

Оценка использования коррекции интервала QT (QTc) и референтные интервалы ЭКГ у интактных и наркотизированных хорьков

Е.В. Мазукина*, С.С. Арутюнян, И.А. Луговик

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

* E-mail: mazukina.ev@doclinika.ru

Резюме. Современная программа оценки фармакологической безопасности оригинальных лекарственных препаратов обязательно включает исследования сердечно-сосудистой системы (ССС). В исследованиях функции СССР *in vivo* необходимо оценить влияние препарата на артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и параметры электрокардиограммы (ЭКГ) у бодрствующих животных или на фоне наркотизации. Препарат, применяемый для наркоза, может сам по себе влиять на гемодинамику, что необходимо учитывать при интерпретации результатов.

В руководстве ICH 7B подробно описана стратегия оценки интервала QT как важного маркера, предсказывающего летальные аритмии. Физиологически интервал QT укорачивается при увеличении и удлиняется при снижении ЧСС. Данное обстоятельство подводит к необходимости корректировать интервал QT для устранения влияния ЧСС и получения данных скорректированного QTc. В клинической практике существует несколько широко используемых формул: Базетта (Bazett), Фридерика (Fridericia), Саги (Sagie) и Ван де Вотера (Van de Water).

Цель исследования — определить оптимальный подход к коррекции интервала QT и установить референтные интервалы параметров ЭКГ и АД у интактных и наркотизированных хорьков.

В рамках данного исследования были проанализированы данные за 2020–2022 гг., полученные от 344 половозрелых хорьков. Ретроспективные результаты животных, наркотизированных золетилом или ксилазином (114 самцов и 116 самок), были получены в рамках токсикологических исследований. Для наркотизации использовали препарат Ксила (1–2 мг/кг) или Золетил (12 мг/кг) в монорежиме. Дополнительно были проведены исследования ЭКГ и АД у интактных бодрствующих животных (81 самец и 33 самки).

Результаты проведенного исследования показали, что при расчете скорректированного интервала QTc формула Базетта, наиболее подходящая для использования у бодрствующих животных и наркотизированных золетилом. Для коррекции QT у животных на фоне наркотизации ксилазином оптимальной признана формула Ван де Вотера. Важно отметить, что данные формулы одинаково хорошо применимы как для самцов, так и для самок. Оценка влияния анестезии на параметры ЭКГ показала, что использование ксилазина не является предпочтительным при регистрации ЭКГ. На фоне его использования отмечалось возникновение синусовой аритмии у животных и увеличение разности между минимальным и максимальным интервалом RR, что указывает на его проаритмогенное действие. Также отмечалось влияние ксилазина на продолжительность и амплитуду всех исследованных параметров. ЭКГ хорьков на фоне применения золетила характеризовалась синусовым ритмом без выраженной синусовой аритмии, как и у интактных бодрствующих животных. Использование наркотизации золетилом и ксилазином не оказывало выраженного влияния на АД хорьков.

Также установлены референтные интервалы по основным показателям ЭКГ [продолжительность RR, P, PQ, QRS, QT (в мс) и амплитуда зубцов R, P, Q, S, T (в мВ)] и АД. База данных по референтным интервалам позволит в дальнейшем более корректно оценивать изменения функциональных показателей СССР у хорьков при изучении фармакологической безопасности лекарственных средств.

Ключевые слова: фармакологическая безопасность, золетил, ксилазин, интервал QT, скорректированный интервал QT (QTc)

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мазукина Е.В., Арутюнян С.С., Луговик И.А. Оценка использования коррекции интервала QT (QTc) и референтные интервалы ЭКГ у интактных и наркотизированных хорьков. Лабораторные животные для научных исследований. 2024; 2. 73–89. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-02-07>.

Evaluation of QT interval correction formulas (QT_c) and ECG reference intervals in conscious and anesthetized ferrets

E.V. Mazukina*, S.S. Arutyunyan, I.A. Lugovik

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

* E-mail: mazukina.ev@doclinika.ru

Abstract. A modern program of safety pharmacology evaluation of original drugs necessarily includes cardiovascular system (CVS) studies. In case of *in vivo* studies of cardiovascular function, it is necessary to evaluate the effect of the drug on blood pressure (BP), heart rate (HR) and electrocardiogram (ECG) parameters in conscious or anesthetized animals. Anesthetic agents can cause significant alterations in hemodynamics, which must be taken into account when interpreting the results.

The ICH 7B guideline describes in detail the strategy of the QT interval assessment as an important marker predicting fatal arrhythmias. Physiologically the QT interval shortens as the HR increases and lengthens as the heart rate slows. In that regard it is necessary to correct the QT interval for HR to eliminate the impact of HR on the QT interval (QT_c). In clinical practice there are several commonly used formulas: Bazett, Fridericia, Sagie and Van de Water.

Data from 114 male and 116 female anesthetized ferrets related to toxicology studies were retrospectively analyzed in this study. Xyla (1–2 mg/kg) and Zoletil (12 mg/kg) were used for the anesthesia in mono mode. Additionally ECG and BP in conscious animals were measured (81 males and 33 females).

The results showed that Bazett's correction formula was the most suitable for QT correction in conscious animals and animals anesthetized with Zoletil. Van de Water's correction formula showed the best rate correction in animals anesthetized with Xylazine. It is important to note that these formulas were equally well suited for both males and females. An assessment of the effect of anesthesia on ECG parameters showed that the use of xylazine is not preferable when recording an ECG. The use of Xylazine caused a sinus arrhythmia and increase average difference between the maximum and minimum RR intervals, indicating its proarrhythmogenic effect. Xylazine also had an effect on duration and amplitude all intervals and waves. The ECG of ferrets anesthetized with Zoletil was characterized by sinus rhythm without severe sinus arrhythmia as conscious in animals. The anesthesia with Zoletil and Xylazine did not appeared to have an significant effect on blood pressure in ferrets.

The reference intervals for the main ECG parameters [RR , P , PQ , QRS , QT duration (in ms) and R , P , Q , S , T amplitude (in mV)] and BP were established. In the future reference interval database will allow for more correct assessment of changes in the functional parameters of the cardiovascular system in ferrets in the pharmacological safety testing.

Keywords: safety pharmacology, Zoletil, Xylazine, QT interval, corrected QT interval (QT_c)

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

For citation: Mazukina E.V., Arutyunyan S.S., Lugovik I.A. Evaluation of QT interval correction formulas (QT_c) and ECG reference intervals in conscious and anesthetized ferrets. *Laboratory Animals for Science*. 2024; 2. 73–89. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-02-07>.

Введение

Исследования фармакологической безопасности являются обязательной частью программы доклинической оценки лекарственных препаратов, данные которых направлены на оценку потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов исследуемых веществ. С целью изучения влияния препарата на жизненно важные функции организма человека проводится основная батарея тестов, которая включает оценку воздействия на сердечно-со-

судистую систему (ССС), дыхательную и центральную нервную системы¹.

Как правило, оценка влияния ксенобиотиков на СССР включает исследования *in vitro* на клеточной тест-системе, экспрессирующей HERG K⁺ каналы, и *in vivo*, в рамках которых оценивают артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и параметры электрокардиограммы (ЭКГ) у лабораторных животных².

Стратегия доклинических исследований фармакологической безопасности в отношении СССР, направленная на оценку способности исследу-

¹ Рекомендация Коллегии ЕЭК от 27.10.2020 № 18 «О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения». [Rekomendaciya Kollegii Evrazijskoj ekonomicheskoj komissii ot 27 oktyabrya 2020 g. N. 18 "O rukovodstve po issledovaniyu farmakologicheskoy bezopasnosti lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya". (In Russ.)].

² ISH S7B The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals.

емого вещества задерживать реполяризацию желудочков, достаточно подробно описана в руководстве ICH S7B. Ключевым маркером в данной оценке служит интервал QT (время от начала комплекса QRS до окончания зубца T). Это связано с тем, что при задержке реполяризации желудочков и удлинении интервала QT существует повышенный риск развития желудочковой тахикардии, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» (torsades de pointes), особенно в сочетании с другими факторами риска (например, гипокалиемией, структурным заболеванием сердца, брадикардией)³.

Удлинение интервала QT не является высокоспецифичным маркером, тем не менее считается, что препараты, которые не вызывают даже незначительного удлинения интервала QT, вероятней всего, не будут вызывать желудочковую тахикардию вовсе, либо этот эффект будет наблюдаться крайне редко при клиническом применении [1]. Соответственно, на сегодняшний день ввиду отсутствия других более информативных подходов оценка влияния лекарственных кандидатов на продолжительность QT и другие параметры ЭКГ является неотъемлемой частью исследований по изучению фармакологической безопасности.

Оценка функционального состояния ССС может проводиться у животных в сознании или под наркозом^{4,5}. В руководящих документах нет однозначных указаний на то, какой подход является оптимальным, так как каждый из них имеет свои недостатки. Так, регистрация параметров у бодрствующих животных может приводить к искажению данных из-за психоэмоционального возбуждения у тест-систем и выброса гормонов надпочечников. Применение анестезии, в свою очередь, потенциально может оказать влияние на гемодинамику или удлинить интервал QT [2].

Рекомендуемые виды лабораторных животных для электрофизиологических исследований *in vivo* — собаки, обезьяны, свиньи, кролики, хорьки и морские свинки^{6,7}.

Хорьки представляют собой удобную модель для изучения фармакологической безопасности

в отношении ССС. Из-за сходства многих анатомических, метаболических и физиологических особенностей с человеком использование хорьков возможно в качестве альтернативы собакам и приматам в токсикологических исследованиях [3], в которых хорьки могут быть выбраны в качестве второго вида животных (негрызуны). В сравнении с традиционными крупными видами лабораторных животных (собаки и свиньи), хорьки являются более предпочтительными для длительных исследований хронической токсичности из-за своих небольших размеров, что значительно уменьшает расход исследуемых объектов, а также ввиду простого и экономичного содержания. Несмотря на ряд преимуществ хорьков как тест-систем, доступно мало материалов с историческими данными касательно их использования, что может быть связано с ограниченной доступностью хорьков в некоторых странах как лабораторных животных [4].

Физиологически, как правило, интервал QT укорачивается при увеличении ЧСС и удлиняется при уменьшении⁸. Данное обстоятельство может затруднить оценку потенциального влияния тестируемого вещества на реполяризацию желудочков и интервал QT при различной ЧСС у животных⁹.

