

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ КРЫС В САХАРОЗНОЙ МОДЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Филиппов Ю.А.,  
Степанов А.В.,  
Карнишкина О.Ю.,  
Панов А.А.,  
Чистякова О.В.,  
Добрецов М.Г.**

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

Автор, ответственный за переписку:  
**Филиппов Юрий Алексеевич,**  
e-mail: yuraf2@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Существующие данные, касающиеся электрокардиографических изменений в моделях метаболического синдрома у крыс, неполны и противоречивы.

**Цель исследования.** Исследование параметров электрокардиограммы (ЭКГ) крыс в сахарозной модели метаболического синдрома.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Wistar. В течение всего эксперимента (11–13 недель) животные имели свободный доступ к сухому корму, обычной и подслащенной сахаром (30 %) питьевой воде. Также проводился тест на толерантность к глюкозе (ГТТ), ЭКГ, измерения уровня случайной глюкозы, инсулина, холестерина и массы органов.

**Результаты.** Экспериментальные животные предпочитали пить подслащенную воду, однако почти полностью компенсировали избыток калорий, получаемых из сахара с водой, за счет снижения потребления сухого корма. Глюкоза натощак и прирост в массе не различался между группами животных. Однако, случайная глюкоза, площадь под кривой в ГТТ, относительная масса сердца, печени и абдоминального жира были выше у экспериментальных животных по сравнению с контролем. Кроме того, площадь зубца Т ЭКГ, а также соотношения  $TrTe / QT$  у экспериментальных животных были статистически больше, чем таковые в контроле.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают развитие умеренного метаболического синдрома у крыс и могут свидетельствовать о развитии сердечной гипертрофии и / или замедления / десинхронизации реполяризации сердечной мышцы (увеличение длительности и площади зубца Т ЭКГ) у животных после 11–13 недель свободного доступа к подслащенной сахаром (30 %) воде.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, ожирение, электрокардиография, сахарозная диета, крыса, диабетическая кардиомиопатия

Статья поступила: 22.11.2024  
Статья принята: 28.03.2025  
Статья опубликована: 20.05.2025

**Для цитирования:** Филиппов Ю.А., Степанов А.В., Карнишкина О.Ю., Панов А.А., Чистякова О.В., Добрецов М.Г. Исследование параметров электрокардиограммы крыс в сахарозной модели метаболического синдрома. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 229-238. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.23

## STUDY OF ELECTROCARDIOGRAM PARAMETERS IN RATS IN THE SUCROSE MODEL OF METABOLIC SYNDROME

**Filippov Yu.A.,  
Stepanov A.V.,  
Karnishkina O.Yu.,  
Panov A.A.,  
Chistyakova O.V.,  
Dobretsov M.G.**

Sechenov Institute of Evolutionary  
Physiology and Biochemistry of the Russian  
Academy of Sciences (Thorez str., 44,  
194223 St. Petersburg, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Yury A. Filippov,**  
e-mail: yuraf2@yandex.ru

### RESUME

**Background.** Existing data regarding electrocardiographic changes in rat models of metabolic syndrome are incomplete and contradictory.

**The aim.** Study of electrocardiogram (ECG) parameters in rats in the sucrose model of metabolic syndrome.

**Materials and methods.** Experiments were performed on male Wistar rats. During the entire experiment (11–13 weeks), the animals had free access to dry food, regular and sugar-sweetened (30 %) drinking water. A glucose tolerance test (GTT), ECG, random glucose, insulin, cholesterol and organ weight measurements were also performed.

**Results.** Experimental animals preferred to drink sweetened water but almost completely compensated for the excess calories obtained from sugar in water by reducing their consumption of dry food. Fasting glucose and weight gain did not differ between animal groups. However, random glucose, area under the curve in GTT, and relative weights of heart, liver, and abdominal fat were higher in experimental animals compared to controls. In addition, the area of the T-wave of the ECG as well as the TpTe / QT ratio in experimental animals were statistically greater than those in the control.

**Conclusion.** The data obtained confirm the development of moderate metabolic syndrome and may indicate the development of cardiac hypertrophy and / or slowing / desynchronization of cardiac muscle repolarization (increased duration and area of the ECG T-wave) in rats after 11–13 weeks of free access to sugar-sweetened (30 %) water.

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, electrocardiography, sucrose diet, rat, diabetic cardiomyopathy

Received: 22.11.2024  
Accepted: 28.03.2025  
Published: 20.05.2025

**For citation:** Filippov Yu.A., Stepanov A.V., Karnishkina O.Yu., Panov A.A., Chistyakova O.V., Dobretsov M.G. Study of electrocardiogram parameters in rats in the sucrose model of metabolic syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 229-238. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.23

## ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) – одна из основных причин раннего развития сердечной недостаточности (СН) и высокой смертности в популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [1]. Диагноз ДКМ ставится при наличии у человека с СД признаков сердечной дисфункции при отсутствии других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как неконтролируемая артериальная гипертензия, патология клапанного аппарата, ишемическая болезнь или врожденный порок сердца [2]. Как правило, диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) сердца является первой в цепи функциональных и структурных нарушений, характеризующих прогрессию ДКМ [3]. Патогенез ДКМ остается плохо понятен, что ведет к отсутствию терапевтических подходов для предотвращения или лечения этого заболевания [4]. В частности, риск ДКМ и СН возрастает уже на стадии преддиабета / метаболического синдрома (МС) [5–7], предполагая, что хроническая гипергликемия, на основе которой ставится диагноз СД, не является решающим патогенным фактором ДКМ. Вариации уровня глюкозы в крови, нарушения метаболизма липидов, гиперинсулинемия или системная инсулиновая резистентность, характерные для преддиабета, рассматриваются как альтернативные патогенные факторы, требующие более детального изучения [8–10]. Электрокардиография (ЭКГ) является наиболее распространенным способом выявления нарушений сердечной деятельности в клинике. У людей с ожирением и МС диастолическая дисфункция сердца часто выражается в изменениях параметров ЭКГ, указывающих на замедление скорости деполяризации и реполяризации миокарда желудочков сердца: продление QT интервала, увеличение и продление зубца Т [9, 11, 12]. Однако имеющиеся на сегодняшний день такие данные крайне противоречивы. Так, в модели умеренного МС у крыс, вызванного добавлением сахара в питьевую воду (20–32 % вес / объём), отмечают как укорочение [13, 14], так и удлинение QT интервала [15, 16] на разных сроках диеты. Другие характеристики (амплитуды и длительность зубцов, в частности, зубца Т ЭКГ), в моделях МС не изучались, поэтому их релевантность к человеческому МС остается не полностью установлена.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

В связи с вышесказанным целью данной работы состояла в подробном анализе временных и амплитудных характеристик ЭКГ крыс в модели МС, вызванного добавлением сахара (30 %) в питьевую воду.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты были проведены в соответствии с Директивой 2010 / 63 / EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г.

по охране животных, используемых в научных целях (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011) и протоколом по биоэтике ИЭФБ РАН (№ 1-23 / 2023).

В экспериментах использовали 20 самцов-крыс линии Wistar в возрасте 3-х месяцев массой тела в пределах 275–350 г на начало исследования. Во время эксперимента животные содержались в виварии Института эволюционной физиологии и биохимии РАН в индивидуальных клетках со свободным доступом к сухому корму (ЛБК-120, Тосненский комбикормовый завод, Россия) и питьевой воде. Каждая клетка была снабжена двумя поилками. Перед началом эксперимента животных помещали в индивидуальные клетки и 5–7 дней содержали на обычной диете для адаптации. Затем крыс случайным образом разделяли на контрольную (control, n = 6) и экспериментальную группы (сахарозная диета, SU, n = 14), так чтобы средняя масса животных в группах не различалась. Для индукции МС у экспериментальных крыс использовали опробованную нами ранее и широко известную сахарозную диету [17–19]. Во время опыта обе поилки в контрольных клетках были заполнены водой, тогда как экспериментальным животным предоставляли свободный выбор между обычной водой (первая поилка) и водой, подслащенной сахаром (30 % сахара, вторая поилка). Масса крыс, а также количество потребляемой пищи и воды измерялись каждые 2–3 дня в течение всего эксперимента. На 10-й неделе эксперимента проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ) и ЭКГ-исследования.

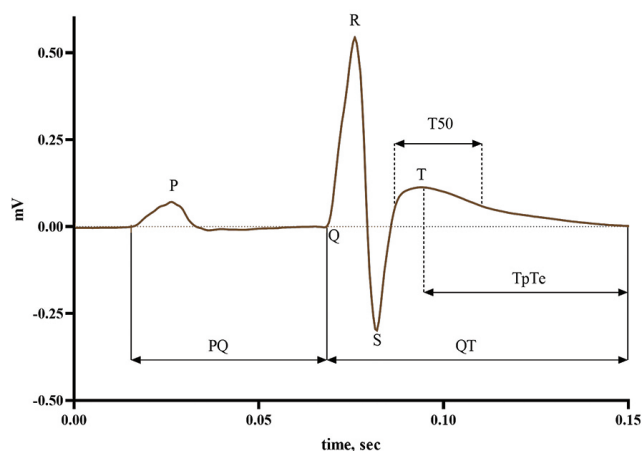
### Глюкозотолерантный тест (ГТТ)

ГТТ проводили после ~16-ти часов голодания и измерения уровня глюкозы натощак. Затем крысам внутрибрюшинно вводили 40 % раствор глюкозы в дозе 2 г/кг, измеряли уровень глюкозы через 15, 30, 60 и 120 минут после введения глюкозы. Содержание глюкозы определяли в крови, взятой из хвостовой вены, с помощью тест-полосок и глюкометра «Accu Chek Performa» (Швейцария). При анализе данных ГТТ рассчитывали AUC – интегрированная площадь под кривой «концентрация глюкозы (мМ) – время (мин.)».

### ЭКГ

Регистрация ЭКГ производилась под 2-процентной изофлурановой анестезией в соответствии с ранее опубликованными рекомендациями для проведения ЭКГ-исследований на крысах [20]. На лапах животных подкожно размещали игольчатые электроды, в течение 5 минут регистрировали ЭКГ с использованием электрокардиографа «Поли-Спектр-8/В». Данные сохранялись на персональном компьютере, анализировалось II стандартное отведение с помощью разработанной нами программы в среде MatLab. На ЭКГ определялись параметры variability сердечного ритма и частота сердечных сокращений (ЧСС). Затем все зарегистрированные кардиокомплексы выравнивались по R зубцу и усреднялись. На основе полученного усредненного кардиокомплекса рассчитывались параметры интервалов и зубцов (рис. 1). А именно, измерялись длительности PQ, QT и QTc (по формуле Базетта) интервалов и QRS комплекса, ширина зубца Т на 50 % от его пика

(T50) и величина TrTe (интервал от пика зубца Т до его конца). Измерялись также амплитуды P, R, S и зубцов Т. Волна Q редко детектируется на ЭКГ крыс в норме, поэтому ее амплитуда не измерялась. Также рассчитывалась площадь зубца Т.



