

## Электрокардиографические изменения у крыс с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа

Ю.А. Филиппов, А.В. Степанов, А.О. Шпаков, К.В. Деркач, М.Г. Добрецов

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН  
194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44*

### Резюме

Нарушения функций сердечно-сосудистой системы при метаболическом синдроме (МС) и сахарном диабете типа 2 (СД2) в экспериментальных работах изучены недостаточно, а данные об изменениях параметров ЭКГ, в том числе на моделях МС и СД2 у грызунов, противоречивы и неоднозначны. Цель исследования – изучить показатели ЭКГ на моделях МС и СД2 и выявить возможные корреляции между нарушением толерантности к глюкозе и выраженностью изменений параметров ЭКГ. **Материал и методы.** В экспериментах использовали самцов крыс Wistar. МС индуцировали высокожировой диетой (ВЖД) продолжительностью 17 недель, СД2 вызывали комбинацией ВЖД и инъекции стрептозотоцина (ВЖД+СТЗ): 11 недель ВЖД с последующим введением стрептозотоцина и продолжением ВЖД еще в течение 6 недель. Контрольные животные содержались на стандартной диете. **Результаты.** Глюкозотолерантный тест подтвердил развитие нарушенной толерантности к глюкозе до преддиабетического уровня у группы ВЖД и до диабетического уровня у группы ВЖД+СТЗ. Изменения в ЭКГ обнаружены только в группе ВЖД+СТЗ: показано статистически значимое (по сравнению с контрольной группой и группой ВЖД) увеличение амплитуды и площади Т зубца на ЭКГ. **Заключение.** Выраженные нарушения ЭКГ развиваются только при моделировании СД2, но не МС.

**Ключевые слова:** диабет 2 типа, метаболический синдром, электрокардиография, высокожировая диета, стрептозотоцин, крысы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00263-25-00.

**Автор для переписки.** Добрецов М.Г., e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com

**Для цитирования.** Филиппов Ю.А., Степанов А.В., Шпаков А.О., Деркач К.В., Добрецов М.Г. Электрокардиографические изменения у крыс с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):129–138. doi: 10.18699/SSMJ20250114

## Electrocardiographic changes in rats with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus

Yu.A. Filippov, A.V. Stepanov, A.O. Shpakov, K.V. Derkach, M.G. Dobretsov

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences  
194223, St. Petersburg, Toreza ave., 44*

### Abstract

Impaired cardiovascular function in metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is not adequately studied, and data on changes in electrocardiogram (ECG) parameters, including in rodent models of MS and T2DM, are contradictory and ambiguous. Aim of the study was to investigate ECG parameters in models of MS and T2DM and to identify possible correlations between impaired glucose tolerance and the severity of changes in ECG parameters. **Material and methods.** Male Wistar rats were used in the experiments. MS was induced by a high-fat diet (HFD) for 17 weeks; T2DM was induced by a combination of HFD and streptozotocin injection (HFD + STZ): 11 weeks of HFD followed by an injection of streptozotocin and continued HFD for another 6 weeks. Control animals were kept on a standard diet. **Results.** The glucose tolerance test confirmed the development of impaired glucose tolerance to the prediabetic level in the HFD group and to the diabetic level in the HFD+STZ group. ECG changes were found only in the HFD+STZ group: a significant (compared to the control and HFD group) increase in the amplitude and area T wave

on the ECG was shown. **Conclusions.** Pronounced ECG abnormalities develop only in the model of T2DM, but not in the MS model.

**Key words:** type 2 diabetes, metabolic syndrome, electrocardiography, high-fat diet, streptozotocin, rats.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** Financing from the funds of the State Assignment No. 075-00263-25-00.

**Correspondence author.** Dobretsov M.G., e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com

**Citation.** Filippov Yu.A., Stepanov A.V., Shpakov A.O., Derkach K.V., Dobretsov M.G. Electrocardiographic changes in rats with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(1):129–138. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250114

## Введение

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных заболеваний, к наиболее тяжелым осложнениям которого относятся нарушения функций сердечно-сосудистой системы, в том числе диабетическая кардиомиопатия. Именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной высокой смертности среди пациентов с СД [1]. СД 2 типа (СД2) составляет 90–95 % от всех случаев СД и характеризуется выраженной резистентностью тканей к инсулину и длительным (10 лет и более) периодом преддиабета (умеренного нарушения метаболизма глюкозы), называемым также метаболическим синдромом (МС) [2]. Существует множество определений МС. В большинстве из них это заболевание рассматривается как комплекс нарушений метаболизма глюкозы, дислипидемии и артериальной гипертензии. Как и СД2, предшествующий ему МС является фактором риска развития ССЗ, и поэтому изучение показателей сердечно-сосудистой деятельности и исследование патогенеза ее нарушений необходимо осуществлять уже на стадии МС [3]. Одним из методов раннего выявления ССЗ является анализ ЭКГ – быстрый неинвазивный способ диагностики состояния сердечно-сосудистой системы, отражающий электрическую активность сердца. Анализ интервалов и зубцов ЭКГ помогает выявить нарушения в проводимости электрических импульсов сердца, частоты сердечных сокращений и сердечного ритма, а также другие дисфункции сердечно-сосудистой системы [4].