Поскольку интервал QT зависит от ЧСС, его необходимо корректировать. Формула корректировки QTc (скорректированный QT) определяет интервал QT при ЧСС 60 в минуту. Это позволяет проводить сравнение значений интервала QT за определенный промежуток времени при различной ЧСС¹⁰. Было предложено несколько подходов к нормализации QT в зависимости от ЧСС (QTc), при этом вопрос о применимости различных формул остается предметом дискуссий. Существует ряд математических возможностей для описания QT/RR, но часто используются только довольно простые подходы к коррекции ЧСС, например, формулы Базетта (Bazett) и Фридерика (Fridericia).

В настоящий момент не ясно, в какой мере данные формулы, а также другие однокоэффициентные модели могут описать функциональную связь QT и RR хорьков, так как в доступ-

³ ISH S7B The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals.

⁴ Рекомендация Коллегии ЕЭК от 27.10.2020 №18 «О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения». [Rekomendacija Kollegii Evrazijskoj ekonomičeskoj komissii ot 27 oktyabrya 2020 g. N. 18 “O rukovodstve po issledovaniyu farmakologičeskoj bezopasnosti lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya”. (In Russ.)].

⁵ ISH S7B The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals.

⁶ Рекомендация Коллегии ЕЭК от 27.10.2020 №18 «О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения». [Rekomendacija Kollegii Evrazijskoj ekonomičeskoj komissii ot 27 oktyabrya 2020 g. N. 18 “O rukovodstve po issledovaniyu farmakologičeskoj bezopasnosti lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya”. (In Russ.)].

⁷ ISH S7B The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals.

⁸ Руководство по измерению QT при проведении ЭКГ мониторинга в рамках внедрения новых лекарственных препаратов и краткосрочных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Гаага, Нидерланды: KNCV Фонд по борьбе с туберкулезом. 2017. [Rukovodstvo po izmereniyu QT pri provedenii EKG monitoringa v ramkakh vnedreniya novykh lekarstvennykh preparatov i kratkosrochnykh skhem lecheniya lekarstvenno-ustoichivogo tuberkuleza. Gaaga, Niderlandy: KNCV Fond po bor'be s tuberkulezom. (In Russ.)].

⁹ ISH S7B The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals.

¹⁰ Руководство по измерению QT при проведении ЭКГ мониторинга в рамках внедрения новых лекарственных препаратов и краткосрочных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Гаага, Нидерланды: KNCV Фонд по борьбе с туберкулезом. 2017. [Rukovodstvo po izmereniyu QT pri provedenii EKG monitoringa v ramkakh vnedreniya novykh lekarstvennykh preparatov i kratkosrochnykh skhem lecheniya lekarstvenno-ustoichivogo tuberkuleza. Gaaga, Niderlandy: KNCV Fond po bor'be s tuberkulezom. (In Russ.)].

ной литературе не обнаружено упоминаний о подборе формул для расчета QT_c у этого вида животных. Также отсутствуют рекомендации по подбору оптимального режима наркотизации для регистрации ЭКГ, содержащие информацию о потенциальном влиянии препаратов на параметры ЭКГ и АД.

Все вышесказанное указывает на необходимость подбора поправочных формул для оценки интервала QT , а также описания влияния используемых препаратов для наркотизации на параметры ЭКГ и АД. С этой целью проанализировали данные ЭКГ и АД, полученные при исследовании интактных хорьков и хорьков, наркотизированных золетилом и ксилазином в монорегиме. Помимо этого, рассчитали референтные интервалы по основным показателям, а также использовали и сравнили различные подходы коррекции QT применительно к имеющимся данным.

Цель исследования — определить оптимальный подход к коррекции интервала QT и установить референтные интервалы параметров ЭКГ и АД у интактных и наркотизированных хорьков.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

- 1) определить влияние наркотизации (золетил или ксилазин в монорегиме) на параметры АД и ЭКГ у хорьков;
- 2) оценить использование различных формул для коррекции интервала QT у интактных хорьков и на фоне наркотизации;
- 3) установить референтные интервалы параметров АД и ЭКГ у интактных и наркотизированных хорьков.

Материал и методы

В анализ были включены данные ЭКГ 344 половозрелых хорьков и АД 218 половозрелых хорьков, полученные в период 2020–2022 гг. Ретроспективные результаты животных, наркотизированных золетилом (45 самцов и 44 самки) или ксилазином (69 самцов и 72 самки), были получены в рамках токсикологических исследований. Для оценки влияния препаратов анестезии на показатели ЭКГ и АД дополнительно были проведены исследования ЭКГ (81 самец и 33 самки) и АД (28 самцов и 30 самок) у интактных бодрствующих хорьков.

Всех животных содержали в стандартных условиях вивария: температура воздуха 15–24 °С,

12-часовой световой день. Хорьки находились в клетках, не более 2 животных в каждой. Площадь пола на одно животное соответствовала регламентирующим стандартам, доступ к воде не ограничивали на протяжении всего срока эксперимента. Животных лишали корма на ночь перед экспериментальными манипуляциями, оставляя свободный доступ к воде. Животные получали стандартную диету. Все научно-исследовательские работы были рассмотрены на заседаниях биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», одобрены для проведения и выполнены в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Регистрацию параметров АД и ЭКГ осуществляли в дневные часы (с 10:00 до 15:00). Непосредственно перед фиксацией показателей животных наркотизировали, используя препарат Ксила (1–2 мг/кг, Interchemie Werken «de Aede-laar» BV, Нидерланды) или Золетил (12 мг/кг, «Virbac S.A.», Франция) в монорегиме. Препараты вводили внутримышечно, через 3–5 мин после наступления устойчивой наркотизации начинали регистрировать АД и ЭКГ. Интактных животных в наркоз не вводили, непосредственно перед фиксацией показателей им давали возможность адаптироваться в течение 5 мин в помещении для оценки функциональных показателей, далее их удерживали за холку в положении на боку. Хорьки в целом переносили манипуляцию спокойно, позволяя получить запись удовлетворительного качества, что характеризует эту тест-систему как удобную для снятия электрофизиологических параметров.

АД систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) у животных измеряли неинвазивным методом при помощи прибора для измерения артериального давления у лабораторных животных [ветеринарный монитор давления Zoomed BPM-2 (ООО «Зоомед», Санкт-Петербург, Россия)]. Манжету для измерения давления располагали на грудной конечности. Проводили 3 последовательных измерения с интервалом между ними не менее 2 мин, анализировали среднее значение.

После измерения АД фиксировали параметры ЭКГ с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «Поли-спектр-8/E» (ООО «Нейрософт», Россия). ЭКГ записывали в течение 1 мин и анализировали во II отведении, оценивали следующие показатели: ЧСС, а также продолжительность RR , P , PQ , QRS , QT (в мс) и амплитуду зубцов R , P , Q , S , T (в мВ). Для анализа ЭКГ использовали программу Поли-Спектр-Анализ (Нейрософт, Россия).

Для подбора оптимального метода расчета, скорректированного QT , использовали 4 формулы (табл. 1), далее интервалы QT_c и RR наносили на график рассеивания с QT_c (либо с нескорректированным QT) по оси Y и интервалом RR по оси X . Было построено 5 графиков рассе-

Таблица 1.
Формулы расчета QT_c , использованные в анализе

Формула	Сокращение	Формула расчета
Базетта (Bazett)	$QT_c(B)$	QT/\sqrt{RR}
Фридерика (Fridericia)	$QT_c(F)$	$QT/\sqrt[3]{RR}$
Саги (Sagie)	$QT_c(FM)$	$QT+0,154\times(1000-RR)$
Ван де Вотера (Van de Water)	$QT_c(VdW)$	$QT-0,087\times(RR-1000)$

Таблица 2.
Показатели САД и ДАД у самцов и самок хорьков

Группа	Показатель, мм рт.ст.	$M \pm SEM$	MIN–MAX
Без наркотизации, $n=58$	САД	143±5,0	73–234
	ДАД	110±3,9	65–182
Золетил, $n=88$	САД	144±3,9	85–234
	ДАД	98±3,6*	40–180
Ксилазин, $n=72$	САД	146±3,0	100–198
	ДАД	104±2,8	64–155

Примечание. * – статистически значимые различия от группы без наркотизации (критерий Тьюки; $p < 0,05$).

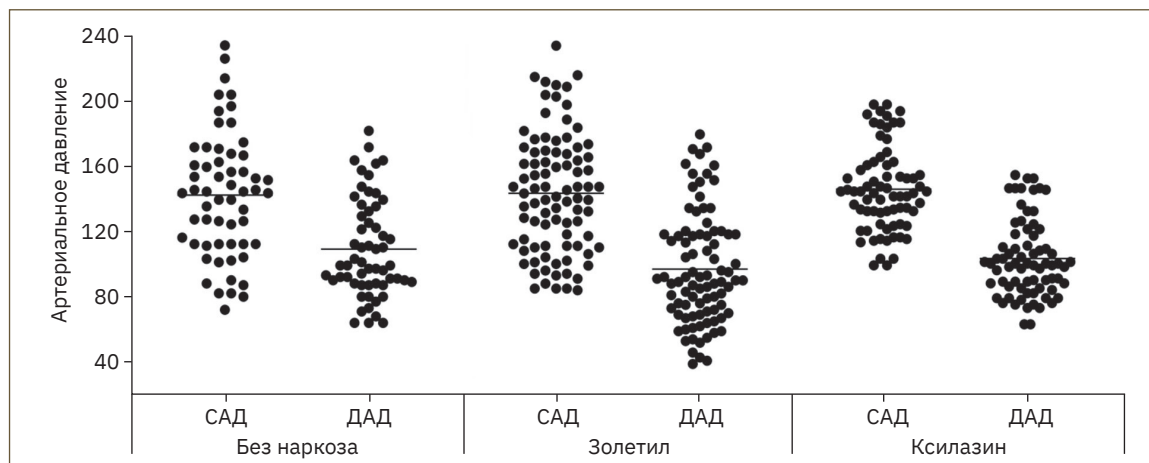


Рис. 1. Индивидуальная вариабельность артериального давления, мм рт.ст.

ивания (4 – по QTc и 1 – по нескорректированному QT). Наклон регрессионной прямой QTc , близкий к нулю, указывает на согласованность в расчете значений QTc в полученном диапазоне ЧСС [5].