**РИС. 1.**  
Пример усредненного кардиокомплекса ЭКГ и измеряемых параметров

**FIG. 1.**  
An example of averaged ECG cardiocomplex and measured parameters

**Терминальные эксперименты**

Животных выводили из эксперимента по истечении 11–13 недель. Перед этим измеряли уровень случайной глюкозы в пробах крови из хвостовой вены. После анестезии смесью золетила (40 мг/кг массы тела; Virbas, Франция) и ксилазина (10 мг/кг массы тела; Нита – Фарм, Россия) у животных отбирали образцы крови из аорты, извлекали и определяли массу сердца,

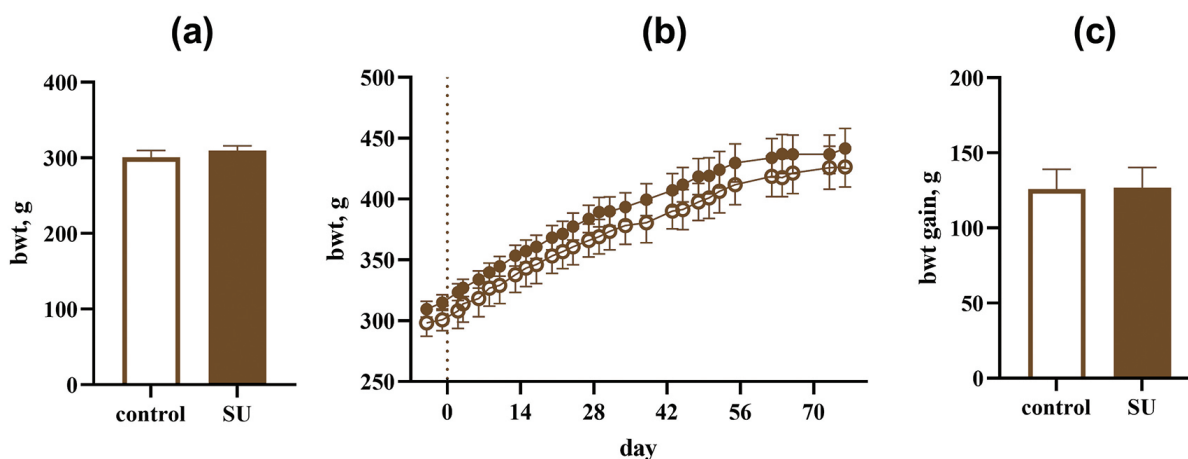
абдоминального жира и печени. Образцы крови центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 минут для получения плазмы. Образцы плазмы замораживали при -80 °С для дальнейшего определения концентрации инсулина и холестерина. Уровень инсулина оценивали с использованием набора ELISA kit for rat Insulin (Cloud-Clone Corp.), уровень холестерина с помощью набора «Холестерин-1-Ольвекс» («ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия).

**Статистическая обработка данных**

Распределение данных проверяли на нормальность с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения данных различия между средними величинами групп определяли с использованием t-критерия Стьюдента и 1-way ANOVA с апостериорным тестом Тьюки. В случае ненормального распределения – с помощью U-критерия Манна – Уитни и критерия Краскела – Уоллиса. Для определения различий в ГТТ использовали 2-way ANOVA с последующим тестом Шидака. Различия между средними считали значимыми при  $p < 0.05$ . Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка (Mean ± SEM). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Prism 9 (GraphPad Software, США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Средняя масса животных в группах на начало эксперимента не различалась (рис. 2a). В течение эксперимента контрольные животные и животные с доступом к подслащенной воде набирали массу одинаково (рис. 2b), прирост массы животных за весь эксперимент статистически значимо не различался между группами (рис. 2c).



**РИС. 2.**  
Средняя масса контрольных и экспериментальных крыс в начале (a) и в ходе эксперимента (b), средний прирост массы тела крыс в ходе эксперимента (c). Белые столбцы и символы – контроль (control), черные символы и столбцы – крысы на сахарозной диете (SU)

**FIG. 2.**  
Mean weight of control and experimental rats in the beginning (a) and during experiment (b), mean body weight gain of these rats during experiment (c). White columns and symbols – control and black symbols and columns – sucrose drinking rats

Крысам экспериментальной группы с момента получения свободного доступа к подслащенной воде снизили количество потребляемого сухого корма и на протяжении всего эксперимента крысы потребляли его примерно в два раза меньше, чем контрольные животные (рис. 3а). Среднее количество потребляемого в течение опыта корма (рис. 3б) в контроле ( $6.4 \pm 0.3$  г/день/100 г веса тела) было достоверно выше, чем у экспериментальной группы ( $3.0 \pm 0.2$  г/день/100 г веса тела).

Потребление воды в исследованных группах крыс не различалось в течение эксперимента (рис. 4а). Однако тогда как контрольные животные не имели предпочтения среди двух предоставленных поилок с питьевой водой, экспериментальные крысы явно предпочитали подслащенную воду обычной воде (рис. 4б).

Несмотря на то, что экспериментальные животные после перехода на сахарозную диету снизили потребление сухого корма, общая калорийность потребляемого сухого корма и раствора сахарозы была статистически значимо выше, чем у контрольных животных на протяжении всего эксперимента (рис. 5а) и в среднем за весь эксперимент (рис. 5б).

