Cutaneous Circulation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Complicat.* 2019. Vol. 33. Pp. 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.008>
6. Tikhonova I.V., Grinevich A.A., Tankanag A.V. et al. Skin Microhemodynamics and Mechanisms of Its Regulation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biophysics.* 2022. Vol. 67. P. 647–659. <https://doi.org/10.1134/S0006350922040200>
7. Cracowski J.L., Roustit M. Human Skin Microcirculation. *Compr. Physiol.* 2020. Vol. 10. Pp. 1105–1154. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190008>
8. Jan Y.K. Advances in Diagnosis and Pathophysiology of Microvascular Dysfunction. *Diagnostics.* 2022. Vol. 12. No. 3. 620. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030620>
9. Ortiz-Guzman J.E., Molla-Casanova S., Arias-Mutis O.J. et al. Differences in Long-Term Heart Rate Variability Between Subjects with and Without Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023. Vol. 10. No. 5. 203. <https://doi.org/10.3390/jcdd10050203>
10. Parshakov A., Zubareva N., Podtaev S. et al. Local Heating Test for Detection of Microcirculation Abnormalities in Patients with Diabetes-Related Foot Complications. *Advanc. Skin & Wound Care.* 2017. Vol. 30. Pp. 158–166. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000508635.06240.c9>
11. Mizeva I., Zharkikh E., Dremin V. et al. Spectral analysis of the blood flow in the foot microvascular bed during thermal testing in patients with diabetes mellitus. *Microvasc. Res.* 2018. Vol. 120. Pp. 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.05.005>
12. Krasulina K.A., Glazkova P.A., Glazkov A.A. et al. Reduced microvascular reactivity in patients with diabetic neuropathy. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2021. Vol. 79. Pp. 335–346. <https://doi.org/10.3233/CH-211177>
13. Kozlov I., Zhrebtsov E., Masalygina G. et al. Laser Doppler spectrum analysis based on calculation of cumulative sums detects changes in skin capillary blood flow in type 2 diabetes mellitus. *Diagnostics.* 2021. Vol. 11. 267. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020267>

14. Smith S., Normahani P., Lane T. et al. Prevention and Management Strategies for Diabetic Neuropathy. *Life*. 2022. Vol. 12. 1185. <https://doi.org/10.3390/life12081185>
15. Mizeva I.A., Podolyan N.P., Mamontov O.V. et al. Study of 0.1-Hz vasomotion in microcirculation under local heating by means of imaging photoplethysmography. *Biomed. Signal Process. Control*. 2025. Vol. 100. 107188. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2024.107188>
16. Lutz T.A. Mammalian models of diabetes mellitus, with a focus on type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev. Endocrinol.* 2023. Vol. 19. Pp. 350–360. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00818-3>
17. Covington B.A., Chen W. Animal Models for Understanding the Mechanisms of Beta Cell Death During Type 2 Diabetes Pathogenesis. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12. 473. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030473>
18. Singh R., Gholipourmalekabadi M., Shafikhani S.H. Animal models for type 1 and type 2 diabetes: advantages and limitations. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024. Vol. 15. 1359685. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359685>
19. Pandey S., Dvorakova M.C. Future Perspective of Diabetic Animal Models. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2020. Vol. 20. Pp. 25–38. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190626143832>
20. Kottaisamy C.P.D., Raj D.S., Prasanth Kumar V. et al. Experimental animal models for diabetes and its related complications – a review. *Lab. Anim. Res.* 2021. Vol. 37. 23. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00101-4>
21. Wei Y., Chen H., Chi Q. et al. Synchronized Research on Endothelial Dysfunction and Microcirculation Structure in Dorsal Skin of Rats with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2021. Vol. 59. Pp. 1151–1166. <https://doi.org/10.1007/s11517-021-02363-5>
22. Мазо В.К., Мурашев А.А., Сидорова Ю.С. и др. Генетические модели сахарного диабета 2-го типа на мышах для оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи. *Вопросы питания*. 2015. Т. 84. № 6. С. 63–68.
23. Guo X.-x., Wang Y., Wang K. et al. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *J. Zhejiang Univ.-Science B*. 2018. Vol. 19. Pp. 559–569. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1700254>
24. Brouwer A., Asare Bediako I., Paszkiewicz R.L. et al. Impact of Sleep Deprivation and High-Fat Feeding on Insulin Sensitivity and Beta Cell Function in Dogs. *Diabetologia*. 2020. Vol. 63. Pp. 875–884. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05084-5>
25. Attrill E.H., Scharapow O., Perera S. et al. Controlled Induction of Type 2 Diabetes in Mice Using High Fat Diet and Osmotic-Minipump Infused Streptozotocin. *Sci. Rep.* 2025. Vol. 15. 8812. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89162-2>
26. Степанова О.И., Каркищенко В.Н., Баранова О.В. и др. Генетическая модель сахарного диабета 2-го типа на мутантных мышах линии C57BL/KsJ-YLeprdb/+. *Биомедицина*. 2009. Т. 1. № 2. С. 28–40.
27. Vilariño-García T., Polonio-González M., Pérez-Pérez A. et al. Role of leptin in obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25. 2338. <https://doi.org/10.3390/ijms25042338>