Для всех данных применена описательная статистика: результаты проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Данные, соответствующие закону нормального распределения, рассчитывали как среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (SEM), а также минимальное (MIN) и максимальное значение (MAX), которые вместе со значением n (количество наблюдений) были представлены в таблицах. Для расчета референтных интервалов проводился расчет промежутка 2,5–97,5% вне зависимости от типа распределения данных. При оценке данных с признаками нормального распределения при сравнении самцов и самок применяли t -критерий Стьюдента (t -test). Сравнение результатов, полученных при разных режимах наркотизации, проводили, используя однофакторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA) с последующим межгрупповым сравнением (post hoc analysis) при помощи критерия Тьюки (Tukey's test).

При нанесении на график рассеивания QT/QTc и RR рассчитывали коэффициент кор-

реляции Пирсона (R), коэффициент детерминации (R^2) и уровень значимости уравнения регрессии (F -критерий Фишера). Эти данные представлены на рисунках с соответствующими графиками рассеивания.

Различия определяли при уровне значимости $p \leq 0,05$. Статистическую обработку результатов и построение диаграмм рассеивания (Scatter plot) осуществляли в программе Statistica 10.

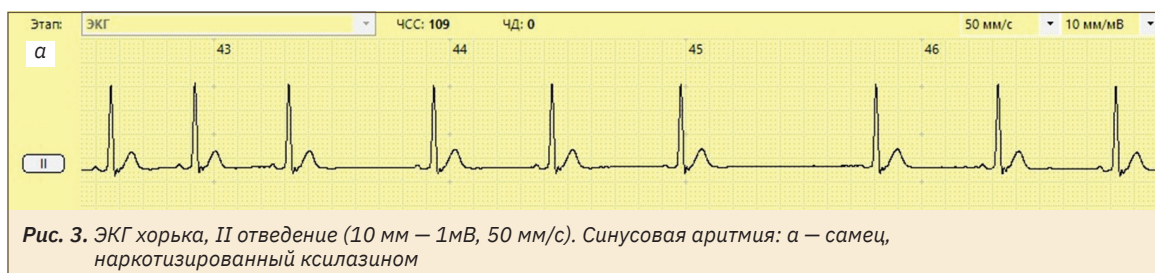
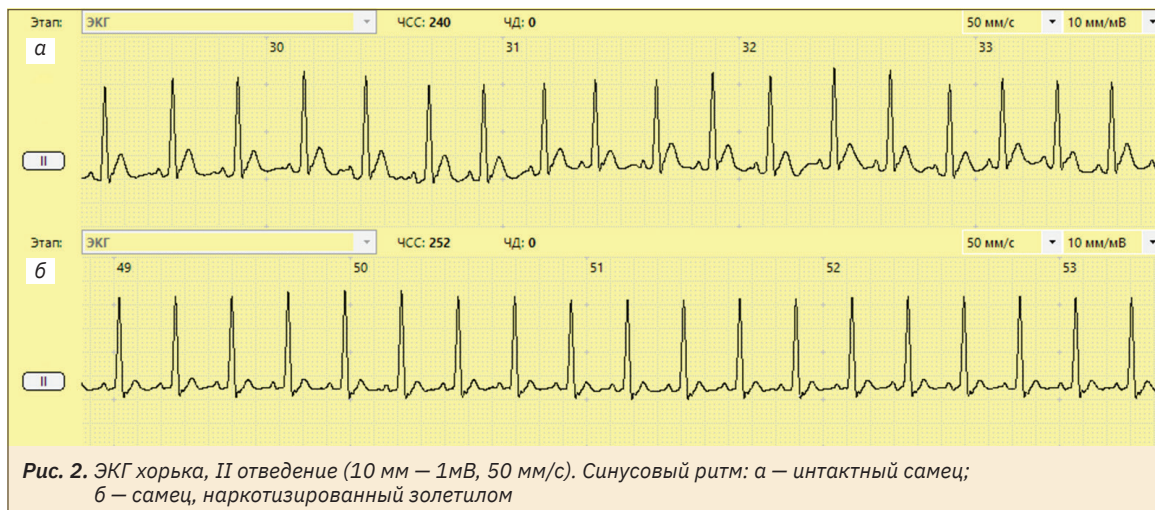
Результаты и обсуждение

Оценка влияния наркотизации на параметры АД и ЭКГ

Результаты оценки АД у интактных и наркотизированных хорьков показаны в табл. 2. Данные представлены без разделения по полу, поскольку отличий по показателям АД во всех группах между самцами и самками не выявлено (t -критерий Стьюдента; $p > 0,05$). На рис. 1 графически показан разброс индивидуальных значений. По результатам проведенного анализа показано умеренное снижение ДАД у животных, наркотизированных золетилом, в сравнении с интактными животными.

На рис. 2, 3 представлены типичные ленты ЭКГ на фоне наркотизации золетилом и ксилазином в монорежиме.

ЭКГ интактных хорьков и хорьков, наркотизированных золетилом, характеризовались



синусовым ритмом без выраженной синусовой аритмии. У животных были хорошо различимы основные комплексы, ЧСС на фоне золотила 276 в минуту, а у интактных животных эти значения были на уровне 242 в минуту (см. рис. 2).

ЭКГ хорьков, наркотизированных ксилазином, несколько отличалась от таковой животных, описанных выше (см. рис. 3). У многих хорьков на фоне наркоза отмечалась синусовая аритмия со снижением среднего значения ЧСС до 138 в минуту. Проявления синусовой аритмии хоть и могут встречаться у отдельных животных в норме, но в целом не характерны для хорьков [6], что говорит о потенциальном проаритмогенном действии ксилазина.

Для оценки выраженности проаритмогенного эффекта в анализ включали минимальную (RR_{\min}) и максимальную длительность интервала RR (RR_{\max}), разность между RR_{\min} и RR_{\max} (ΔRR_{\min} и RR_{\max}), а также среднее значение длительности интервала RR за время регистрации.

Морфология сердечных комплексов всех исследованных групп визуально не отличалась, в подавляющем большинстве случаев у животных отмечались выраженные положительные зубцы P , R и T , слабовыраженный или нулевой Q и отрицательный зубец S (см. рис. 2, 3).

Оценка интервала QT требует строгой стандартизации методологии для получения на-

дежных и воспроизводимых результатов. Одной из проблем для такой стандартизации является то, что размер и форма зубца T сильно варьируют у разных хорьков (рис. 4).

Это нужно учитывать при измерении интервала QT . Однако в отличие от собак, в доступной литературе не обнаружено исчерпывающих руководств, которые описывают способ измерения интервала QT .

В рамках данной работы был использован хорошо зарекомендовавший себя подход с измерением интервала от самого начала QRS до самого позднего конца зубца T (его определяли путем экстраполяции прямой линии терминальной части зубца T до точки, где он пересекает базовую линию) (рис. 5). В случае двухфазного зубца T , который в норме встречается у хорьков, его также измеряли до конца [6]. Для простоты измерения проводилась касательная к самой крутой части конца зубца T (см. рис. 5)¹¹.

В табл. 3–5 представлены результаты оценки параметров ЭКГ у животных. Анализ данных по продолжительности части комплексов показал, что у самцов и самок присутствуют межполовые различия, в связи с чем эти данные анализировали раздельно (см. табл. 3 и 4).

При межполовом сравнении интактных животных были выявлены значимые различия (t -критерий Стьюдента; $p < 0,05$) по по-

¹¹ Руководство по измерению QT при проведении ЭКГ мониторинга в рамках внедрения новых лекарственных препаратов и краткосрочных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Гаага, Нидерланды: KNCV Фонд по борьбе с туберкулезом. 2017. [Руководство по измерению QT при проведении ЭКГ мониторинга в рамках внедрения новых лекарственных препаратов и краткосрочных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Гаага, Нидерланды: KNCV Фонд по борьбе с туберкулезом. (In Russ.).]

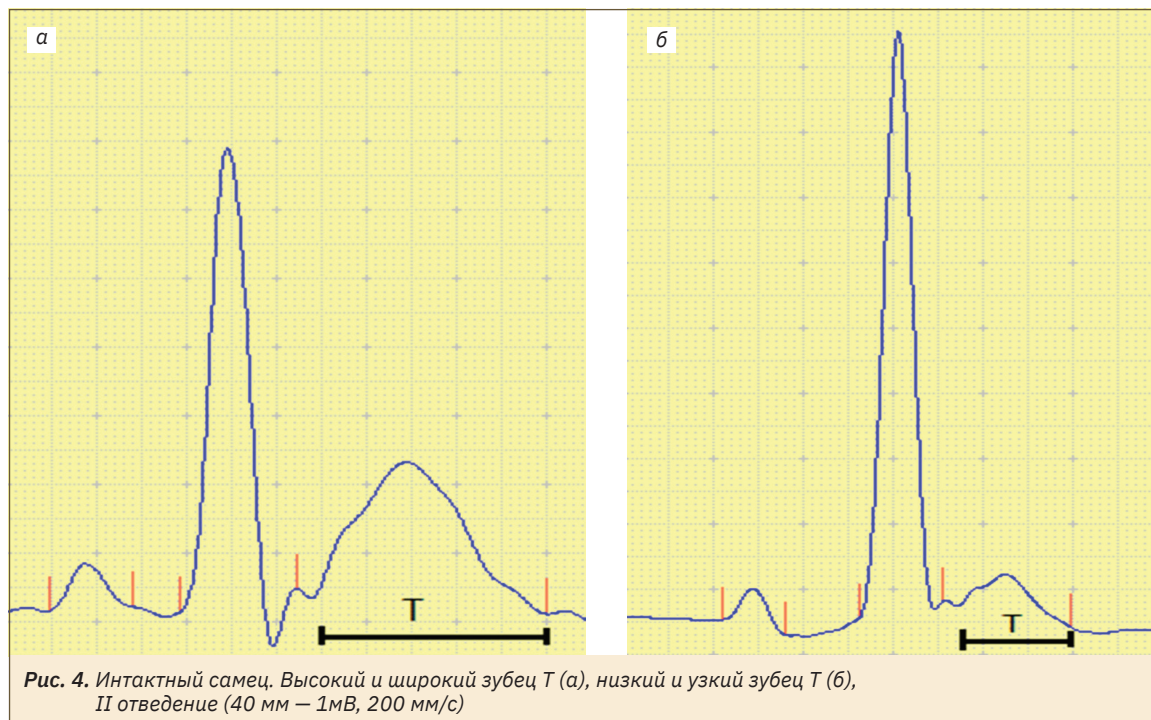


Рис. 4. Интактный самец. Высокий и широкий зубец T (а), низкий и узкий зубец T (б), II отведение (40 мм – 1мВ, 200 мм/с)