Как возможный результат этого, у крыс на сахарозной диете была статистически значимо выше случайная глюкоза по сравнению с контролем (Табл. 1). Это в какой-то мере может подтверждаться обнаруженной нами корреляцией между общей калорийностью потребляемой пищи и случайной глюкозой, данные хорошо укладываются в экспоненциальную зависимость ( $R^2 = 0.79, y = 1.8 * 10^{-5} e^{(0.52x)} + 5.841$ ).

#### ГТТ и терминальные эксперименты

Уровни глюкозы натощак (в начале ГТТ), не различались в исследованных группах животных (табл. 1, рис. 6а). Однако в экспериментальной группе глюкоза была статистически значимо выше, чем в контроле через 15, 30 и 60 минут после введения глюкозы (рис. 6а), также была достоверно выше площадь под глюкозной кривой (рис. 6б).

Кроме того, у экспериментальных животных были статистически значимо увеличены относительная масса печени, сердца и абдоминального жира (табл. 1). Уровни инсулина и холестерина в плазме крови не различались.

#### ЭКГ

Усредненные кардиокомплексы ЭКГ контрольных крыс и крыс с доступом к сладкой воде представлены на рисунке 7а. Ни один из измеренных интервалов и амплитуд пиков ЭКГ, а также параметров, отражающих частоту и равномерность сердечного ритма, не имели статистически значимых различий между контрольной и экспериментальной группой (табл. 2). Однако выявлена тенденция к увеличению амплитуды Т-волны, а площадь (рис. 7б) и длительность Т-волны (Т50) были статистически значимо больше у крыс сахарозной группы по сравнению с контрольной. Также у экспериментальной группы соотношение TrTe/QT было достоверно выше, чем в контрольной группе.

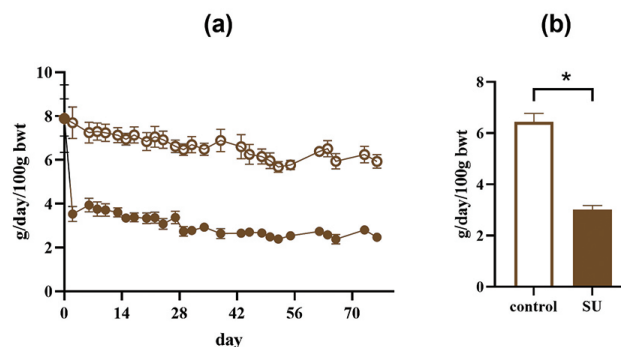


РИС. 3.

Среднее потребление пищи контрольными и экспериментальными крысами во время эксперимента (а) и за весь эксперимент (б). Белые столбцы и символы – контроль (control), черные символы и столбцы – крысы на сахарозной диете (SU). \* – t-критерий Стьюдента,  $p < 0.05$

FIG. 3.

Mean food consumption by control and experimental rats during experiment (a) and over entire experiment (b). White columns and symbols – control, black symbols and columns – sucrose drinking rats. \* – Student's t-test,  $p < 0.05$

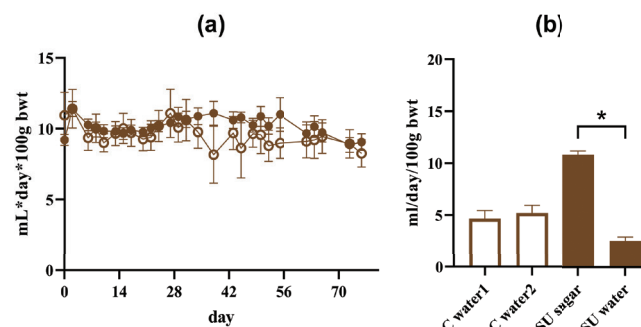
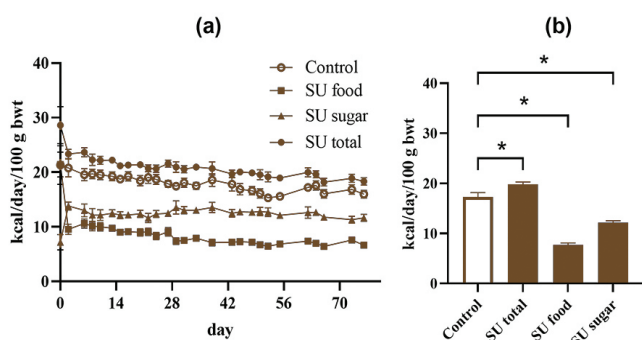


РИС. 4.

Среднее потребление воды контрольными и экспериментальными крысами. (а) – общее потребление воды (из обеих поилок) на протяжении эксперимента, (б) – среднее потребление воды за весь эксперимент из поилок 1 и 2 контрольными крысами (C water1 и C water2) и из поилок, содержащих подслащенную (SU sugar) и обычную (SU water) воду экспериментальными крысами. Белые столбцы и символы – контроль (control), черные символы и столбцы – крысы на сахарозной диете (SU). \* – t-критерий Стьюдента,  $p < 0.05$

FIG. 4.

