

ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY



УДК 612.171.1;612.14;616.12-008.3-073.96;615.076.9
<https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-29-42>

Оригинальное эмпирическое исследование

Основные показатели функционирования сердечно-сосудистой системы лабораторных кроликов

Е.В. Симонова  , К.Т. Султанова , А.Ю. Бородина , Е.В. Мазукина 

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», г.п. Кузьмоловский, Всеволожский район, Ленинградская обл., Российская Федерация

 simonova.ev@doclinika.ru



EDN: INMCMS

Аннотация

Введение. Предпочтительными тест-системами в ходе оценки влияния разрабатываемых лекарственных препаратов на сердечно-сосудистую систему являются кролики, хорьки, собаки, карликовые свиньи и обезьяны. Сердце данных видов имеет сходство с сердцем человека в частоте сердечных сокращений и распределении сердечных ионных каналов. Данная работа сфокусирована на кроликах как одном из наиболее широко задействованных в доклинических исследованиях виде, при этом в открытых источниках практически не встречаются результаты измерений на достаточной выборке интактных животных. Таким образом, целью исследования было определение особенностей электрокардиограммы и референтных интервалов основных показателей сердечно-сосудистой системы и артериального давления у половозрелых лабораторных кроликов разных пород, возраста и пола, и сравнение полученных данных с литературными источниками.

Материалы и методы. Исследование проведено в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область) в период с 2019 по 2024 гг. Проанализированы 597 электрокардиограмм и 863 значения систолического и диастолического артериального давления кроликов различных пород и пола в возрасте от 4 до 8 месяцев и рассчитаны их референтные интервалы. Для нивелирования возможной вариативности параметров, обусловленной стрессом и двигательной активностью животных, при проведении физиологических исследований применяли анестезию: внутримышечно или внутривенно препарат, содержащий тилетамин и золазепам (5 мг/кг), в комбинации с ксилазина гидрохлоридом (1–2 мг/кг). Данные получены при регистрации фоновых значений у всех кроликов в эксперименте (до введения исследуемых препаратов), а также у кроликов, находившихся в контрольных и интактных группах. Расчет референтных интервалов проводился непараметрическим (количество значений больше 120) или робастным методом (количество значений менее 120).

Результаты исследования. При изучении электрокардиограммы кроликов наибольшая вариативность отмечена у зубца Р, также часто наблюдали отсутствие одного из зубцов Q, S, Т в одном или двух отведениях и интервалов S-T и Т-Р. Значительных различий, рассчитанных референтных интервалов по оцениваемым показателям при сравнении между породами и диапазонами массы тела кроликов, не обнаружено. При сравнении с литературными источниками параметры электрокардиограммы преимущественно попадают в полученные референтные интервалы, за исключением интервала QRS. Полученные интервалы показателей артериального давления в состоянии наркотизации значительно ниже представленных в литературе значений у животных в сознании.

Обсуждение и заключение. Рассчитанные референтные интервалы большинства параметров электрокардиограммы кроликов различных пород сопоставимы с данными литературы и не имеют значительных колебаний в зависимости от возраста, массы и пола. Полученные референтные интервалы и описанные особенности электрокардиограммы кроликов могут быть использованы при анализе и интерпретации данных, полученных в доклинических исследованиях.

Ключевые слова: референтные интервалы, кролики, фармакологическая безопасность, артериальное давление (АД), электрокардиограмма (ЭКГ), сердечно-сосудистая система (ССС)

Декларация о соблюдении принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей: авторы заявляют, что все проведенные исследования соответствовали принципам конвенции и правилам надлежащей лабораторной практики.

Для цитирования. Симонова Е.В., Султанова К.Т., Бородина А.Ю., Мазукина Е.В. Основные показатели функционирования сердечно-сосудистой системы лабораторных кроликов. *Ветеринарная патология*. 2025;24(2):29–42. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-29-42>

Original Empirical Research

Main Indices of Laboratory Rabbit Cardiovascular System

Elizaveta V. Simonova  , Kira T. Sultanova , Antonina Yu. Borodina , Elizaveta V. Mazukina 

Joint Stock Company “Research-and-Manufacturing Company “Home of Pharmacy”, Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolzhsky District, Leningrad Region, Russian Federation

✉ simonova.ev@doclinika.ru

Abstract

Introduction. Rabbits, ferrets, dogs, miniature pigs and monkeys are considered to be the preferable test systems for assessing the efficacy of the developed medicinal products for the cardiovascular system. The heart rate and distribution of cardiac ion channels in the heart of these species is similar to that in the human heart. The present work focuses on rabbits as they are one of the most widely used species in preclinical research, however, the results of measurements carried out on a sufficient sample of intact animals can hardly be found in the open sources. Thus, the aim of the study is to determine the features of the electrocardiogram and to establish the reference intervals of the key cardiovascular indices as well as of the blood pressure in the sexually mature laboratory rabbits of different breeds, ages and sexes, and to compare the obtained data with that in the literature sources.

Materials and Methods. The study was conducted at JSC “Research-and-Manufacturing Company “Home of Pharmacy” (Leningrad Region) in the period from 2019 to 2024. 597 electrocardiograms and 863 values of systolic and diastolic blood pressure in rabbits of various breeds and sexes aged 4 to 8 months were analysed and reference intervals for them were calculated. To minimise possible variability of parameters caused by stress and motor activity of animals, they were anesthetized during physiological studies with a drug containing tiletamine and zolazepam (5 mg / kg) in combination with xylazine hydrochloride (1–2 mg / kg) administered intramuscularly or intravenously. The data were retrieved by recording the background values in all rabbits in the experiment (before administering the studied medicinal products), as well as in rabbits in the control and intact groups. Reference intervals were calculated using a nonparametric (number of values more than 120) or robust (number of values less than 120) methods.

Results. When studying the electrocardiograms of rabbits, the highest variability was noted in the P wave. Also, the absence of one of the Q, S, T waves in one or two leads and absence of S-T and T-P intervals were frequently observed. When comparing rabbit breeds and body weight ranges, no significant differences were found in the calculated reference intervals of the indices assessed. When comparing to the literature sources, the electrocardiogram parameters mainly matched the obtained reference intervals, except for the QRS interval. The obtained intervals of blood pressure indices in the state of anaesthesia were significantly lower than the values presented in the literature for the awoken animals.

Discussion and Conclusion. The calculated reference intervals of the most of electrocardiogram parameters in different rabbit breeds are comparable to the data available in literature and do not significantly vary in relation to age, weight and sex. The obtained reference intervals and the described features of the electrocardiogram of rabbits can be used in the analysis and interpretation of data received during preclinical research.

Keywords: reference intervals, rabbits, pharmacological safety, blood pressure (BP), electrocardiogram (ECG), cardiovascular system (CVS)

Declaration of Compliance with the Principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes: the authors declare that all research was conducted in compliance with the principles of Good Laboratory Practice.