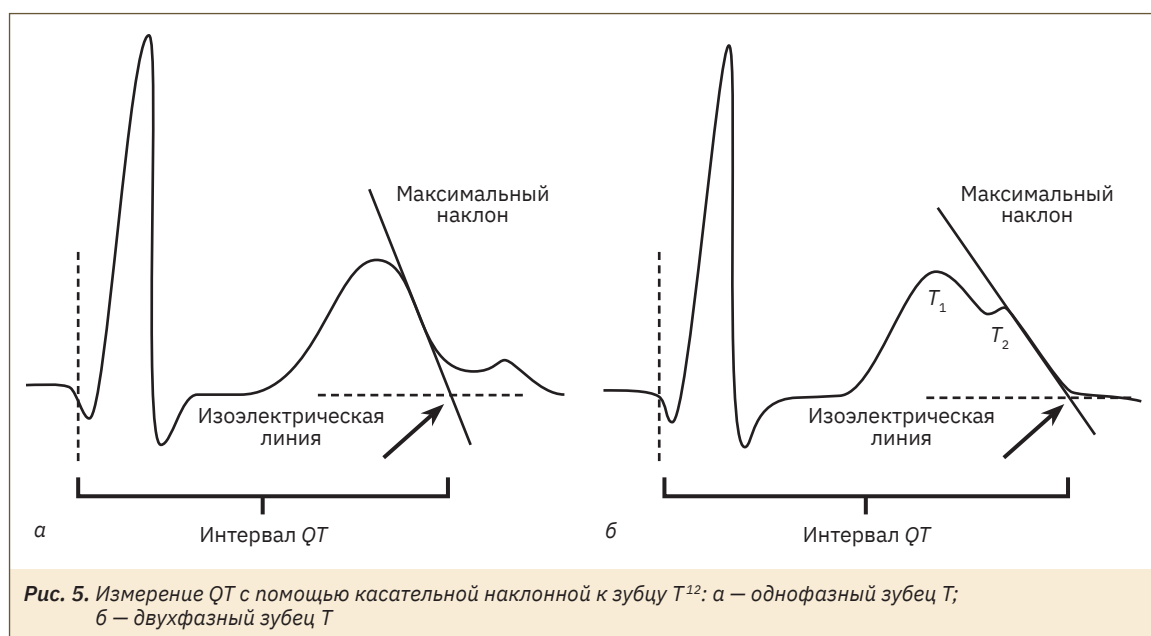


Рис. 5. Измерение QT с помощью касательной наклонной к зубцу T¹²: а – однофазный зубец T; б – двухфазный зубец T

казателям, характеризующим сердечный ритм (ЧСС, RR , $RR_{\text{мин}}$) и продолжительность комплексов (P , PQ , QRS). В свою очередь, при межполовом сравнении животных, получивших золетил, были выявлены значимые различия по показателям, определяющим сердечный ритм ($ЧСС$, RR , $RR_{\text{мин}}$ и $RR_{\text{макс}}$) и продолжительность комплексов (PQ и QT).

В интактной группе и группе, получившей золетил, отмечалось увеличение ЧСС у самок относительно самцов, что закономерно вы-

зывало укорочение комплексов RR . Примечательно, что у животных на фоне наркотизации ксилазином данные межполовые различия сглаживались (см. табл. 3). Интересной находкой является тенденция к укорочению зубца P и комплексов QRS и PQ у самок по сравнению с самцами (все группы). Укорочение зубца P и комплексов QRS и PQ у интактных самок, PQ у самок, наркотизированных золетилом, и зубца P у самок, наркотизированных ксилазином, достигало статистической значимости.

¹² Руководство по измерению QT при проведении ЭКГ мониторинга в рамках внедрения новых лекарственных препаратов и краткосрочных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Гаага, Нидерланды: KNCV Фонд по борьбе с туберкулезом. 2017. [Руководство по измерению QT при проведении ЭКГ мониторинга в рамках внедрения новых лекарственных препаратов и краткосрочных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Гаага, Нидерланды: KNCV Фонд по борьбе с туберкулезом. (In Russ.)].

Таблица 3.
Параметры ЭКГ, характеризующие сердечный ритм (ЧСС и интервалы *RR*) у хорьков

Группа	Показатель	ЧСС в мин	<i>RR</i> , мс	<i>RR</i> _{мин} , мс	<i>RR</i> _{макс} , мс	ΔRR _{мин} и <i>RR</i> _{макс} , мс
<i>Самцы</i>						
Без наркотизации, <i>n</i> =81	<i>M±SEM</i>	234±4,2	263±4,9	241±3,9	294±5,9	53±4,4
	MIN-MAX	155–323	186–387	168–361	209–413	2–187
Золетил, <i>n</i> =45	<i>M±SEM</i>	259±4,0*	234±3,5*	224±3,8	241±4,1	17±3,3
	MIN-MAX	214–326	184–280	169–275	186–321	4–152
Ксилазин, <i>n</i> =69	<i>M±SEM</i>	132±3,8**,**	460±12,1**,**	349±7,3**,**	640±24,8**,**	290±22,2**,**
	MIN-MAX	82–222	270–728	239–514	276–1177	11–774
<i>Самки</i>						
Без наркотизации, <i>n</i> =33	<i>M±SEM</i>	260±11,4***	245±10,4***	224±9,4***	276±12,5	52±7,3
	MIN-MAX	166–405	148–361	139–334	150–411	3–173
Золетил, <i>n</i> =44	<i>M±SEM</i>	292±4,5*,***	207±3,2***	193±4,1***	221±5,0***	28±5,7
	MIN-MAX	238–368	163–252	122–242	164–317	2–139
Ксилазин, <i>n</i> =72	<i>M±SEM</i>	129±3,8**,**	459±13,8**,**	359±9,2**,**	632±25,9**,**	273±22,0**,**
	MIN-MAX	79–240	250–761	169–568	259–1246	2–857

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5 статистически значимые различия: * – от группы без наркотизации (критерий Тьюки; $p < 0,05$); ** – от группы, наркотизированной золетилом (критерий Тьюки; $p < 0,05$); *** – от показателей самцов (*t*-критерий Стьюдента; $p < 0,05$).

Таблица 4.
Параметры ЭКГ (продолжительность интервалов) хорьков

Группа	Показатель	<i>P</i> , мс	<i>PQ</i> , мс	<i>QRS</i> , мс	<i>QT</i> , мс
<i>Самцы</i>					
Без наркотизации, <i>n</i> =81	<i>M±SEM</i>	35±0,8	65±0,9	48±0,5	113±1,8
	MIN-MAX	22–64	54–91	40–67	73–146
Золетил, <i>n</i> =45	<i>M±SEM</i>	33±0,8	56±1,0*	50±0,5	122±1,9*
	MIN-MAX	23–44	40–69	41–60	100–156
Ксилазин, <i>n</i> =69	<i>M±SEM</i>	36±0,8	66±0,9**	53±1,0**,**	150±1,4**,**
	MIN-MAX	23–56	46–82	35–74	126–178
<i>Самки</i>					
Без наркотизации, <i>n</i> =33	<i>M±SEM</i>	30±1,3***	58±2***	46±0,8***	112±3,5
	MIN-MAX	16–48	30–77	38–61	73–152
Золетил, <i>n</i> =44	<i>M±SEM</i>	32±1,1	53±1,1***	48±1,2	111±2,2***
	MIN-MAX	20–54	36–70	32–73	85–143
Ксилазин, <i>n</i> =72	<i>M±SEM</i>	33±0,8**,**	64±0,9**,**	51±0,8*	143±1,5**,**
	MIN-MAX	21–66	42–79	41–66	123–187

Данные межполовые различия следует учитывать при интерпретации результатов исследований.

При межгрупповом сравнении по показателям, характеризующим сердечный ритм, были отмечены различия по всем исследованным параметрам: *RR*, *RR*_{мин}, *RR*_{макс}, ΔRR _{мин} и *RR*_{макс}

и ЧСС (One-way ANOVA; $p < 0,05$). При последующем сравнении с применением критерия Тьюки отмечалось урежение ритма в группе, получившей ксилазин (относительно интактной группы и золетила), а также закономерное увеличение на этом фоне всех интервалов *RR* (средний, минимальный и максимальный).

Таблица 5.
Показатели ЭКГ (амплитуда зубцов, мВ) хорьков

Группа	Показатель	<i>P</i>	<i>Q</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>T</i>
Без наркотизации, <i>n</i> =65	<i>M±SEM</i>	0,12±0,007	0±0,003	1,74±0,058	-0,08±0,011	0,26±0,019
	MIN-MAX	-0,03-0,27	-0,13-0,00	0,09-2,80	-0,39-0,00	0,02-0,62
Золетил, <i>n</i> =89	<i>M±SEM</i>	0,13±0,006	0±0,000	1,90±0,046	-0,10±0,009	0,24±0,012
	MIN-MAX	0,02-0,32	-0,01-0,00	0,83-2,81	-0,43-0,00	0,01-0,54
Ксилазин, <i>n</i> =141	<i>M±SEM</i>	0,08±0,003*,**	0±0,001	2,10±0,047*,**	-0,14±0,009*,**	0,39±0,013*,**
	MIN-MAX	-0,03-0,21	-0,11-0,00	0,09-3,72	-0,53-0,00	0,02-0,86

Отдельного внимания заслуживает то, что группа, наркотизированная ксилазином, демонстрировала достаточно большую разность между минимальным и максимальным *RR* (в среднем 273–290 мс), это достоверно больше, чем в интактной группе и группе, получившей золетил (критерий Тьюки; $p < 0,05$).

В источниках литературы [7] есть упоминания о том, что ксилазин в некотором проценте случаев вызывает синусовую брадиаритмию у собак, однако не обнаружено упоминаний об этом феномене у хорьков. Данный факт подтверждает гипотезу, что ксилазин дает проаритмогенный эффект, влияющий на сердечную функцию хорьков, и делает его нежелательным препаратом для наркотизации животных в рамках процедур по оценке параметров сердечно-сосудистой функции.