В настоящее время существует множество разнообразных моделей МС и СД2 на животных, как правило грызунах. В основном используются генетически модифицированные животные или модели с применением разнообразных диет [5]. Преимущество последних состоит в относительной простоте и дешевизне, одна из широко используемых для моделирования МС – диета с высоким содержанием насыщенных жиров

(ВЖД). Для индукции более тяжелого состояния (СД2) в дополнение к ВЖД используют инъекцию сравнительно низкой дозы стрептозотоцина (СТЗ), нарушающего инсулин-продуцирующую функцию панкреатических бета-клеток [6]. Несмотря на важность вопроса, ЭКГ-исследования на крысиных моделях МС и СД2 отличаются неполнотой и противоречивостью результатов. Как правило, в исследованиях анализируется лишь небольшое количество параметров ЭКГ. Чаще всего обращают внимание на сердечный ритм и интервалы ЭКГ, в то время как анализ амплитуд зубцов практически не проводится. Так, лишь в 4 из 12 рассмотренных нами статей (табл. 1) измерялись амплитуды зубцов, причем в трех из них – только зубцов R. Помимо этого в приведенных работах не предприняты попытки выявить взаимосвязь (корреляцию) между изменениями ЭКГ и тяжестью исследуемого метаболического расстройства.

Цель нашей работы заключалась в исследовании ЭКГ у крыс, у которых моделировали МС и СД2 (ВЖД и ВЖД+СТЗ), чтобы дополнить и расширить существующие данные и выявить возможные корреляции между тяжестью метаболического расстройства и степенью изменений параметров ЭКГ.

## Материал и методы

Все процедуры по работе с экспериментальными животными осуществляли в соответствии с требованиями European Communities Council Directive 1986 (86/609/ЕЕС) и комитета по биоэтике Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (протокол № 4-3/2023 от 25.04.2023).

## Моделирование СД и МС

Использовали разработанные ранее модели СД2 и МС [19–21]. Эксперименты выполнены на самцах крыс Wistar, возраст 2 мес. Изначально крыс разделили на две группы, животные груп-

**Таблица 1.** Литературные данные ЭКГ крыс с экспериментальными моделями МС и СД2, вызванными ВЖД или ВЖД+СТЗ  
**Table 1.** Literature data on ECG of rats with experimental models of MS and T2DM caused by HFD or HFD+STZ

Диета	Срок диеты (состав) + срок СТЗ	Наркоз; длительность регистрации ЭКГ	ЧСС	Интервал, мс				Амплитуда, мВ			Ссылка
				QT	QRS	PR	P	R	T		
ВЖД (Wistar)	6 недель диеты (55 % жира)	Кетамин + ксилазин	=	=	=	=	=	=	=	=	[7]
ВЖД (Wistar)	12 недель диеты (59,28 % энергии, получаемой из жира)	Золетил + ксилазин	↑								[8]
ВЖД (S-D)	15 недель диеты (10,1 % жира, в том числе 5 % кокосового масла и 5,1 % линолевой кислоты, 17 % белков, 51,6 % углеводов, 4 % холестерина, 0,5–1 % холевой кислоты)	Легкая эфирная анестезия	↑	↑	=						[9]
ВЖД (Wistar)	24 недели диеты (59,28 % энергии из жира)	Без наркоза; 2 мин	↓								[10]
ВЖД (Wistar)	4, 6, 8 и 10 недель диеты (10 % свиного сала, 10 % сухого яичного желтка, 2 % холестерина, 0,2 % солей желчных кислот, 0,2 % метиллоксипириимидина и 77,6 % стандартного корма)	Пентобарбитал; 15 мин	↓	↑	=	=					[11]
ВЖД+СТЗ (Wistar)	2 недели диеты + 1 неделя СТЗ	Уретан	=	↑	↑	↑	↑	=	↑		[12]
ВЖД+СТЗ (S-D)	2 недели диеты (45 % энергии из жира) + 4 недели СТЗ	Без наркоза; 5 мин	↓	↑	=	=					[13]
ВЖД+СТЗ (Wistar)	15 дней диеты (на 100 мл воды 20 г свиного сала, 1 г тиреостата, 5 г холестерина, 1 г глутамата натрия, 5 г сахарозы, 5 г сахара, 20 мл Tween-80 и 30 мл пропиленгликоля) + 33 дня СТЗ	Пентобарбитал	↓	↑		↑					[14]
ВЖД+СТЗ (S-D)	13 недель диеты (34,5 % жира) + 9 недель СТЗ	Кетамин + ксилазин	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		[15]
ВЖД+СТЗ (Wistar)	4 недели диеты (43 % жира) + 17 недель СТЗ	Пентобарбитал; 3 кардиоцикла	↑								[16]
ВЖД+СТЗ (Wistar)	8 недель диеты (58 % жира) + 16 недель СТЗ	Уретан; 4 кардиоцикла	↓		↑						[17]

**Примечание.** ЧСС – частота сердечных сокращений, S-D – крысы Sprague Dawley; = – отсутствие изменений; ↑ – увеличение; ↓ – снижение по сравнению с контролем; пустая клетка – отсутствие данных. Статьи отобраны по ключевым словам «ЭКГ», «ВЖД», «СД2» и/или «МС» и включены в исследование, выполненные на нелинейных крысах (Sprague Dawley и Wistar) [18] в течение последних 15 лет.