28. Бескова Т.Б., Каркищенко В.Н., Семенов Х.Х. и др. Возврат ранее утерянного гена Misty в генотип мышей C57BL/Ks-Leprdb/+. *Биомедицина*. 2012. Т. 1. С. 54–59.
29. Veerabathiran R., Aswathi P., Iyshwarya B.K. et al. Genetic predisposition of LEPR (rs1137101) gene polymorphism related to type 2 diabetes mellitus – a meta-analysis. *Ann. Med.* 2023. Vol. 55. 2302520. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2302520>
30. Manglani K., Anika N.N., Patel D. et al. Correlation of Leptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2024. Vol. 16. e57667. <https://doi.org/10.7759/cureus.57667>
31. Stepanova O.I., Karkischenko N.N., Baranova O.V. et al. Mutant C57BL/Kslepr(db/+) mice as a genetic model of type 2 diabetes mellitus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007. Vol. 144. Pp. 813–816. <https://doi.org/10.1007/s10517-007-0438-7>
32. Savina Y., Dufлот T., Bounoure F. et al. Impact of the Acute Local Inhibition of Soluble Epoxide Hydrolase on Diabetic Skin Microcirculatory Dysfunction. *Diabet. Vasc. Disease Res.* 2019. Vol. 16. Pp. 523–529. <https://doi.org/10.1177/1479164119860215>
33. Yermakov L.M., Griggs R.B., Drouet D.E. et al. Impairment of Cognitive Flexibility in Type 2 Diabetic Db/Db Mice. *Behav. Brain Res.* 2019. Vol. 371. 111978. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111978>
34. Zhang X., Jiang Y., Huang Q. et al. Exosomes Derived from Adipose-Derived Stem Cells Overexpressing Glyoxalase-1 Protect Endothelial Cells and Enhance Angiogenesis in Type 2 Diabetic Mice with Limb Ischemia. *Stem Cell Res. Ther.* 2021. Vol. 12. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02475-7>
35. Ren H.L., Cai R., Xue R. et al. Growth Hormone-Releasing Hormone Agonist Attenuates Vascular Calcification in Diabetic Db/Db Mice. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023. Vol. 10. 1102525. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1102525>
36. Степанова О.И., Клёсов Р.А., Семёнов Х.Х. и др. Способ неинвазивного изучения тканевых нарушений при сахарном диабете 2 типа у мышей *db/db* с помощью лазерной доплеровской флуометрии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. Т. 67. № 2. С. 118–129. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.02.118-129>
37. Степанова О.И., Клёсов Р.А., Семёнов Х.Х. и др. Изучение эффективности воздействия инфракрасного излучения на регуляцию окислительного метаболизма в тканях организма мышей линии C57BL/KsJYLeprdb/+. *Биомедицина*. 2023. Т. 19. № 3Е. С. 59–65. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-59-65>
38. Oh S.S., Narver H.L. Mouse and Rat Anesthesia and Analgesia. *Current Protocols*. 2024. Vol. 4. e995. <https://doi.org/10.1002/cpz1.995>
39. Navarro K.L., Huss M., Smith J.C. et al. Mouse Anesthesia: The Art and Science. *ILAR J.* 2021. Vol. 62. Pp. 238–273. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilab016>
40. Hankenson F.C., Marx J.O., Gordon C.J. et al. Effects of Rodent Thermoregulation on Animal Models in the Research Environment. *Compar. Med.* 2018. Vol. 68. Pp. 425–438. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-18-000049>
41. Van der Vinne V., Pothecary C.A., Wilcox S.L. et al. Continuous and Non-Invasive Thermography of Mouse Skin Accurately Describes Core Body Temperature Patterns, But Not Absolute Core Temperature. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. 20680. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77786-5>