При межгрупповом сравнении животных по продолжительности основных сердечных комплексов отмечались отличия по всем исследованным показателям: *P*, *PQ*, *QRS*, *QT*, кроме интервала *P* у самцов (см. табл. 4, One-way ANOVA; $p < 0,05$).

При последующем сравнении с применением критерия Тьюки, по сравнению с интактной группой, выявлялось удлинение *P* и *PQ* у самок, а также *QRS* и *QT* у самцов и самок на фоне ксилазина (критерий Тьюки; $p < 0,05$). На фоне золетила отмечалось укорочение интервала *PQ* у самцов и тенденция к укорочению *PQ* у самок, а также удлинение интервала *QT* у самцов по сравнению с интактной группой (критерий Тьюки; $p < 0,05$).

Сравнение групп, где использовался золетил и ксилазин, позволило выявить укорочение интервала *PQ* у самок в группе, получившей золетил, и удлинение интервалов *QRS* у самцов и *QT* у самцов и самок в группе, принимавшей ксилазин (критерий Тьюки; $p < 0,05$).

При анализе высоты комплексов межполовых различий не отмечалось, данные представлены без разделения по полу (см. табл. 5; *t*-критерий Стьюдента; $p > 0,05$). При межгрупповом сравнении животных по высоте основных сердечных комплексов отмечались отличия показателей *P*, *R*, *S*, *T* (One-way ANOVA; $p < 0,05$). При последующем сравнении с применением критерия Тьюки выявлено, что нар-

котизация ксилазином приводила к снижению высоты зубцов *P* и *S* и увеличению высоты зубцов *R* и *T* относительно интактной группы и группы, наркотизированной золетилом.

Оценка использования коррекции интервала *QT* (*QTc*) у хорьков

Для оценки характера взаимосвязи между *RR* и *QT* для животных всех групп (отдельно для самцов и самок) были построены диаграммы рассеивания интервала *QT*. Вместе с уравнением регрессии и уровнем значимости они представлены на рис. 6–11.

Во всех случаях наблюдалась положительная связь между средним интервалом *RR* и интервалом *QT* (*F*-критерий; $p < 0,05$). У интактных животных изменение *RR* на 1 мс увеличивало *QT* приблизительно на 0,26 мс (см. рис. 6, 7). У животных на фоне золетила изменение *RR* на 1 мс увеличивало *QT* приблизительно на 0,3 мс (0,31 для самок и 0,30 для самцов, см. рис. 8, 9). У животных, получивших ксилазин, изменение *RR* на 1 мс увеличивало *QT* приблизительно на 0,07 мс (0,073 для самок и 0,066 для самцов, см. рис. 10, 11).

Наличие такой взаимосвязи подтверждает необходимость расчета скорректированных интервалов *QTc* и отбор формулы, которая минимизировала бы вклад изменения ЧСС (и соответственно интервала *RR*). Результаты расчета с использованием соответствующих формул (см. табл. 1) представлены в табл. 6.

Анализ всех данных показал, что применение формулы Базетта позволяет получить наименьший наклон регрессионной прямой у интактных животных и животных, наркотизированных золетилом, а для нивелирования вклада *RR* на фоне ксилазина наименьший наклон позволяет получить формула Ван де Воте-ра (табл. 7). При этом важно отметить, что данные формулы одинаково хорошо подходили как для самцов, так и для самок. Диаграммы рассеивания *QTc*, рассчитанные с помощью наиболее оптимальной формулы, представлены рис. 12–17. Подбор наиболее подходящей формулы позволяет убрать связь между *RR* и *QTc*, что дополнительно подтверждает эффективность формулы (*F*-критерий; $p > 0,05$).

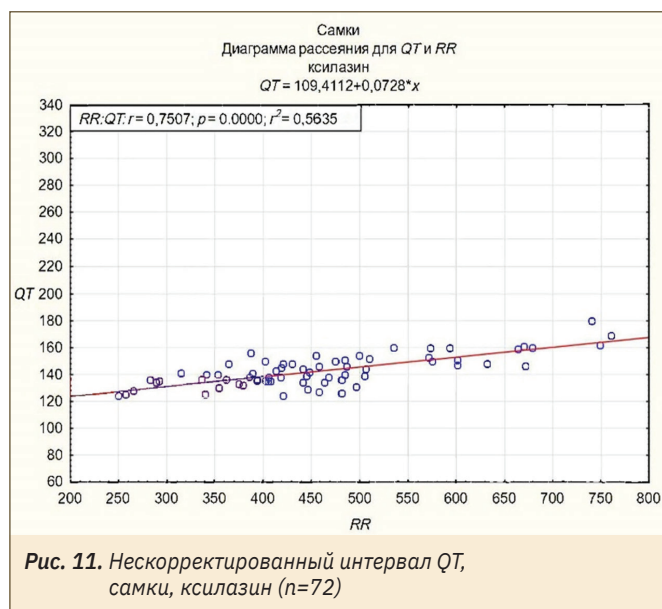
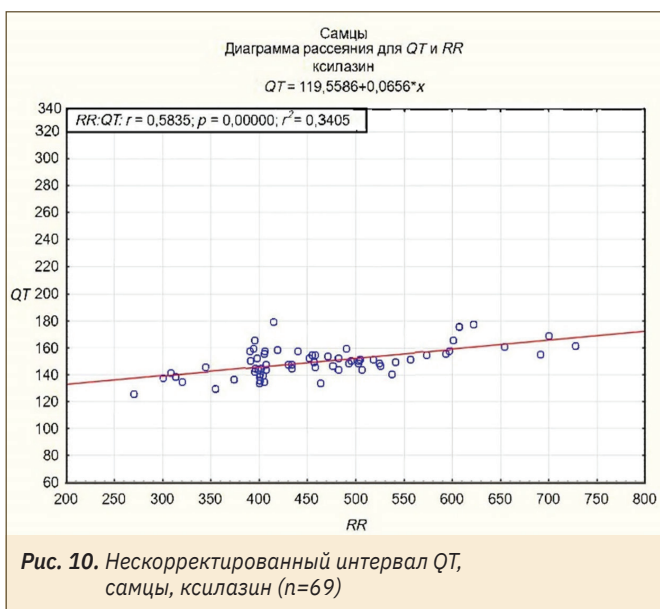
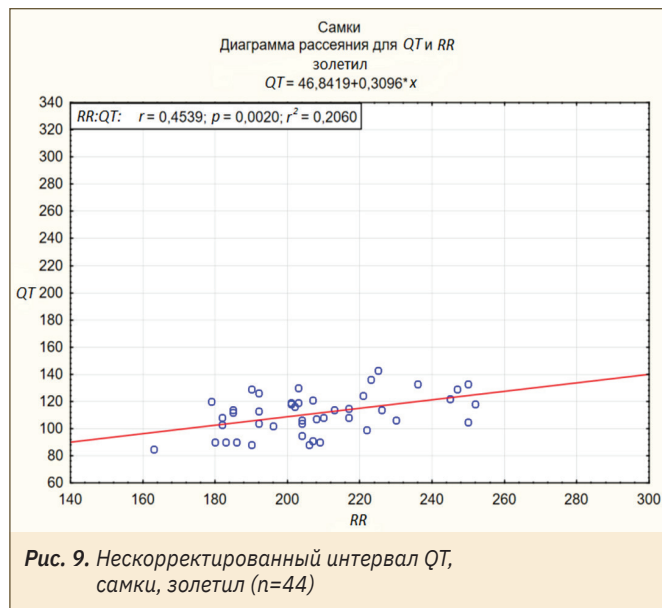
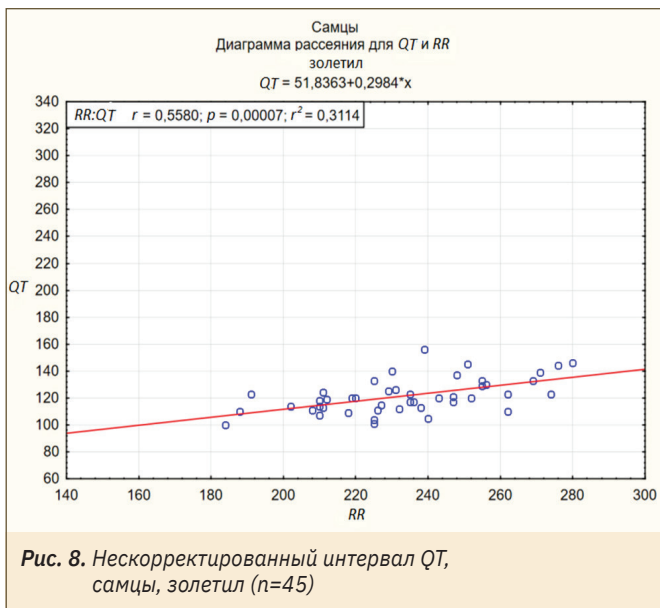
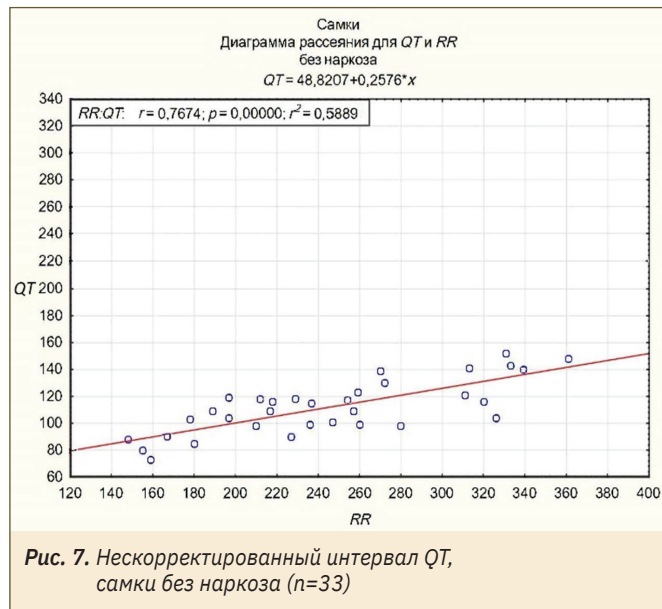
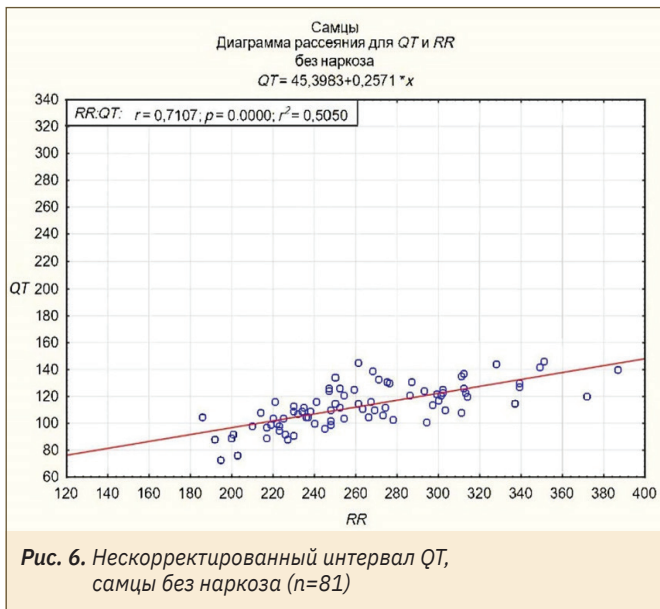


