

И. Л. Привалова¹, О. А. Шевелев², Н. А. Ходорович², Т. Ш. Кузнецова³, И. В. Глотова¹,
Т. Н. Легостаева¹, И. Ю. Озерова¹

Электрокардиография у крыс в экспериментальных исследованиях (обзор литературы)

Аннотация. Проведен научно-аналитический обзор экспериментальных исследований с использованием крыс в качестве биологических тест-систем и оценкой параметров электрокардиограммы (ЭКГ). Представлены данные о различных методах регистрации ЭКГ, применяющиеся как в отечественных экспериментальных исследованиях, так и в зарубежных, у ненаркотизированных и наркотизированных животных, об их преимуществах и ограничениях. Описаны варианты неинвазивного и инвазивного подходов к записи электрической активности сердца у ненаркотизированных крыс, включая метод телеметрического мониторинга ЭКГ, которые позволяют проводить исследования в свободном поведении животного. В обзоре широко представлены различные экспериментальные исследования с регистрацией ЭКГ у наркотизированных животных. Систематизированы данные о влиянии разных видов анестезии на электрические проявления деятельности проводящей системы сердца крыс, гемодинамические показатели и активность вегетативных центров, которые их регулируют.

В обзоре проведен анализ параметров ЭКГ крысы, зарегистрированных в экспериментальных исследованиях, в сопоставлении с параметрами ЭКГ человека, а также дана оценка возможностей экстраполяции полученных данных на человека.

Проведенный анализ литературных данных выявил достаточно широкий спектр научных экспериментальных исследований и доклинических испытаний лекарственных препаратов, основанных на использовании метода электрокардиографии у крыс. В качестве наиболее существенных параметров ЭКГ крыс выделены: интервал PR, комплекс QRS (у крыс RS или Rs), амплитуда зубца T и корригируемый интервал QT, которые имеют практическое значение для адекватной интерпретации данных экспериментальных исследований интегральных характеристик деятельности сердечно-сосудистой системы и межсистемных механизмов регуляции.

Ключевые слова: крысы, анестезия, электрокардиография, телеметрия, сердце, электрическая активность, доклинические исследования.

Авторы:

Привалова Ирина Леонидовна — доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии; e-mail: ir_priv@mail.ru;

Шевелев Олег Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии; e-mail: shevelev_o@mail.ru;

Ходорович Надежда Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии; e-mail: nkhodorovich@mail.ru;

Кузнецова Татьяна Шамильевна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры ветеринарной генетики и животноводства; e-mail: kuznett@yandex.ru;

Глотова Ирина Владимировна — студентка; e-mail: iraglotowa@mail.ru;

Легостаева Татьяна Николаевна — студентка; e-mail: tatyana.legostaeva@mail.ru;

Озерова Ирина Юрьевна — студентка; e-mail: irina.ozeroва-1995@yandex.ru.

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»; 305041, Россия, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины», 196084, г. Санкт-Петербург, Черниговская ул., д. 5.

Электрофизиологическое исследование сердца остается основой многих научных исследований [1, 2, 3]. Практическая значимость экспериментальных работ с моделированием различных нарушений сердечной деятельности определяется, прежде всего, возможностями экстраполяции полученных данных на организм человека. Это требует тщательной проработки информации о соответствии физиологических механизмов животных и человека, о фундаментальных основах предполагаемого эксперимента и адекватных методах регистрации. Выбор животного для экспериментального моделирования определяется критериями подобия: сходством биологических параметров физиологических систем, общностью параметров метаболических процессов, сходством чувствительности [4]. В связи с тем, что методика электрокардиографии позволяет получить представление об интегральных характеристиках деятельности сердечно-сосудистой системы, она остается значимой в клинических исследованиях и имеет широкие перспективы для корреляции с экспериментальными данными.

В современных отечественных и зарубежных исследованиях с применением электрокардиографии в зависимости от цели эксперимента в качестве модельных животных чаще всего встречаются грызуны, кошки, собаки, свиньи. Мы провели анализ русско- и англоязычной литературы, а также контент-анализ Web-баз данных научной медицинской информации поисковых систем PubMed и Google Scholar, Cyberleninka, ведущей базы данных цитирований Web of Science Core Collection и научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU за период с 2007 г. по 2017 г., в результате которого были получены данные о частоте использования методики электрокардиографии у различных лабораторных животных в эксперименте (табл. 1).

На большинстве интернет-порталов максимальное количество упоминаний о регистрации ЭКГ у лабораторных животных принадлежит крысам

(табл. 1), что подтверждает их активное использование в качестве биологических тест-систем в современных научных исследованиях.

Цель: провести аналитический обзор исследований по оценке параметров ЭКГ крыс в эксперименте и возможной экстраполяции на организм человека.

Методические подходы к регистрации электрокардиограммы у крыс

В литературе описаны различные приемы регистрации ЭКГ у ненаркотизированных и наркотизированных животных. Для регистрации ЭКГ у ненаркотизированных животных предлагаются два основных подхода: неинвазивный и инвазивный.

В русско- и англоязычной литературе встречаются различные варианты неинвазивного подхода. В частности, описан способ регистрации ЭКГ с помощью миниатюрных электродов-зажимов при местном обезболивании (0,05 мл 0,5% раствора лидокаина). Животных не фиксировали и не изолировали друг от друга, а держали вместе по 4–5 особей в одной достаточно тесной коробке, что способствовало их адаптации и давало возможность регистрировать ЭКГ [5]. В другом исследовании за неделю до регистрации ЭКГ крыс анестезировали кетамин (85 мг/кг) и ксилазином (15 мг/кг), после чего производили фиксацию электродов. Электроды в виде металлических зажимов прикрепляли к коже животных в нижней части спины, на левую и правую передние конечности в области проекции лопатки. Запись ЭКГ проводили в клетке, где крысы не были ограничены в движениях [6]. Описан также способ регистрации ЭКГ у крыс в свободном поведении с использованием куртки из хлопка, на внутренней стороне которой прикрепляли платиновые электроды. Каждый электрод размером 7,0×3,0 мм был соединен кабелем с системой регистрации. Крысу помещали в прозрачный бокс с отверстиями

Таблица 1. Частота упоминания на интернет-порталах баз данных, медицинских электронных библиотек регистрации ЭКГ у различных лабораторных животных в эксперименте за период 2007–2017 гг.

№ п/п	Лабораторные животные	Частота упоминания ЭКГ, %				
		Web of Science	PubMed	eLIBRARY,	Google Scholar	Cyberleninka
1	Крысы	26,4	30,0	28,9	35,8	32,9
2	Мыши	21,5	21,2	22,2	20,9	17,6
3	Кролики	6,3	8,1	12,5	11,0	9,1
4	Кошки	6,8	2,2	7,5	7,6	8,4
5	Собаки	32,2	22,0	23,6	18,7	25,9
6	Свиньи	6,8	16,5	5,3	6,0	6,1

и спустя 10 минут, осуществляли запись электрокардиограммы [7]. Регистрацию ЭКГ производили также у крыс, каждую из которых помещали в экранированную камеру размером 70×50 см с возможностью свободного перемещения. Стальные электроды для регистрации ЭКГ были вмонтированы в резиновую манжетку, которую одевали на грудь животного, а провода от электродов на спине собирали в единый кабель [8].