42. Hashimoto S., Fukuhara H., Szili E.J. et al. Understanding the Role of Plasma Bullet Currents in Heating Skin to Mitigate Risks of Thermal Damage Caused by Low-Temperature Atmospheric-Pressure Plasma Jets. *Plasma*. 2023. Vol. 6. Pp. 103–114. <https://doi.org/10.3390/plasma6010009>
43. Dong H., Chen H., Bai F. et al. Using Laser Doppler Imaging and Monitoring to Analyze Spinal Cord Microcirculation in Rat. *J. Vis. Exp.* 2018. Vol. 135. e56243. <https://doi.org/10.3791/56243>
44. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet Analysis of Oscillations in Peripheral Blood Circulation Measured by Laser Doppler Technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999. Vol. 46. Pp. 1230–1239. <https://doi.org/10.1109/10.790486>
45. Tankanag A., Chemeris N. Application of Adaptive Wavelet Transform for Analysis of Blood Flow Oscillations in Human Skin. *Phys. Med. Biol.* 2008. Vol. 53. Pp. 5967–5976. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/21/005>
46. Grinevich A., Tankanag A., Tikhonova I. et al. A New Approach to the Analysis of Skin Blood Flow Oscillations in Human. *Microvasc. Res.* 2019. Vol. 126. 103889. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.103889>
47. Astashev M.E., Serov D.A., Tankanag A.V. Anesthesia Effects on the Low Frequency Blood Flow Oscillations in Mouse Skin. *Skin Res. Technol.* 2019. Vol. 25. Pp. 40–46. <https://doi.org/10.1111/srt.12593>
48. Yuan X., Wu Q., Shang F. et al. A Comparison of the Cutaneous Microvascular Properties of the Spontaneously Hypertensive and the Wistar-Kyoto Rats by Spectral Analysis of Laser Doppler. *Clin. Exp. Hyperten.* 2019. Vol. 41. Pp. 342–352. <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1481424>
49. Söderström T., Stefanovska A., Veber M. et al. Involvement of Sympathetic Nerve Activity in Skin Blood Flow Oscillations in Humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol. 284. Pp. H1638–H1646. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00826.2000>
50. Geuther B., Chen M., Galante R.J. et al. High-Throughput Visual Assessment of Sleep Stages in Mice Using Machine Learning. *Sleep*. 2022. Vol. 45. zsab260. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab260>
51. Mayer S. Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße. 6. Abhandlung. Über die Erscheinungen im Kreislaufsapparat nach zeitweiliger Verschlussung der Aorta. *Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften Wien, Math.-Naturwiss. Kl.* 1879. Bd. 79. S. 87.
52. Funk W., Endrich B., Messmer K. et al. Spontaneous Arteriolar Vasomotion as a Determinant of Peripheral Vascular Resistance. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1983. Vol. 2. Pp. 11–25.
53. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in Human Skin Before and After Local Heating Recorded with Laser Doppler Flowmetry. A Method for Induction of Vasomotion. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1989. Vol. 8. Pp. 205–215.
54. Tankanag A.V., Grinevich A.A., Kirilina T.V. et al. Wavelet Phase Coherence Analysis of the Skin Blood Flow Oscillations in Human. *Microvasc. Res.* 2014. Vol. 95. Pp. 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2014.07.003>

55. Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Вариабельность артериального давления – регулярные и нерегулярные волны. *Артериальная гипертензия*. 2020. Т. 26. № 6. С. 612–619. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-612-619>
56. Janssen B.J., Leenders P.J., Smits J.F. Short-Term and Long-Term Blood Pressure and Heart Rate Variability in the Mouse. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000. Vol. 278. Pp. R215–R225. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.1.R215>
57. Brown D.R., Brown L.V., Patwardhan A., Randall D.C. Sympathetic Activity and Blood Pressure Are Tightly Coupled at 0.4 Hz in Conscious Rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1994. Vol. 267. Pp. R1378–R1384.
58. Julien C. The Enigma of Mayer Waves: Facts and Models. *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 70. Pp. 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.11.008>
59. Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Guseva I.E. et al. Analysis of oscillatory processes in the cardiovascular system in response to local heating in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biophysics*. 2023. Vol. 68. Pp. 1292–1302. <https://doi.org/10.31857/s0006302923060200>
60. Horton W.B., Barrett E.J. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocr. Rev.* 2021. Vol. 42. Pp. 29–55. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa025>
61. Hu H.F., Hsiu H., Sung C.J. et al. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects. *Lasers Med. Sci.* 2017. Vol. 32. Pp. 327–334. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2117-2>
62. Strain W.D., Paldanius P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Vol. 17. 57. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0703-2>
63. Hsiu H., Hu H.F., Tsai H.C. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes. *Microvasc. Res.* 2018. Vol. 115. Pp. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.07.004>
64. Sorelli M., Francia P., Bocchi L. et al. Assessment of cutaneous microcirculation by laser Doppler flowmetry in type 1 diabetes. *Microvasc. Res.* 2019. Vol. 124. Pp. 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.04.002>
65. Tikhonova I.V., Grinevich A.A., Guseva I.E. et al. Effect of local heating on couplings between cardio-respiratory and peripheral oscillations in type 2 diabetes mellitus. *Res. Biomed. Eng.* 2024. Vol. 40. Pp. 397–407. <https://doi.org/10.1007/s42600-024-00353-8>
66. Gordon C.J. The mouse thermoregulatory system: its impact on translating biomedical data to humans. *Physiol. Behav.* 2017. Vol. 179. Pp. 55–66. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.05.026>
67. Feng W. Visualization of skin microvascular dysfunction of type 1 diabetic mice using in vivo skin optical clearing method. *J. Biomed. Optics*. 2018. Vol. 24. 031003. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.24.3.031003>
68. Fouchard M., Misery L., Le Garrec R. et al. Alteration of Pressure-Induced Vasodilation in Aging and Diabetes, a Neuro-Vascular Damage. *Front. Physiol.* 2019. Vol. 10. 862. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00862>