пы К ( $n = 6$ ) получали сухой корм (ЛБК-120, Тосненский комбикормовый завод, Россия), крысы опытной группы ( $n = 24$ ) – ВЖД. Один килограмм жировой смеси состоял из 524 г свиного сала, 417 г творога, 50 г печени, 5,3 г L-метионина, 1,85 г пекарских дрожжей и 1,85 г NaCl. Через 10 недель после начала диеты для крыс опытных групп проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ), по результатам которого для дальнейшего эксперимента отобраны 16 животных с уровнем 2-часовой глюкозы выше 6,5 ммоль/л, а 8 исключены. Отобранных животных рандомизировали на две подгруппы, ВЖД ( $n = 10$ ) и ВЖД + СТЗ ( $n = 6$ ), таким образом, чтобы средний уровень глюкозы у них был одинаковым. На 11-й неделе подгруппе ВЖД+СТЗ внутрибрюшинно вводили СТЗ (20 мг/кг), контрольной группе и подгруппе ВЖД – буфер. На 16-й неделе диеты проводили ГТТ, на 17-й неделе снимали ЭКГ.

### ГТТ

ГТТ проводили утром, в 10:00, после 12-часового голодания: внутрибрюшинно вводили глюкозу (Sigma-Aldrich, США) в разовой дозе 2 г/кг, до и через 15, 30, 60 и 120 мин после введения определяли содержание глюкозы в крови из хвостовой вены с использованием тест-полосок и глюкометра OneTouch Select Plus Flex (Lifescan, Швейцария). Для интегральной оценки нарушения метаболизма глюкозы рассчитывали площадь под концентрационными кривыми (AUC, англ. area under curve) для глюкозы в течение 120 мин после начала глюкозной нагрузки.

### ЭКГ-исследование

ЭКГ регистрировали на 17-й неделе диеты. Запись проводили на крысах, обездвиженных с помощью ингаляции изофлураном. Животных размещали на подогреваемом столике (температура поверхности 38 °C), для снятия биоэлектрических потенциалов сердца на их конечностях подкожно устанавливали монополярные игольчатые электроды S50716 («Нейрософт», Россия). ЭКГ регистрировали на электрокардиографе «Поли-Спектр-8/В» («Нейрософт») с помощью программного обеспечения «Поли-Спектр.NET» с дополнительным модулем «Поли-Спектр.NET/Ветеринария» в течение 5 мин. В дальнейшем для анализа использовали только второе стандартное отведение.

Для анализа ЭКГ-данных применяли программное обеспечение, разработанное в нашей лаборатории с использованием MATLAB 2018b (The MathWorks, США). В основе его работы лежит метод усреднения кардиокомплексов, позволяющий эффективно нивелировать шум без

фильтрации данных. Изучали ЧСС, параметры variability сердечного ритма, длительность интервалов PQ, QT, скорректированного по формуле Фредерика QT (QTc), QRS, амплитуду зубцов P, Q, R, S, T, площадь зубца T.

Полученные данные анализировали с помощью программы GraphPad Prism, представляя их в виде  $M \pm SEM$  (среднее  $\pm$  стандартная ошибка). Распределение данных в пределах групп было нормальным согласно тесту Шапиро – Уилка, сравнения между группами проводили с использованием одно- или двухфакторного дисперсионного анализа (для повторных измерений) с апостериорным тестом Тьюки и Сидака соответственно. Связь между параметрами ЭКГ и ГТТ определяли с помощью регрессионного анализа величиной коэффициента детерминации ( $R^2$ ). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

