

# Референтные интервалы показателей электрокардиограммы и артериального давления у наркотизированных крыс Вистар

А.Ю. Бородина\*, М.Н. Макарова, К.Т. Султанова, Е.В. Мазукина, Е.В. Симонова, М.В. Журавлева

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Россия

\* E-mail: [borodina.ay@doclinika.ru](mailto:borodina.ay@doclinika.ru)

**Резюме.** Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из ведущих причин смертности во всем мире, ежегодно унося миллионы жизней и существенно снижая качество жизни населения. Кардиотоксичность лекарственных средств вызывает особую озабоченность из-за способности косвенно повышать частоту сердечно-сосудистых патологий с летальным исходом. Оценка фармакологической безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы входит в основную батарею тестов и включает оценку показателей электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений, артериального давления. Распространенным видом лабораторных животных, используемых в доклинических исследованиях, являются крысы. Цель данной работы — определить референтные интервалы параметров сердечно-сосудистой системы крыс. В данной работе были проанализированы данные, полученные от 179 самцов и 175 самок крыс Вистар. Для регистрации исследуемых параметров животных предварительно наркотизировали с помощью комбинации препаратов тилетамин/золазепам с ксилазином или пропофолом. Оценивали частоту сердечных сокращений, интервалы *RR*, *P*, *PQ*, *QRS*, *QT* и вольтаж зубцов *P*, *Q*, *R*, *S*, *T*. Также оценивали систолическое артериальное давление как у бодрствующих крыс, так и под наркозом. Были определены частота встречаемости фоновых изменений параметров электрокардиограммы и рассчитаны референтные интервалы по показателям сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** фармакологическая безопасность, сердечно-сосудистая система

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Бородина А.Ю., Макарова М.Н., Султанова К.Т., Мазукина Е.В., Симонова Е.В., Журавлева М.В. Референтные интервалы показателей электрокардиограммы и артериального давления у наркотизированных крыс Вистар. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2026; 1. 63–73. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2026-01-06>.

Original article

## Reference intervals for electrocardiographic and blood pressure parameters obtained from anaesthetised Wistar rats

A.Yu. Borodina\*, M.N. Makarova, K.T. Sultanova, E.V. Mazukina, E.V. Simonova, M.V. Zhuravleva

Research and manufacturing company "Home of Pharmacy", Leningrad oblast, Russia

\* E-mail: [borodina.ay@doclinika.ru](mailto:borodina.ay@doclinika.ru)

**Abstract.** Diseases of the cardiovascular system are one of the leading causes of death worldwide, claiming millions of lives every year and significantly reducing the quality of life of the population. The cardiotoxicity of drugs is of particular concern due to its ability to indirectly increase the incidence of fatal cardiovascular diseases. Assessment of pharmacological safety in relation to the cardiovascular system is included in the main battery of tests and includes an assessment of electrocardiogram parameters, heart rate and blood pressure. A common type of laboratory animals used in preclinical research are rats. The purpose of this work is to determine the reference ranges of parameters of the rat cardiovascular system. In this work, data obtained

from 179 male and 175 female Wistar rats were analyzed. To register the studied parameters, the animals were previously anesthetized using a combination of tiletamine/zolazepam with xylazine or propofol. Heart rate, *RR*, *P*, *PQ*, *QRS*, *QT* intervals, and voltage of the *P*, *Q*, *R*, *S*, and *T* waves were evaluated. Systolic blood pressure was also assessed both in awake rats and under anesthesia. The frequency of background changes in electrocardiogram parameters was determined and reference intervals for indicators of the cardiovascular system were calculated.

**Keywords:** pharmacological safety, cardio-vascular system (CVS)

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**For citation:** Borodina A.Yu., Makarova M.N., Sultanova K.T., Mazukina E.V., Simonova E.V., Zhuravleva M.V. Reference intervals for electrocardiographic and blood pressure parameters obtained from anaesthetised Wistar rats. *Laboratory Animals for Science*. 2026; 1. 63–73. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2026-01-06>.

## Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) остаются ведущей причиной смертности во всем мире. К основным нозологиям, обуславливающим летальный исход, относятся: ишемическая болезнь сердца, в том числе инфаркт миокарда, цереброваскулярные болезни и артериальная гипертензия [1]. Наравне с этим актуальной проблемой является кардиотоксичность лекарственных препаратов. Ключевые патогенетические механизмы лекарственного повреждения миокарда — это прямое цитолитическое повреждение, электролитные нарушения, а также аллергические и иммуноопосредованные реакции. Токсическое воздействие фармакотерапии может проявляться спектром патологических состояний, таких как структурные поражения слоев сердечной стенки, развитие системной и легочной гипертензии, нарушения ритма сердца и лекарственно-индуцированные отеки [2].