Таблица 6.
QTc у самцов и самок хорьков

Группа	Показатель	QTc(B)	QTc(F)	QTc(FM)	QTc(VdW)
<i>Самцы</i>					
Без наркотизации, n=81	<i>M±SEM</i>	221±2,5	177±2,1	227±1,3	177±1,5
	MIN-MAX	165–284	126–227	197–259	143–209
Золетил, n=45	<i>M±SEM</i>	252±3,2	197±2,6	240±1,7	188±1,7
	MIN-MAX	213–319	166–251	220–273	168–222
Ксилазин, n=69	<i>M±SEM</i>	223±2,3	195±1,5	233±1,5	197±1,1
	MIN-MAX	186–279	173–241	203–270	181–231
<i>Самки</i>					
Без наркотизации, n=33	<i>M±SEM</i>	227±4,5	179±3,9	228±2,5	178±2,9
	MIN-MAX	182–268	135–220	203–255	146–210
Золетил, n=44	<i>M±SEM</i>	244±4,4	188±3,4	233±2,0	180±2,1
	MIN-MAX	194–301	149–235	210–262	157–210
Ксилазин, n=72	<i>M±SEM</i>	214±2,4	187±1,4	226±1,5	190±1,0
	MIN-MAX	178–256	161–214	197–250	171–209

Таблица 7.
Значения наклона линии регрессии у самцов и самок хорьков при применении различных формул расчета QTc

Показатель	Значение наклона регрессионной прямой от 0								
	Без наркоза			Золетил			Ксилазин		
	Самцы, n=81	Самки, n=33	Без разделения, n=114	Самцы, n=45	Самки, n=44	Без разделения, n=89	Самцы, n=69	Самки, n=72	Без разделения, n=141
Нескорректированный интервал QT	+0,2571	+0,2576	+0,2529	+0,2984	+0,3096	+0,3280	+0,0656	+0,0728	+0,0702
QTc (B)	+0,0969	+0,0567	+0,0674	+0,0710	+0,1006	+0,1369	-0,1354	-0,1224	-0,1272
QTc (F)	+0,1762	+0,1676	+0,1681	+0,1990	+0,2253	+0,2517	-0,0513	-0,0401	-0,0441
QTc (FM)	+0,1031	+0,1036	+0,0979	+0,1444	+0,1556	+0,1740	-0,0884	-0,0812	-0,0838
QTc (VdW)	+0,1701	+0,1706	+0,1649	+0,2114	+0,2226	+0,2410	-0,0214	-0,0142	-0,0168

Примечание. Жирный шрифт – результаты с минимальным значением наклона регрессионной кривой в каждой группе.

Установление референтных интервалов параметров АД и ЭКГ

По результатам измерения показателей АД и ЭКГ, а также расчета скорректированного QTc получено достаточно данных для каждого исследованного параметра при построении референтных интервалов (РИ) [8].

РИ – статистический показатель, двумя пределами ограничивающий центральный 95% диапазон референтных значений. Этот показатель определяют на выборке условно здоровых людей или животных для того, чтобы установить статистические нормы по какому-либо показателю, который характеризует данную популяцию [9].

Согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), в каждом исследовательском центре целесообразно создавать собственные РИ [9].

Существует два основных метода для расчета пределов РИ: параметрический и непараметрический. Плюсы непараметрического метода: он не требователен к распределению данных, что делает его предпочтительным при создании РИ биологических показателей, которые зачастую имеют ненормальное распределение [9].

Далее, согласно руководству CLSI для показателей АД и ЭКГ, проводили расчет промежутка 2,5–97,5%, диапазон между которыми служил РИ для этих показателей в условиях нашей лаборатории (табл. 8) [8].

Данные, полученные в других исследовательских центрах по показателям АД и ЭКГ, представлены в таблицах 9 и 10 соответственно.

При сравнении собственных и данных литературы по ЭКГ интактных животных можно за-

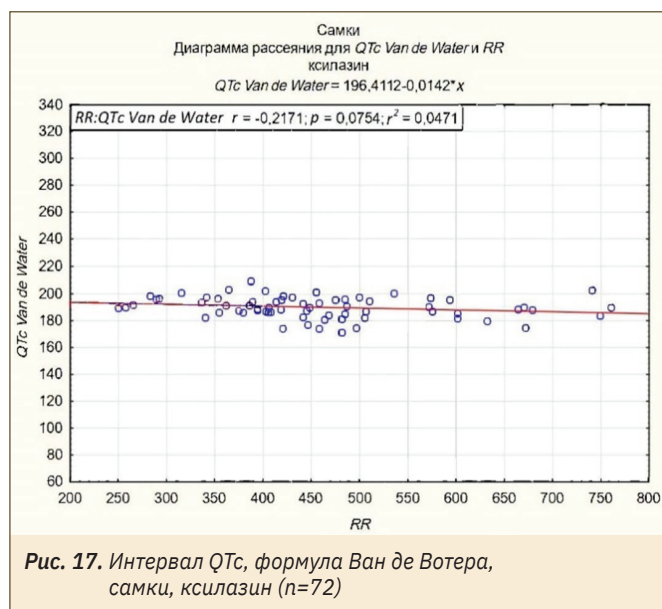
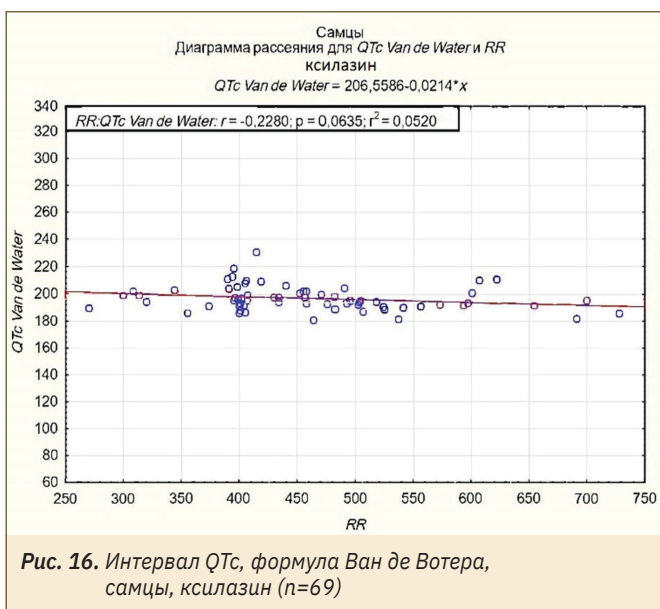
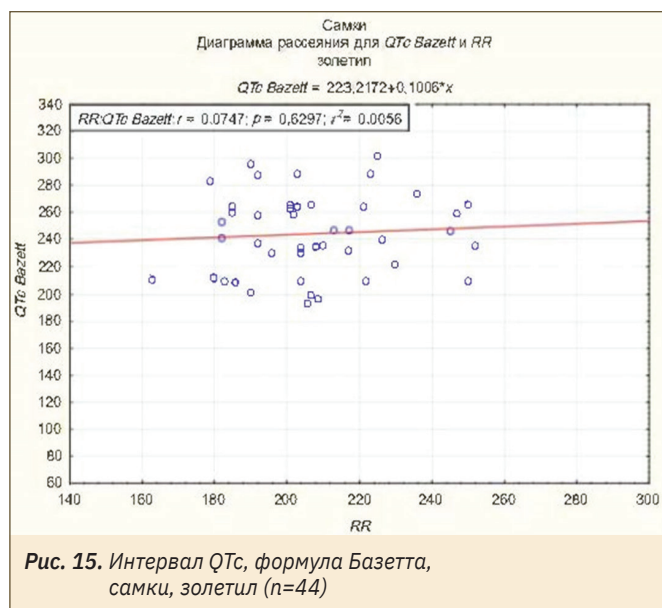
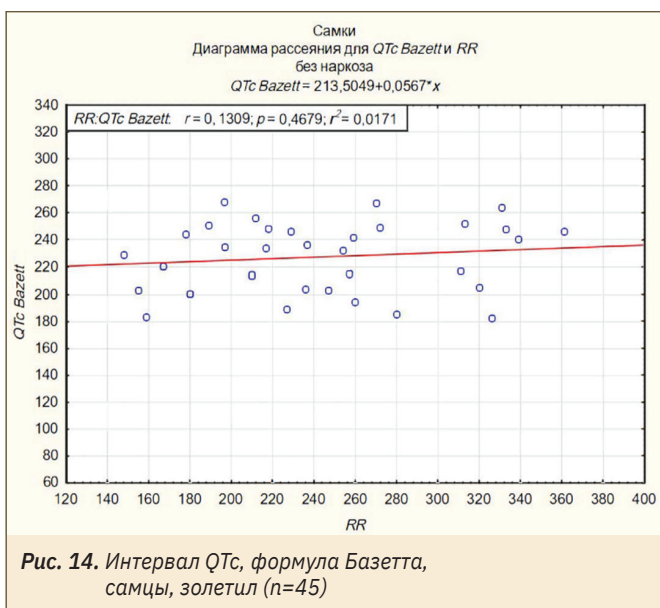
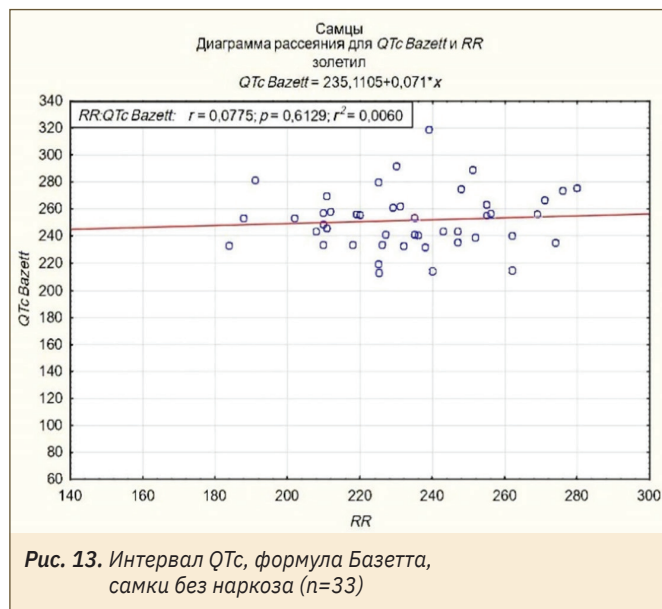
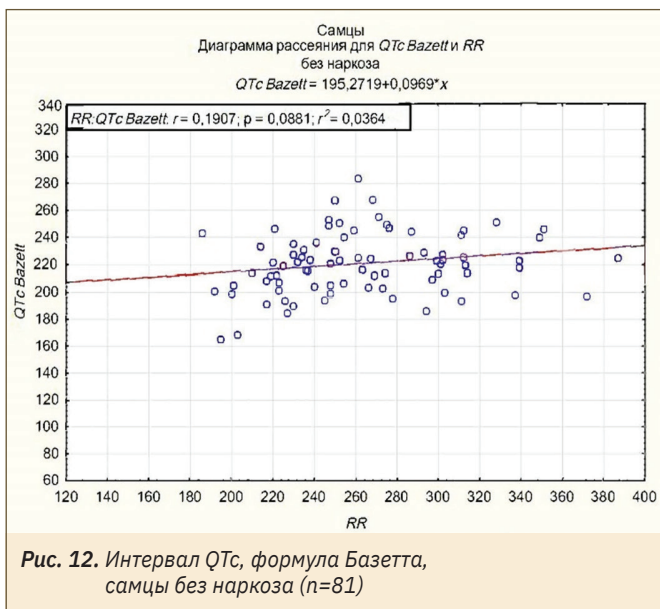