For Citation. Simonova EV, Sultanova KT, Borodina AYU, Mazukina EV. Main Indices of Laboratory Rabbit Cardiovascular System. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2025;24(2):29–42. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2025-24-2-29-42>

Введение. Электрофизиологические исследования являются важным инструментом для оценки функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС). Будучи неотъемлемой частью процесса изучения фармакологической безопасности новых лекарственных препаратов, эти исследования помогают оценить фармакологическую активность потенциальных терапевтических средств. Наиболее часто используемыми видами животных в экспериментальной электрофизиологии сердца являются мыши, морские свинки, крысы, карликовые свиньи, хорьки, кролики, собаки и обезьяны. Электрокардиограмма (ЭКГ) мышей и крыс демонстрирует существенные различия с человеческой, в том числе в процессе образования импульсов сердца, в связи с чем механизмы аритмии могут отличаться от таковых у людей. Кроме того, малые размеры сердца грызунов затрудняют хирургические вмешательства на этом органе и препятствуют их использованию для тестирования сердечных устройств, таких как протезы клапанов или кардиостимуляторы [1]. Кролики, хорьки, собаки и карликовые свиньи демонстрируют сходство распределения сердечных ионных каналов с сердцем человека, поэтому подходят для изучения реполяризации желудочков или про- и антиаритмических эффектов лекарственных средств³ [2, 3]. В то же время размер и сходие с человеком процесс образования импульсов сердца и метаболизм липопротеинов привели к широкому использованию лабораторных кроликов в качестве тест-систем для изучения сердечно-сосудистых заболеваний человека [4–6]. В настоящее время лабораторных кроликов часто используют для изучения генетических кардиомиопатий человека и синдрома удлинённого интервала QT [7], а также механизмов нарушения проводимости сердца и аритмий [1, 8].

Следует отметить, что одним из необходимых подходов исследования ССС является способность лекарственного препарата замедлять реполяризацию желудочков (удлинять интервал QT)⁴. В прошлом было замечено, что некоторые лекарственные средства могут приводить к тяжелым жизнеугрожающим аритмиям

(например, пируэтной тахикардии), которые могут заканчиваться летальным исходом. В частности, такие свойства были обнаружены у цизаприда и терфенадина, которые из-за этого были выведены с рынка. Оценка влияния лекарственных препаратов на реполяризацию желудочков сердца и аритмогенный риск являются предметом активного изучения на доклиническом и клиническом этапе разработки лекарственных препаратов⁵.

Определение показателей ССС наиболее часто проводится при определении профиля фармакологической безопасности, где лабораторных кроликов используют как второй вид животных (негрызуны)⁶ [9]. В открытом доступе можно обнаружить средние значения или интервалы значений показателей ЭКГ, в том числе частоту сердечных сокращений (ЧСС), и артериального давления (АД), полученные у небольшого количества кроликов контрольной группы, а также у домашних кроликов. Однако в открытых источниках практически нет сводных данных референтных значений параметров ССС по разным породам кроликов, также крайне скудно представлены изменения, встречаемые при записи ЭКГ здорового кролика.

Цель работы — определить особенности ЭКГ и референтные интервалы основных показателей ССС (ЭКГ и АД) у половозрелых лабораторных кроликов разных пород, возраста и пола, а затем сравнить полученные данные с литературными источниками.

Материалы и методы. Все исследования были проведены в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИЙ» (Ленинградская область) в период с 2019 по 2024 гг. и соответствовали принципам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей⁷, и правилам надлежащей лабораторной практики⁸. Для изучения влияния препаратов на сердечно-сосудистую систему оценивали: артериальное давление, частоту сердечных сокращений и электрокардиограмму; также проводили обзор данных, полученных *in vivo*, *in vitro* и/или *ex vivo*, включая методы оценки нарушений реполяризации и проведения в

³ *О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения.* Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 18 от 27 октября 2020 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/7f5/a2kju4hopvymlaefwp0caw97k3nv2us/err_30102020_18_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

⁴ *S7B Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals.* Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). ICH; 2005. URL: <https://www.fda.gov/media/72043/download> (accessed: 02.06.2025).

⁵ *О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения.* Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 18 от 27 октября 2020 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/7f5/a2kju4hopvymlaefwp0caw97k3nv2us/err_30102020_18_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

⁶ *Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов.* Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 202 от 26 ноября 2019 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/072/nzmd6i2fwbj90ndkm4riswvcz9ecgsa2/clcd_29112019_202_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

⁷ *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes.* ETS No.123. Strasbourg: Council of Europe; 1986. URL: <https://clck.ru/3MeTdd> (дата обращения: 02.06.2025).

⁸ *О руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований.* Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 33 от 14.11.2023. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/46d/ccxcn6996c79u3xvgecp05qhx5g5e692/err_20112023_33_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

миокарде^{9,10,11,12,13,14}. Данные для расчета референтных интервалов АД и параметров ЭКГ были получены при регистрации фоновых значений у всех кроликов в эксперименте (до введения исследуемых препаратов), а также у кроликов, находившихся в контрольных и интактных группах.

Регламентирующие документы по проведению доклинических исследований описывают основной набор исследований фармакологической безопасности, целью которого является изучение влияния исследуемого вещества на жизненно важные функции организма человека (сердечно-сосудистую, центральную нервную и дыхательную системы)^{15,16,17,18,19}. Данные исследования проводились до начала клинической разработки в соответствии с принципами, изложенными в руководствах ICH S7A и S7B^{20,21}. При необходимости дополнительные и последующие исследования фармакологической безопасности могут быть проведены на поздних стадиях клинической разработки¹⁵.

В свою очередь, дополнительные исследования ССС направлены на более глубокое понимание полученных результатов жизненно важных функций, например: измерение сердечного выброса, сократимости желудочков, сопротивляемости сосудов^{22,23,24}. Для оценки дополнительных параметров в качестве уточняющего исследования в основном рассматривают проведение эхокардиографии [10, 11].

Во всех проведенных экспериментах использовали кроликов пород советская шиншилла, белый великан и новозеландская в возрасте от 4 до 8 месяцев, предоставленных питомниками, имеющими необходимую ветеринарно-сопроводительную документацию. Животных содержали в одинаковых стандартных условиях: температура воздуха 15–22 °С, относительная влажность > 45 %, 12-часовой световой день. Были использованы небеременные и нерожавшие самки. Кролики содержались индивидуально или попарно (один

⁹ S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). ICH; 2001. URL: <https://www.fda.gov/media/72033/download> (accessed: 02.06.2025) / ГОСТ Р 56700–2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности. URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293758/4293758370.pdf> (дата обращения: 02.06.2025)

¹⁰ ГОСТ Р 56701–2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств. URL: <https://clck.ru/3MeU4u> (дата обращения: 02.06.2025).

¹¹ S7B Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). ICH; 2005. URL: <https://www.fda.gov/media/72043/download> (accessed: 02.06.2025).