Оценка воздействия разрабатываемых лекарственных препаратов на состояние ССС обязательна и необходима на доклиническом этапе разработки и входит в основную батарею тестов по изучению фармакологической безопасности<sup>1</sup>. Основными элементами оценки фармакологической безопасности в отношении ССС *in vivo* являются проведение электрокардиографии (ЭКГ), подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и измерение артериального давления (АД). В качестве дополнительных (уточняющих) исследований возможно проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой сердечного выброса и сократимости желудочков сердца<sup>2</sup> [3]. Важным критерием в оценке ССС является интервал *QT*, представляющий собой временной интервал от начала комплекса *QRS* до конца волны *T*. Удлинение интервала *QT*, обусловленное замедлением процесса реполяризации желудочков, повышает риск возникновения желудочковых

тахикардий<sup>3</sup>. Проведение данного перечня исследований актуально не только для оценки фармакологической безопасности в отношении ССС, но и для токсикологических исследований и изучения фармакологической активности лекарственных агентов.

Наиболее распространенным видом грызунов, используемых в доклинических исследованиях токсичности, безопасности и фармакологической активности, являются крысы. Хотя у крыс и есть определенные особенности электрокардиограммы, такие как отсутствие зубца *Q* в большинстве отведений, между показателями ЭКГ крысы и человека все же существует значительное сходство. У грызунов есть зубцы *P*, *R*, *S* и *T*. Интервал *ST* у крыс трудно обнаружить, так как волна *T* поднимается одновременно с волной *S*. Получившееся соединение *ST* на электрокардиограмме выглядит как зубец *S*, сразу же переходящий в зубец *T* [4]. У крыс зубец *Q* чаще отсутствует, что считается нормой. Важным отличием являются ионные механизмы реполяризации у взрослых крыс и мышей, которые отличаются от ионных механизмов реполяризации более крупных видов животных, а также человека. Потенциал действия у крыс и мышей характеризуется отсутствием фазы плато [5]. Таким образом, несмотря на ограниченную релевантность крыс как тест-системы для изучения фармакологической безопасности в отношении ССС лекарственных средств, их применение в исследованиях сохраняет свою значимость, равно как и обязательное методологическое обоснование такого выбора.

Часто при проведении токсикологических испытаний и оценки фармакологической безопасности лекарственных агентов на животных может оказаться недостаточным наличие группы контроля, для дополнительной оценки могут использоваться референтные интервалы. Во время анализа источников литературы

<sup>1</sup> ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals.

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> ICH S7B: The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (*QT* interval prolongation) by human pharmaceuticals. Step 2 Revision. US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Rockville. 2004.

по показателям ССС у крыс не было найдено современных данных, в том числе с использованием актуальных средств для наркоза.

Цель данной работы — определить референтные интервалы параметров сердечно-сосудистой системы крыс как тест-системы, наиболее часто используемой в доклинических исследованиях в России, при этом полученных при различных типах наркоза.

## Методология

Для получения референтных интервалов использовали данные животных контрольных и интактных групп (без вмешательства) в токсикологических исследованиях и исследованиях фармакологической безопасности в период с 2021 по 2024 г. в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Все исследования были одобрены на заседаниях биоэтической комиссии<sup>4</sup>. Для достижения заявленной цели животные вне исследований использованы не были. В анализируемом массиве представлены данные, полученные от половозрелых крыс Вистар, возраст животных на начало экспериментов составлял от 8 до 12 недель. В экспериментах были задействованы небеременные и нерожавшие самки. Все использованные данные от 179 самцов и 175 самок. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с регламентирующими документами<sup>5,6</sup>. Крыс содержали группами не более 5 голов в стандартных клетках на древесном подстиле. Температура воздуха в помещении 18–26 °С и относительная влажность воздуха 45–65%, световой режим 12 ч света и 12 ч темноты. Корм для лабораторных животных, приготовленный согласно ГОСТу 34566–2019, давали 1 раз в сутки, воду получали *ad libitum*.

Для регистрации показателей ЭКГ, ЧСС и АД животных предварительно наркотизировали с помощью внутримышечного введения комбинации препаратов с действующими веществами тилетамин/золазепам в дозе 15 мг/кг и ксилазин в дозе 3 мг/кг (ТЗК) или внутривенного введения препарата пропофол в дозе 20 мг/кг (ПР) [6]. Крыс фиксировали на операционном столике, лежа на спине. Регистрация показателей ЭКГ была проведена у всех животных с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «Поли-спектр-8В» или «Поли-спектр-8Е» (ООО «Нейрософт», Россия). В качестве электродов использовали электроды многоцветные прижимные, запись ЭКГ проходила в течение 1 мин. Анализ