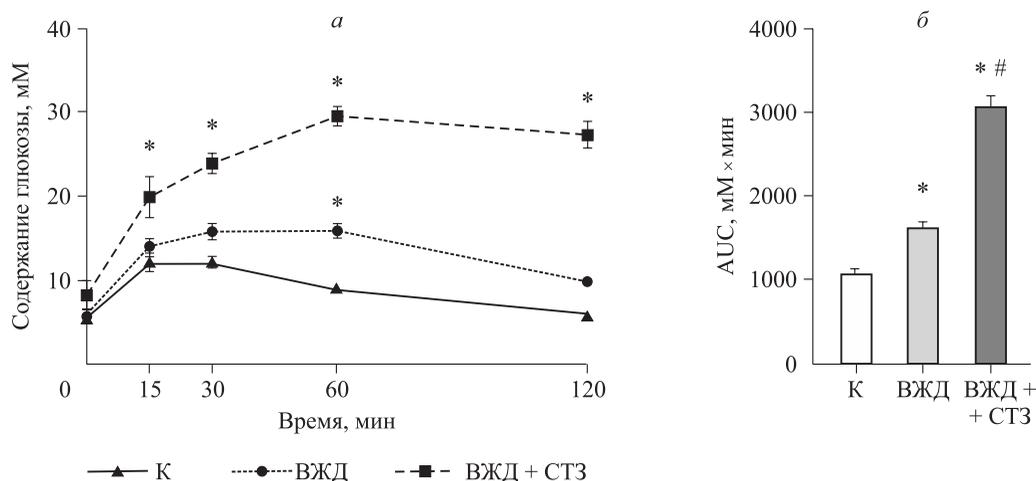
## Результаты

### Глюкозотолерантность

Проведенный на 16-й неделе ГТТ показал статистически значимо более высокий уровень глюкозы в крови на 15-й, 30-й, 60-й и 120-й минуте после глюкозной нагрузки у крыс подгруппы ВЖД + СТЗ по сравнению с контролем. У подгруппы ВЖД в ГТТ, проведенном также через 16 недель после начала эксперимента, содержание глюкозы было больше, чем у контрольной, только через 60 минут после нагрузки (рис. 1, а). AUC в ГТТ для подгруппы ВЖД была статистически значимо больше по сравнению с контролем, а у группы ВЖД + СТЗ – также и по сравнению с подгруппой ВЖД (рис. 1, б). Эти данные демонстрируют нарушение толерантности к глюкозе у крыс обеих опытных подгрупп, но нарушение толерантности к глюкозе в подгруппе ВЖД + СТЗ было выражено в большей степени.

### ЭКГ

На рис. 2, а показаны наложенные и выровненные по R-зубцу усредненные кардиокомплексы ЭКГ для всех трех исследуемых групп. По сравнению с контролем у животных подгрупп ВЖД и ВЖД + СТЗ было небольшое статистически не значимое уменьшение ЧСС, а также недостоверное увеличение variability сердечного ритма. Эти параметры изменялись вне зависимости от тяжести заболевания и были примерно одинаковы в группах ВЖД и ВЖД + СТЗ (табл. 2). В соответствии с уменьшением ЧСС у подгрупп ВЖД и ВЖД + СТЗ по сравнению с контролем несколько удлиняются интервалы QT и QTc ( $p > 0,05$ ). Остальные интервалы также не



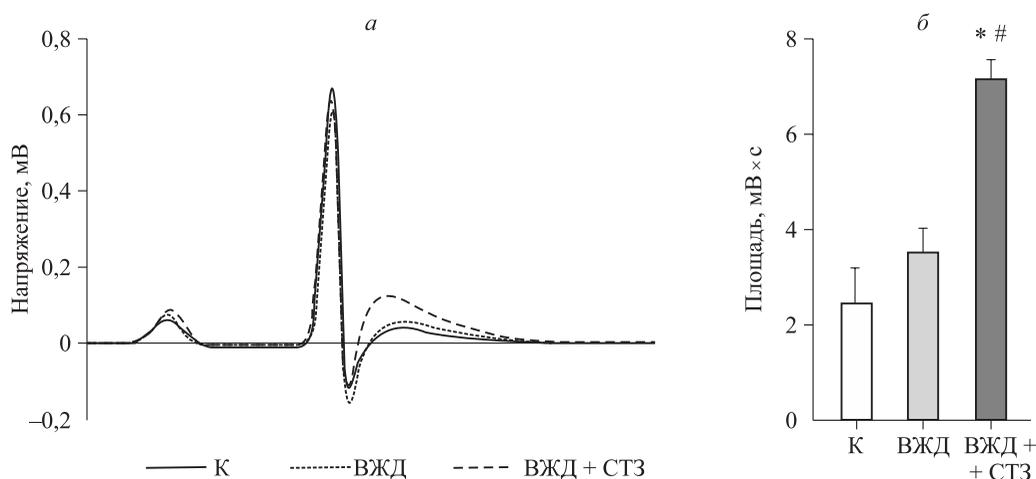
**Рис. 1.** Результаты ГТТ через 16 недель после начала эксперимента: а – концентрационные кривые, б – AUC; обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – группы контроля, # – подгруппы ВЖД

**Fig. 1.** Results of the glucose tolerance test 16 weeks after the start of the experiment: a – concentration curves, б – area under the concentration curve; \* –  $p < 0.05$  compared to control, # –  $p < 0.05$  compared to high-fat diet sub-group

изменялись (см. табл. 2). Не было статистически значимых изменений амплитуд зубцов, за исключением изменений в Т-зубце: в группе ВЖД+СТ3 его амплитуда и площадь увеличивались более чем в 2 раза, будучи статистически значимо, чем в группе контроля и подгруппе ВЖД (см. табл. 2, рис. 2, б).

Обнаружены положительные корреляционные связи между параметрами Т-зубца и тяжестью СД. В нашем случае тяжесть метаболического расстройства (МС, СД2) характеризуется показателями,

отражающими выраженность нарушений толерантности к глюкозе, а именно уровнем глюкозы через 120 мин после нагрузки и значением AUC в ГТТ. Обнаруженные корреляции между параметрами Т-зубца и нарушениями толерантности к глюкозе при аппроксимации данных всех трех групп приведены в табл. 3; при изолированном анализе данных группы ВЖД+СТ3 наиболее выраженная взаимосвязь выявлена между площадью Т-зубца и уровнем глюкозы через 120 мин после нагрузки ( $R^2 = 0,8205$ ).