Инвазивный подход также широко используется в исследованиях отечественных и зарубежных ученых. В одном из вариантов такого метода регистрирующие электроды имплантировали подкожно на спину животного, по линии остистых отростков, с применением местной анестезии 0,5% раствором лидокаина [9]. В ряде работ наркотизированным крысам имплантировали биполярные платиновые электроды подкожно в области проекции Th₂ на грудную клетку. Также подкожно проводили соединительные провода и выводили наружу в задней шейной области животных. Запись ЭКГ производили у бодрствующих крыс в свободном поведении через 24 часа после имплантации электродов [10]. В аналогичных исследованиях ЭКГ регистрировали через 2 суток [11] или через 7 суток после имплантации электродов [12].

Многие исследователи проводят телеметрический мониторинг ЭКГ, решая задачи: оценки баланса симпатической и парасимпатической систем на основе параметров ЭКГ [13]; регистрации ЭКГ, совмещенной с одновременным измерением легочного и системного артериального давления [14]; одновременной регистрации ЭКГ, сердечного ритма и системного артериального давления [15]; исследования аритмии [16].

Однако существуют рекомендации — регистрировать ЭКГ у крыс только под наркозом, так как у ненаркотизированных животных из-за дрожания мышц возникают неустраняемые помехи, искажающие зубцы [17]. На качество записи также могут влиять движения животных, смещение электродов или воспаление в месте имплантации электрода [18]. Регистрация ЭКГ у наркотизированных животных, согласно данным литературы, используется достаточно широко, а вариабельность получаемых результатов связана с видом анестезии [5].

Влияние различных видов анестезии на параметры ЭКГ крыс

Для анестезии доступны различные ингаляционные и инъекционные лекарственные средства. Однако исследователи подчеркивают, что наркотизированное животное физиологически отличается от ненаркотизированного [19], так как

используемые препараты могут привести к вегетативным и сердечным изменениям различной степени [20, 21]. В экспериментах на изолированных клетках миокарда взрослых крыс было показано, что ингаляционные анестетики (галотан, изофлуран и энфлюран) ингибируют Na⁺/Ca²⁺ и Ca²⁺ — каналы кардиомиоцитов, что может приводить к отрицательному инотропному эффекту [22]. Положительный хронотропный эффект в сочетании с угнетением дыхания на хирургической стадии анестезии подтвержден при использовании ингаляционного наркоза (изофлуран) у крыс [20]. Показано, что использование ингаляционного анестетика метоксифлурана в экспериментальной процедуре усиливает дромотропный и хронотропный эффекты верапамила, что следует учитывать при тестировании лекарственных препаратов [19].

Некоторые ученые предлагают в качестве комбинации для наркотизирования крыс кетамин/ксилазин (от 50 до 100 мг/кг/2,5 мг/кг), с помощью внутривентрального или внутримышечного введения, что обеспечивает до 30 минут удовлетворительной анестезии [23]. Однако следует учитывать хронотропный эффект данной комбинации препаратов. Отмечено, что у крыс Sprague-Dawley, обезболиваемых смесью кетамина и ксилазина, ЧСС составляла 239–272 ударов в минуту [24], а у крыс Wistar — от 242 до 336 ударов в минуту [25].

В качестве неингаляционной анестезии предложено использование внутривенного введения пропофола (11,3 мкг/мл) или комбинации пропофола (8,7 мкг/мл) с кетамин (5 мг/мл), что приводило к менее выраженному положительному хронотропному эффекту, но существенно увеличивало частоту дыхания [20].

Большинство исследователей отмечают, что к действию анестетика наиболее чувствительным параметром сердечной деятельности является частота сердечных сокращений (ЧСС) [20, 21, 24, 25].

При проведении регионарной анестезии лидокаином наблюдалась брадиаритмия, а при возрастающей дозировке анестетика возникала брадикардия, которая прогрессировала, вплоть до летального исхода [21].

Исследователи, применяющие для наркотизации уретан (1–1,5 г/кг, внутривентрально) утверждают, что в терапевтической дозе средства для общего наркоза не приводят к полному подавлению активности центров регуляции вегетативных функций [26].

В одной из работ предпринята попытка сравнить влияние внутривентрального введения трех

анестетиков: тиопентала (60 мг/кг), уретана (1200 мг/кг) и фенобарбитала (60 мг/кг) на гемодинамические параметры в моделях аритмий, вызванных ишемией и реперфузией у крыс Sprague-Dawley [27]. Наиболее предпочтительным авторы считают использование фенобарбитала, который сохраняет стабильные гемодинамические значения, сходные с физиологическими, во время исследований аритмии. Отмечено также, что при использовании в качестве анестезии фенобарбитала ЧСС крыс варьировала от 334 до 349 ударов в минуту [28].

Некоторые ученые использовали для наркотизации нембутал в дозе 3 мг/100 г, внутримышечно или 40 мг/кг внутривенно [29]. Угнетение функций дыхания и гемодинамики в меньшей степени проявлялось при использовании комбинированного наркоза: 0,3 мг золептила (в/м), 0,8 мг ксиланита (в/м) и 0,01 мл 0,1% раствора атропина (п/к) на 100 г массы животного [30].

В наших исследованиях препаратом выбора для наркоза был хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После суточного голодания крыс наркотизировали внутривенно, после чего производили регистрацию электрокардиограммы с помощью электрокардиографа EGG-1001 VET, полученные результаты анализировали [31].

Таким образом, параметры ЭКГ и эффекты тестируемых препаратов могут отличаться у наркотизированных и ненаркотизированных животных. Однако это не отрицает данную форму эксперимента, а лишь предъявляет определенные требования к дизайну исследования и его трак-

товке. В частности, речь идет о необходимости контрольной группы животных с исследованием параметров ЭКГ в условиях используемой анестезии [19].

Анализ параметров ЭКГ крысы: сопоставления с параметрами ЭКГ человека

При проведении экспериментальных исследований на крысах необходимо учитывать физиологические особенности их сердечно-сосудистой системы. В частности, известно, что частота сердечных сокращений у крыс составляет примерно от 300 до 500 в минуту в зависимости от возраста [9, 17, 26]. Однако имеются данные о том, что в регуляции сердечной деятельности у крысят на начальных этапах развития преобладают симпатические влияния на фоне низкой активности парасимпатических механизмов. У взрослых особей наблюдается преимущественно парасимпатическая регуляция, при снижении симпатoadренальных влияний на сердце [9, 32]. Это дает основание говорить о сходстве механизмов развития вегетативной регуляции с таковыми у человека, и, следовательно, использовать для их экспериментального изучения крыс в качестве биологических тест-систем.

Зубцы электрокардиограммы крысы, как и человека, обозначаются буквами P, Q, R, S, T. В первом отведении зубец R очень низкий, а остальные зубцы отсутствуют или с трудом различимы, в связи с этим первое отведение у крыс не имеет никакого значения. Во втором и третьем отведениях регистрируются стандартные электрокардиограммы. На рис. 1, 2 и 3 представлены типичные электрокардиограммы крысы [18, 31, 32].