электрокардиограмм проводили с помощью программы контурного анализа ЭКГ «Поли-Спектр.NET» (ООО «Нейрософт», Россия): на ленте выставляли фильтры дрейфа изолинии и фильтр 75 Гц, далее выполняли контурный анализ выбранного комплекса по второму отведению (II). Оценивали следующие показатели: ЧСС, RR (мс), P (мс), PQ (мс), QRS (мс), QT (мс), P (мВ), Q (мВ), R (мВ), S (мВ), T (мВ). В случае отсутствия на электрокардиограмме зубца Q рассчитывали интервалы PR и RT вместо PQ и QT. У крыс регистрацию систолического артериального давления (САД) проводили неинвазивным методом при помощи хвостовой манжеты и системы измерения давления «Систола» (ООО «Нейроботикс», Россия).

Вначале определяли статистические выбросы, то есть значения, которые значительно отличались от основного массива данных [7]. Рассчитывали значения нижнего Q1 и верхнего Q3 квартилей, а также межквартильный интервал IQR=Q3–Q1. Затем вручную удаляли значения, лежащие за нижней границей Q1–1,5IQR и превышающие верхнюю Q3+1,5IQR. Выявленные выбросы исключали из последующего определения референтных интервалов (ПИ).

ПИ определяли с помощью непараметрического метода при количестве значений более 120. С помощью робастного метода для значений от 20 до 120, если распределение данных не являлось Гауссовым, значения преобразовывали с помощью метода Бокса–Кокса. Вместе с полученными интервалами представлены 90% доверительные интервалы. Для значений менее 20 указывали среднее значение (M), а также минимальное (min) и максимальное (max) значения [8].

Для расчета ПИ использовали набор макросов Reference Value Advisor v2.1 (National Veterinary School, Toulouse, France) [7, 9].

Сравнение значений, полученных при различных видах наркоза, проводили визуально.

## Результаты

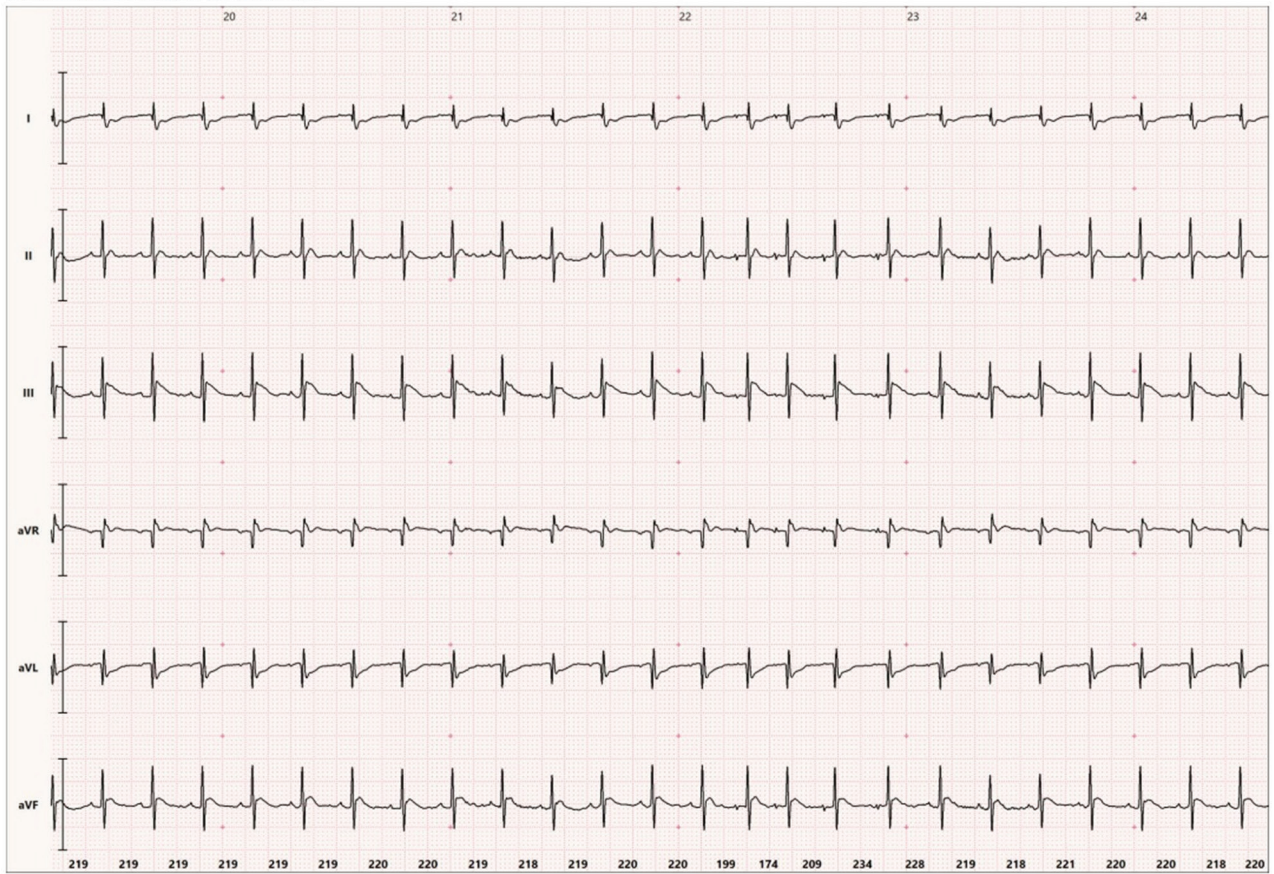
При анализе нормальных (без значительных помех) записей ЭКГ (рис. 1) были проанализированы кардиограммы 144 самцов и 133 самок при использовании ТЗК, а также 35 самцов и 42 самок, наркотизированных ПР.