¹² О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 18 от 27 октября 2020 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/7f5/a2kynu4hopvymlaefwp0caw97k3nv2us/err_30102020_18_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

¹³ Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 202 от 26 ноября 2019 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/072/nzmd6i2fwbj90ndkm4riswvcz9ecgsa2/clcd_29112019_202_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

¹⁴ О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 78 от 03 ноября 2016 г. (с изменениями на 29 мая 2024 года). URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/cf0/9pi8f6zal9za9xhcz1lt5aq6nxd7gvi/cncd_21112016_78_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

¹⁵ ГОСТ Р 56701–2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств. URL: <https://clck.ru/3MeU4u> (дата обращения: 02.06.2025).

¹⁶ О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 18 от 27 октября 2020 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/7f5/a2kynu4hopvymlaefwp0caw97k3nv2us/err_30102020_18_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

¹⁷ Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 202 от 26 ноября 2019 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/072/nzmd6i2fwbj90ndkm4riswvcz9ecgsa2/clcd_29112019_202_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

¹⁸ Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон № 61 ФЗ от 12.04.2010 г. (редакция, действующая с 01 апреля 2024 года) <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2025/4/7/1744053375.88887-1-3771747.pdf?ysclid=mc34cwsis4623589355>

¹⁹ О руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 33 от 14.11.2023. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/46d/cxcn6996c79u3xvgecp05qhx5g5e692/err_20112023_33_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

²⁰ S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). ICH; 2001. URL: <https://www.fda.gov/media/72033/download> (accessed: 02.06.2025) / ГОСТ Р 56700–2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293758/4293758370.pdf> (дата обращения: 02.06.2025)

²¹ S7B Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). ICH; 2005. URL: <https://www.fda.gov/media/72043/download> (accessed: 02.06.2025).

²² S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). ICH; 2001. URL: <https://www.fda.gov/media/72033/download> (accessed: 02.06.2025) / ГОСТ Р 56700–2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293758/4293758370.pdf> (дата обращения: 02.06.2025).

²³ ГОСТ Р 56701–2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств. URL: <https://clck.ru/3MeU4u> (дата обращения: 02.06.2025).

²⁴ О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 18 от 27 октября 2020 г. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/7f5/a2kynu4hopvymlaefwp0caw97k3nv2us/err_30102020_18_doc.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

пол) в стандартных пластиковых клетках на древесном подстилке, а также группами не более 5 особей одного пола в изолированных боксах, со съемным панельным полом. Площадь пола клетки содержания на одно животное соответствовала Руководству по содержанию и использованию лабораторных животных²⁵. Доступ к воде не ограничивали на протяжении всего срока каждого эксперимента. Кормление животных проводили два раза в день, утром и вечером, в соответствии с Директивой 2010/63/EU²⁶ и Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных²⁷. В качестве корма использовали комбикорм для грызунов, приготовленный в соответствии с требованиями ГОСТ 34566–2019²⁸.

Несмотря на то, что предпочтительнее при проведении физиологических исследований использовать бодрствующих животных, допускается применение анестезии для нивелирования возможной вариативности параметров, обусловленной стрессом, двигательной активностью животных²⁹. В литературных источниках отмечается, что использование на кроликах таких анестезирующих препаратов, как тилетамин/золазепам, в комбинации с ксилазином дает относительно незначительные побочные эффекты при достаточной глубине наркоза для исследования [12–14]. Наркотизацию животных осуществляли при помощи внутримышечного или внутривенного введения препарата, содержащего тилетамин и золазепам, в комбинации с ксилазином гидрохлоридом в дозах 5 мг/кг и 1–2 мг/кг соответственно.

Регистрацию АД и ЭКГ проводили в различные временные интервалы в течение дня у наркотизированных животных в положении на спине. После подтверждения отсутствия рефлексов у животного проводили регистрацию ЭКГ с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «Поли-спектр-8/Е» (ООО «Нейрософт», Россия), ЭКГ записывалась в течение 1 минуты в трех базовых и шести грудных отведениях. При анализе ЭКГ оценивали следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС, удары/мин), RR (мс), P (мс), PQ (мс), QRS (мс), QT (мс), а также амплитуда зубцов R и T (мВ). Продолжительность интервалов и зубца P оценивали в трех базовых отведениях (I, II и III), как наиболее часто применяемых и визуализируемых при оценке патологий

ССС [15, 16], амплитуда зубцов измерялась в отведении II как усредненном. При этом продолжительность интервалов в подавляющем большинстве случаев совпадала в двух отведениях, за редкими исключениями, когда продолжительность была различной, измерение проводили по отведению с наибольшей продолжительностью (чаще в отведении II).

После проведения электрокардиографии у животных измеряли артериальное давление, включающее в себя систолическое и диастолическое значения, неинвазивным методом при помощи манжеты и ветеринарного монитора давления Zoomed BPM-2 (ООО «ЗООМЕД», Россия). Манжету накладывали на грудную правую или левую конечности, измерение проводили три раза с интервалом от 1 до 3 минут между каждым, затем вычисляли среднее значение показателей САД и ДАД. Некорректные выскакивающие значения прибора (изменение показателей более чем на 20 единиц относительно измеренных ранее значений) не учитывали и сразу перерегистрировали.

Значения измеренных показателей АД и ЭКГ в виде нижней и верхней границ референтного интервала представлены в таблицах отдельно для самцов и самок каждой из использованных пород, а также по диапазонам массы тела вне зависимости от породы.

Статистический анализ референтных интервалов был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения *Microsoft Excel*, а также бесплатного программного обеспечения *Reference Value Advisor v2.1 (National Veterinary School, г. Тулуза, Франция)*, соответствующего руководству CLSI³⁰, при использовании робастного метода расчета. Для выявления отличий при сравнении данных от разных полов, пород и диапазонов масс тела при помощи парного Т-теста использовали лицензированное программное обеспечение *Statistica 10.0 (StatSoft, США)*.

В настоящее время одобренное руководство CLSI по определению, установлению и проверке референтных интервалов в клинической лаборатории рекомендует непараметрический метод определения интервалов для размеров выборки не менее 120 значений и робастный метод для размеров выборки в пределах 40–120 значений²⁹. Согласно литературным данным параметрический под-

²⁵ Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Москва: ИРБИС; 2017. 336 с. URL: https://bioethics.msu.ru/knowledge/standards/Guide_book_short.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

²⁶ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург; 2012. 48 с. URL: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

²⁷ Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Москва: ИРБИС; 2017. 336 с. URL: https://bioethics.msu.ru/knowledge/standards/Guide_book_short.pdf (дата обращения: 02.06.2025).

²⁸ ГОСТ 34566–2019. Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия. URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293727/4293727880.pdf> (дата обращения: 02.06.2025).