69. Barrera N.P., Marquez M., Munoz-Urbe M. et al. Acetylcholine Activates a Regenerative Vasodilator Mechanism That Is Sensitive to Nitric Oxide Production. *Front. Physiol.* 2025. Vol. 16. 1569167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1569167>
70. Plows J.F., Yu X., Broadhurst R. et al. Absence of a Gestational Diabetes Phenotype in the LepRdb/+ Mouse Is Independent of Control Strain, Diet, Misty Allele, or Parity. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. 45130. <https://doi.org/10.1038/srep45130>
71. Kanno A., Asahara S., Kawamura M. et al. Early Administration of Dapagliflozin Preserves Pancreatic  $\beta$ -Cell Mass Through a Legacy Effect in a Mouse Model of Type 2 Diabetes. *J. Diabet. Invest.* 2018. Vol. 10. Pp. 577–590. <https://doi.org/10.1111/jdi.12945>
72. Poetsch M.S., Strano A., Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front. Endocrinol.* 2020. Vol. 11. 354. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00354>
73. Горбатовская Е.Е., Дылева Ю.А., Белик Е.В. и др. Выявление лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2023. Т. 28. 5455. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5455>
74. Джиоева О.Н., Тимофеев Ю.С., Метельская В.А. и др. Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024. Т. 23. 3928. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3928>
75. Thon M., Hosoi T., Ozawa K. Possible Integrative Actions of Leptin and Insulin Signaling in the Hypothalamus Targeting Energy Homeostasis. *Front. Endocrinol.* 2016. Vol. 7. 138. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00138>
76. Boucsein A., Kamstra K., Tups A. Central Signalling Cross-Talk Between Insulin and Leptin in Glucose and Energy Homeostasis. *J. Neuroendocrinol.* 2021. Vol. 33. e12944. <https://doi.org/10.1111/jne.12944>
77. Casado M.E., Collado-Perez R., Frago L.M. et al. Recent Advances in the Knowledge of the Mechanisms of Leptin Physiology and Actions in Neurological and Metabolic Pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. 1422. <https://doi.org/10.3390/ijms24021422>
78. Dagogo-Jack S. Leptin and Insulin Sensitivity: Endogenous Signals of Metabolic Homeostasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024. Vol. 109. Pp. e1402–e1403. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad653>
79. Owei I., Umekwe N., Provo C. et al. Insulin-Sensitive and Insulin-Resistant Obese and Non-Obese Phenotypes: Role in Prediction of Incident Pre-Diabetes in a Longitudinal Biracial Cohort. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2017. Vol. 5. e000415. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000415>

## REFERENCES

1. Hossain M.J., Al-Mamun M., Islam M.R. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Sci. Rep.* 2024;7:e2004. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2004>
2. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S. et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiologiya i klyuchevyye kliniko-terapevticheskiye pokazateli sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii v razreze strategicheskikh tseley Vsemirnoy organizatsii zdravookhraneniya [Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals]. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2025;**28**(1):4–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/dm13292>
4. De Rosa S., Arcidiacono B., Chiefari E. et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front. Endocrinol.* 2018;**9**:2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
5. Eleftheriadou I., Tentolouris A., Grigoropoulou P. et al. The Association of Diabetic Microvascular and Macrovascular Disease with Cutaneous Circulation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Complicat.* 2019;**33**:165–170. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.008>
6. Tikhonova I.V., Grinevich A.A., Tankanag A.V. et al. Skin Microhemodynamics and Mechanisms of Its Regulation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biophysics*. 2022;**67**:647–659. <https://doi.org/10.1134/S0006350922040200>
7. Cracowski J.L., Roustit M. Human Skin Microcirculation. *Compr. Physiol.* 2020;**10**:1105–1154. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190008>
8. Jan Y.K. Advances in Diagnosis and Pathophysiology of Microvascular Dysfunction. *Diagnostics*. 2022;**12**(3):620. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030620>
9. Ortiz-Guzman J.E., Molla-Casanova S., Arias-Mutis O.J. et al. Differences in Long-Term Heart Rate Variability Between Subjects with and Without Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023;**10**(5):203. <https://doi.org/10.3390/jcdd10050203>
10. Parshakov A., Zubareva N., Podtaev S. et al. Local Heating Test for Detection of Microcirculation Abnormalities in Patients with Diabetes-Related Foot Complications. *Advanc. Skin & Wound Care*. 2017;**30**:158–166. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000508635.06240.c9>
11. Mizeva I., Zharkikh E., Dremin V. et al. Spectral analysis of the blood flow in the foot microvascular bed during thermal testing in patients with diabetes mellitus. *Microvasc. Res*. 2018;**120**:13–20. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.05.005>
12. Krasulina K.A., Glazkova P.A., Glazkov A.A. et al. Reduced microvascular reactivity in patients with diabetic neuropathy. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2021;**79**:335–346. <https://doi.org/10.3233/CH-211177>
13. Kozlov I., Zharebtsov E., Masalygina G. et al. Laser Doppler spectrum analysis based on calculation of cumulative sums detects changes in skin capillary blood flow in type 2 diabetes mellitus. *Diagnostics*. 2021;**11**:267. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020267>
14. Smith S., Normahani P., Lane T. et al. Prevention and Management Strategies for Diabetic Neuropathy. *Life*. 2022;**12**:1185. <https://doi.org/10.3390/life12081185>
15. Mizeva I.A., Podolyan N.P., Mamontov O.V. et al. Study of 0.1-Hz vasomotion in microcirculation under local heating by means of imaging photoplethysmography. *Biomed. Signal Process. Control*. 2025;**100**:107188. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2024.107188>