При наркотизации ТЗК у самцов зарегистрированы желудочковые экстрасистолы (от 3 до 13 экстрасистол за 1 мин), у самцов и самок отрицательный зубец P во II, III и aVF отведениях (рис. 2, 3). Эти изменения были

<sup>4</sup> Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.23 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». [Rekomendatsiya Kollegii Evrazijskoj ekonomicheskoj komissii ot 14.11.23. N. 33 "O Rukovodstve po rabote s laboratornymi (eksperimental'nymi) zhivotnymi pri provedenii doklinicheskikh (neklinicheskikh) issledovanii". (In Russ.)].

<sup>5</sup> Там же.

<sup>6</sup> Белозерцева И.В., Блинова Д.В., Красильщикова М.С., ред. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Москва: ИРБИС, 2017. [Belozertseva I.V., Blinova D.V., Krasil'shchikova M.S., red. Rukovodstvo po soderzhaniiyu i ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh. Moskva: IRBIS, 2017. (In Russ.)].



50 мм/с; 20 мм/мВ; фильтр изолинии: 75Гц; ЧСС: 276 уд./мин

Лист 1 из 1

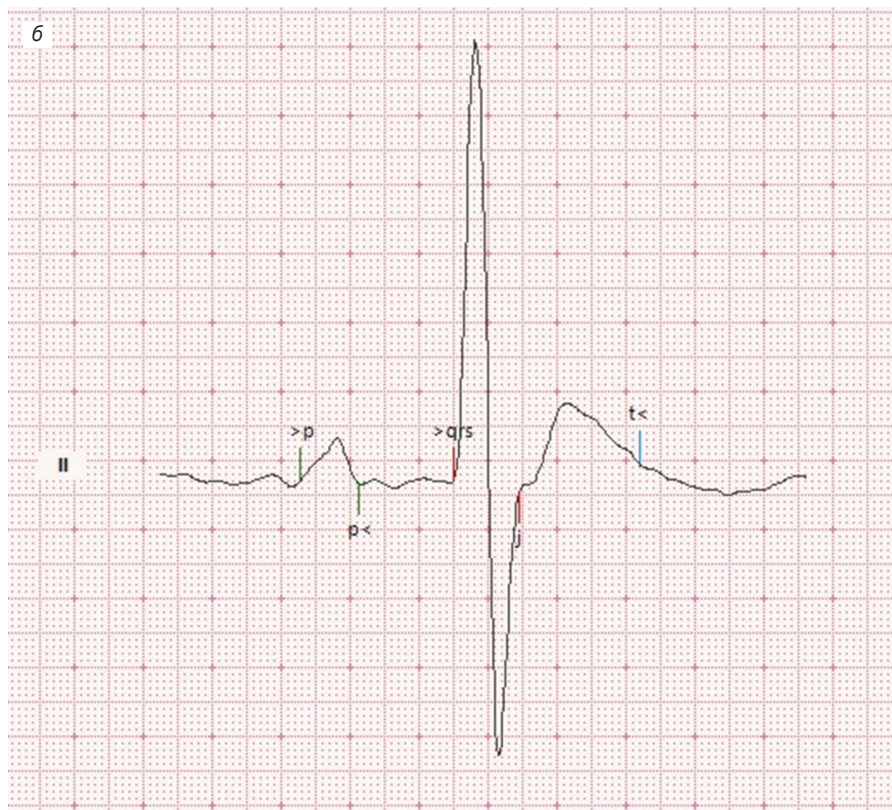


Рис. 1. Электрокардиограмма крысы Вистар: а — норма: грудные отведения, 50 мм/с, 20 мм/мВ, фильтр изолинии, 75 Гц; б — нормальный ЭКГ-комплекс во II отведении, 400 мм/с, 160 мм/мВ