²⁹ *S7B Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). ICH; 2005. URL: <https://www.fda.gov/media/72043/download> (accessed: 02.06.2025)*

³⁰ *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third edition. C28-A3c. Vol. 28. No. 30. CLSI; 2010. URL: https://webstore.ansi.org/preview-pages/CLSI/preview_CLSI+C28-A3.pdf (accessed: 02.06.2025).*

ход также является одним из наиболее часто используемых подходов, однако этот метод игнорируется руководством CLSI, несмотря на его потенциальную возможность продемонстрировать наилучшую производительность для данных с нормальным распределением [17]. Параметрический метод считается нестабильным при анализе менее 150 значений [18] и используется в литературе при наличии более 200 значений.

При расчете референтных интервалов параметров ЭКГ и показателей АД в зависимости от количества животных проводили робастным методом (количество значений менее 120), при этом соответствие закону нормального распределения определяли по Андерсону–Дарлингу и в случае ненормального распределения использовали преобразование Бокса–Кокса, или непараметрическим методом (количество значений более 120).

Также, согласно руководству CLSI³¹, из массива данных необходимо исключить статистические выбросы, лежащие за пределами интервала ($Q1-1,5 \times IQR$) — ($Q3+1,5 \times IQR$), где $Q1$ и $Q3$ — границы 1-го и 3-го квартилей; IQR — межквартильный интервал [17, 19]. Долю обнаруженных выбросов определяли по методу Тьюки.

Результаты исследования. Для электрокардиограммы кролика характерны специфические особенности, которые следует учитывать при оценке сердечной функции, например степень выраженности зубцов [20]. В связи с этим при проведении анализа фиксировали нехарактерные для человека особенности ЭКГ кроликов, представленные в таблице 1, в которой отображено процентное количество изменений относительно всех исследованных животных (597 электрокардиограмм — 308 самцов и 289 самок).

Таблица 1

Особенности ЭКГ самцов и самок кроликов, % от общего количества исследованных животных (n=597)

Показатель	Особенности
<i>Самцы, n=308</i>	
Зубец P	42 % остроконечный в отведениях I и II 11 % незначительное смещение в отведениях I и II 10 % отсутствует (3,5 % в отведениях I и II, 6,5 % в отведении III) 4 % раздвоенный (ззубренный) в отведении II 3 % полифазный в отведении II 3 % отрицательный в отведении III
Зубец Q	24 % отсутствует (12 % в отведении II, 6 % в отведении III, 1 % в отведении I и 5 % в трех отведениях) 15 % амплитуда выше амплитуды зубца S в отведении II
Зубец R	2 % полифазный в отведении II 1 % раздвоенный (ззубренный) в отведении II
Зубец S	33 % амплитуда выше амплитуды зубца Q в отведении II 22 % отсутствует (15 % в трех отведениях, 7 % в отведении II, 5 % в отведении I) 2 % полифазный в отведении II 2 % присутствовал положительный зубец J
Зубец T	10 % отрицательный (7 % в отведении III, 3 % в отведении I) 5 % отсутствует в отведении III
Интервал S-T	2 % отсутствует в трех отведениях
Интервал T-P	9 % отсутствует или практически отсутствует в трех отведениях (преимущественно при ЧСС более 250 уд/мин)
<i>Самки, n=289</i>	
Зубец P	40 % остроконечный в отведениях I и II 27 % отрицательный в отведении III 11 % незначительное смещение в отведениях I и II 10 % отсутствует (3,5 % в отведениях I и II, 6,5 % в отведении III) 4 % полифазный в отведении II 3 % раздвоенный (ззубренный) в отведении II
Зубец Q	29 % отсутствует (11 % в отведении III, 9 % в отведении II, 2 % в отведении I и 7 % в трех отведениях) 10 % амплитуда выше амплитуды зубца S в отведении II
Зубец R	1 % полифазный в отведении II 3 % раздвоенный (ззубренный) в отведении II
Зубец S	31 % отсутствует (15 % в отведении I, 6 % в отведении III, 1 % в отведении II и 9 % в трех отведениях) 29 % амплитуда выше амплитуды зубца Q в отведении II 3 % присутствовал положительный зубец J
Зубец T	21 % отрицательный (20 % в отведении III, 1 % в отведении I) 7 % отсутствует в отведении III
Интервал S-T	2 % отсутствует в трех отведениях
Интервал T-P	10 % отсутствует или практически отсутствует в трех отведениях (преимущественно при ЧСС более 250 уд/мин)

³¹ Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third edition. C28-A3c. Vol. 28. No. 30. CLSI; 2010. URL: https://webstore.ansi.org/preview-pages/CLSI/preview_CLSI+C28-A3.pdf (accessed: 02.06.2025).

Следует отметить, что при анализе встречались записи ЭКГ, где в связи с помехами практически не отслеживалась изоэлектрическая линия, которая могла быть представлена в виде повторяющихся положительных и отрицательных зубцов («волн»), что сделало измерение амплитуды зубцов невозможным, а измерение продолжительности интервалов затрудненным.

Также у самцов и самок наблюдали случаи, при которых амплитуда зубцов Q и S имела сильную зависимость от отведения — зубец мог практически отсутствовать в одном отведении и превышать значения амплитуды зубца R в другом (в отрицательные значения). У самцов данное явление отмечали в 3 % записей ЭКГ с зубцом S и в 5,5 % — с зубцом Q; у самок — в 1,4 % записей ЭКГ с зубцом S и 1,7 % — с зубцом Q. Ввиду отсутствия зубца Q на записи ЭКГ, интервал PQ общепринято заменять на интервал PR [21, 22].

Амплитуда зубцов QRS в отведениях зависит от проекции электрической оси сердца, данное измерение не проводили у кроликов ввиду особенностей анатомии сердца и изображения ЭКГ, сложности интерпретации, а также отсутствия литературных данных о корректном для данного анализа положении тела. Однако при анализе проводили измерение амплитуды зубца R и отмечали соотношение высоты зубца R в каждом из трех отведений. В 54 % записей у самцов и в 51 % записей у самок зубец R имел самую высокую амплитуду в отведении I и равнозначную отрицательную амплитуду в отведении III, соответственно, во II отведении амплитуда была практически аналогичной отведению

I или ниже, но положительной. В 22 % случаев у самцов и 26 % случаев у самок амплитуда зубца R в отведении II была выше, чем в отведениях I и III. В 14 % записей у самцов и 16 % у самок амплитуда зубца R в отведении III превышала таковую в отведении II, которая, в свою очередь, превышала амплитуду в отведении I. В остальных записях ЭКГ (9 % у самцов и 7 % у самок) ввиду сложностей корректной оценки амплитуды зубца R измерение не проводили.