Рис. 1. Электрокардиограмма наркотизированной хлоралгидратом крысы во II и III стандартных отведениях [31]



Рис. 2. Пример ЭКГ крысы (в ед. ч.) из справочника под редакцией Макарова В. Г., Макаровой М. Н. [32]

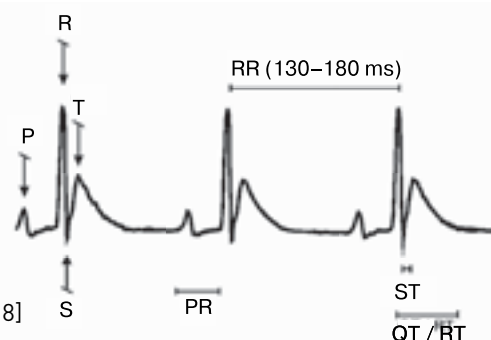


Рис. 3. Пример ЭКГ крыс во II стандартном отведении [18]

Для сопоставления параметров ЭКГ крыс с проявлениями электрической активности сердца человека весьма информативной является таблица, приведенная в справочнике под редакцией Макарова В. Г., Макаровой М. Н. [32]. Относительная вариабельность показателей ЭКГ, зарегистрированных в различных исследованиях, отражена в составленной нами таблице (табл. 2).

В записи ЭКГ крыс, как и у человека, зубец Р отражает распространение возбуждения по предсердиям. Положительная волна Р во II стандартном отведении, отрицательный зубец Р в усиленном отведении aVR и комплекс QRS после волны Р свидетельствуют о физиологическом синусовом ритме. Отсутствие или деформация зубца указывает на наличие предсердных аритмий [18].

Распространение возбуждения от предсердий к желудочкам у крыс отражает интервал PR, так как зубец Q в большинстве случаев отсутствует. По данным различных авторов, длительность PR-интервала зависит от вида анестезии и варьирует от 38 до 70 мс у крыс Sprague-Dawley, а у крыс Wistar — от 39 до 78 мс [18, 40] (табл. 2).

Комплекс QRS указывает на время и характер распространения деполяризации по желудочкам. Поскольку Q-волна обычно не обнаруживается у крыс, обычно оценивают комплексы RS или Rs. Их длительность также зависит от вида анестезии и варьирует от 11,3 до 22 мс у крыс Sprague-Dawley, а у крыс Wistar — от 14 до 28 мс [18] (табл. 2).

Сегмент ST соответствует времени начала реполяризации желудочков. Описана длительность ST, составляющая 12,3–18,1 мс под эфирной анестезией у крыс Sprague Dawley и 9,58–14,8 мс у крыс Wistar [18]. Оценка данного параметра имеет важное значение в диагностике ишемии и инфаркта миокарда. В частности, исследования на крысах показали значительные изменения сегмента ST при инфаркте миокарда [41]. Однако сегмент ST трудно обнаружить в ЭКГ крыс, поскольку зубец S плавно переходит в волну Т, в связи с этим чаще всего анализируют QT (RT), а не сегмент ST [18].

Зубец Т, отражающий процесс реполяризации желудочков, как и в ЭКГ человека — положитель-

Таблица 2. Параметры ЭКГ крыс в экспериментальных исследованиях

Литературный источник	ЧСС	P, mV	P, s	PR, s	R, mV	S, mV	T, mV	QRS, s	QT, s
Западнюк И. П. и соавт. [17]	—	0,1–0,35	0,01–0,02	0,04–0,05	0,3–0,85	—	0,3–0,7	0,01–0,025	0,07–0,01
Макаров В. Г., Макарова М. Н. [32]		0,06±0,003	0,03±0,001	0,0443±0,00009	0,23±0,01	0,041±0,002	—	0,0425±0,00008	0,0811±0,0034
P. Konopelski et al. [18] (кетамин, ксилазин)	239–272	—	—	0,056–0,066	—	—	—	0,012–0,0157	—
Белюсов М. В. и соавт. [33]	—	—	—	0,042±0,005	—	—	—	0,192±0,031	0,080±0,026
Regan C. et al. [34] (кетамин, ксилазин)	243–276	—	—	0,057–0,061	—	—	—	0,013–0,014	—
Atli O. et al. [35] (кетамин, ксилазин)	320,6±49,2	—	—	0,048±0,005	—	—	0,09 ± 0,01	0,022±0,005	0,05229±0,0047
Ермолаев П. А. и соавт. [36] (диэтиловый эфир)	327–372			0,04–0,06			0,05–0,1		0,08–0,1
Damasceno D. et al. [10] (трибромэтанол)	313±8	—	—	0,046	—	—	—	0,039	0,074
Carll A. et al. [15]	—	—	—	0,061	—	—	0,058	—	—
Garson C. et al. [37]	406,9±9,5	0,184±0,010	0,184±0,010	0,046±0,003	0,590±0,056	–0,300±0,073	0,123±0,01	0,014±0,001	0,061±0,003
Mutiso S. et al. [38] (кетамин)	342±12	0,19,8±0,02	0,028±0,002	0,030±0,002	0,72±0,09	–0,20±0,02	0,169±0,01	0,081±0,004	0,105±0,003
Gui L. et al. [39]	387±15	—	—	0,052±0,002	—	—	—	0,019±0,001	0,051±0,004
Ahmad A. et al. [28] (пентобарбитал натрия)					0,60±0,01			0,0186±0,0006	0,0725±0,0035

ный, в том числе и во II стандартном отведении. Отмечена инверсия зубца Т при гипокалиемии у крыс, что соответствует изменениям ЭКГ у человека [18].

Интервал QT представляет собой время деполяризации и реполяризации желудочков. Как и другие параметры ЭКГ, его длительность зависит от типа анестезии и составляет от 50 до 75,9 мс у крыс Sprague Dawley, а у крыс Wistar — от 57 до 95 мс [18] (табл. 2). Кроме того, у крыс Wistar при телеметрическом исследовании был зарегистрирован интервал QT длительностью 69–71 мс [42]. Показано, что длительность интервала QT определяет скорость выхода ионов калия из клеток миокарда [43]. Интервал QT может быть увеличен вследствие гипокалиемии, каналопатий, ишемии или инфаркта миокарда [18]. Увеличение интервала QT расценивают как биомаркер ранних стадий острой ишемии миокарда [44]. Увеличение длительности интервала QT в ЭКГ является также основным показателем при определении кардиотоксичности лекарств [45, 46], однако экстраполяция результатов этих исследований на людей пока является ограниченной [18].

В связи с вариабельностью интервала QT у человека его длительность корректируют относительно ЧСС с использованием формулы Базетта, либо формулы Фредерика, которую считают более предпочтительной [48]. В экспериментальных исследованиях также используется корректируемый интервал QT (QTc), например, для анализа изменений в процессе реполяризации желудочков [28]. На основании анализа корреляции между QTc и QT установлено, что интервал QTc должен рассчитываться в соответствии с поправкой формулы Базетта, а именно:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{\frac{RR}{f}}},$$

где f коэффициент нормализации в соответствии с длительностью интервала RR у крыс, то есть 150 мс [48].

Использование метода электрокардиографии у крыс в экспериментальных исследованиях

Анализ отечественной и зарубежной литературы выявил достаточно широкий спектр исследований, основанных на использовании метода электрокардиографии у крыс. Например, критерием ишемии миокарда в эксперименте является подъем ST [29, 49]. Другие авторы наблюдали элевацию сегмента ST выше изолинии и его расширение, а также слияние S и T [49]. Бразильские

ученые для оценки ишемии миокарда использовали показатели QRS (значительное увеличение), снижение зубца Р и QT [50].

Увеличение длительности QRS у крыс обнаруживалось после воздействия некоторыми препаратами, например, дизопирамидом [46] и азитромицином [35].