75 мм/с; 40 мм/мВ; фильтр изолинии; 75Гц; ЧСС: 287 уд./мин

Лист 1 из 1



Рис. 3. Электрокардиограмма. Отрицательный зубец P: а – грудные отведения, 75 мм/с, 40 мм/мВ, фильтр изолинии, 75 Гц; б – II отведение, 400 мм/с, 80 мм/мВ

**Таблица 1.**  
Встречаемость фоновых изменений, зарегистрированных на электрокардиограмме крыс Вистар

Животные	Отрицательный зубец Р	Животные	Желудочковая экстрасистола
Самцы (n=144)	3,5%	Самцы (n=144)	1,4%
Самки (n=133)	5,3%	Самки (n=133)	0

**Таблица 2.**  
Общее количество (%) выбросов по показателям электрокардиограммы и частоты сердечных сокращений

Показатель	Самцы		Самки	
	ТЗК (n=144)	ПР (n=35)	ТЗК (n=133)	ПР (n=42)
ЧСС, уд/мин	1,4	8,6	0,0	2,4
RR, мс	3,5	8,6	0,0	2,4
P, мс	1,4	17,1	0,8	0,0
PQ, мс	0,0	2,9	0,8	0,0
QRS, мс	0,7	2,9	1,5	0,0
QT, мс	0,0	0,0	0,0	4,8
P, мВ	5,8	5,7	0,0	0,0
Q, мВ	3,8	0,0	0,0	0,0
R, мВ	3,5	5,7	0,0	0,0
S, мВ	9,0	12,1	1,8	9,5
T, мВ	0,0	0,0	1,5	0,0

**Таблица 3.**  
Общее количество (%) выбросов по показателю систолического артериального давления

Показатель	Самцы		Самки	
	ТЗК (n=41)	ПР (n=29)	ТЗК (n=42)	ПР (n=35)
САД, мм рт.ст.	0,0	0,0	0,0	0,0

приняты как нормальные для этого вида фоновые изменения при условии, что данные эпизоды встречаются единично. Процент встречаемости на исследуемую популяцию представлен в табл. 1.

Выбросы по показателям ЭКГ, ЧСС и АД у самцов и самок крыс представлены в табл. 2 и 3. У самок процент статистических выбросов был меньше, чем у самцов, как при наркотизации ТЗК, так и ПР. При визуальной оценке выбросов можно сделать вывод, что показатели более вариативны при наркотизации ПР. Высокий процент выбросов по показателям выявлен у самцов — интервал P, у самцов и самок — вольтаж зубца S. Меньшую вариабельность имеют интервалы PQ и QT, а также вольтаж зубца T.

Показатель САД у крыс независимо от пола и вида наркоза оказался крайне мало вариативен. Также, вероятно, отсутствие выбросов может быть обусловлено небольшим объемом данных.

Референтные интервалы по ЭКГ и ЧСС крыс представлены для самцов и самок в отдельности в табл. 4 и 5, по САД — в табл. 6.

При анализе данных ЭКГ, полученных от животных с разным наркозом, значительных отличий в интервалах не отмечено. ЧСС у самцов и самок крыс при наркозе ПР выше, чем при применении ТЗК. Соответственно отмечены отличия в интервале RR, который укорачивается при высокой ЧСС, и наоборот. Существенных различий по остальным интервалам между полами и видами наркоза не выявлено. Вольтаж зубцов значительно не различался. Вольтаж зубцов R и S имеет большой диапазон значений. У зубца R диапазон шире и примерно сопоставим между самцами и самками в случае использования разного наркоза. Зубец S идентичен между полами при наркотизации ТЗК, при использовании ПР вольтаж зубца S меньше, чем при применении ТЗК. Вольтаж зубца T при наркозе ТЗК выше, чем при ПР, причем данные аналогичны между самцами и самками.