Референтные интервалы по параметрам ЭКГ и показателям АД представлены отдельно для самцов и самок каждой породы кроликов в таблицах 2–4. Продолжительность интервалов ЭКГ вычислялась от подъема/депрессии относительно изоэлектрической линии зубца, указанного в интервале первым (например, зубец Q в интервале QT), до возвращения импульса на изоэлектрическую линию (в том числе в случае ее депрессии) после зубца, указанного последним в интервале (например, зубец T в интервале QT), или на вершине зубца J, если таковой наблюдался. Как наблюдалось ранее, наибольшее количество особенностей и процент их встречаемости отмечали у зубцов P и S, а также у зубца Q (таблица 1), в связи с чем измерение амплитуд данных зубцов не проводили во избежание представления некорректных данных. Измерение амплитуды зубца R проводили относительно участка электрической линии, расположенной перед комплексом QRS (зубцом Q), амплитуды зубца T — относительно участка, записанного непосредственно после измеряемого зубца T.

Таблица 2

Референтные интервалы параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы советская шиншилла (непараметрический метод расчета)

Показатель	Самцы	Самки
<i>Параметры ЭКГ</i>		
ЧСС, уд/мин	151–282 (n=134)	156–269 (n=151)
RR, мс	213–389 (n=133)	221–364 (n=148)
P, мс	29–45 (n=131)	33–45 (n=147)
PQ, мс	53–78 (n=131)	58–84 (n=150)
QRS, мс	38–50 (n=132)	36–50 (n=151)
QT, мс	126–177 (n=131)	133–179 (n=152)
Зубец R, мВ	0,032–0,394 (n=129)	0,057–0,441 (n=144)
Зубец T, мВ	0,022–0,166 (n=128)	0,033–0,206 (n=147)
<i>Показатели АД</i>		
Систолическое	69–144 (n=166)	66–133 (n=166)
Диастолическое	33–88 (n=166)	33–84 (n=167)

Примечание: здесь и в таблицах 3–5: n — количество значений после исключения выбросов из выборки.

Таблица 3

Референтные интервалы параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы новозеландская (робастный метод расчета)

Показатель	Самцы	Самки
<i>Параметры ЭКГ</i>		
ЧСС, уд/мин	147–266 (n=76)	164–257 (n=71)
RR, мс	208–379 (n=76)	223–346 (n=70)
P, мс	28–51* (n=76)	29–47 (n=73)
PQ, мс	53–91 (n=76)	55–87 (n=73)
QRS, мс	41–53 (n=75)	40–54 (n=71)
QT, мс	135–180 (n=68)	132–179 (n=73)
Зубец R, мВ	0,010–0,294 (n=70)	0,0–0,411* (n=70)
Зубец T, мВ	0,016–0,216 (n=75)	0,012–0,222 (n=71)
<i>Показатели АД</i>		
Систолическое	70–136 (n=134)	69–130 (n=133)
Диастолическое	34–84 (n=135)	31–75 (n=136)

Примечание: здесь и в таблицах 4, 5: * — значения рассчитаны с преобразованием Бокса–Кокса.

Таблица 4

Референтные интервалы параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы белый великан (робастный метод расчета)

Показатель	Самцы	Самки
<i>Параметры ЭКГ</i>		
ЧСС, уд/мин	148–255 (n=95)	142–269 (n=64)
RR, мс	215–377 (n=96)	205–385 (n=64)
P, мс	32–47 (n=97)	30–49 (n=63)
PQ, мс	58–86 (n=98)	57–91* (n=64)
QRS, мс	40–57* (n=95)	40–59 (n=64)
QT, мс	128–169 (n=95)	133–172 (n=63)
Зубец R, мВ	0,024–0,432* (n=93)	0,023–0,420* (n=60)
Зубец T, мВ	0,021–0,248 (n=96)	0,036–0,310* (n=64)
<i>Показатели АД</i>		
Систолическое	70–147** (n=165)	59–139 (n=90)
Диастолическое	35–92** (n=166)	25–75 (n=89)

Примечание: здесь и в таблице 5: ** — расчет проводился при помощи непараметрического метода (n>120).

При рассмотрении рассчитанных референтных значений по трем породам кроликов можно обнаружить отсутствие существенных различий между породами по ЧСС, продолжительности интервалов и показателям АД.

Одним из важных критериев, потенциально влияющих на параметры ЭКГ, наряду с породой, возрастом и полом [23], является размер животных [24], который зависит, в частности, от породы и возраста, в связи с чем было принято решение провести сравнение и расчет референтных интервалов по диапазонам масс

самцов и самок кроликов вне зависимости от породы. Также подобный расчет потенциально может быть применен к другим породам кроликов в соответствующем диапазоне масс. При сравнении показателей ЭКГ при помощи парного Т-теста различия были выявлены для большей части измеряемых интервалов ЭКГ между животными массой до 3,5 кг и более 3,5 кг.

Референтные интервалы параметров ЭКГ, рассчитанные отдельно для самцов и самок каждого диапазона веса, представлены в таблице 5.

Референтные интервалы параметров ЭКГ кроликов с учетом массы тела (робастный метод расчета)

Показатель	Самцы массой 2,0–3,5 кг**	Самцы массой 3,5–5,8 кг	Самки массой 1,8–3,5 кг**	Самки массой 3,5–6,0 кг
ЧСС, уд/мин	149–281 (n=206)	152–273 (n=102)	163–267 (n=174)	146–267 (n=114)
RR, мс	213–402 (n=206)	216–384* (n=102)	222–358 (n=172)	211–370 (n=110)
P, мс	29–46 (n=206)	29–50 (n=102)	31–46 (n=172)	30–49* (n=114)
PQ, мс	54–82 (n=203)	56–89 (n=102)	57–83 (n=172)	59–89* (n=114)
QRS, мс	39–53 (n=197)	41–53 (n=97)	36–53 (n=174)	39–56 (n=113)
QT, мс	125–178 (n=202)	132–176 (n=95)	132–178 (n=175)	131–175 (n=113)
Зубец R, мВ	0,035–0,396 (n=194)	0,010–0,329 (n=99)	0,035–0,451 (n=161)	0,010–0,396* (n=109)
Зубец T, мВ	0,027–0,236 (n=197)	0,020–0,214 (n=101)	0,032–0,227 (n=163)	0,022–0,219 (n=109)

При сравнении с литературными данными по ЧСС отмечено, что они входят в интервал полученных референтных интервалов для соответствующей породы (216 ± 18 уд/мин, $M \pm SD$ [15]) или массы ($264 \pm 33,9$ уд/мин, $M \pm SD$ [21], 261 ± 13 уд/мин, $M \pm SD$ [22], $260 \pm 1,8$, $M \pm SD$ [24]). Также в рассчитанный интервал вошли все значения, представленные в статье, в которой результат измерения ЧСС каждого из 90 кроликов выражался в виде процента относительно выборки [25]. При этом сравнение с данными исследования, проведенного на неполовозрелых кроликах (2–2,5 месяца), показало, что их ЧСС находится выше референтных интервалов (240–300 уд/мин) [20].