**Рис. 2.** Усредненные кардиокомплексы ЭКГ (а) и площадь Т-зубца (б); обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величины соответствующего показателя: \* – группы контроля, # – подгруппы ВЖД

**Fig. 2.** Averaged cardiac ECG complexes (а), T-wave amplitude (б) and area (в); \* –  $p < 0.05$  compared to control, # –  $p < 0.05$  compared to high-fat diet sub-group

Таблица 2. Параметры ЭКГ крыс через 17 недель эксперимента

Table 2. ECG parameters of rats after 17 weeks of the experiment

ЭКГ-параметр	Контроль (n = 6)	ВЖД (n = 10)	ВЖД+СТЗ (n = 6)
Сердечный ритм и параметры variability сердечного ритма			
ЧСС, уд/мин	392,3 ± 12,3	361,0 ± 4,8	359,3 ± 15,6
RMSSD, мс	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,6 ± 0,6
RRstd, мс	2,5 ± 0,5	3,3 ± 0,4	3,6 ± 0,7
pNN3, %	13,3 ± 4,1	20,1 ± 4,4	20,5 ± 5,7
Длительность интервалов, мс			
PQ	49,3 ± 1,7	54,3 ± 1,0	51,0 ± 0,9
QT	69,0 ± 7,9	82,6 ± 1,3	84,9 ± 4,0
QTc	128,4 ± 14,3	150,2 ± 2,1	153,2 ± 5,0
QRS	14,3 ± 0,4	14,4 ± 0,5	14,3 ± 0,6
Амплитуда, мВ			
P	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,01
Q	-0,009 ± 0,002	-0,006 ± 0,002	-0,010 ± 0,004
R	0,67 ± 0,07	0,59 ± 0,03	0,63 ± 0,07
S	-0,13 ± 0,03	-0,22 ± 0,04	-0,19 ± 0,07
T	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,14 ± 0,01*#

**Примечание.** Обозначено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие от величины соответствующего показателя: \* – группы контроля, # – подгруппы ВЖД.

## Обсуждение

СД2 является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний в мире [1]. Резистентность к инсулину, гипергликемия, а также обычные для СД2 ожирение, расстройства липидного обмена и артериальная гипертензия ассоциированы с высоким риском ССЗ [22]. Кроме того, резистентность к инсулину, компенсаторная гиперинсулинемия, ожирение, расстройства липидного обмена и гипертензия (компоненты МС) обычно развиваются за несколько лет до диагноза острого СД2 и сами по себе рассматриваются как факторы риска ССЗ [23–25]. Как упоминалось выше (см. табл. 1), результаты регистрации ЭКГ в моделях крыс с острым СД2, особенно на ранних его стадиях (МС/преддиабет), остаются спорными. Кроме того, остаются неисследованными взаимосвязи между обнаруженными изменениями в ЭКГ и метаболическими изменениями в ис-

пользованных моделях на животных. Поэтому в данной работе мы вернулись к этому вопросу, используя хорошо охарактеризованные ранее ВЖД-модель МС/преддиабета и ВЖД+СТЗ-модель СД2 на крысах [19–21]. Одним из наиболее важных показателей системной инсулинорезистентности у млекопитающих является нарушенная толерантность к глюкозе, выявляемая в ГТТ [26]. Повышение уровня глюкозы в плазме крови через 60–120 мин после глюкозной нагрузки служит стандартным тестом для ранней диагностики СД2 (содержание глюкозы более 11 мМ) и преддиабета/МС (7,8–11 мМ) [27, 28]. В наших экспериментах концентрация глюкозы в крови через 120 мин после нагрузки была статистически значимо больше по сравнению с контролем только у животных группы ВЖД + СТЗ (см. рис. 1, а), в то время как АUC (интегральный показатель нарушений, выявляемых в ГТТ) – у крыс обеих

Таблица 3. Корреляционные связи показателей толерантности к глюкозе и параметров T-зубца для крыс всех трех групп ( $R^2$ , линейная аппроксимация)

Table 3. Correlations between glucose tolerance and T-wave parameters for rats of all three groups ( $R^2$ , linear approximation)

Показатель	Уровень глюкозы через 120 мин после нагрузки, мМ	AUC ГТТ, мМ × мин
Амплитуда T-зубца, мВ	0,7478	0,7169
Площадь T-зубца, мВ	0,7068	0,6774

опытных подгрупп, что согласуется с развитием преддиабета/МС у ВЖД-крыс и более выраженного СД2 у крыс ВЖД + СТЗ.

Анализ записей ЭКГ не подтверждает наличия значимых изменений сердечного ритма и интервалов ЭКГ между подгруппами ВЖД или ВЖД + СТЗ и контрольной группой. В этом отношении наши результаты согласуются с данными большинства работ по исследованию ВЖД-моделей, хотя встречаются и противоположные сведения (см. табл. 1). Выяснение причин обнаруженных различий требует дальнейшего исследования. Можно предположить возможное влияние нескольких факторов: различия в длительности диеты или специфике самой ВЖД, в применяемой анестезии (ряд изменений в ЭКГ может быть обусловлен эффектом некоторых типов анестезии) [29, 30], индивидуальные особенности разных линий крыс и их восприимчивость к высококалорийной диете. Так, например, имеются данные, что крысы линии Wistar, потреблявшие ВЖД, набирали вес быстрее, чем крысы Sprague-Dawley [31]. Однако по другим данным, крысы Sprague-Dawley более восприимчивы к ВЖД, чем крысы Wistar, и у них после четырех недель ВЖД возникают патологические изменения в сердце и сильнее нарушается липидный метаболизм [32]. Наконец, при анализе данных литературы возникает проблема из-за того, что далеко не во всех статьях адекватно указаны детали регистрации и анализа ЭКГ. В частности, в двух статьях данные определяют всего по 3–4 кардиоциклам, а в шести из 12 статей (см. табл. 1) длительность регистрации данных вообще не упоминается.