Mean water consumption by control and rats on sucrose diet during experiment and over entire experiment: (a) – mean total (from both bottles) water consumption, (b) – average water intake over entire experiment from the bottle 1 and 2 by control rats (C water1 and C water2) and from the bottles containing sweetened (SU sugar) and regular (SU water) water in the sucrose group of rats, white columns and symbols – control, and black symbols and columns – sucrose drinking rats. \* – Student's t-test,  $p < 0.05$



**РИС. 5.**

Средняя калорийность потребляемой пищи контрольных крыс и крыс на сахарозной диете во время эксперимента (а) и за весь эксперимент (б). Белые столбцы и символы – калории, получаемые контрольными крысами только из корма, черные столбцы и символы – калории получаемые, экспериментальными крысами: калории из корма (SU food, квадраты), калории из подслащенной воды (SU sugar, треугольники), общие калории из корма и подслащенной воды (SU total, круги). \* – 1-way ANOVA,  $p < 0.05$

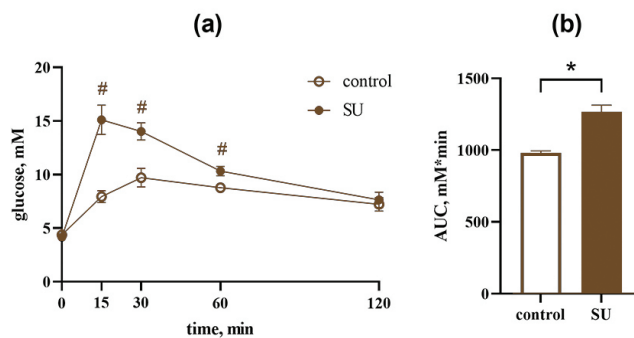
**FIG. 5.**

Mean calorie intake by control and rats on sucrose diet during experiment (a) and over entire experiment (b). White columns and symbols – control rats' calories from the food only, black symbols and columns – experimental rats: calories from food (SU food, squares), calories from sweetened water (SU sugar, triangles), total calories from food and sweetened water (SU total, circles). \* – 1-way ANOVA,  $p < 0.05$

## ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении всего эксперимента крысы на сахарозной диете потребляли меньше сухого корма, но больше калорий за счет калорий из раствора сахарозы. При этом масса экспериментальных животных оставалась на уровне контрольных в течение диеты и на конец эксперимента. Отсутствие увеличения массы крыс характерно для сахарозной диеты [18, 21, 22]. Одинаковая масса тела у контрольных и опытных животных может объясняться рекомпозицией тела животных, так как затраты энергии на отложение белка и жира различны [19]. В подтверждение этому мы наблюдали у крыс экспериментальной группы увеличение относительной массы абдоминального жира (табл. 1), что также является одним из признаков МС.

Кроме того, крысы сахарозной группы характеризовались увеличенной относительной массой печени (табл. 1). Это наблюдение соответствует другим данным, где, как и в нашей работе, содержание крыс на сахарозной диете в течение 9–12 недель приводило к нарушению печеночного метаболизма. В этих работах нарушения в работе печени объясняли изменением режима питания, а именно уменьшением потребления сухого корма (как и в наших экспериментах; рис. 3), что приводило к недостатку макромолекул (включая белки и липиды) и витаминов, получаемых из сухого корма [18, 19].

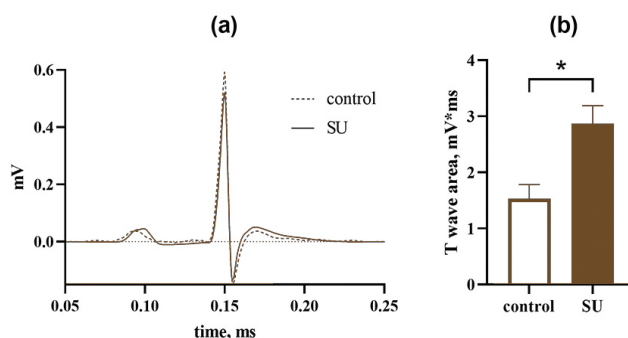


**РИС. 6.**

Глюкозотолерантный тест (а) и площадь под кривой ГТТ (AUC) (б). Белые столбцы и символы – контроль (control), черные символы и столбцы – крысы на сахарозной диете (SU). # – 2-way ANOVA с последующим тестом Шидака,  $p < 0.05$ ; \* – t-критерий Стьюдента,  $p < 0.05$

**FIG. 6.**

Glucose tolerance test (a) and area under the curve GTT (AUC) (b). White columns and symbols – control, and black symbols and columns – rats on sucrose diet. # – 2-way ANOVA and Šidák's test,  $p < 0.05$ ; \* – Student's t-test,  $p < 0.05$



**РИС. 7.**

Усредненные кардиокомплексы (а), средняя площадь зубца Т (б) для контрольных и экспериментальных крыс. Пунктирная линия – контроль (control), а сплошная линия – крысы на сахарозной диете (SU). \* – t-критерий Стьюдента,  $p < 0.05$

**FIG. 7.**

Averaged cardiocomplexes (a), mean T-wave area (b) for control and experimental rats. Dashed line – control, solid line – sucrose drinking rats. \* – Student's t-test,  $p < 0.05$

Еще один из признаков МС, который демонстрировали крысы в нашем эксперименте, это нарушение толерантности к глюкозе, о чем свидетельствует повышенный уровень глюкозы в крови на 15, 30 и 60 минутах ГТТ. Нарушение толерантности к глюкозе – распространенный признак МС для данной модели [13, 19, 21, 23, 24], предполагающий развитие резистентности организма к инсулину и / или нарушение в высвобождении инсулина во время ГТТ.