Один из источников приводит расчет средних значений и референтных интервалов по выборке 46 здоровых домашних кроликов разного пола. Средние значения показателей ЭКГ, в том числе амплитуды зубцов R и T, соответствуют интервалам по диапазонам масс тела, однако референтные интервалы, приведенные в источнике, только частично сопоставимы с интервалами, рассчитанными в настоящей статье: нижняя граница практически всех показателей выходила за пределы референтных значений (данной статьи) [21]. Отличия интервалов могут быть связаны с относительно небольшой выборкой (46) в источнике, на это указывает то, что минимальные и максимальные значения ЭКГ животных, приведенные в статье, практически совпадают с рассчитанными ими референтными интервалами. При этом при сравнении параметров ЭКГ с литературным источником, приводящим их сводку по нескольким статьям [24], можно отметить, что интервалы P (0,03–0,04 с), PQ (0,057 с; 0,070 с) и QT (0,132 с; 0,140 с; 0,150 с) совпадают с референтными интервалами, интервал QRS либо находится на нижней границе интервала (0,040 с), либо выходит за нее (0,031 с). Высота зубца R в отведении II также входит с референтные интервалы (0,07–0,25 мВ и 0,10–0,15 мВ). Продолжительность P (0,03–0,04 с), PQ (0,07–0,08 с), QT (0,13–0,15 с), полученных у неполовозрелых кроликов, также входят в рассчитанные диапазоны, в то же время, значения интервала QRS находятся на нижней границе референтов (0,03–0,04 с) [20]. В работе, в которой

представлена ЭКГ новозеландского кролика, снятая непрерывно в течение суток, большинство значений ЧСС и продолжительности QT находятся в пределах референтных интервалов, представленные значения интервала QRS были вблизи нижней границы референтных интервалов [26]. В другом исследовании значения интервалов QRS и QT находятся значительно выше полученных в данной работе результатов для новозеландских кроликов, в то время как амплитуда зубцов R и T попадает в пределы рассчитанных референтных значений, наряду со значениями артериального давления [27].

В исследовании на домашних кроликах интервал QRS находится в пределах рассчитанных референтных интервалов, при этом значения ЧСС были значительно ниже, а значения интервала QT, пропорционально, значительно выше полученных в данной работе результатов для соответствующего веса [28]. Данные особенности могут быть связаны как с особенностями домашних кроликов, так и с применяемыми препаратами для наркотизации.

При сравнении полученных интервалов САД и ДАД с представленными в литературе значениями отмечено, что при измерении данных показателей у животных в сознании значения значительно выше [29], чем у животных в состоянии наркотизации и, соответственно, выше рассчитанных интервалов, что, вероятно, связано с психическим состоянием животного в момент проведения манипуляции измерения. Все средние значения, указанные в источнике, приводящем обобщенную информацию по многим статьям, входят в границы референтных интервалов [24]. В другом источнике, где представлено количество животных с определенными значениями САД [25], наблюдается, что 92 % кроликов попадают в референтные интервалы, остальные значения находятся незначительно выше.

Доля обнаруженных выбросов по исследуемым показателям для каждого пола и породы относительно массива данных представлена в таблицах 6–8. В таблице 9 представлена доля выбросов отдельно для самцов и самок каждого диапазона веса.

Таблица 6

Доля статистических выбросов при анализе параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы советская шиншилла

<i>Параметры ЭКГ</i>	<i>Самцы, n=134</i>	<i>Самки, n=152</i>
ЧСС, уд/мин	0,0 %	0,7 %
RR, мс	0,7 %	2,6 %
P, мс	2,2 %	3,3 %
PQ, мс	2,2 %	1,3 %
QRS, мс	1,5 %	0,7 %
QT, мс	2,2 %	0,0 %
Зубец R, мВ	0,8 %	1,4 %
Зубец T, мВ	1,5 %	2,6 %
<i>Показатели АД</i>	<i>Самцы, n=166</i>	<i>Самки, n=167</i>
Систолическое	0,0 %	0,6 %
Диастолическое	0,0 %	0,0 %

Таблица 7

Доля статистических выбросов при анализе параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы новозеландская

<i>Параметры ЭКГ</i>	<i>Самцы, n=76</i>	<i>Самки, n=73</i>
ЧСС, уд/мин	0,0 %	2,7 %
RR, мс	0,0 %	4,1 %
P, мс	0,0 %	0,0 %
PQ, мс	0,0 %	0,0 %
QRS, мс	1,3 %	2,7 %
QT, мс	10,5 %	0,0 %
Зубец R, мВ	1,4 %	0,0 %
Зубец T, мВ	0,0 %	0,0 %
<i>Показатели АД</i>	<i>Самцы, n=136</i>	<i>Самки, n=136</i>
Систолическое	1,5 %	2,2 %
Диастолическое	0,7 %	0,0 %

Таблица 8

Доля статистических выбросов при анализе параметров ЭКГ и показателей АД кроликов породы белый великан

<i>Параметры ЭКГ</i>	<i>Самцы, n=98</i>	<i>Самки, n=64</i>
ЧСС, уд/мин	3,1 %	0,0 %
RR, мс	2,0 %	0,0 %
P, мс	1,0 %	1,6 %
PQ, мс	0,0 %	0,0 %
QRS, мс	3,1 %	0,0 %
QT, мс	3,1 %	1,6 %
Зубец R, мВ	1,1 %	0,0 %
Зубец T, мВ	1,0 %	0,0 %
<i>Показатели АД</i>	<i>Самцы, n=166</i>	<i>Самки, n=92</i>
Систолическое	0,6 %	2,2 %
Диастолическое	0,0 %	3,3 %

Доля статистических выбросов при анализе параметров ЭКГ кроликов

Показатель	Самцы массой 2,0–3,5 кг	Самцы массой 3,5–5,8 кг	Самки массой 1,8–3,5 кг	Самки массой 3,5–6,0 кг
ЧСС, уд/мин	0,0 %	0,0 %	0,6 %	0,0 %
RR, мс	0,0 %	0,0 %	1,7 %	3,5 %
P, мс	0,0 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
PQ, мс	1,5 %	0,0 %	1,7 %	0,0 %
QRS, мс	4,4 %	4,9 %	0,6 %	0,9 %
QT, мс	1,9 %	6,9 %	0,0 %	0,9 %
Зубец R, мВ	0,5 %	1,0 %	1,8 %	0,0 %
Зубец T, мВ	2,0 %	0,0 %	3,0 %	3,5 %

Наибольшее количество выбросов отмечено у самцов породы новозеландская по интервалу QT (10,5 %), при этом выбросы по остальным параметрам ЭКГ и показателям АД у данной и других пород не превышают 4,1 % у самок и 3,1 % у самцов.

Наибольшие выбросы отмечены у самцов массой 3,5–5,8 кг по интервалам QRS (4,9 %) и QT (6,9 %). У самцов массой 2,0–3,5 кг выбросы не превышали 4,4 %, у самок массой 2,0–3,5 кг — 3,0 %, у самок массой 3,5–5,8 кг — 3,5 %.