Таблица 8.
Референтные интервалы по функциональным показателям сердечно-сосудистой системы у хорьков

Показатель	Референтный интервал		
	Без разделения по полу		
	Без наркоза	Золетил	Ксилазин
САД, мм. рт.ст.	82–210 (n=58)	86–214 (n=88)	103–195 (n=72)
ДАД, мм. рт.ст.	65–164 (n=58)	44–170 (n=88)	71–153 (n=72)
P, мВ	0,04–0,240 (n=65)	0,04–0,303 (n=89)	0,01–0,155 (n=141)
Q, мВ	–0,05–0,000 (n=65)	0,00–0,000 (n=89)	–0,01–0,000 (n=141)
R, мВ	0,91–2,652 (n=65)	1,12–2,668 (n=89)	0,95–3,206 (n=141)
S, мВ	–0,24–0,000 (n=65)	–0,23–0,000 (n=89)	–0,36–0,000 (n=141)
T, мВ	0,06–0,584 (n=65)	0,03–0,500 (n=89)	0,12–0,810 (n=141)

	Самцы			Самки		
	Без наркоза (n=81)	Золетил (n=45)	Ксилазин (n=69)	Без наркоза (n=33)	Золетил (n=44)	Ксилазин (n=72)
RR, мс	195–351	188–276	306–694	154–343	179–250	263–743
RR _{мин} , мс	179–311	174–267	249–475	145–316	124–238	238–540
RR _{макс} , мс	220–403	192–288	319–1052	162–401	183–305	293–1169
ΔRR _{мин} и RR _{макс} , мс	3–162	5–52	20–652	5–155	3–134	24–720
ЧСС в минуту	171–308	218–319	86–196	175–391	240–335	81–228
P, мс	24–48	24–43	24–49	19–46	21–48	26–45
PQ, мс	54–85	41–65	54–80	33–75	39–68	49–76
QRS, мс	40–55	43–55	40–72	40–55	34–69	43–66
QT, мс	88–144	101–146	129–173	79–149	88–136	124–164
QTc(B)	185–268	214–292	192–259	183–268	197–295	185–251
QTc(F)	144–213	169–230	175–221	145–216	152–224	165–207
QTc(FM)	207–250	222–260	209–255	207–252	212–256	203–246
QTc(VdW)	155–202	171–210	182–215	152–205	158–203	174–203

Таблица 9.
Показатели (в мм рт.ст.) САД и ДАД у лабораторных хорьков по данным литературы

Наркоз	Условия регистрации	Пол	Показатель, мм рт.ст.	Значение	MIN–MAX	Источник
Мидазолам + буторфанол внутримышечно	Неинвазивно, с помощью манжеты	Самцы (n=19)	САД	124±17 (M±SD)	87–161	[10]
			ДАД	69±9 (M±SD)	50–88	
		Самки (n=44)	САД	125±15 (M±SD)	95–156	
			ДАД	69±9 (M±SD)	49–86	
Уретан внутривентриально	Инвазивно, с помощью внутрисосудистого датчика	Самцы и самки (n=60)	САД	140±35 (M±SD)	–	[11]
			ДАД	110±31 (M±SD)	–	
Не применялся	Неинвазивно, с помощью манжеты (на хвост)	Самцы (n=5)	САД	161 (M)	144–198	[12]
		Самки (n=5)		133 (M)	98–160	

Таблица 10.
Показатели ЭКГ у лабораторных хорьков по данным литературы

Показатель	Источник					
	[13]	[14]	[15]	[16]	[11]	[17]
ЧСС в минуту <i>Me</i> (min–max)	255 (210–315) ♂ (n=16) 285 (210–405) ♀ (n=27)	333 (136–429) ♂♀ ПБ (n=80) 333 (240–428) ♂♀ Г (n=80)	–	–	–	251,5 (210–283) ♂ (n=8) 218,5 (188–268) ♀ (n=10)
ЧСС в минуту min–max	–	–	–	140–240 ♂ (n=25)	–	–
ЧСС в минуту (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	–	–	233±22 ♂♀ (n=27)	196±26,5 ♂ (n=25)	387±54 ♂♀ (n=50)	–
<i>RR</i> , с <i>Me</i> (min–max)	–	–	–	–	–	0,248 (0,21–0,29) ♂ (n=8) 0,275 (0,184–0,32) ♀ (n=10)
<i>RR</i> , с (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	–	–	–	–	0,155±0,0255 ♂♀ (n=50)	–
<i>PR</i> , с <i>Me</i> (min–max)	0,08 (0,06–0,1) ♂♀ (n=43)	0,04 (0–0,07) ♂♀ ПБ (n=80) 0,04 (0,03–0,06) ♂♀ Г (n=80)	–	–	–	0,045 (0,02–0,05) ♂ (n=8) 0,04 (0,02–0,05) ♀ (n=10)
<i>PR</i> , с min–max	–	–	–	0,04–0,08 ♂ (n=25)	–	–
<i>PR</i> , с (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	–	–	0,047±0,003 ♂♀ (n=27)	0,056±0,009 ♂ (n=25)	0,043±0,009 ♂♀ (n=50)	–
<i>QRS</i> , с <i>Me</i> (min–max)	0,04 (0,02–0,04) ♂♀ (n=43)	0,04 (0,02–0,05) ♂♀ ПБ (n=80) 0,04 (0,02–0,045) ♂♀ Г (n=80)	–	–	–	0,04 (0,02–0,06) ♂ (n=8) 0,035 (0,02–0,045) ♀ (n=10)
<i>QRS</i> , с min–max	–	–	–	0,035–0,06 ♂ (n=25)	–	–
<i>QRS</i> , с (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	–	–	0,043±0,003 ♂♀ (n=27)	0,044±0,008 ♂ (n=25)	0,025±0,0085 ♂♀ (n=50)	–
<i>QT</i> , с <i>Me</i> (min–max)	0,09 (0,06–0,16) ♂♀ (n=43)	0,1 (0–0,18) ♂♀ ПБ (n=80) 0,1 (0–0,16) ♂♀ Г (n=80)	–	–	–	0,125 (0,95–0,2) ♂ (n=8) 0,135 (0,1–0,18) ♀ (n=10)
<i>QT</i> , с min–max	–	–	–	0,08–0,14 ♂ (n=25)	–	–
<i>QT</i> , с (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	–	–	0,12±0,04 ♂♀ (n=27)	0,109±0,018 ♂ (n=25)	0,096±0,019 ♂♀ (n=50)	–
Условия регистрации ЭКГ	Бодрствующие животные. Животных фиксировали за холку в вертикальном положении («hanging» method)	Наркотизация с применением комбинации кетамина и диазепама. Показатели снимали с одних и тех же животных в двух положениях – в правом боковом положении (ПБ) и на груди (Г)	Наркотизация с применением комбинации кетамина и ксилазина	Наркотизация с применением комбинации кетамина и ксилазина	Наркотизация с применением уретана	Наркотизация с применением изофлурана. Животные находились в положении лежа на правом боку

Примечание. ♀ – самки, ♂ – самцы.

ключить, что результаты в целом сопоставимы. Стоит отметить, что показатели, установленные в разных научных центрах, демонстрируют варибельность (см. табл. 9, 10), указывают на необходимость разработки в каждой лаборатории подхода к интерпретации результатов с использованием собственных данных, полученных при определенных экспериментальных условиях [18].

Заключение

ЭКГ интактных хорьков и хорьков, наркотизированных препаратом Золетил, характеризовались синусовым ритмом без выраженной синусовой аритмии. У животных были хорошо различимы основные комплексы, ЧСС на фоне золетила 276 в минуту, а у интактных животных 242 в минуту. Применение анестезии ксилазином приводило к урежению ЧСС в среднем до 138 в минуту и возникновению признаков синусовой аритмии. Морфология сердечных комплексов всех исследованных групп визуально не отличалась, в подавляющем большинстве случаев у животных отмечались выраженные положительные зубцы *P*, *R* и *T*, слабый выраженный или нулевой *Q* и отрицательный зубец *S*.