**ТАБЛИЦА 1**

**БИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ТЕЛА КРЫС,  
УРОВНИ ГЛЮКОЗЫ, ИНСУЛИНА И ХОЛЕСТЕРИНА  
В КРОВИ**

**TABLE 1**

**BIOMETRIC PARAMETERS OF RATS' BODIES, BLOOD  
GLUCOSE, INSULIN AND CHOLESTEROL LEVELS**

Параметр	Контроль (n = 6)	Сахарозная диета (n = 14)
Тощаковая глюкоза, мМ	4.5 ± 0.2	4.2 ± 0.2
Случайная глюкоза, мМ	5.9 ± 0.2	6.7 ± 0.2*
Печень, %	2.99 ± 0.05	3.35 ± 0.09*
Абдоминальный жир, %	1.41 ± 0.13	1.88 ± 0.11*
Сердце, %	0.322 ± 0.011	0.35 ± 0.009*
Инсулин, пг/мл	464.2 ± 75.1	441.2 ± 34.7
Холестерин, мМ	1.06 ± 0.1	1.05 ± 0.07

Примечание. \* – t-критерий Стьюдента, p < 0.05.

**ТАБЛИЦА 2**

**ПАРАМЕТРЫ ЭКГ**

**TABLE 2**

**ECG PARAMETERS**

Параметр	Контроль (n = 6)	Сахарозная диета (n = 14)
Амплитуда P, мВ	0.055 ± 0.009	0.071 ± 0.007
Амплитуда R, мВ	0.59 ± 0.05	0.52 ± 0.05
Амплитуда S, мВ	-0.17 ± 0.08	-0.16 ± 0.09
Амплитуда T, мВ	0.039 ± 0.004	0.055 ± 0.006
T50, мс	0.016 ± 0.001	0.024 ± 0.002*
Площадь T, мВ*мс	1.53 ± 0.25	2.87 ± 0.32#
PQ, мс	58.5 ± 4.7	55.6 ± 3.7
QRS, мс	16.0 ± 0.9	14.9 ± 1.6
QT, мс	70.2 ± 14.8	78.3 ± 5.4
QTc	127 ± 28	144 ± 8
TrTe, мс	39.0 ± 15.1	50.5 ± 5.5
TrTe/QT	0.53 ± 0.13	0.64 ± 0.04*
<b>Частота сердцебиения и вариабельность сердечного ритма</b>		
ЧСС	358 ± 11	371 ± 8
RR, с	0.168 ± 0.005	0.163 ± 0.003
RMSSD, мс	2.17 ± 0.21	2.91 ± 0.45
RRstd, мс	2.47 ± 0.51	3.98 ± 0.62
pNN3, %	17.8 ± 3.2	16.4 ± 3.9

Примечание. \* – t-критерий Стьюдента, p < 0.05; # – U-критерий Манна – Уитни, p < 0.05.

Уровень инсулина и холестерина в крови крыс на сахарозной диете в наших экспериментах не повышался. Отсутствие повышенного уровня холестерина отмечается в некоторых работах [21, 24], но также существуют данные как об увеличении уровня холестерина [25], так и о снижении у крыс на сахарозной диете [18]. Отсутствие увеличения уровня общего холестерина можно объяснить снижением ЛПВП, компенсирующим возможное увеличение ЛПНП. В разрез с нашими данными в большинстве работ отмечают повышение уровня инсулина у крыс на сахарозной диете [13, 23, 25]. Скорее всего, отсутствие повышения уровня случайного инсулина при повышении уровня случайной глюкозы в сочетании с увеличенным уровнем глюкозы на 15, 30 и 60-й минутах ГТТ свидетельствует об инсулиновой резистентности при недостаточности компенсаторной продукции инсулина. Отсутствие компенсаторной гиперинсулинемии в нашем случае может объясняться различием в возрасте животных на начало эксперимента: в исследованиях со схожей длительностью диеты используются более молодые крысы [13, 23, 25]. Длительность эксперимента также может иметь потенциальное значение [14].

Интересно отметить наличие корреляции между калорийностью потребляемой пищи и уровнем случайной глюкозы. Однозначно объяснить наличие такой корреляции затруднительно, но можно предположить участие нескольких факторов. Во-первых, повышенное потребление калорий может приводить к нарушению толерантности к глюкозе и, следовательно, более высокому уровню глюкозы в крови за счет худшего захвата глюкозы из крови. Однако мы не обнаружили корреляцию между калорийностью потребляемой пищи и каким-либо параметром, характеризующим уровень толерантности к глюкозе, поэтому наличие корреляции нельзя объяснить только этим фактором. Во-вторых, вместе с большим количеством калорий в организм также поступает больше глюкозы. В сочетании с нарушением утилизации глюкозы из крови эффект усиливается, и уровень глюкозы в крови увеличивается еще сильнее.

Хотя у экспериментальных животных развилась только часть признаков МС, в ЭКГ всё же присутствовали некоторые изменения. Так, в частности, у крыс на сахарозной диете статистически значимо увеличивалась площадь и ширина зубца Т, а также соотношение  $TrTe / QT$  у крыс сахарозной группы по сравнению с контрольными животными (табл. 2), что может говорить о замедлении, десинхронизации, а также увеличении дисперсии реполяризации желудочков сердца.

У людей с ожирением и МС нарушения работы сердца выражаются в том числе в изменениях ЭКГ. Например, часто выражаются в удлинении интервалов QT и QTc, указывающих на замедление скорости деполяризации и реполяризации миокарда желудочков сердца. Это может быть связано с повышенной симпатической активностью, гипертрофией сердца, либо другими патологическими процессами, характерными для МС [12, 26]. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные

ЭКГ в сахарозных моделях МС крайне противоречивы. Так, в сахарозной модели (20–32 % сахара в питьевой воде) умеренного МС отмечают как удлинение QT интервала [15, 16], так и укорочение или отсутствие изменений QT интервала [13, 14, 27]. Аналогичная ситуация и с длительностью QRS комплекса – отсутствие изменений [13], либо удлинение [27]; ЧСС: отсутствие изменений [13, 27], увеличение ЧСС [14, 28], снижение ЧСС [15, 29, 30]. Другие характеристики (амплитуды и ширины зубцов, в частности зубца Т) в сахарозной модели МС у крыс практически не изучались, поэтому их релевантность в этом отношении к человеческому метаболическому синдрому остается не до конца установленной.