Значимое изменение длительности реполяризации желудочков за счет ее начального периода наблюдали вследствие постишемической реперфузии коронарной артерии [51]. Анализ изменений ЭКГ крыс, вызванных эпилепсией после сердечной ишемии и реперфузии, показал увеличение QRS в течение периода стабилизации по отношению к группе контроля и уменьшение интервалов QT в период ишемии [50].

В исследовании стресс-индуцированных нарушений сердечной деятельности было выявлено смещение сегмента RS-T и появление патологического зубца Q [29].

Оценка параметров ЭКГ используется при экспериментальном моделировании патологии различных систем организма. В частности, наблюдения электрической активности сердца после предельно допустимой резекции печени выявили статистически значимое удлинение интервала PQ и QT, увеличение амплитуды зубца Т, что свидетельствовало о постоперационной ишемии миокарда [36].

Газовый состав крови непосредственно влияет на электрическую активность сердца. В эксперименте было выявлено достоверное отклонение сегмента ST выше изолинии, инверсию зубца Т, а также нарушение проводимости при отравлении угарным газом [52].

После тотальной тиреоидэктомии в эксперименте у крыс наблюдалась брадикардия, на ЭКГ исчезал зубец R, наблюдался подъем сегмента ST, что означало развитие ишемии миокарда, кроме того наблюдались нарушения проводимости (AV-блокада) [53].

Деятельность проводящей системы сердца может нарушаться в связи с наличием сосудистой патологии в головном мозге. Это подтвердили эксперименты на крысах с моделью церебральной ишемии, у которых на ЭКГ наблюдался подъем сегмента ST выше изолинии, что свидетельствовало и об ишемии миокарда [30].

Заключение. Таким образом, лабораторные крысы чаще других экспериментальных животных используются в качестве биологических тест-систем в современных исследованиях для регистрации электрической активности сердца с помощью

метода электрокардиографии. Регистрация электрокардиограммы у крыс может проводиться как у ненаркотизированных, так и наркотизированных животных с учетом влияния анестетика на параметры сердечной деятельности и гемодинамики. Данный подход позволяет учитывать вариабельность параметров ЭКГ в зависимости от условий эксперимента. Проблемой являются также ограничения прямой экстраполяции на организм человека параметров ЭКГ крыс, зарегистрированных в экспериментальных исследованиях, связанных с физиологическими особенностями их сердечно-сосудистой системы. Эти ограничения могут быть нивелированы тщательным подходом к разработке дизайна исследования. Проведенный анализ литературных данных подтверждает, что некоторые параметры ЭКГ крыс возможно использовать для анализа и сравнения с таковыми у человека, а именно: интервал PR, комплекс QRS (RS или Rs), амплитуда зубца Т и корригируемый интервал QT. В частности, для оценки электрической активности сердца крыс и диагностики AV-бло-

кад, желудочковых аритмий, блокад ножек Гиса используют длительность интервала PR и комплекса QRS (RS или Rs) [10, 13, 35, 37, 38]. В случае изучения в эксперименте ишемических процессов миокарда, изменений уровня калия в сыворотке крови анализируют сегмент ST [29, 49]. При изменении длительности интервала QT можно предполагать нарушения процессов реполяризации и работы ионных каналов, а также ишемию [40]. Корригируемый интервал QT универсальный показатель, который чаще используется в доклинических исследованиях лекарственных препаратов как индикатор кардиотоксичности лекарственного средства [33].

Таким образом, параметры ЭКГ крыс: интервал PR, комплекс QRS (RS или Rs), амплитуда зубца Т и корригируемый интервал QT имеют практическое значение для адекватной интерпретации данных экспериментальных исследований интегральных характеристик деятельности сердечно-сосудистой системы и межсистемных механизмов регуляции.

Литература

1. He J. P-Wave Indices and Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. He, G. Tse, P. Korantzopoulos, K. Letsas, S. Ali-Hasan-Al-Saegh, H. Kamel, G. Li, G. Lip, T. Liu // *Stroke*. — 2017. — Vol. 48. — № 8. — P. 2066–2072.
2. Попадюк В. И., Ильинская М. В., Шевелев О. А. Тонзилэктомия и вариабельность сердечного ритма: оценка стресса // *Эколого-физиологические проблемы адаптации. Материалы XVII Всероссийского симпозиума*. — 2017. — С. 178–180.
3. Швец Д. А. Диагностическое значение и механизмы постсистолического укорочения при постинфарктных очаговых изменениях левого желудочка / Д. А. Швец, С. В. Поветкин // *Человек и его здоровье*. — 2015. — № 1. — С. 59–64.
4. Каркищенко Н. Н. Основы биомоделирования. — М.: ВПК, 2005. 608 с.
5. Курьянова Е. В. Влияние наркоза и рефлексорной стимуляции симпатoadренальной и парасимпатической систем на вариабельность сердечного ритма крыс / Е. В. Курьянова // *Естественные науки. Журнал фундаментальных и прикладных исследований*. — 2011. — № 2 (35). — С. 140–148.
6. Dor-Haim H. Reduced ventricular arrhythmogeneity and increased electrical complexity in normal exercised rats / H. Dor-Haim, O. Berenfeld, M. Horowitz, S. Lotan, M. Swissa // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — № 6. — P. 168–176.
7. Pereira-Junior P. P. Noninvasive method for electrocardiogram recording in conscious rats: feasibility for heart rate variability analysis / P. P. Pereira-Junior, M. Marocolo, F. P. Rodrigues, E. Medei, J. H. Nascimento // *An Acad Bras Cienc*. 2010. — Vol. 82. — № 2. — P. 431–437.
8. Сергеева О. В. Влияние атропина, пропранолола и атенолола на волновую структуру колебаний ритма сердца у крыс / О. В. Сергеева, Н. Н. Алипов, В. М. Смирнов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2008. — Т. 145. — № 4. — С. 364–367.
9. Рыжакина А. Ю. Влияние светового режима вивария на вариабельность сердечного ритма крыс / А. Ю. Рыжакина, Л. В. Ошевенский, В. Н. Крылов // *Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского*. — 2014. — № 4 (1). — С. 183–187.
10. Damasceno D. Cardiac dysfunction in rats prone to audiogenic epileptic seizures / D. Damasceno, Q. Savergnini, E. Gomes, S. Guatimosim, J. Ferreira, C. Doretto, P. Almeida // *Seizure*. — 2013. — Vol. 22. — P. 259–266.
11. Fazan Jr. R. Evaluation of cardiovascular risk factors in the Wistar audiogenic rat (WAR) strain / Jr. R. Fazan, C. Silva, J. Oliveira, H. Salgado, N. Montano, N. Garcia-Cairasco // *PLoS One*. — 2015.