16. Lutz T.A. Mammalian models of diabetes mellitus, with a focus on type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev. Endocrinol.* 2023;**19**:350–360.  
<https://doi.org/10.1038/s41574-023-00818-3>
17. Covington B.A., Chen W. Animal Models for Understanding the Mechanisms of Beta Cell Death During Type 2 Diabetes Pathogenesis. *Biomedicines.* 2024;**12**:473.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12030473>
18. Singh R., Gholipourmalekabadi M., Shafikhani S.H. Animal models for type 1 and type 2 diabetes: advantages and limitations. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2024;**15**:1359685. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359685>
19. Pandey S., Dvorakova M.C. Future Perspective of Diabetic Animal Models. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2020;**20**:25–38.  
<https://doi.org/10.2174/1871530319666190626143832>
20. Kottaisamy C.P.D., Raj D.S., Prasanth Kumar V. et al. Experimental animal models for diabetes and its related complications – a review. *Lab. Anim. Res.* 2021;**37**:23.  
<https://doi.org/10.1186/s42826-021-00101-4>
21. Wei Y., Chen H., Chi Q. et al. Synchronized Research on Endothelial Dysfunction and Microcirculation Structure in Dorsal Skin of Rats with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2021;**59**:1151–1166.  
<https://doi.org/10.1007/s11517-021-02363-5>
22. Mazo V.K., Murashev A.N., Sidorova Yu.S. et al. Geneticheskiye modeli sakharonogo diabeta 2 go tipa na myshakh dlya otsenki effektivnosti minornykh biologicheskikh aktivnykh veshchestv pishchi [Genetic rat models of type 2 diabetes for evaluation of the effectiveness of minor biologically active food substances]. *Voprosy pitaniya.* 2015;**84**(6):63–68. (In Russ.)
23. Guo X.-x., Wang Y., Wang K. et al. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *J. Zhejiang Univ. -Science B.* 2018;**19**:559–569. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1700254>
24. Brouwer A., Asare Bediako I., Paszkiewicz R.L. et al. Impact of Sleep Deprivation and High-Fat Feeding on Insulin Sensitivity and Beta Cell Function in Dogs. *Diabetologia.* 2020;**63**:875–884. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05084-5>
25. Attrill E.H., Scharapow O., Perera S. et al. Controlled Induction of Type 2 Diabetes in Mice Using High Fat Diet and Osmotic-Minipump Infused Streptozotocin. *Sci. Rep.* 2025;**15**:8812. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89162-2>
26. Степанова О.И., Каркищенко В.Н., Баранова О.В. и др. Генетическая модель сахарного диабета 2-го типа на мутантных мышах линии C57BL/KsJ-YLeprdb/+. *Биомедицина.* 2009;**1**(2):28–40.
27. Vilariño-García T., Polonio-González M., Pérez-Pérez A. et al. Role of leptin in obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;**25**:2338. <https://doi.org/10.3390/ijms25042338>
28. Beskova T.B., Karkischenko V.N., Semenov Kh.Kh. et al. Vozvrat raneye uteryannogo gena Misty v genotip myshey C57BL/Ks-Leprdb/+ [Renewal of lost gene misty in genotype C57BL/Ks-Leprdb/+ mice]. *Biomeditsina = Biomedicine.* 2012;**1**:54–59. (In Russ.)