Также появляются относительно новые ЭКГ-маркеры, например, интервал  $TrTe$  и соотношение  $TrTe / QT$ . Интервал  $TrTe$  отражает дисперсию реполяризации желудочков, а повышение соотношения  $TrTe / QT$  является маркером аритмогенеза [31]. Показано, что интервал  $TrTe$  и соотношение  $TrTe / QT$  увеличивается у людей с МС даже при отсутствии изменений в длительности QT интервала [32]. Кроме того, существует взаимосвязь между признаками МС и интервалом  $TrTe$  или соотношением  $TrTe / QT$ . Однако соотношение  $TrTe / QT$  обладает более высокой чувствительностью [11], что может объяснить наличие изменений в этом параметре и отсутствие удлинения интервалов  $TrTe$ , QT и QTc в наших экспериментах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содержание крыс на сахарозной диете на протяжении 11–13 недель приводит к абдоминальному ожирению, нарушению толерантности к глюкозе, увеличению относительной массы печени и сердца, характерным для умеренного МС. Возникающие изменения в ЭКГ у крыс выражаются в увеличении длительности и площади зубца Т, а также соотношения  $TrTe / QT$ , что соответствует ранним изменениям ЭКГ при МС у человека.

### Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ №23-25-00260.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Выражение признательности

Благодарим ЦКП ИЭФБ РАН за предоставление технической помощи в спектрофотометрических исследованиях.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus



- and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(5): 853-872. doi: 10.1002/ejhf.1170
2. Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, Renga F, Esposito L, De Martino F, et al. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications. *Heart Fail Clin.* 2019; 15(3): 341-347. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.003
  3. Wang J, Song Y, Wang Q, Kralik PM, Epstein PN. Causes and Characteristics of Diabetic Cardiomyopathy. *Rev Diabet Stud.* 2006; 3(3): 108-108. doi: 10.1900/RDS.2006.3.108
  4. Riehle C, Bauersachs J. Of mice and men: models and mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2018; 114(1): 2. doi: 10.1007/s00395-018-0711-0
  5. Marcinkiewicz A, Ostrowski S, Drzewoski J. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy? *Diabetol Metab Syndr.* 2017; 9: 21. doi: 10.1186/s13098-017-0219-z
  6. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes.* 2010; 59(8): 2020-2026. doi: 10.2337/db10-0165
  7. Schainberg A, Ribeiro-Oliveira A, Ribeiro JM. Is there a link between glucose levels and heart failure? An update. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(5): 488-497. doi: 10.1590/s0004-27302010000500010
  8. Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 4. doi: 10.1186/s12933-014-0168-x
  9. Moshkovits Y, Rott D, Chetrit A, Dankner R. The association between insulin sensitivity indices, ECG findings and mortality: a 40-year cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1): 97. doi: 10.1186/s12933-021-01284-9
  10. Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018; 41(1): 11-13. doi: 10.2337/dci17-0052
  11. Agarwal K, Thakur D, Gupta A, Gupta R. Electrocardiography Indices in Healthy Metabolic Syndrome Patients: Markers for Future Cardiovascular Risk. *J Clin Prev Cardiol.* 2021; 10: 2-7. doi: 10.4103/jcpc.jcpc\_52\_20
  12. Simonyi G. Electrocardiological features in obesity: the benefits of body surface potential mapping. *Cardiorenal Med.* 2014; 4(2): 123-129. doi: 10.1159/000365012
  13. Albarado-Ibañez A, Avelino-Cruz JE, Velasco M, Torres-Jácome J, Hiriart M. Metabolic syndrome remodels electrical activity of the sinoatrial node and produces arrhythmias in rats. *PLoS One.* 2013; 8(11): e76534. doi: 10.1371/journal.pone.0076534
  14. Durak A, Olgar Y, Tuncay E, Karaomerlioglu I, Kayki Mutlu G, Arioglu E, et al. Onset of Depressed Heart Work is Correlated with the Increased Heart Rate and Shorten QT-Interval in High-Carbohydrate Fed Overweight Rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017; 95. doi: 10.1139/cjpp-2017-0054
  15. Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, Akkus E, Tuncay E, Turan B. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17. doi: 10.1186/s12933-018-0790-0
  16. Torres-Jacome J, Ortiz-Fuentes BS, Bernabe-Sanchez D, Lopez-Silva B, Velasco M, Ita-Amador ML, et al. Ventricular Dysfunction in Obese and Nonobese Rats with Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res.* 2022; 2022: 9321445. doi: 10.1155/2022/9321445
  17. Filippov YA, Stepanov AV, Karnishkina OY, Panov AA, Chistyakova OV, Dobretsov MGr. Comparison of liquid and dry sucrose diets in the development of a model of metabolic syndrome in rats. *Integr Physiol.* 2023; 4(3): 373-378. doi: 10.33910/2687-1270-2023-4-3-373-378
  18. Guzmán-Gerónimo RI, Alarcón-Zavaleta TM, Oliart-Ros RM, Meza-Alvarado JE, Herrera-Meza S, Chávez-Servia JL. Blue Maize Extract Improves Blood Pressure, Lipid Profiles, and Adipose Tissue in High-Sucrose Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *J Med Food.* 2017; 20(2): 110-115. doi: 10.1089/jmf.2016.0087
  19. Burgeiro A, Cerqueira MG, Varela-Rodríguez BM, Nunes S, Neto P, Pereira FC, et al. Glucose and Lipid Dysmetabolism in a Rat Model of Prediabetes Induced by a High-Sucrose Diet. *Nutrients.* 2017; 9(6): 638. doi: 10.3390/nu9060638
  20. Murakami M, Niwa H, Kushikata T, Watanabe H, Hirota K, Ono K, et al. 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
  21. Acosta-Cota SDJ, Aguilar-Medina EM, Ramos-Payán R, Ruiz-Quiñónez AK, Romero-Quintana JG, Montes-Avila J, et al. Histopathological and biochemical changes in the development of nonalcoholic fatty liver disease induced by high-sucrose diet at different times. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019; 97(1): 23-36. doi: 10.1139/cjpp-2018-0353
  22. Balderas-Villalobos J, Molina-Muñoz T, Mailoux-Salinas P, Bravo G, Carvajal K, Gómez-Viquez NL. Oxidative stress in cardiomyocytes contributes to decreased SERCA2a activity in rats with metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 305(9): H1344-1353. doi: 10.1152/ajpheart.00211.2013
  23. Howarth F, Qureshi A, Adeghate E. Contraction and intracellular free Ca<sup>2+</sup> concentration in ventricular myocytes from rats receiving sucrose-enriched diets. *Int J Diabetes Metab.* 2004; 12. doi: 10.1159/000497560
  24. Nunes S, Soares E, Fernandes J, Viana S, Carvalho E, Pereira FC, et al. Early cardiac changes in a rat model of prediabetes: brain natriuretic peptide overexpression seems to be the best marker. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 44. doi: 10.1186/1475-2840-12-44
  25. Vasanji Z, Cantor E, Juric D, Moyan M, Netticadan T. Alterations in cardiac contractile performance and sarcoplasmic reticulum function in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006; 291(4): 772-780. doi: 10.1152/ajpcell.00086.2005