12. Es'haghi F. Investigation of ECG changes in absence epilepsy on WAG/rij rats / F. Es'haghi, P. Shahabi, J. Frounchi, M. Sadighi, H. Yousefi // *Basic and Clinical*. — 2015. — Vol. 6. — № 2.
13. Carll A. Diesel exhaust inhalation increases cardiac output, bradyarrhythmias, and parasympathetic tone in aged heart failure-prone rats / A. Carll, R. Lust, M. Hazari, C. Perez, Q. Krantz, C. King, D. Winsett, W. Cascio, D. Costa, A. Farraj // *Toxicological sciences*. — 2013. — Vol. 131. — № 2. — P. 583–595.
14. Rey M. Simultaneous pulmonary and systemic blood pressure and ECG interval measurement in conscious, freely moving rats / M. Rey, E. Weber, P. Hess // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. — 2012. — Vol. 51. — № 2. — P. 231–238.
15. Carll A. Whole and particle-free diesel exhausts differentially affect cardiac electrophysiology, blood pressure, and autonomic balance in heart failure-prone rats / A. Carll, R. Lust, M. Hazari, C. Perez, Q. Krantz, C. King, D. Winsett, D. Costa, A. Farraj // *Toxicological sciences*. — 2012. — Vol. 128. — №2. — P. 490–499.
16. Scridon A. Unprovoked atrial tachyarrhythmias in aging spontaneously hypertensive rats: the role of the autonomic nervous system / A. Scridon, C. Gallet, M. Arisha, V. Oria, B. Chapuis, N. Li, A. Tabib, G. Christy, C. Barris, C. Julien, P. Chevalier // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. — 2012. — P. 386–392.
17. И. П. Западнюк, Захария Е.А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте: учебное пособие. — Киев: Вища школа, 1983. 383 с.
18. Konopelski P. Electrocardiography rats a comparison to human / P. Konopelski, M. Ufnal // *Physiol Res*. — 2016. — Vol. 65. — № 5. — P. 717–725.
19. Jamali F. Methoxyflurane anesthesia augments the chronotropic and dromotropic effects of verapamil / F. Jamali, P. R. Mayo // *J Pharm Sci*. — 1999. — Vol. 2. — № 1. — P. 30–35.
20. Hacker S. O. A comparison of target-controlled infusion versus volatile inhalant anesthesia for heart rate, respiratory rate, and recovery time in a rat model / S. O. Hacker, C. E. White, I. H. Black // *Contemp Top Lab Anim Sci*. — 2005. — Vol. 44. — № 5. — P. 7–12.
21. Zhao Y. The quaternary lidocaine derivative QX-314 produces long-lasting intravenous regional anesthesia in rats / Y. Zhao, C. Zhou, J. Liu, P. Liang, D. Liao, Y. Chen, X. Chen // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9. — № 6. — P. 34–41.
22. Haworth R. Inhibition of sodium/calcium exchange and calcium channels of heart cells by volatile anesthetics / R. Haworth, A. Goknur // *Anesthesiology*. — 1995. — №82. — P. 1255–1265.
23. Albrecht M. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats / M. Albrecht, J. Henke, S. Tacke, M. Markert, B. Guth // *BMC Veterinary Research*. — 2014. — Vol. 198. — № 10. — P. 95–103.
24. Regan C. In vivo cardiac electrophysiologic and antiarrhythmic effects of an isoquinoline IKur blocker, ISQ-1, in rat, dog, and nonhuman primate / C. Regan, G. Stump, A. Wallace, K. Anderson, C. McIntyre, N. Liverton, J. J. Lynch // *J Cardiovasc Pharmacol*. — 2007. — № 49. — P. 236–245.
25. Miranda A. Time course of echocardiographic and electrocardiographic parameters in myocardial infarct in rats / A. Miranda, R. Costa-e-Sousa, J. Werneck-de-Castro, E. Mattos, E. Olivares, V. Ribeiro, M. Silva, R. Goldenberg, A. Campos-de-Carvalho // *An Acad Bras Cienc*. — 2007. — №79. — P. 639–648.
26. Зиятдинова Н. И. Возрастные особенности адренергической регуляции хронотропной функции сердца крыс / Н. И. Зиятдинова, Р. Г. Биктемирова, Л. И. Хисамиева, Т. Л. Зефилов // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. — 2015. — №4. — С. 34–36.
27. Krzemiński T. F. Differential effects of four xylidine derivatives in the model of ischemia- and re-perfusion-induced arrhythmias in rats in vivo / T. F. Krzemiński, K. Mitrega, M. Zorniak, M. Porc // *Eur J Pharmacol*. — 2010. — Vol. 644. — № 1–3. — P. 120–127.
28. Ahmad A. Impact of Isoprenaline and Caffeine on development of left ventricular hypertrophy and renal hemodynamic in Wistar Kyoto rats / A. Ahmad, M. Sattar, H. Rathore, S. Khan, M. Lazhari, F. Hashmi, N. Abdullah, E. Johns // *Acta Pol Pharm*. — 2015. — Vol. 72. — № 5. — P. 1015–1026.
29. Махмудова Л. Х. Функциональные биохимические и гистологические показатели миокарда при стресс-индуцированных нарушениях сердечной деятельности / Л. Х. Махмудова // *Бюллетень СО РАМН*. — 2009. — Т. 139. — № 5. — С. 113–116.
30. Трофименко А. И. Особенности электрокардиограммы у крыс с моделью церебральной ишемии, вызванной посредством коагуляции правой средней мозговой артерии / А. И. Трофименко, А. Х. Каде, В. П. Лебедев, С. А. Занин, Т. Б. Заболотских, С. Н. Мерзлякова, М. В. Колпаков // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2012. — Т. 131. — № 2. — С. 175–179.