**Таблица 4.**  
Референтные интервалы показателей электрокардиограммы самцов крыс Вистар (90% доверительные интервалы)

Показатель	n	ТЭК		n	ПР	
		Нижняя граница	Верхняя граница		Нижняя граница	Верхняя граница
ЧСС, уд/мин	142	214 (196–241)	420 (403–437)	32	317 (303–334)	444 (428–457)
RR, мс	139	140 (131–149)	251 (239–276)	32	130 (125–137)	185 (177–193)
P, мс	142	16 (14–16)	26 (26–28)	29	15 (14–16)	20 (20–20)
PQ, мс	144	40 (36–41)	61 (59–61)	34	38 (37–40)	54 (52–56)
QRS, мс	143	16 (15–16)	26 (26–29)	34	16 (15–18)	26 (25–28)
QT, мс	144	48 (47–51)	77 (74–79)	35	44 (41–47)	71 (68–74)
P, мВ	131	0,027 (0,022–0,033)	0,129 (0,117–0,137)	33	0,041 (0,033–0,049)	0,110 (0,099–0,119)
Q, мВ	25	0,003 (0–0,005)	0,039 (0,030–0,051)	8	M=0,017 (min=0,008; max=0,032)	
R, мВ	139	0,362 (0,322–0,402)	0,912 (0,826–0,952)	33	0,232 (0,167–0,308)	0,753 (0,682–0,817)
S, мВ	111	0,011 (0,005–0,019)	0,281 (0,224–0,289)	29	0,0 (0,0–0,0)	0,125 (0,097–0,143)
T, мВ	144	0,027 (0,014–0,045)	0,272 (0,251–0,299)	35	0,008 (–0,01...0,028)	0,168 (0,147–0,188)

**Таблица 5.**  
Референтные интервалы показателей электрокардиограммы самок крыс Вистар (90% доверительные интервалы)

Показатель	n	ТЭК		n	ПР	
		Нижняя граница	Верхняя граница		Нижняя граница	Верхняя граница
ЧСС, уд/мин	133	242 (234–255)	393 (364–402)	41	305 (292–318)	424 (409–437)
RR, мс	133	152 (149–165)	248 (235–257)	41	138 (131–144)	191 (185–197)
P, мс	132	15 (13–16)	26 (24–26)	42	13 (12–14)	24 (23–25)
PQ, мс	132	39 (37–41)	58 (55–60)	42	38 (37–39)	62 (55–67)
QRS, мс	131	16 (16–16)	24 (24–25)	42	17 (16–18)	28 (26–29)
QT, мс	133	50 (49–53)	82 (80–84)	40	49 (47–51)	70 (67–73)
P, мВ	126	0,022 (0,02–0,026)	0,129 (0,121–0,148)	42	0,006 (–0,008...0,018)	0,141 (0,126–0,155)
Q, мВ	15	M=0,016 (min=0,006; max=0,032)		4	M=0,026 (min=0,020; max=0,041)	
R, мВ	133	0,397 (0,352–0,428)	0,927 (0,896–1,002)	42	0,243 (0,194–0,301)	0,813 (0,744–0,869)
S, мВ	109	0,004 (0,001–0,013)	0,287 (0,258–0,295)	38	0,0 (0,0–0,0)	0,258 (0,196–0,307)
T, мВ	131	0,061 (0,056–0,07)	0,267 (0,236–0,273)	42	0,013 (–0,004...0,029)	0,169 (0,153–0,181)

**Таблица 6.**  
Референтные интервалы по показателю систолического артериального давления самцов и самок крыс Вистар (90% доверительные интервалы)

Показатель	Самцы			Самки	
	ТЗК (n=41)	ПР (n=29)	Без наркотизации (n=10)	ТЗК (n=42)	ПР (n=35)
САД, мм рт.ст.	63 (54–72) – 150 (140–160)	55 (40–65) – 142 (130–151)	110 (0–0) – 170 (0–0)	61 (56–67) – 123 (115–131)	71 (63–81) – 146 (137–154)

**Таблица 7.**  
Данные литературы по показателям электрокардиограммы крыс Вистар при различном наркозе

Показатель	S. Mutiso и соавт. [10] (M±SD)	P. Konopelski, M. Ufnal [4] (min–max)		Ю.А. Филиппов и соавт. [11] (M±SEM)
	кетамин (n=20)	пентобарбитал	кетамин+ксилазин	изофлуран (n=6)
ЧСС, уд/мин	342±12,0	334–349	242–336	392,3±12,3
RR, мс	180±7,0	–	–	–
P, мс	28±2,0	–	–	–
PQ, мс	30±2,0	–	39–57	49,3±1,7
QRS, мс	81±4,1	18–19,6	17–25	14,3±0,4
QT, мс	105±3,6	69–76	75–95	69,0±7,9
P, мВ	0,19±0,02	–	–	0,09±0,02
Q, мВ	0,11±0,01	–	–	0,009±0,002
R, мВ	0,72±0,09	–	–	0,67±0,07
S, мВ	0,21±0,02	–	–	0,13±0,03
T, мВ	0,16 ±0,01	–	–	0,05±0,01

ми внутри одного вида наркоза. Интервалы для вольтажа зубца Q не были рассчитаны, так как зубец Q часто не различим на электрокардиограмме у крыс [3].

При сравнении САД в случае наркотизации ТЗК и ПР у самцов и самок существенных различий не наблюдается, однако можно отметить, что давление значительно ниже, чем у крыс без наркотизации.