26. Kang YJ. Cardiac Hypertrophy: A Risk Factor for QT-Prolongation and Cardiac Sudden Death. *Toxicol Pathol.* 2006;34(1):58-66. doi:10.1080/01926230500419421
27. Afolabi OA, Alabi BA, 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
28. Billur D, Olgar Y, Durak A, Yozgat AH, Unay S, Tuncay E, et al. An increase in intercellular crosstalk and electrotonic coupling between cardiomyocytes and nonmyocytes reshapes the electrical conduction in the metabolic heart characterized by short QT intervals in ECGs. 2023; 41(8): 1526-1542. doi: 10.1002/cbf.3893
29. Billur D, Olgar Y, Turan B. Intracellular Redistribution of Left Ventricular Connexin 43 Contributes to the Remodeling of Electrical Properties of the Heart in Insulin-resistant Elderly Rats. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc.* 2022; 70(6): 447-462. doi: 10.1369/00221554221101661
30. Durak A, Akkus E, Canpolat AG, Tuncay E, Corapcioglu D, Turan B. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment of high carbohydrate intake-induced metabolic syndrome provides pleiotropic effects on cardiac dysfunction through alleviations in electrical and intracellular Ca<sup>2+</sup> abnormalities and mitochondrial dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022; 49(1): 46-59. doi: 10.1111/1440-1681.13590
31. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008; 41(6): 567-574. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016
32. Karaagac K, Emul A, Tenekecioglu E, Agca FV, Ozluk OA, Tutuncu A, et al. The Effects of Metabolic Syndrome on TpTe Interval and TpTe/QT Ratio in Patients with Normal Coronary Arteries. *Eurasian J Med.* 2014; 46(3): 182-186. doi: 10.5152/eajm.2014.48

#### Сведения об авторах

**Филиппов Юрий Алексеевич** – аспирант, младший научный сотрудник группы нейрорегуляции мышечной функции Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: yuraf2@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9028-4477>

**Степанов Андрей Валентинович** – младший научный сотрудник группы нейрорегуляции мышечной функции Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: botanik2407@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8788-1258>

**Карнишкина Ольга Юрьевна** – младший научный сотрудник группы нейрорегуляции мышечной функции Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: ol.23-karnishkina-98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-4141>

**Панов Александр Александрович** – кандидат биологических наук, научный сотрудник группы нейрорегуляции мышечной функции Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: iephb.lab35@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3943-6878>

**Чистякова Оксана Викторовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: chiosana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2866-1017>

**Добрецов Максим Георгиевич** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник группы нейрорегуляции мышечной функции Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6007-9775>

#### Information about the authors

**Yury A. Filippov** – post-graduate student, Junior Researcher Officer at the Neuroregulation of Muscle Function Group of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: yuraf2@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9028-4477>

**Andrey V. Stepanov** – Junior Researcher Officer at the Neuroregulation of Muscle Function Group of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: botanik2407@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8788-1258>

**Olga Yu. Karnishkina** – Junior Researcher Officer at the Neuroregulation of Muscle Function Group of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: ol.23-karnishkina-98@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-4141>

**Alexander A. Panov** – Cand. Sc. (Biol.), Researcher Officer at the Neuroregulation of Muscle Function Group of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: iephb.lab35@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3943-6878>

**Oksana V. Chistyakova** – Cand. Sc. (Biol), Senior Researcher Officer at the Laboratory for Molecular Endocrinology and Neurochemistry of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: chiosana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2866-1017>

**Maxim G. Dobretsov** – Cand. Sc. (Biol), Leading Researcher Officer at the Neuroregulation of Muscle Function Group of Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6007-9775>