31. Привалова И. Л. Анализ параметров электрической активности сердца крыс в условиях моделирования ацетатной язвы / И. Л. Привалова, Э. Т. Камал, И. В. Глотова // Здоровье и образование в 21 веке. — 2017. — Т. 19. — № 4. — С. 120–122.
32. СПРАВОЧНИК. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных (под ред. Макарова В.Г., Макаровой М.Н) СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013. — 116 с.
33. Белоусов М. В. Исследование кардиотоксических свойств нативных гуминовых кислот торфа / М. В. Белоусов, Р. Р. Ахмеджанов, М. В. Зыкова, Л. Н. Маслов, А. Н. Гурьев, М. С. Юсубов // Бюллетень сибирской медицины. — 2014. — Т. 13. — № 1. — С. 14–19.
34. Regan C. Novel method to assess cardiac electrophysiology in the rat: characterization of standard ion channel blockers / C. Regan, H. Cresswell, R. Zhang, J. Lynch // J Cardiovasc Pharmacol. — 2005. — № 46. — P. 68–75.
35. Atli O. Evaluation of azithromycin induced cardiotoxicity in rats / O. Atli, S. Ilgin, H. Altuntas, D. Burukoglu // Int J Clin Exp Med. — 2015. — № 8. — P. 3681–3690.
36. Ермолаев П. А. Изменение показателей электрокардиограммы после предельно допустимой резекции печени у крыс / П. А. Ермолаев, Т. П. Храмых, Л. О. Барская // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2014. — Т. 127. — № 4. — С. 48–52.
37. Garson C. Lack of cardioprotection by single-dose magnesium prophylaxis on isoprenaline-induced myocardial infarction in adult Wistar rats / C. Garson, R. Kelly-Laubscher, D. Blackhurst, A. Gwanyanya // Cardiovascular journal of Africa. — 2015. — Vol. 26. — № 6. — P. 242–249.
38. Mutiso S. Relationship between anthropometric measures and early electrocardiographic changes in obese rats / S. Mutiso, D. Rono, F. Bukachi // BMC Research Notes. 2014. — Vol. 931. — № 7. — P. 126–135.
39. Gui L. Ventricular tachyarrhythmias in rats with acute myocardial infarction involves activation of small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels / L. Gui, Z. Bao, Y. Jia, X. Qin, Z. Cheng, J. Zhu, Q. Chen // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2013. — № 304. — P. 118–130.
40. Farraj A. The utility of the small rodent electrocardiogram in toxicology / A. Farraj, M. Hazari, W. Cascio // Toxicol Sci. — 2011. — Vol. 121. — №1. — P. 11–30.
41. Chrastina A. Experimental model of transthoracic, vascular-targeted, photodynamically induced myocardial infarction / A. Chrastina, P. Pokreisz, J. Schnitzer // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2014. — № 306. — P. 270–278.
42. Baillard C. Converting enzyme inhibition normalizes QT interval in spontaneously hypertensive rats / C. Baillard, P. Mansier, P. V. Ennezat, L. Mangin, C. Medigue, B. Swynghedauw, B. Chevalier // Hypertension. — 2000. — Vol. 36. — № 3. P. 350–354.
43. Lionte C., Bologna C., Sorodoc L. Toxic and DrugInduced Changes of the Electrocardiogram. In: Millis RM, editors. Advances in Electrocardiograms-Clinical Applications. Shanghai: Intech. — 2012. — P. 271–296.
44. Jiménez-Candil J. QT interval and acute myocardial ischemia: past promises, new evidences / J. Jiménez-Candil, C. Martín-Luengo // Rev Esp Cardiol. — 2008. — Vol. 61. — P. 561–563.
45. Braam S. Prediction of druginduced cardiotoxicity using human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes / S. Braam, L. Tertoolen, A. Stolpe, T. Meyer, R. Passier, C. Mummery // Stem Cell Res. — 2010. — Vol. 4. — P. 107–116.
46. Kryl M. Characterization of Disopyramide derivative ADD424042 as a non-cardiotoxic neuronal sodium channel blocker with broad-spectrum anticonvulsant activity in rodent seizure models / M. Kryl, M. Ufnal, B. Szulczyk, P. Podsadni, A. Drapała, J. Turło, M. Dawidowski // Eur J Pharm Sci. — 2016. — № 81. — P. 42–51.
47. Funck-Brentano C. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations / C. Funck-Brentano, P. Jailon // Am J Cardiol. — 1993. — Vol. 72. — № 6. — P. 17–22.
48. Kmecova J. Heart rate correction of the QT duration in rats / J. Kmecova, J. Klimas // Eur J Pharmacol. — 2010. — Vol. 641. — № 2-3. — P. 187–92.
49. Пароник В. А. Влияние кардиопротекторов на протеазно-ингибиторный потенциал крови и сердца крыс с адреналин-индуцированной ишемией миокарда / В. А. Пароник // Вестник Днепропетровского университета. — 2016. — № 7 (1) . — С. 27–31.
50. Tavares J. Epilepsy-induced electrocardiographic alterations following cardiac ischemia and reperfusion in rats / J. Tavares, E. Vasques, R. Arida, E. Cavalheiro, F. Cabral, L. Torres, F. Menezes-Rodrigues, A. Jurkiewicz, A. Caricati-Neto, C. Godoy, S. Gomes // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. — 2015. — Vol. 48. — № 2. — P. 140–145.

51. Щетинин П. П. Противоаритмическая активность диборнола в условиях модели острой ишемии реперфузии миокарда / П. П. Щетинин // Бюллетень сибирской медицины. — 2013. — Т. 12. — № 3. — С. 153–156.
52. Ряховский А. Е. Изменения газового состава крови крыс при остром отравлении угарным / А. Е. Ряховский, Д. А. Еникеев, Г. Р. Галютдинова, Л. Е. Ефимова, А. А. Юмадилова // Инновационная наука. — 2017. — № 10. — С. 88–91.
53. Смеянова Л. А. Динамика ЭКГ при тотальной тиреоидэктомии у крысы / Л. А. Смеянова, А. Х. Каде, С. А. Занин, К. А. Лиева // Международный журнал экспериментального образования. — 2013. — № 11–1. — С. 122–123.

Privalova I.¹, Shevelev O.², Hodorovich N.², Kuznetsova T.³, Glotova I.¹, Legostaeva T.¹, Ozerova I.¹

Electrocardiography in rats in experimental studies (review of the literature)

Abstract. *A scientific and analytical review of experimental research with the use of rats as biological test systems and electrocardiogram (ECG) parameters assessment was conducted. The data on various methods of ECG recording in anesthetized and unanesthetized animals (including the advantages and drawbacks of such methods) were presented. Both invasive and non-invasive approaches to recording the cardiac electrical activity in unanesthetized rats (including the method of telemetric ECG monitoring), which allow EEG monitoring in freely-behaving animals, were described. The review widely presents the studies with ECG registration in anesthetized animals. The data on influence of various types of anesthesia on electrical manifestation of cardiac activity in rats as well as hemodynamic parameters and activity of the vegetative centers regulating them was systematized.*

The review analyzes the parameters of rat's ECG recorded in experimental studies in comparison with the parameters of human's ECG and assesses the possibilities of extrapolating the data obtained to humans.

The literature data analysis revealed a fairly wide range of scientific studies and preclinical trials of drugs based on the use of the electrocardiography method in rats. The most significant ECG parameters in rats were identified: PR interval, QRS complex (RS or Rs), T wave amplitude and corrected QT interval, which are of practical importance for adequate interpretation of the data of experimental research of integral characteristics of cardiovascular system and intersystem regulatory mechanisms activity.

Key words: rats, anesthesia, electrocardiography, telemetry, heart, electrical activity, preclinical studies.

Authors:

Privalova I. — PhD (Biol. Sci.), Professor of the Department of normal physiology; e-mail: ir_priv@mail.ru;

Shevelev O. — PhD (Med. Sci.), Professor of the Department of pathological physiology; e-mail: shevelev_o@mail.ru;

Hodorovich N. — PhD (Med. Sci.), Professor of the Department of pathological physiology; e-mail: nkhorovich@mail.ru;

Kuznetsova T. — PhD (Biol. Sci.), assistant of the Department of veterinary genetics and animal husbandry; e-mail: kuznett@yandex.ru;

Glotova I. — student; e-mail: iraglotowa@mail.ru;

Legostaeva T. — student; e-mail: tatyana.legostaeva@mail.ru;

Ozerova I. — student; e-mail: irina.ozerova-1995@yandex.ru.

¹ FSBEI HE Kursk State Medical University, 305041, Russia, Kursk region, Kursk, st. K. Marx, 3;

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Russia, Moscow, ul. Miklouho-Maclay, 6;

³ FSBEI HE «St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine», 196084, Russia, St. Petersburg, Chernigovskaya ul, 5.