29. Veerabathiran R., Aswathi P., Iyshwarya B.K. et al. Genetic predisposition of LEPR (rs1137101) gene polymorphism related to type 2 diabetes mellitus – a meta-analysis. *Ann. Med.* 2023;**55**:2302520. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2302520>
30. Manglani K., Anika N.N., Patel D. et al. Correlation of Leptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2024;**16**:e57667. <https://doi.org/10.7759/cureus.57667>
31. Stepanova O.I., Karkischenko N.N., Baranova O.V. et al. Mutant C57Bl/Kslepr(db/+) mice as a genetic model of type 2 diabetes mellitus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007;**144**:813–816. <https://doi.org/10.1007/s10517-007-0438-7>
32. Savina Y., Dufлот T., Bounoure F. et al. Impact of the Acute Local Inhibition of Soluble Epoxide Hydrolase on Diabetic Skin Microcirculatory Dysfunction. *Diabet. Vasc. Disease Res.* 2019;**16**:523–529. <https://doi.org/10.1177/1479164119860215>
33. Yermakov L.M., Griggs R.B., Drouet D.E. et al. Impairment of Cognitive Flexibility in Type 2 Diabetic Db/Db Mice. *Behav. Brain Res.* 2019;**371**:111978. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111978>
34. Zhang X., Jiang Y., Huang Q. et al. Exosomes Derived from Adipose-Derived Stem Cells Overexpressing Glyoxalase-1 Protect Endothelial Cells and Enhance Angiogenesis in Type 2 Diabetic Mice with Limb Ischemia. *Stem Cell Res. Ther.* 2021;**12**. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02475-7>
35. Ren H.L., Cai R., Xue R. et al. Growth Hormone-Releasing Hormone Agonist Attenuates Vascular Calcification in Diabetic Db/Db Mice. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;**10**:1102525. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1102525>
36. Stepanova O.I., Klyesov R.A., Semyenov Kh.Kh. et al. Sposob neinvazivnogo izucheniya tkanevykh narusheniy pri sakharnom diabete 2 tipa u myshey db/db s pomoshch'yu lazernoy dopplerovskoy fluometrii [A method for noninvasive studying tissue disorders in type 2 diabetes mellitus in db/db mice using laser Doppler flowmetry]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological physiology and experimental therapy.* 2023;**67**(2):118–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.02.118-129>
37. Stepanova O.I., Klyesov R.A., Semyenov Kh.Kh. et al. Izucheniye effektivnosti vozdeystviya infrakrasnogo izlucheniya na regulyatsiyu okislitel'nogo metabolizma v tkanyakh organizma myshey linii C57BL/KsJYLeprdb/+. *Biomeditsina = Biomedicine.* 2023;**19**(3E):59–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-59-65>
38. Oh S.S., Narver H.L. Mouse and Rat Anesthesia and Analgesia. *Current Protocols.* 2024;**4**:e995. <https://doi.org/10.1002/cpz1.995>
39. Navarro K.L., Huss M., Smith J.C. et al. Mouse Anesthesia: The Art and Science. *ILAR J.* 2021;**62**:238–273. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilab016>
40. Hankenson F.C., Marx J.O., Gordon C.J. et al. Effects of Rodent Thermoregulation on Animal Models in the Research Environment. *Compar. Med.* 2018;**68**:425–438. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-18-000049>
41. Van der Vinne V., Potheary C.A., Wilcox S.L. et al. Continuous and Non-Invasive Thermography of Mouse Skin Accurately Describes Core Body Temperature Patterns, But Not Absolute Core Temperature. *Sci. Rep.* 2020;**10**:20680. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77786-5>
42. Hashimoto S., Fukuhara H., Szili E.J. et al. Understanding the Role of Plasma Bullet Currents in Heating Skin to Mitigate Risks of Thermal Damage Caused by Low-Temperature Atmospheric-Pressure Plasma Jets. *Plasma.* 2023;**6**:103–114. <https://doi.org/10.3390/plasma6010009>

43. Dong H., Chen H., Bai F. et al. Using Laser Doppler Imaging and Monitoring to Analyze Spinal Cord Microcirculation in Rat. *J. Vis. Exp.* 2018;**135**:e56243. <https://doi.org/10.3791/56243>
44. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet Analysis of Oscillations in Peripheral Blood Circulation Measured by Laser Doppler Technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999;**46**:1230–1239. <https://doi.org/10.1109/10.790486>
45. Tankanag A., Chemeris N. Application of Adaptive Wavelet Transform for Analysis of Blood Flow Oscillations in Human Skin. *Phys. Med. Biol.* 2008;**53**:5967–5976. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/21/005>
46. Grinevich A., Tankanag A., Tikhonova I. et al. A New Approach to the Analysis of Skin Blood Flow Oscillations in Human. *Microvasc. Res.* 2019;**126**:103889. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.103889>
47. Astashev M.E., Serov D.A., Tankanag A.V. Anesthesia Effects on the Low Frequency Blood Flow Oscillations in Mouse Skin. *Skin Res. Technol.* 2019;**25**:40–46. <https://doi.org/10.1111/srt.12593>
48. Yuan X., Wu Q., Shang F. et al. A Comparison of the Cutaneous Microvascular Properties of the Spontaneously Hypertensive and the Wistar-Kyoto Rats by Spectral Analysis of Laser Doppler. *Clin. Exp. Hyperten.* 2019;**41**:342–352. <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1481424>
49. Söderström T., Stefanovska A., Veber M. et al. Involvement of Sympathetic Nerve Activity in Skin Blood Flow Oscillations in Humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003;**284**:H1638–H1646. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00826.2000>
50. Geuther B., Chen M., Galante R.J. et al. High-Throughput Visual Assessment of Sleep Stages in Mice Using Machine Learning. *Sleep.* 2022;**45**:zsab260. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab260>
51. Mayer S. Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße. 6. Abhandlung. Über die Erscheinungen im Kreislaufsapparat nach zeitweiliger Verschlussung der Aorta. *Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften Wien, Math.-Naturwiss. Kl.* 1879;**79**:87.
52. Funk W., Endrich B., Messmer K. et al. Spontaneous Arteriolar Vasomotion as a Determinant of Peripheral Vascular Resistance. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1983;**2**:11–25.
53. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in Human Skin Before and After Local Heating Recorded with Laser Doppler Flowmetry. A Method for Induction of Vasomotion. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1989;**8**:205–215.
54. Tankanag A.V., Grinevich A.A., Kirilina T.V. et al. Wavelet Phase Coherence Analysis of the Skin Blood Flow Oscillations in Human. *Microvasc. Res.* 2014;**95**:53–59. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2014.07.003>
55. Tsyrlin V.A., Kuz'menko N.V., Pliss M.G. Variabel'nost' arterial'nogo davleniya – regulyarnyye i neregulyarnyye volny [Blood pressure variability – regular and irregular waves]. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;**26**(6):612–619. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-612-619>
56. Janssen B.J., Leenders P.J., Smits J.F. Short-Term and Long-Term Blood Pressure and Heart Rate Variability in the Mouse. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000;**278**:R215–R225. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.1.R215>