Данные о параметрах зубцов ЭКГ у крыс с МС и СД2 очень ограничены. Из рассмотренных нами статей только в четырех работах были приведены значения их амплитуд: в двух исследовались крысы с МС [7, 33] и еще в двух – крысы с СД2 [12, 15]. Значимых различий между контрольной группой и группой ВЖД или ВЖД+СТЗ по амплитуде зубцов P, Q, R и S мы не обнаружили, что совпадает с данными работ других авторов [7, 33]. Однако амплитуда и площадь T-зубца у группы ВЖД + СТЗ значимо больше, чем в контроле и группе ВЖД. Увеличение зубца T описано также в работе [12], однако эти авторы наблюдали также и рост зубца P у крыс с СД2, который в нашем исследовании не выявлен. T-зубец на ЭКГ отражает скорость и синхронность реполяризации мышц желудочков сердца. Изменения в длительности реполяризации могут быть связаны с неравномерным (в пределах стенки желудочков сердца) подавлением  $K^+$ -токов реполяризации. Ранее по-

казано, что  $K^+$ -ток задержанного выпрямления (IK) подавлен в субэпикарде основания левого желудочка крыс с СД1 в большей степени, чем в субэпикарде верхушки, и в большей степени, чем в правом желудочке крыс после четырех недель стрептозотоцинового диабета [34]. Два других  $K^+$ -тока, участвующих в реполяризации (transient outward, Ito, и steady-state, Iss), были угнетены в одинаковой степени вне зависимости от исследованной области сердца, а ток внутреннего выпрямления (IK1) не изменялся при СД. Сходные результаты для СД1 продемонстрированы в работе [35]. Однако у крыс, потреблявших высокоуглеводную диету (66 % общей калорийности), Ito не изменялся, а Iss, наоборот, возрастал [35]. Важно отметить, что авторы исследовали только миоциты, изолированные из правого желудочка сердца и без привязки к какому-то специфическому району желудочка.

Часто увеличение зубца T связывают с гиперкалиемией. По-видимому, этот механизм, как и при блокаде  $K^+$ -каналов, состоит в снижении  $K^+$ -градиента и, как результат, в подавлении  $K^+$ -токов реполяризационного резерва [36]. При СД системное увеличение уровня калия в крови может происходить вследствие снижения клубочковой фильтрации ионов  $K^+$  из-за нарушения работы почек [7]. Реже приводятся данные о потенциальной роли гипокальциемии [38] и гипонатриемии [39]. Как бы то ни было, изменения только в T-зубце, без изменений амплитуды других зубцов и длительности интервалов, предполагают изменение градиента реполяризации в пределах разных областей сердца и стенок желудочков. И этот фактор необходимо исследовать отдельно. Другой феномен, который требует дальнейшего исследования, – это обнаруженное нами наличие строгой корреляции между параметрами T-зубца и степенью нарушений толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в ГТТ) в группе ВЖД+СТЗ. Что является причиной такой взаимосвязи – высокий постпрандиальный уровень глюкозы, декомпенсированная инсулиновая резистентность или еще какие-то патогенетические факторы – остается предметом дальнейшего изучения.

## Заключение

ВЖД и ее комбинация с инъекцией низкой дозы СТЗ вызывает у крыс нарушения толерантности к глюкозе, в большей степени выраженные у крыс с ВЖД+СТЗ (модель СД2). Возможно, этим объясняется то, что ВЖД на протяжении 17 недель без введения СТЗ не вызывает у крыс значимых изменений показателей ЭКГ, которые

возникают только при дополнительном назначении СТЗ и выражаются в увеличении амплитуды и площади Т-зубца. Кроме того, в группе ВЖД + СТЗ амплитуда и площадь Т-зубца коррелируют с параметрами нарушенной толерантности к глюкозе. Таким образом, результаты показали, что нарушение толерантности к глюкозе на ранних сроках не вызывает видимых изменений в электрофизиологических параметрах работы сердца, и явные изменения в ЭКГ выявляются только при более тяжелых метаболических нарушениях (СД2).