References

1. He J. P-Wave Indices and Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. He, G. Tse, P. Korantzopoulos, K. Letsas, S. Ali-Hasan-Al-Saegh, H. Kamel, G. Li, G. Lip, T. Liu // *Stroke*. — 2017. — Vol. 48. — № 8. — P. 2066–2072.
2. Popadyuk V. I., Ilinskaya M. V., Shevelev O. A. Tonsilectomy and heart rate variability: stress assessment // *Ecological and physiological problems of adaptation. Proceedings of the XVII All-Russian Symposium*. — 2017. — P. 178–180.
3. Shvets D. A. Diagnostic value and mechanisms of postsystolic shortening in case of post-infarction focal changes in the left ventricle / D. A. Shvets, S. V. Povetkin // *Man and His Health*. — 2015. — № 1. — P. 59–64.
4. Karkishchenko N. N. Basics of biomodeling. — M.: MIC, 2005. 608 p.
5. Kuryanova Ye. V. Effect of anesthesia and reflex stimulation of the sympathoadrenal and parasympathetic systems on heart rate variability in rats / E. V. Kuryanova // *Natural Sciences. Journal of Fundamental and Applied Research*. — 2011. — №2 (35). — P. 140–148.
6. Dor-Haim H. Reduced ventricular arrhythmogeneity and increased electrical complexity in normal exercised rats / H. Dor-Haim, O. Berenfeld, M. Horowitz, S. Lotan, M. Swissa // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — № 6. — P. 168–176.
7. Pereira-Junior P. P. Noninvasive method for electrocardiogram recording in conscious rats: feasibility for heart rate variability analysis / P. P. Pereira-Junior, M. Marocolo, F. P. Rodrigues, E. Medei, J. H. Nascimento // *An Acad Bras Cienc*. 2010. — Vol. 82. — № 2. — P. 431–437.
8. O. V. Sergeeva, N. N. Alipov, V. M. Smirnov. Vliyanie atropina, propranolola i atenolola na volnovuyu strukturu kolebaniy ritma serdca u krysa [Influence of atropine, propranolol and atenolol on the wave structure of heart rate fluctuations in rats] // *Byulleten' ehkspperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2008. T. 145. № 4. S. 364–367.
9. Ryzhakina A. YU., Oshevenskij L. V., Krylov V. N. Vliyanie svetovogo rezhima vivariya na variabel'nost' serdechnogo ritma krysa [Influence of the light regime of the vivarium on the variability of the heart rhythm of rats] // *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo [Bulletin of the Nizhny Novgorod University. N. I. Lobachevsky]*. 2014. № 4 (1). P. 183–187.
10. Damasceno D. Cardiac dysfunction in rats prone to audiogenic epileptic seizures / D. Damasceno, Q. Saverignini, E. Gomes, S. Guatimosim, J. Ferreira, C. Doretto, P. Almeida // *Seizure*. — 2013. — Vol. 22. — P. 259–266.
11. Fazan Jr. R. Evaluation of cardiovascular risk factors in the Wistar audiogenic rat (WAR) strain / Jr. R. Fazan, C. Silva, J. Oliveira, H. Salgado, N. Montano, N. Garcia-Cairasco // *PLoS One*. — 2015.
12. Es'haghi F. Investigation of ECG changes in absence epilepsy on WAG/rij rats / F. Es'haghi, P. Shahabi, J. Frounchi, M. Sadighi, H. Yousefi // *Basic and Clinical*. — 2015. — Vol. 6. — № 2.
13. Carll A. Diesel exhaust inhalation increases cardiac output, bradyarrhythmias, and parasympathetic tone in aged heart failure-prone rats / A. Carll, R. Lust, M. Hazari, C. Perez, Q. Krantz, C. King, D. Winsett, W. Cascio, D. Costa, A. Farraj // *Toxicological sciences*. — 2013. — Vol. 131. — № 2. — P. 583–595.
14. Rey M. Simultaneous pulmonary and systemic blood pressure and ECG interval measurement in conscious, freely moving rats / M. Rey, E. Weber, P. Hess // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. — 2012. — Vol. 51. — № 2. — P. 231–238.
15. Carll A. Whole and particle-free diesel exhausts differentially affect cardiac electrophysiology, blood pressure, and autonomic balance in heart failure-prone rats / A. Carll, R. Lust, M. Hazari, C. Perez, Q. Krantz, C. King, D. Winsett, D. Costa, A. Farraj // *Toxicological sciences*. — 2012. — Vol. 128. — №2. — P. 490–499.
16. Scridon A. Unprovoked atrial tachyarrhythmias in aging spontaneously hypertensive rats: the role of the autonomic nervous system / A. Scridon, C. Gallet, M. Arisha, V. Orña, B. Chapuis, N. Li, A. Tabib, G. Christy, C. Bagnis, C. Julien, P. Chevalier // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. — 2012. — P. 386–392.
17. Zapadnyuk I. P., Zahariya E. A. Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержание, isspol'zovanie v ehksperimente: uchebnoe posobie [Laboratory animals. Breeding, content, use in the experiment: a tutorial]. — Kiev: Vishcha shkola, 1983. 383 p.
18. Konopelski P. Electrocardiography rats a comparison to human / P. Konopelski, M. Ufnal // *Physiol Res*. — 2016. — Vol. 65. — № 5. — P. 717–725.

19. Jamali F. Methoxyflurane anesthesia augments the chronotropic and dromotropic effects of verapamil / F. Jamali, P. R. Mayo // J Pharm Sci. — 1999. — Vol. 2. — № 1. — P. 30–35.
20. Hacker S. O. A comparison of target-controlled infusion versus volatile inhalant anesthesia for heart rate, respiratory rate, and recovery time in a rat model / S. O. Hacker, C. E. White, I. H. Black // Contemp Top Lab Anim Sci. — 2005. — Vol. 44. — № 5. — P. 7–12.
21. Zhao Y. The quaternary lidocaine derivative QX-314 produces long-lasting intravenous regional anesthesia in rats / Y. Zhao, C. Zhou, J. Liu, P. Liang, D. Liao, Y. Chen, X. Chen // PLoS One. — 2014. — Vol. 9. — № 6. — P. 34–41.
22. Haworth R. Inhibition of sodium/calcium exchange and calcium channels of heart cells by volatile anesthetics / R. Haworth, A. Goknur // Anesthesiology. — 1995. — №82. — P. 1255–1265.
23. Albrecht M. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats / M. Albrecht, J. Henke, S. Tacke, M. Markert, B. Guth // BMC Veterinary Research. — 2014. — Vol. 198. — № 10. — P. 95–103.
24. Regan C. In vivo cardiac electrophysiologic and antiarrhythmic effects of an isoquinoline IK_{ur} blocker, ISQ-1, in rat, dog, and nonhuman primate / C. Regan, G. Stump, A. Wallace, K. Anderson, C. McIntyre, N. Liverton, J. J. Lynch // J Cardiovasc Pharmacol. — 2007. — №49. — P. 236–245.
25. Miranda A. Time course of echocardiographic and electrocardiographic parameters in myocardial infarct in rats / A. Miranda, R. Costa-e-Sousa, J. Werneck-de-Castro, E. Mattos, E. Olivares, V. Ribeiro, M. Silva, R. Goldenberg, A. Campos-de-Carvalho // An Acad Bras Cienc. — 2007. — № 79. — P. 639–648.
26. Ziyatdinova N.I., Biktemirova R.G., Hisamieva L.I., Zefirov T.L. Vozrastnye osobennosti adrenergicheskoy regulyatsii hronotropnoj funktsii serdca krysa [Age features of adrenergic regulation of the chronotropic function of the heart of rats] // Zdorov'e, demografiya, ehkologiya finno-ugorskih narodov [Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples]. 2015. № 4. P. 34–36.
27. Krzemiński T. F. Differential effects of four xylidine derivatives in the model of ischemia- and re-perfusion-induced arrhythmias in rats in vivo / T. F. Krzemiński, K. Mitrega, M. Zorniak, M. Porc // Eur J Pharmacol. — 2010. — Vol. 644. — №1-3. — P. 120–127.
28. Ahmad A. Impact of Isoprenaline and Caffeine on development of left ventricular hypertrophy and renal hemodynamic in Wistar Kyoto rats / A. Ahmad, M. Sattar, H. Rathore, S. Khan, M. Lazhari, F. Hashmi, N. Abdullah, E. Johns // Acta Pol Pharm. — 2015. — Vol. 72. — № 5. — P. 1015–1026.
29. Makhmudova L. Kh. Functional biochemical and histological indicators of myocardium in stress-induced cardiac abnormalities / L. Kh. Makhmudova // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. — 2009. — T. 139. — № 5. — P. 113–116.
30. Trofimenko A. I. Features of the electrocardiogram in rats with a model of cerebral ischemia caused by coagulation of the right middle cerebral artery / A. I. Trofimenko, A. H. Kade, V. P. Lebedev, S. A. Zanin, T. B. Zabolotskikh, S. N. Merzlyakova, M. V. Kolpakov // Kuban Scientific Medical Herald. — 2012. — V. 131. — 2. — P. 175–179.
31. Privalova I. L. Analysis of parameters of the electrical activity of the heart of rats under conditions of modeling of acetate ulcers / I. L. Privalova, E. T. Kamal, I. V. Glotova // Health and Education in the 21st Century. — 2017. — T. 19. — №4. — P. 120–122.
32. DIRECTORY. Physiological, biochemical and biometric indicators of the norm of experimental animals (edited by Makarov V. G., Makarova M. N.) St. Petersburg: Publishing house «LEMA», 2013. — 116 p.
33. Belousov M. V. Study of the cardiotoxic properties of native humic acids of peat / M. V. Belousov, R. R. Akhmedzhanov, M. V. Zyкова, L. N. Maslov, A. N. Guriev, M. S. Yusubov // Bulletin of Siberian medicine. — 2014. — T.13. — № 1. — P. 14–19.
34. Regan C. Novel method to assess cardiac electrophysiology in the rat: characterization of standard ion channel blockers / C. Regan, H. Cresswell, R. Zhang, J. Lynch // J Cardiovasc Pharmacol. — 2005. — № 46. — P. 68–75.
35. Atli O. Evaluation of azithromycin induced cardiotoxicity in rats / O. Atli, S. Ilgin, H. Altuntas, D. Burukoglu // Int J Clin Exp Med. — 2015. — № 8. — P. 3681–3690.
36. Ermolaev P. A., Hramyh T. P., Barskaya L. O. Izmenenie pokazatelej ehlektrokardiogrammy posle predel'no dopustimoy rezekcii pecheni u krysa [Changes in the electrocardiogram after maximum permissible liver resection in rats] // Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. — 2014. — T. 127. — № 4. — P. 48–52.