Необходимо учитывать, если регистрация показателей ЭКГ и АД проводится на бодрствующих животных, им необходимо проводить предварительное длительное приучение к процедурам. В связи с этим мы предполагаем допустимость и даже целесообразность использования наркотизации для регистрации показателей ЭКГ и АД. В случае если известны РИ для животных в наркозе, то дополнительное влияние исследуемых веществ будет достаточно просто обнаружить.

При анализе данных литературы были использованы доступные значения у крыс Вистар при наркотизации с помощью кетамина, пентобарбитала, кетамина с ксилазином и изофлурана (табл. 7). Сравнение данных литературы с полученными результатами у крыс при наркотизации ТЗК и ПР показало некоторые раз-

личия. Использование кетамина у крыс удлиняет интервал P и при этом укорачивает интервал PQ, значительно удлиняет интервалы QRS и QT. Вольтаж зубцов различается незначительно. При сравнении данных крыс с наркотизацией пентобарбиталом и кетамин с ксилазином с собственными результатами можно отметить, что ЧСС, интервалы QRS и QT аналогичны. По остальным показателям данные не представлены. Данные, полученные от крыс с газовым наркозом изофлураном, также сопоставимы с собственными результатами.

## Заключение

Рассчитаны референтные интервалы по показателям сердечно-сосудистой системы, полученные при инструментальной диагностике у наркотизированных крыс Вистар. Значительных различий в изученных показателях при использовании разных видов наркоза не отмечено.

Рекомендуется при выборе анестезирующих средств осуществлять поиск источников литературы и исторических данных с целью определения препарата и его дозы, имеющих достаточную эффективность при наименее выраженном влиянии на сердечно-сосудистую систему.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечнососудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. №47. С. 4–9. [Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Ehkonomicheskii ushcherb ot serdechnosudistykh zabolevanii v Rossiiskoi Federatsii // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011. Vol. 10. N. 4. P. 4–9. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-4-4-9.
2. Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н. Лекарственные болезни сердца и сосудов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94. №2. С. 169–174. [Postnikov S.S., Gratianskaya A.N., Kostyleva M.N. Lekarstvennye bolezni serdtsa i sosudov // Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2015. Vol. 94. N. 2. P. 169–174. (In Russ.)].
3. Султанова К.Т., Мирошников М.В., Бородина А.Ю. и др. Оценка безопасности лекарственных средств в отношении сердечно-сосудистой системы в доклинических исследованиях *in vivo*: обзор // Безопасность и риск фармакотерапии. 2025. Т. 13. №3. С. 263–278. [Sultanova K.T., Miroshnikov M.V., Borodina A.Yu. et al. Otsenka bezopasnosti lekarstvennykh sredstv v otnoshenii serdechno-sosudistoi sistemy v doklinicheskikh issledovaniyakh *in vivo*: obzor // Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2025. Vol. 13. N. 3. P. 263–278. (In Russ.)]. DOI:10.30895/2312-7821-2025-475.
4. Kopopelski P., Ufnal M. Electrocardiography in rats: a comparison to human // Physiological research. 2016. Vol. 65. N. 5. P. 717.
5. Joukar S. A comparative review on heart ion channels, action potentials and electrocardiogram in rodents and human: extrapolation of experimental insights to clinic // Laboratory Animal Research. 2021. Vol. 37. N. 1. P. 25. DOI: 10.1186/s42826-021-00102-3.
6. Амстиславская Т.Г., Кушнир Е.А., Макарова М.Н. и др. Анестезия, эвтаназия, конечные гуманные точки эксперимента // Консультант GLP-PLANET. Мнение фармацевтической отрасли. 2021. С. 117–120. [Amstislavskaya T.G., Kushnir E.A., Makarova M.N. et al. Anesteziya, ehvtanaziya, konechnye gumannye tochki ehksperimenta // Konsul'tant GLP-PLANET. Mnenie farmatsevticheskoi otrasli. 2021. P. 117–120. (In Russ.)].
7. CLSI Document C28-A3c. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline — third edition. Wayne, Pa., USA: CLSI, 2010.
8. Friedrichs K.R., Harr K.E., Freeman K.P. et al. ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics // Veterinary clinical pathology. 2012. Vol. 41. N. 4. P. 441–453. DOI: 10.1111/vcp.12006.
9. Geffré A., Concordet D., Braun J.-P. et al. Reference Value Advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel // Veterinary Clinical Pathology. 2011. Vol. 40. P. 107–112. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2011.00287.x.
10. Mutiso S.K., Rono D.K., Bukachi F. Relationship between anthropometric measures and early electrocardiographic changes in obese rats // BMC Research Notes. 2014. Vol. 7. P. 1–7.
11. Филиппов Ю.А., Степанов А.В., Шпаков А.О. и др. Электрокардиографические изменения у крыс с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа // Сибирский научный медицинский журнал. 2025. Т. 45. №1. С. 129–138. [Filippov Yu.A., Stepanov A.V., Shpakov A.O. et al. Ehlektrokardiograficheskie izmeneniya u kryс s metabolicheskim sindromom i sakharnym diabetom 2 tipa // Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal. 2025. Vol. 45. N. 1. P. 129–138. (In Russ.)]. DOI: 10.18699/SSMJ20250114.