Оценка показателей, характеризующих сердечный ритм (ЧСС, *RR*, RR_{\min} , RR_{\max}), показала, что без наркотизации либо на фоне золетила у самок хорьков ЧСС значительно выше, чем у самцов. Увеличение ЧСС у самок закономерно приводило к укорочению интервала *RR*. Применение ксилазина сглаживает характерные межполовые различия и приводит к урежению ЧСС и удлинению всех интервалов *RR*.

Также особый интерес представляет значимое увеличение средней разности между RR_{\min} и RR_{\max} на фоне ксилазина, что говорит о проаритмогенном действии ксилазина. Это указывает на то, что наркотизация ксилазином является нежелательной для хорьков, так как вызывает синусовые брадиаритмии и нарушает регулярность ритма.

Анализ продолжительности *P*, *PQ*, *QRS*, *QT* (в мс) позволил выявить межполовые различия у интактных и наркотизированных хорьков. Наличие этой разницы необходимо учитывать при планировании экспериментов. Исследование амплитуды зубцов *R*, *P*, *Q*, *S*, *T* (в мВ), напротив, не выявило межполовых различий. При оценке влияния анестезии на параметры ЭКГ показано, что ксилазин оказывает большее влияние как на продолжительность, так и на амплитуду всех исследованных параметров (по сравнению с интактной группой), еще раз подтверждая нежелательность его использования при регистрации ЭКГ.

Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что у хорьков без применения анестезии и у хорьков на фоне наркотизации золетилом или ксилазином наблюдается по-

ложительная связь между *RR* и *QT*, что указывает на целесообразность применения формул для коррекции *QT* (*QTc*). Из всех исследованных формул [Базетта (Bazett), Фридерика (Fridericia), Саги (Sagie) и Ван де Вотера (Van de Water)] наиболее эффективными были признаны формула Базетта (у интактных животных и животных, наркотизированных золетилом) и формула Ван де Вотера (у животных, наркотизированных ксилазином). Примечательно, что формула подбора *QTc* не была специфична для пола животных, она годится только для вида наркотизации.

По результатам проведенного эксперимента установлены референтные интервалы по основным показателям ЭКГ [продолжительность *RR*, *P*, *PQ*, *QRS*, *QT* (в мс) и амплитуда зубцов *R*, *P*, *Q*, *S*, *T* (в мВ)], а также АД (САД и ДАД). Это позволит в дальнейшем более эффективно оценивать изменения функциональных значений сердечно-сосудистой системы у хорьков при изучении фармакологической безопасности лекарственных средств.

При подборе подходящих поправочных коэффициентов для коррекции интервала *QT* и при расчете внутрилабораторных референтных интервалов следует учитывать, что эти параметры должны определяться в каждой исследовательской лаборатории на основании собственных данных, полученных на конкретной породе животных и при определенных экспериментальных условиях с учетом всех факторов, потенциально влияющих на результаты исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Malik M. Assessment of drug-induced *QT* prolongation: to bin or not to bin? // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005. Vol. 77. N. 4. P. 241–246. DOI: 10.1016/j.cpt.2004.11.004.
2. Champeroux P., Guth B.D., Markert M., Rast G. Methods in Cardiovascular Safety Pharmacology. In: Vogel H.G., Maas, J., Hock F.J., Mayer D. (eds). *Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013. P. 73–97. DOI: 10.1007/978-3-642-25240-2_4.
3. Fox J.G. Taxonomy, History, and Use. In: Fox J.G. and Marini R.P. (eds). *Biology and Diseases of the Ferret*. Ames, IA: John Wiley & Sons, 2014. P. 5–22. DOI: 10.1002/9781118782699.
4. Gad S.C. Pigs and ferrets as models in toxicology and biological safety assessment // *International journal of toxicology*. 2000. Vol. 19. N. 3. P. 149–168.
5. Patel S., Bhatt L., Patel R. et al. Identification of appropriate *QTc* formula in beagle dogs for nonclinical safety assessment // *Regulatory toxicology and pharmacology*. 2017. Vol. 89. P. 118–124. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.07.026.
6. van Zeeland Y.R., Schoemaker N.J. Disorders of the cardiovascular system. In: Johnson-Delaney C. (ed) *Ferret medicine and surgery*. Boca Raton: CRC Press, 2016. P. 157–188. DOI: 10.1201/9781315371504.
7. Varshney J.P. ECG Patterns Associated with Electrolyte Imbalances, Drug Toxicities and Physical and Chemical

- Agents. In: Varshney J.P. *Electrocardiography in Veterinary Medicine*. Singapore: Springer, 2020. P. 95–100. DOI: 10.1007/978-981-15-3699-1_9.
8. Евгина С.А., Савельев Л.И. Современные теория и практика референтных интервалов // *Лабораторная служба*. 2019. Т. 8. № 2. С. 36–44. [Evgina S.A., Savel'ev L.I. *Sovremennye teoriya i praktika referentnykh intervalov // Laboratornaya sluzhba*. 2019. Vol. 8. N. 2. P. 36–44. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/labs2019802136.
 9. CLSI Document C28-A3c. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline — third edition. Wayne, Pa., USA: CLSI, 2010. Vol. 28. N. 30.
 10. van Zeeland Y.R.A., Wilde A., Bosman I.H. et al. Non-invasive blood pressure measurement in ferrets (*Mustela putorius furo*) using high definition oscillometry // *The Veterinary Journal*. 2017. Vol. 228. P. 53–62. DOI: 10.1016/j.tvjl.2017.10.019.
 11. Andrews P.L.R., Bower A.J., Illman O. Some aspects of the physiology and anatomy of the cardiovascular system of the ferret, *Mustela putorius furo* // *Laboratory Animals*. 1979. Vol. 13. N. 3. P. 215–220. DOI: 10.1258/00236779780937771.
 12. Thornton P.C., Wright P.A., Sacra P.J. et al. The ferret, *Mustela putorius furo*, as a new species in toxicology // *Laboratory animals*. 1979. Vol. 13. N. 2. P. 119–124. DOI: 10.1258/00236779780943422.
 13. Dudás-Györki Z., Szabó Z., Manczur F. et al. Echocardiographic and electrocardiographic examination of clinically healthy, conscious ferrets // *Journal of Small Animal Practice*. 2011. Vol. 52. N. 1. P. 18–25. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2010.01010.x.
 14. Bublot I., Wayne Randolph R., Chalvet-Monfray K. et al. The surface electrocardiogram in domestic ferrets // *Journal of Veterinary Cardiology*. 2006. Vol. 8. N. 2. P. 87–93. DOI: 10.1016/j.jvc.2006.04.001.
 15. Fox J.G. Normal clinical and biologic parameters. In: Fox J.G., Marini R.P. (eds). *Biology and Diseases of the Ferret*. 3rd ed. Ames, IA: John Wiley & Sons, 2014. P. 157–185. DOI: 10.1002/9781118782699.
 16. Bone L., Battles A.H., Goldfarb R.D. et al. Electrocardiographic values from clinically normal, anesthetized ferrets (*Mustela putorius furo*) // *American Journal of Veterinary Research*. 1988. Vol. 49. N. 11. P. 1884–1887.
 17. Pattaro M., Bedin M., Guglielmini C. et al. Electrocardiographic findings in anesthetised ferrets (*Mustela putorius furo*) of different ages // *Emerging Animal Species*. 2023. Vol. 6. P. 100023. DOI: 10.1016/j.eas.2023.100023.
 18. Галагудза М.М., Гушчин Я.А., Исакова-Сивак И.Н. Методология доклинических исследований. Консультант GLP-PLANET. Мнение фармацевтической отрасли: Монография / Под редакцией В.Г. Макарова, В.Н. Шестакова. Москва: Издательский дом «Русский врач», 2021. С. 56–73. [Galagudza M.M., Gushchin Ya.A., Isakova-Sivak I.N. *Metodologiya doklinicheskikh issledovaniy. Konsul'tant GLP-PLANET. Mnenie farmatsevticheskoi otrasli: Monografiya / Pod redaktsiei V.G. Makarova, V.N. Shestakova*. Moskva: Izdatel'skii dom "Russkii vrach", 2021. P. 56–73. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/978-5-7724-0177-4-s3.

Информация об авторах

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

С.С. Арутюнян, младший научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, <https://orcid.org/0000-0002-9384-8064>

И.А. Луговик, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, <https://orcid.org/0000-0003-3840-5049>
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
188663, Россия, Ленинградская обл.,
Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский,
ул. Заводская, д. 3, к. 245.

Information about the authors

E.V. Mazukina, Deputy Head of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, mazukina.ev@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>

S.S. Arutyunyan, Research Fellow, <https://orcid.org/0000-0002-9384-8064>

I.A. Lugovik, Research Fellow, <https://orcid.org/0000-0003-3840-5049>
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

Е.В. Мазукина — сбор и анализ данных, проведение экспериментальной части исследований, анализ литературы, проведение экспериментальной части исследований, написание и редактирование текста рукописи, обобщение результатов исследования.

С.С. Арутюнян — сбор и анализ данных, проведение экспериментальной части исследований, анализ литературы, написание и редактирование рукописи.

И.А. Луговик — проведение экспериментальной части исследований, анализ научной и методической литературы, научное редактирование текста рукописи.

Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

На момент выполнения работы и подготовки рукописи С.С. Арутюнян (младший научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии) и И.А. Луговик (научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии) являлись сотрудниками АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ».

Дата поступления рукописи
в редакцию: 20.11.2023

Дата рецензии статьи: 13.02.2024

Дата принятия статьи к публикации: 10.04.2024

Authors contribution

E.V. Mazukina — data collection and analysis, experimental manipulations, analysis of literature, experimental manipulations, writing and editing the text, summarizing the study results.

S.S. Arutyunyan — data collection and analysis, experimental manipulations, analysis of literature, writing and editing the text.

I.A. Lugovik — experimental manipulations, analysis of scientific literature and guidelines, scientific editing of the text.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

At the time of the study and manuscript preparation, S.S. Arutyunyan (junior researcher at the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology) and I.A. Lugovik (researcher at the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology) were employees of Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”.

Received: 20.11.2023

Reviewed: 13.02.2024

Accepted for publication: 10.04.2024