57. Brown D.R., Brown L.V., Patwardhan A., Randall D.C. Sympathetic Activity and Blood Pressure Are Tightly Coupled at 0.4 Hz in Conscious Rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1994;**267**:R1378–R1384.
58. Julien C. The Enigma of Mayer Waves: Facts and Models. *Cardiovasc. Res.* 2006;**70**:12–21. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.11.008>
59. Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Guseva I.E. et al. Analysis of oscillatory processes in the cardiovascular system in response to local heating in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biophysics.* 2023;**68**:1292–1302. <https://doi.org/10.31857/s0006302923060200>
60. Horton W.B., Barrett E.J. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocr. Rev.* 2021;**42**:29–55. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa025>
61. Hu H.F., Hsiu H., Sung C.J. et al. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects. *Lasers Med. Sci.* 2017;**32**:327–334. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2117-2>
62. Strain W.D., Paldanius P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018;**17**:57. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0703-2>
63. Hsiu H., Hu H.F., Tsai H.C. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes. *Microvasc. Res.* 2018;**115**:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.07.004>
64. Sorelli M., Francia P., Bocchi L. et al. Assessment of cutaneous microcirculation by laser Doppler flowmetry in type 1 diabetes. *Microvasc. Res.* 2019;**124**:91–96. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.04.002>
65. Tikhonova I.V., Grinevich A.A., Guseva I.E. et al. Effect of local heating on couplings between cardio-respiratory and peripheral oscillations in type 2 diabetes mellitus. *Res. Biomed. Eng.* 2024;**40**:397–407. <https://doi.org/10.1007/s42600-024-00353-8>
66. Gordon C.J. The mouse thermoregulatory system: its impact on translating biomedical data to humans. *Physiol. Behav.* 2017;**179**:55–66. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.05.026>
67. Feng W. Visualization of skin microvascular dysfunction of type 1 diabetic mice using in vivo skin optical clearing method. *J. Biomed. Optics.* 2018;**24**:031003. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.24.3.031003>
68. Fouchard M., Misery L., Le Garrec R. et al. Alteration of Pressure-Induced Vasodilation in Aging and Diabetes, a Neuro-Vascular Damage. *Front. Physiol.* 2019;**10**:862. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00862>
69. Barrera N.P., Marquez M., Munoz-Uribe M. et al. Acetylcholine Activates a Regenerative Vasodilator Mechanism That Is Sensitive to Nitric Oxide Production. *Front. Physiol.* 2025;**16**:1569167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1569167>
70. Plows J.F., Yu X., Broadhurst R. et al. Absence of a Gestational Diabetes Phenotype in the LepRdb/+ Mouse Is Independent of Control Strain, Diet, Misty Allele, or Parity. *Sci. Rep.* 2017;**7**:45130. <https://doi.org/10.1038/srep45130>
71. Kanno A., Asahara S., Kawamura M. et al. Early Administration of Dapagliflozin Preserves Pancreatic  $\beta$ -Cell Mass Through a Legacy Effect in a Mouse Model of Type 2 Diabetes. *J. Diabet. Invest.* 2018;**10**:577–590. <https://doi.org/10.1111/jdi.12945>