## Информация об авторах

**А.Ю. Бородина**, научный сотрудник  
отдела экспериментальной фармакологии  
и токсикологии, borodina.ay@doclinika.ru,  
<https://orcid.org/0000-0002-5386-7551>

**М.Н. Макарова**,  
доктор медицинских наук, директор,  
<https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

**К.Т. Султанова**, кандидат медицинских наук,  
руководитель отдела экспериментальной  
фармакологии и токсикологии,  
<https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

**Е.В. Мазукина**, заместитель руководителя отдела  
экспериментальной фармакологии и токсикологии,  
<https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>

**Е.В. Симонова**, научный сотрудник отдела  
экспериментальной фармакологии и токсикологии,  
<https://orcid.org/0000-0001-8379-0279>

**М.В. Журавлева**, младший научный сотрудник  
отдела экспериментальной фармакологии  
и токсикологии,  
<https://orcid.org/0009-0006-1733-5204>

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,  
188663, Россия, Ленинградская обл.,  
Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский,  
ул. Заводская, д. 3, к. 245.

## Information about the authors

**A.Yu. Borodina**, Researcher of the Department  
of Experimental Pharmacology and Toxicology,  
borodina.ay@doclinika.ru,  
<https://orcid.org/0000-0002-5386-7551>

**M.N. Makarova**, MD, Director,  
<https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

**K.T. Sultanova**, PhD, Head of the Department  
of Experimental Pharmacology and Toxicology,  
<https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

**E.V. Mazukina**, Deputy head of the Department  
of Experimental Pharmacology and Toxicology,  
<https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>

**E.V. Simonova**, Researcher of the Department  
of Experimental Pharmacology and Toxicology,  
<https://orcid.org/0000-0001-8379-0279>

**M.V. Zhuravleva**, Junior researcher  
of the Department of Experimental  
Pharmacology and Toxicology,  
<https://orcid.org/0009-0006-1733-5204>

Research and manufacturing company  
“Home of Pharmacy”,  
188663, Russia, Leningrad oblast,  
Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy t.s.,  
Zavodskaya st. 3–245.

## Вклад авторов в написание статьи

**А.Ю. Бородина** — анализ научной и методической  
литературы, сбор и систематизация материала,  
интерпретация результатов исследования, анализ  
и статистическая обработка данных, написание,  
редактирование и доработка текста рукописи.

**М.Н. Макарова** — редактирование текста рукописи,  
критический пересмотр текста и одобрение  
окончательного варианта рукописи для публикации.

**К.Т. Султанова** — редактирование текста  
рукописи, критический пересмотр текста.

**Е.В. Мазукина** — сбор материала, участие  
в обсуждении результатов, редактирование  
текста рукописи.

**Е.В. Симонова** — сбор материала, участие  
в обсуждении результатов, редактирование  
текста рукописи.

**М.В. Журавлева** — сбор материала, участие  
в обсуждении результатов, редактирование  
текста рукописи.

## Сведения о конфликте интересов

М.Н. Макарова является членом редакционной  
коллегии журнала «Лабораторные животные  
для научных исследований». Остальные авторы  
заявляют об отсутствии конфликта интересов,  
требующего раскрытия в данной статье.

Дата поступления рукописи  
в редакцию: 10.12.2025

Дата рецензии статьи: 02.02.2026

Дата принятия статьи к публикации: 20.02.2026

## Authors contribution

**A.Yu. Borodina** — analysis of scientific and methodological  
literature, collection and systematization of samples,  
interpretation of the research findings, analysis  
and statistical processing of the data obtained, writing,  
editing and revision the text of the manuscript.

**M.N. Makarova** — editing the text of the manuscript,  
critical revision of the manuscript, approval of the final  
manuscript for publication.

**K.T. Sultanova** — editing the text of the manuscript, critical  
revision of the manuscript.

**E.V. Mazukina** — collection of samples, part  
in the discussion of the results, editing of the text  
of the manuscript.

**E.V. Simonova** — collection of samples, part  
in the discussion of the results, editing of the text  
of the manuscript.

**M.V. Zhuravleva** — collection of samples, part  
in the discussion of the results, editing of the text  
of the manuscript.

## Conflict of interest

M.N. Makarova is a member of the editorial board  
of Laboratory animals for science. The other authors  
declare no conflict of interest requiring disclosure  
in this article.

Received: 10.12.2025

Reviewed: 02.02.2026

Accepted for publication: 20.02.2026