37. Garson C. Lack of cardioprotection by single-dose magnesium prophylaxis on isoprenaline-induced myocardial infarction in adult Wistar rats / C. Garson, R. Kelly-Laubscher, D. Blackhurst, A. Gwanyanya // Cardiovascular journal of Africa. — 2015. — Vol. 26. — № 6. — P. 242–249.
38. Mutiso S. Relationship between anthropometric measures and early electrocardiographic changes in obese rats / S. Mutiso, D. Rono, F. Bukachi // BMC Research Notes. 2014. — Vol. 931. — № 7. — P. 126–135.
39. Gui L. Ventricular tachyarrhythmias in rats with acute myocardial infarction involves activation of small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels / L. Gui, Z. Bao, Y. Jia, X. Qin, Z. Cheng, J. Zhu, Q. Chen // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2013. — № 304. — P. 118–130.
40. Farraj A. The utility of the small rodent electrocardiogram in toxicology / A. Farraj, M. Hazari, W. Cascio // Toxicol Sci. — 2011. — Vol. 121. — № 1. — P. 11–30.
41. Chrastina A. Experimental model of transthoracic, vascular-targeted, photodynamically induced myocardial infarction / A. Chrastina, P. Pokreisz, J. Schnitzer // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2014. — № 306. — P. 270–278.
42. Baillard C. Converting enzyme inhibition normalizes QT interval in spontaneously hypertensive rats / C. Baillard, P. Mansier, P. V. Ennezat, L. Mangin, C. Medigue, B. Swynghedauw, B. Chevalier // Hypertension. — 2000. — Vol. 36. — № 3. P. 350–354.
43. Lionte C., Bologa C., Sorodoc L. Toxic and DrugInduced Changes of the Electrocardiogram. In: Millis RM, editors. Advances in Electrocardiograms-Clinical Applications. Shanghai: Intech. — 2012. — P. 271–296.
44. Jiménez-Candil J. QT interval and acute myocardial ischemia: past promises, new evidences / J. Jiménez-Candil, C. Martín-Luengo // Rev Esp Cardiol. — 2008. — Vol. 61. — P. 561–563.
45. Braam S. Prediction of druginduced cardiotoxicity using human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes / S. Braam, L. Tertoolen, A. Stolpe, T. Meyer, R. Passier, C. Mummery // Stem Cell Res. — 2010. — Vol. 4. — P. 107–116.
46. Kryl M. Characterization of Disopyramide derivative ADD424042 as a non-cardiotoxic neuronal sodium channel blocker with broad-spectrum anticonvulsant activity in rodent seizure models / M. Kryl, M. Ufnal, B. Szulczyk, P. Podadni, A. Drapała, J. Turło, M. Dawidowski // Eur J Pharm Sci. — 2016. — № 81. — P. 42–51.
47. Funck-Brentano C. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations / C. Funck-Brentano, P. Jailon // Am J Cardiol. — 1993. — Vol. 72. — №6. — P. 17–22.
48. Kmecova J. Heart rate correction of the QT duration in rats / J. Kmecova, J. Klimas // Eur J Pharmacol. — 2010. — Vol. 641. — № 2–3. — P. 187–92.
49. Paronik V. A. Influence of cardioprotectors on the protease-inhibitory potential of the blood and heart of rats with adrenaline-induced myocardial ischemia / V. A. Paronik // Bulletin of Dnipropetrovsk University. — 2016. — № 7 (1). — P. 27–31.
50. Tavares J. Epilepsy-induced electrocardiographic alterations following cardiac ischemia and reperfusion in rats / J. Tavares, E. Vasques, R. Arida, E. Cavalheiro, F. Cabral, L. Torres, F. Menezes-Rodrigues, A. Jurkiewicz, A. Caricati-Neto, C. Godoy, S. Gomes // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. — 2015. — Vol. 48. — № 2. — P. 140–145.
51. Schetinin P. P. Antiarrhythmic activity of dibornol in the conditions of the model of acute ischemia of myocardial reperfusion / P. P. Schetinin // Bulletin of Siberian medicine. — 2013. — V. 12. — № 3. — P. 153–156.
52. Ryakhovsky A.E. Changes in the blood gas composition of rats in acute carbon monoxide poisoning / A.E. Ryakhovsky, D. A. Enikeev, G. R. Galyautdinova, L. E. Efimova, A. A. Yumadilova // Innovative Science. — 2017. — № 10. — P. 88–91.
53. Smeyanova L. A. Dynamics of ECG with total thyroidectomy in rats / L. A. Smeyanova, A. H. Kade, S. A. Zanin, K. A. Lieva // International Journal of Experimental Education. — 2013. — № 11–1. — P. 122–123