72. Poetsch M.S., Strano A., Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front. Endocrinol.* 2020;**11**:354. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00354>
73. Gorbatovskaya E.E., Dyleva Yu.A., Belik E.V. et al. Vyyavleniye leptinorezistentnosti u patsiyentov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa i porokami serdtsa [Identification of leptin resistance in patients with coronary artery disease and heart defects]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2023;**28**:5455. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5455>
74. Dzhioyeva O.N., Timofeyev Yu.S., Metel'skaya V.A. et al. Rol' epikardial'noy zhirovoy tkani v patogeneze khronicheskogo vospaleniya pri serdechnoy nedostatochnosti s sokhranennoy fraktsiyey vybroza [Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;**23**:3928. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3928>
75. Thon M., Hosoi T., Ozawa K. Possible Integrative Actions of Leptin and Insulin Signaling in the Hypothalamus Targeting Energy Homeostasis. *Front. Endocrinol.* 2016;**7**:138. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00138>
76. Boucsein A., Kamstra K., Tups A. Central Signalling Cross-Talk Between Insulin and Leptin in Glucose and Energy Homeostasis. *J. Neuroendocrinol.* 2021;**33**:e12944. <https://doi.org/10.1111/jne.12944>
77. Casado M.E., Collado-Perez R., Frago L.M. et al. Recent Advances in the Knowledge of the Mechanisms of Leptin Physiology and Actions in Neurological and Metabolic Pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;**24**:1422. <https://doi.org/10.3390/ijms24021422>
78. Dagogo-Jack S. Leptin and Insulin Sensitivity: Endogenous Signals of Metabolic Homeostasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024;**109**:e1402–e1403. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad653>
79. Owei I., Umekwe N., Provo C. et al. Insulin-Sensitive and Insulin-Resistant Obese and Non-Obese Phenotypes: Role in Prediction of Incident Pre-Diabetes in a Longitudinal Biracial Cohort. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2017;**5**:e000415. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000415>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Северюхина Мария Сергеевна — мл. науч. сотр., лаборатория биологических испытаний, филиал Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Филиал ГНЦ ИБХ РАН), Москва, Российская Федерация  
E-mail: SeveryuchinaMS@yandex.ru  
<https://orcid.org/0009-0008-8412-0937>

Серов Дмитрий Александрович — канд. биол. наук; науч. сотр., Центр биофотоники, Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация  
E-mail: dmitriy\_serov\_91@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6049-5602>

Дюкина Алсу Рашидовна — канд. биол. наук; ст. науч. сотр., лаборатория механизмов регуляции биосистем, Институт биофизики клетки РАН — обособленное подразделение ФГБУН "ФИЦ Пушинский научный центр биологических исследований РАН", Пушкино, Московская обл., Российская Федерация  
E-mail: Dyukina\_ar@pbcras.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1532-031X>

Гриневи́ч Андрей Анатольевич — д-р физ.-мат. наук; зам. дир. по научной работе, Институт биофизики клетки РАН — обособленное подразделение ФГБУН "ФИЦ Пушинский научный центр биологических исследований РАН", Пушкино, Московская обл., Российская Федерация  
E-mail: grin\_aa@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-2417-3067>

Танканаг Арина Владимировна — канд. биол. наук; вед. науч. сотр., лаборатория механизмов регуляции биосистем, Институт биофизики клетки РАН — обособленное подразделение ФГБУН "ФИЦ Пушинский научный центр биологических исследований РАН", Пушкино, Московская обл., Российская Федерация  
E-mail: tav@pbcras.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9538-1939>

#### AUTHOR INFORMATION

Severyukhina, Maria S. — Research Assistant, Laboratory of Biological Testing, Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation  
E-mail: SeveryuchinaMS@yandex.ru  
<https://orcid.org/0009-0008-8412-0937>

Serov, Dmitry A. — Cand. Sc. (Biology); Research Officer, Center for Biophotonics, Prokhorov General Physics Institute of the RAS, Moscow, Russian Federation  
E-mail: dmitriy\_serov\_91@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0002-6049-5602>

Dyukina, Alsu R. — Cand. Sc. (Biology); Senior Research Officer, Laboratory of Mechanisms of Biosystem Regulation, Institute of Cell Biophysics of the RAS — Separate Subdivision of the Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”, Pushchino, Moscow Region, Russian Federation  
E-mail: Dyukina\_ar@pbcras.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1532-031X>

Grinevich, Andrey A. — Ph.D. (Physics and Mathematics); Deputy Director for Research, Institute of Cell Biophysics of the RAS — Separate Subdivision of the Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”, Pushchino, Moscow Region, Russian Federation  
E-mail: grin\_aa@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-2417-3067>

Tankanag, Arina V. — Cand. Sc. (Biology); Head Scientist Researcher, Laboratory of Mechanisms of Biosystem Regulation, Institute of Cell Biophysics of the RAS — Separate Subdivision of the Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”, Pushchino, Moscow Region, Russian Federation  
E-mail: [tav@pbcras.ru](mailto:tav@pbcras.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-9538-1939>

Поступила в редакцию 14.07.2025  
После доработки 19.09.2025  
Принята к публикации 20.09.2025

Received July 14, 2025  
Revised September 19, 2025  
Accepted September 20, 2025