### Список литературы / References

1. Henning R.J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2018;14(6):491–509. doi: 10.2217/fca-2018-0045
2. Kanchi S., Sharma D. Diabetes and its effects: statistics and biosensors. *J. Environ. Anal. Chem.* 2015;02:e111. doi: 10.4172/2380-2391.1000e111
3. Rodríguez-Correa E., González-Pérez I., Clavel-Pérez P.I., Contreras-Vargas Y., Carvajal K. Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? *Nutr. Diabetes.* 2020;10(1):1–15. doi: 10.1038/s41387-020-0127-4
4. Stern S., Sclarowsky S. The ECG in diabetes mellitus. *Circulation.* 2009;120(16):1633–1636. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.897496
5. de Artiñano A.A., Castro M.M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome. *Br. J. Nutr.* 2009;102(9):1246–1253. doi: 10.1017/S0007114509990729
6. Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J. Diabetes Investig.* 2014;5(4):349–358. doi: 10.1111/jdi.12235
7. Afolabi O.A., Alabi B.A., Oluranti O. Diet-induced insulin resistance altered cardiac GLUT4 and FATP/CD36 expression in rats. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* 2022;11(1):131. doi: 10.1186/s43088-022-00312-1
8. Apaijai N., Pintana H., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. Cardioprotective effects of metformin and vildagliptin in adult rats with insulin resistance induced by a high-fat diet. *Endocrinology.* 2012;153(8):3878–3885. doi: 10.1210/en.2012-1262
9. Abbas A.M., Sakr H.F. Simvastatin and vitamin E effects on cardiac and hepatic oxidative stress in rats fed on high fat diet. *J. Physiol. Biochem.* 2013;69(4):737–750. doi: 10.1007/s13105-013-0250-y
10. Apaijai N., Arinno A., Palee S., Prachayasakul W., Kerdphoo S., Jaiwongkam T., Chunchai T., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. High-saturated fat high-sugar diet accelerates left-ventricular dysfunction faster than high-saturated fat diet alone via increasing oxidative stress and apoptosis in obese-insulin resistant rats. *Mol. Nutr. Food Res.* 2019;63(2):1800729. doi: 10.1002/mnfr.201800729
11. Bai Y., Su Z., Sun H., Zhao W., Chen X., Hang P., Zhu W., Du Z. Aloe-emodin relieves high-fat diet induced QT prolongation via MiR-1 Inhibition and IK1 up-regulation in rats. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;43(5):1961–1973. doi: 10.1159/000484120
12. Gupta C., Omanwar S., Bubber P., Saidullah B. ECG alterations precedes cardiac hypertrophy in rat model of diabetes. *Open Access. J. Toxicol.* 2018;2(5):555598. doi: 10.19080/OAJT.2018.02.555598
13. Zayas-Arrabal J., Alquiza A., Tuncay E., Turan B., Gallego M., Casis O. Molecular and electrophysiological role of diabetes-associated circulating inflammatory factors in cardiac arrhythmia remodeling in a metabolic-induced model of type 2 diabetic rat. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(13):6827. doi: 10.3390/ijms22136827
14. Ai J., Yan X., Zhao L., Lu Y., Liang F., Cai B., Li G., Lu Y., Yang B. The protective effect of daming capsule on heart function in streptozocin-induced diabetic rats with hyperlipidemia. *Biol. Pharm. Bull.* 2009;32(8):1354–1358. doi: 10.1248/bpb.32.1354
15. Farrag E.A.E., Hammad M.O., Safwat S.M., Hamed S., Hellal D. Artemisinin attenuates type 2 diabetic cardiomyopathy in rats through modulation of AGE-RAGE/HMGB-1 signaling pathway. *Sci. Rep.* 2023;13(1):11043. doi: 10.1038/s41598-023-37678-w
16. Zhao T., Chen H., Xu F., Wang J., Liu Y., Xing X., Guo L., Zhang M., Lu Q. Liraglutide alleviates cardiac fibrosis through inhibiting P4ha-1 expression in STZ-induced diabetic cardiomyopathy. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2019;51(3):293–300. doi: 10.1093/abbs/gmy177
17. Mostafa A., Samir S., Mahdi M. Effects of abscisic acid on the diabetic changes in rat myocardium. *Bull. Egyptian Soc. Physiol. Sci.* 2019;39(1):1–16. doi: 10.21608/besps.2018.4308.1003
18. Löscher W., Cramer S., Ebert U. Differences in kindling development in seven outbred and inbred rat strains. *Exp. Neurol.* 1998;154(2):551–559. doi: 10.1006/exnr.1998.6948
19. Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Sorokoumov V.N., Stepochkina A.M., Romanova I.V., Morina I.Y., Zakharova I.O., Bayunova L.V., Shpakov A.O. The effects of separate and combined treatment of male rats with type 2 diabetes with metformin and orthosteric and allosteric agonists of luteinizing hormone receptor on steroidogenesis and spermatogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;23(1):198. doi: 10.3390/ijms23010198
20. Derkach K.V., Bondareva V.M., Chistyakova O.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2