Обсуждение и заключение. Описанные особенности ЭКГ кроликов могут оказать значительное влияние на интерпретацию данных и скорректировать получаемые результаты. В частности, отсутствие зубца Q в комплексе QRS отмечается в литературных источниках. Однако более подробное описание специфического изображения ЭКГ у кроликов в литературе практически не представлено, за исключением непосредственно изображений записи ЭКГ.

Диапазоны значений референтных интервалов параметров ЭКГ и показателей АД практически

не различаются при анализе у разных пород и кроликов разных масс и пола. Тем не менее данные были представлены в зависимости от пола, породы и массы кроликов для оптимизации процесса анализа результатов.

Установленные референтные интервалы параметров ЭКГ совпадают с частью значений, представленных в литературных источниках, наиболее вариabельными являются интервал QRS и амплитуды зубцов R и T, что может быть связано с качеством записи и интерпретацией результатов определенным исследователем. Результаты измерения ЧСС, САД и ДАД преимущественно совпадают с данными, найденными в литературе, за исключением источника, в котором измерение показателей АД проводили на животных в сознании, что значительно повысило диапазон значений.

Полученные референтные интервалы и описанные особенности электрокардиограммы кроликов могут быть использованы при анализе и интерпретации данных, полученных в доклинических исследованиях.

Список литературы / References

- Horniyk T, Rieder M, Castiglione A, Major P, Baczko I, Brunner M et al. Transgenic Rabbit Models for Cardiac Disease Research. *British Journal of Pharmacology*. 2022;179(5):938–957. <https://doi.org/10.1111/bph.15484>
- Kaese S, Frommeyer G, Verheule S, van Loon G, Gehrman J, Breithardt G et al. The ECG in Cardiovascular-Relevant Animal Models of Electrophysiology. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*. 2013;24(2):1–8. <https://doi.org/10.1007/s00399-013-0260-z>
- Joukar S. A Comparative Review on Heart Ion Channels, Action Potentials and Electrocardiogram in Rodents and Human: Extrapolation of Experimental Insights to Clinic. *Laboratory Animal Research*. 2021;37(1):25. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00102-3>
- Peng X. Transgenic Rabbit Models for Studying Human Cardiovascular Diseases. *Comparative Medicine*. 2012;62(6):472–479.
- Samidurai A, Ockaili R, Cain C, Roh SK, Filippone SM, Kraskauskas D et al. Preclinical Model of Type 1 Diabetes and Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Conscious Rabbits—Demonstration of Cardioprotection with Rapamycin. *STAR Protocols*. 2021;2(3):100772. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.100772>
- Odening KE, Bodi I, Franke G, Rieke R, Ryan de Medeiros A, Perez-Feliz S et al. Transgenic Short-QT Syndrome 1 Rabbits Mimic the Human Disease Phenotype with QT/Action Potential Duration Shortening in the Atria and Ventricles and Increased Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation Inducibility. *European Heart Journal*. 2019;40(10):842–853. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy761>

7. Ton AN, Liu SH, Lo LW, Khac TC, Chou YH, Cheng WH et al. Renal Artery Denervation Prevents Ventricular Arrhythmias in Long QT Rabbit Models. *Scientific Reports*. 2022;12(1):2904. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06882-5>
8. Logantha SJRJ, Cai XJ, Yanni J, Jones CB, Stephenson RS, Stuart L et al. Remodeling of the Purkinje Network in Congestive Heart Failure in the Rabbit. *Circulation. Heart failure*. 2021;14(7):e007505. <http://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007505>
9. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Использование кроликов в доклинических исследованиях. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2023;(3):18–43. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-02>
- Макарова MN, Makarov VG. Rabbits in Preclinical Research. *Laboratory Animals for Science*. 2023;(3):18–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-02>
10. Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Горячев Д.В. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(2):92–97.
- Engalycheva GN, Syubaev RD, Goryachev DV. Safety Pharmacology Studies of Medicinal Products: Evaluation of Results. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya (Regulatory Research and Medicine Evaluation)*. 2017;7(2):92–97. (In Russ.)
11. Sarazan RD, Mittelstadt S, Guth B, Koerner J, Zhang J, Pettit S. Cardiovascular Function in Nonclinical Drug Safety Assessment: Current Issues and Opportunities. *International Journal of Toxicology*. 2011;30(3):272–286. <https://doi.org/10.1177/1091581811398963>
12. Мелентьев О.Н. *Инъекционные препараты и их сочетания, используемые для анестезии кроликов*. URL: <https://www.vetusklinika.ru/article/rabbit/anaesthesia/injectable-drugs/> (дата обращения: 28.05.2025).
- Melentiev ON. *Injectable Agents and Their Combinations Used for Anesthesia of Rabbits*. (In Russ.) URL: <https://www.vetusklinika.ru/article/rabbit/anaesthesia/injectable-drugs/> (accessed: 28.05.2025).
13. Разина А.В., Фролова А.И., Сергеев М.А. Оптимизация метода общей анестезии на кроликах. *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2010;(1(5)):32–35.
- Razina AV, Frolova AI, Sergeev MA. The Optimization of General Anesthetic Technique in Rabbits. *Actual Questions of Veterinary Biology*. 2010;(1(5)):32–35. (In Russ.)
14. Акимов Д.Ю., Макарова М.Н., Гущина С.В., Хан С.О., Шабанов П.Д. Влияние комбинации ксилазина с тилетаминном + золезапамом при достижении разной глубины анестезии на некоторые показатели кроликов. *Технологии живых систем*. 2024;21(1):63–74. <https://doi.org/10.18127/j20700997-202401-06>
- Akimov DYU, Makarova MN, Gushchina SV, Khan SO, Shabanov PD. The Influence of a Combination of Xylazine with Tilethamine + Zolezapam on Some Parameters of Rabbits under Anesthesia of Different Depths. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2024;21(1):63–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.18127/j20700997-202401-06>
15. Xinyuan Liu, Dingwu He, Liuqing Pei, Suming Zhang. Singularity Detection of the Rabbit Electrocardiogram: An Evolutionary Spectral Method. *Progress in Natural Science*. 2009;19(10):1317–1326. <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2009.01.009>
16. Farkas A, Batey AJ, Coker SJ. How to Measure Electrocardiographic QT Interval in the Anaesthetized Rabbit. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2004;50(3):175–185. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2004.05.002>
17. Saitanov AO. The Electrocardiogram of Healthy Rabbits in Standard and Chest Leads and Methods of Recording It. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1960;49(6):620–626.
18. Lord B, Boswood A, Petrie A. Electrocardiography of the Normal Domestic Pet Rabbit. *Veterinary Record*. 2010;167(25):961–965. <https://doi.org/10.1136/vr.c3212>
19. Евгина С.А., Савельев Л.И. Современные теория и практика референтных интервалов. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):36–44. <https://doi.org/10.17116/labs2019802136>
- Evgina SA, Saveliev LI. Current Theory and Practice of Reference Interval. *Laboratory Service*. 2019;8(2):36–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/labs2019802136>
20. Махмудова Ж.А. Динамика показателей ЭКГ у кроликов с катехоламиновым некрозом миокарда в условиях разных высот. *Проблемы современной науки и образования*. 2016;(43):59–62.
- Makhmudova ZhA. Dynamics of ECG Parameters in Rabbits with Catecholamine Myocardial Necrosis under Conditions of Different Altitudes. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2016;(43):59–62. (In Russ.)
21. Daly CH, Higgins V, Adeli K, Grey VL, Hamid JS. Reference Interval Estimation: Methodological Comparison Using Extensive Simulations and Empirical Data. *Clinical Biochemistry*. 2017;50(18):1145–1158. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.07.005>
22. Kiyoshi Ichihara, Yesim Ozarda, JulianBarth, George Klee, Ling Qiu, Rajiv Erasmus et al. A Global Multicenter Study on Reference Values: 1. Assessment of Methods for Derivation and Comparison of Reference Intervals. *Clinica Chimica Acta*. 2017;467:70–82. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.016>