- diabetes. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:245459. doi: 10.1155/2015/245459
21. Kuznetsova L.A., Derkach K.V., Sharova T.S., Bondareva V.M., Shpakov A.O. Effect of long-term L-thyroxine treatment on the activity of NO-synthases in tissues of rats with obesity induced by high-fat diet. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2015;51(6):485–494. doi: 10.1134/S0022093015060058
22. Robins S.J., Rubins H.B., Faas F.H., Schaefer E.J., Elam M.B., Anderson J.W., Collins D., Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care.* 2003;26(5):1513–1517. doi: 10.2337/diacare.26.5.1513
23. Guembe M.J., Fernandez-Lazaro C.I., Sayon-Orea C., Toledo E., Moreno-Iribas C.; RIVANA Study Investigators. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020;19(1):195. doi: 10.1186/s12933-020-01166-6
24. James D.E., Stöckli J., Birnbaum M.J. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021;22(11):751–771. doi: 10.1038/s41580-021-00390-6
25. Kazlauskienė L., Butnorienė J., Norkus A. Metabolic syndrome related to cardiovascular events in a 10-year prospective study. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015;7:102. doi: 10.1186/s13098-015-0096-2
26. Andrikopoulos S., Blair A.R., Deluca N., Fam B.C., Proietto J. Evaluating the glucose tolerance test in mice. *Am. J. Physiol-Endocrinol. Metab.* 2008;295(6):E1323–E1332. doi: 10.1152/ajpendo.90617.2008
27. Bianchi C., Miccoli R., Trombetta M., Giorgino F., Frontoni S., Faloia E., Marchesini G., Dolci M.A., Cavalot F., Cavallo G., ... GENFIEV Investigators. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired  $\beta$ -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: The GENFIEV Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(5):2100–2105. doi: 10.1210/jc.2012-3971
28. Meigs J.B., Williams K., Sullivan L.M., Hunt K.J., Haffner S.M., Stern M.P., González Villalpando C., Perhanidis J.S., Nathan D.M., D'Agostino R.B. Jr., D'Agostino R.B. Sr., Wilson P.W.F. Using metabolic syndrome traits for efficient detection of impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1417–1426. doi: 10.2337/diacare.27.6.1417
29. Murakami M., Niwa H., Kushikata T., Watanabe H., Hirota K., Ono K., Ohba T. Inhalation anesthesia is preferable for recording rat cardiac function using an electrocardiogram. *Biol. Pharm. Bull.* 2014;37(5):834–839. doi: 10.1248/bpb.b14-00012
30. Svorc P., Svorc P. Jr. General anesthesia and electrocardiographic parameters *in vivo* experiments involving rats. *Physiol. Res.* 2022;71(2):177–192. doi: 10.33549/physiolres.934848
31. Marques C., Meireles M., Norberto S., Leite J., Freitas J., Pestana D., Faria A., Calhau C. High-fat diet-induced obesity rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley rat. *Adipocyte.* 2015;5(1):11–21. doi: 10.1080/21623945.2015.1061723
32. Udomkasemsab A., Prangthip P. High fat diet for induced dyslipidemia and cardiac pathological alterations in Wistar rats compared to Sprague Dawley rats. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2019;31(2):56–62. doi: 10.1016/j.arteri.2018.09.004
33. Shiou Y.L., Huang I.C., Lin H.T., Lee H.C. High fat diet aggravates atrial and ventricular remodeling of hypertensive heart disease in aging rats. *J. Formos Med. Assoc.* 2018;117(7):621–631. doi: 10.1016/j.jfma.2017.08.008
34. Casis O., Gallego M., Iriarte M, Sánchez-Chapula J.A. Effects of diabetic cardiomyopathy on regional electrophysiologic characteristics of rat ventricle. *Diabetologia.* 2000;43(1):101–109. doi: 10.1007/s001250050013
35. Shimoni Y., Ewart H.S., Severson D. Type I and II models of diabetes produce different modifications of  $K^+$  currents in rat heart: role of insulin. *J. Physiol.* 1998;507(Pt 2):485–496. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.485bt.x
36. Ceasovschiu A., Şorodoc V., Covantsev S., Balta A., Uzokov J., Kaiser S.E., Almaghraby A., Lionte C., Stătescu C., Sascău R.A., ... Şorodoc L. Electrocardiogram features in non-cardiac diseases: from mechanisms to practical aspects. *J. Multidiscip. Healthc.* 2024;17:1695–1719. doi: 10.2147/JMDH.S445549
37. Liamis G., Liberopoulos E., Barkas F., Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J. Clin. Cases.* 2014;2(10):488–496. doi: 10.12998/wjcc.v2.i10.488
38. Bukhari H.A., Palmieri F., Ramírez J., Laguna P., Ruiz J.E., Ferreira D., Potse M., Sánchez C., Pueyo E. Characterization of T wave amplitude, duration and morphology changes during hemodialysis: Relationship with serum electrolyte levels and heart rate. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2021;68(8):2467–2478. doi: 10.1109/TBME.2020.3043844
39. Zou S., Zhang Q., Gao S., Luo M., Gan X, Liang K. Electrocardiogram manifestations of hyponatraemia. *Cardiovasc. J. Afr.* 2022;33(2):98–100. doi: 10.5830/CVJA-2021-036

**Информация об авторах:**

**Филиппов Юрий Алексеевич**, ORCID: 0009-0005-9028-4477, e-mail: yuraf2@yandex.ru

**Степанов Андрей Валентинович**, ORCID: 0000-0001-8788-1258, e-mail: botanik2407@gmail.com

**Шпаков Александр Олегович**, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4293-3162, e-mail: alex\_shpakov@list.ru

**Деркач Кира Викторовна**, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6555-9540, e-mail: derkach\_k@list.ru

**Добрецов Максим Георгиевич**, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6007-9775, e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com

**Information about the authors:**

**Yury A. Filippov**, ORCID: 0009-0005-9028-4477, e-mail: yuraf2@yandex.ru

**Andrey V. Stepanov**, ORCID: 0000-0001-8788-1258, e-mail: botanik2407@gmail.com

**Alexandr O. Shpakov**, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4293-3162, e-mail: alex\_shpakov@list.ru

**Kira V. Derkach**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6555-9540, e-mail: derkach\_k@list.ru

**Maxim G. Dobretsov**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6007-9775, e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com

*Поступила в редакцию 18.09.2024*

*После доработки 06.11.2024*

*Принята к публикации 14.01.2025*

*Received 18.09.2024*

*Revision received 06.11.2024*

*Accepted 14.01.2025*