23. Friedrichs KR, Harr KE, Freeman KP, Szladovits B, Walton RM, Barnhart KF et al. ASVCP Reference Interval Guidelines: Determination of de Novo Reference Intervals in Veterinary Species and Other Related Topics. *Veterinary Clinical Pathology*. 2012;41(4):441–453. <https://doi.org/10.1111/vcp.12006>

24. Юшков Б.Г., Корнева Е.А., Черешнев В.А. *Понятие нормы в физиологии и патологии. Физиологические константы лабораторных животных: монография*. Екатеринбург: Уральское отделение РАН; 2021. 864 с.

Yushkov BG, Korneva YeA, Chereshev VA. *The Concept of Norm in Physiology and Pathology. Physiological Constants in Laboratory Animals: Monograph*. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2021. 864 p. (In Russ.)

25. Dominguez R. The Systolic Blood Pressure of the Normal Rabbit Measured by a Slightly Modified van Leersum Method. *The Journal of Experimental Medicine*. 1927;46(3):443–461. <https://doi.org/10.1084/jem.46.3.443>

26. Williams LG, Wagner KT, Samaniego N, Singh V, Ryan JM, Auerbach DS. Surgical Implant Procedure and Wiring Configuration for Continuous Long-Term EEG/ECG Monitoring in Rabbits. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*. 2025;(215):e67620. <https://doi.org/10.3791/67620>

27. Palozi RAC, Guarnier LP, Romão PVM, Nocchi SR, Dos Santos CC, Lourenço ELB et al. Pharmacological Safety of *Plinia Cauliflora* (Mart.) Kausel in Rabbits. *Toxicology Reports*. 2019;6:616–624. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.06.017>

28. Semenko N, Kuchyn I, Frank M, Belka K, Milokhov D, Korshun O. Sevoflurane Reduces the Cardiac Toxicity of Bupivacaine Compared with Propofol in Rabbits: an Experimental Study Using Early Electrocardiographic Detection and Measurement of Toxic Plasma Concentration. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2024;56(4):224–230. <https://doi.org/10.5114/ait.2024.145167>

29. Вертипрахов В.Г., Садыхов Э.Ф., Бурова М.А. Определение показателей артериального давления у цыплят-бройлеров и кроликов для оценки функции сердечно-сосудистой системы. *Тимирязевский биологический журнал*. 2023;1(3):37–42. <https://doi.org/10.26897/2949-4710-2023-3-37-42>

Vertiprakhov VG, Sadykhov EF, Burova MA. Determination of Blood Pressure Indexes in Broiler Chickens and Rabbits to Assess Cardiovascular Function. *Timiryazev Biological Journal*. 2023;1(3):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.26897/2949-4710-2023-3-37-42>

Об авторах:

Елизавета Владимировна Симонова, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Акционерного общества «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (88663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), [SPIN-код](#), [ORCID](#), simonova.ev@doclinika.ru

Кира Тимуровна Султанова, кандидат медицинских наук, руководитель отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Акционерного общества «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (88663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), [SPIN-код](#), [ORCID](#), sultanova.kt@doclinika.ru

Антонина Юрьевна Бородина, научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Акционерного общества «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (88663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), [SPIN-код](#), [ORCID](#), borodina.ay@doclinika.ru

Елизавета Владимировна Мазукина, заместитель руководителя отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Акционерного общества «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (88663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245), [SPIN-код](#), [ORCID](#), mazukina.ev@doclinika.ru

Заявленный вклад авторов:

Е.В. Симонова: анализ научной и методической литературы, сбор и систематизация материала, интерпретация результатов исследования, анализ и статистическая обработка данных, написание, редактирование и доработка текста рукописи.

К.Т. Султанова: редактирование текста рукописи, критический пересмотр текста и одобрение окончательного варианта рукописи для публикации.

А.Ю. Бородина: проведение исследований, участие в обсуждении результатов, редактирование текста рукописи.

Е.В. Мазукина: проведение исследований, участие в обсуждении результатов, редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

About the Authors:

Elizaveta V. Simonova, Research Associate of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company “Research-and-Manufacturing Company “Home of Pharmacy” (3–245, Zavodskaya Str., Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), simonova.ev@doclinika.ru

Kira T. Sultanova, Cand.Sci. (Medicine), Head of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company “Research-and-Manufacturing Company “Home of Pharmacy” (3–245, Zavodskaya Str., Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), sultanova.kt@doclinika.ru

Antonina Yu. Borodina, Research Associate of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company “Research-and-Manufacturing Company “Home of Pharmacy” (3–245, Zavodskaya Str., Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), borodina.ay@doclinika.ru

Elizaveta V. Mazukina, Deputy Head of the Experimental Pharmacology and Toxicology Department, Joint-Stock Company “Research-and-Manufacturing Company “Home of Pharmacy” (3–245, Zavodskaya Str., Kuzmolovsky Urban-Type Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, 188663, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), mazukina.ev@doclinika.ru

Claimed Contributorship:

EV Simonova: analysis of scientific and methodological literature, collection and systematization of material, interpretation of the research findings, analysis and statistical processing of the data obtained, writing, editing and refining the text of the manuscript.

KT Sultanova: editing the text of the manuscript, critical revision of the manuscript, verification of the final manuscript for publication.

AYu Borodina: conducting research, participating in discussion of the results, editing the text of the manuscript.

EV Mazukina: conducting research, participating in discussion of the results, editing the text of the manuscript.

Conflict of interest statement: the authors declare no conflict of interest.

All authors have read and approved the final manuscript.

Поступила в редакцию / Received 27.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 24.04.2025

Принята к публикации / Accepted 28.04.2025