

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616-092.9:616.379-008.64

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ У КРЫС НА НАЧАЛЬНОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Шейко Е. А., Сурикова Е. И., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К.,
Качесова П. С., Ушакова Н. Д.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:

Шейко Елена Александровна,
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава
России,
ул. 14-я линия, 63, Ростов-на-Дону,
Россия, 344037.
E-mail: esheiko@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 22.07.2025
и принята к печати 09.10.2025

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Для сахарного диабета (СД) характерно длительное бессимптомное течение, когда функциональные нарушения сердца и изменения метаболизма уже возникают, но не проявляются клинически. Для понимания необходимости и способов профилактики возможных осложнений СД важно иметь представление об особенностях функционального состояния сердца и метаболизма при развитии СД. **Цель.** Изучение особенностей электрофизиологических параметров сердца и показателей общего метаболизма у самцов и самок крыс на начальных этапах развития СД. **Материалы и методы.** У 20 крыс обоего пола индуцировали СД однократным введением аллоксана внутривенно в дозе 150 мг/кг. Электрокардиограмму регистрировали неинвазивно: оценивали интервалы RR, PQ, QRS, QT, амплитуду зубцов P, R, T, частоту сердечных сокращений RH. Определяли показатели общего метаболизма: объемы потребляемого O₂ и выдыхаемого CO₂, величину интенсивности теплопродукции. Все параметры оценивали до введения, на 3-и и 6-е сутки после введения аллоксана. **Результаты.** На 3-и сутки уровень глюкозы в крови вырос по отношению к исходному: у самцов в 5,9 раза, у самок в 7,0 раз. На 6-е сутки уровень глюкозы был выше исходного уровня: у самцов в 3,2 раза, у самок в 1,5 раза; причем у самцов в 2,5 раза выше, чем у самок. Патологические изменения электрокардиограммы — нерегулярность ритма, снижение амплитуды зубцов P и T ниже изолинии, расширение комплекса QRS, выявлены как у самцов, так и у самок на 3-и и 6-е сутки СД. Показатели метаболизма снижались только у самцов на всех сроках наблюдения. **Заключение.** В первую неделю СД у крыс наблюдались систолическая и диастолическая дисфункция сердца, снижение интенсивности метаболизма. Наиболее выраженные изменения были отмечены у самцов, что, вероятно, обусловлено более высоким, чем у самок, уровнем гликемии.

Ключевые слова: активность основного метаболизма, аллоксан, крысы, половые особенности, сахарный диабет, электрофизиология сердца

Для цитирования: Шейко Е.А., Сурикова Е.И., Каплиева И.В. и др. Половые особенности некоторых функциональных параметров у крыс на начальном этапе развития сахарного диабета. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2025;5(4):364-374. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-4-364-374. EDN: IORAWWE

© Шейко Е.А., Сурикова Е.И., Каплиева И.В. и др., 2025



SEX DIFFERENCES IN SOME FUNCTIONAL PARAMETERS IN RATS AT THE INITIAL STAGE OF DIABETES DEVELOPMENT

Sheiko E. A., Surikova E. I., Kaplyeva I. V., Trepitaki L. K., Kachesova P. S., Ushakova N. D.

National Medical Research Centre For Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Sheiko Elena A.,
National Medical Research Centre For
Oncology,
14 liniya str., 63, Rostov-on-Don,
Russia, 344037.
E-mail: esheiko@inbox.ru

Received 22 July 2025; accepted
09 October 2025

ABSTRACT

Relevance. Diabetes mellitus (DM) is characterized by a long, asymptomatic course, when heart already occur and disturbances of metabolism, but do not manifest clinically. To understand the need for therapeutic prevention of possible complications of DM, it is important to study the sex-specific features of the functional state of the heart and metabolism at the DM development. **Objective.** To study the sex-specific features of electrophysiological parameters of the heart and general metabolism indicators in male and female rats at the initial stages of DM 2. **Materials and methods.** DM was induced in 20 rats of both sexes by a single intra-peritoneal administration of alloxan at a dose of 150 mg/kg. Electrocardiogram (ECG) was recorded noninvasively: RR, PQ, QRS, QT intervals, P, R, T wave amplitude, and RH heart rate were assessed. Metabolic parameters were determined: volumes of consumed O₂ and exhaled CO₂, heat production intensity (HPI, kcal/kg/h). All parameters were assessed before administration, on days 3 and 6 after alloxan administration. **Results.** On day 3 after alloxan administration, blood glucose levels increased relative to baseline: 5.9 times in males and 7.0 times in females. On day 6, the glucose level was higher than the initial level: 3.2 times in

males and 1.5 times in females; moreover, in males it was 2.5 times higher than in females. Pathological ECG changes — rhythm irregularity, decreased amplitude of P and T waves below the isoline, widening of the QRS complex were detected in both males and females on days 3 and 6 of diabetes. Metabolic parameters decreased only in males at all observation periods. **Conclusion.** In the first week of diabetes, rats showed systolic and diastolic dysfunction of the heart, decreased metabolic intensity. The most pronounced changes were noted in males, which was due to a higher glycemia than in females.

Key words: alloxan, basal metabolic activity, cardiac electrophysiology, diabetes mellitus, rats, sexual characteristics

For citation: Sheiko EA, Surikova EI, Kaplyeva IV, et al. Sex differences in some functional parameters in rats at the initial stage of diabetes development. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(2):364-374. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-4-364-374. EDN: IORAW

Список сокращений: ИТ — интенсивность теплопродукции, МК — метаболический коэффициент, ПО — программное обеспечение, СД — сахарный диабет, электрокардиограмма — ЭКГ.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является медико-социальной проблемой международного значения — его распространенность составляет более 463 млн человек, или 9,3 % населения мира. Это одно из наиболее диагностируемых заболеваний обмена веществ, представляющих собой серьезную угрозу жизни вследствие риска развития осложнений, в частности нарушений работы сердечно-сосудистой системы, что приводит к преждевременной смерти пациентов [1–3]. Установлено, что при наличии СД относительный риск смерти от сердечно-сосудистой патологии в 2,8–13,3 раза выше, чем у лиц без него [2]. Хроническая гипергликемия, возникающая при декомпенсации СД, вызывает системные нарушения в организме, включая метаболические [4]. Дисбаланс обменных процессов при СД и, как следствие, изменение гомеостаза тесно связаны с повреждением эндотелиальных клеток сосудов и кардиомиоцитов. Понимание этой взаимосвязи играет ключевую роль в эффективной профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, развивающихся в условиях СД или сочетающихся с ним [5, 6]. Для СД характерным является длительное бессимптомное

течение, когда дисфункция сердечно-сосудистой системы или метаболические нарушения формируются, но пока еще не проявляются клинически. С помощью экспериментального моделирования на животных можно оценить, насколько быстро в организме возникают нарушения в работе сердечно-сосудистой системы и изменения метаболизма при развитии СД. Одной из распространенных моделей СД является модель, инициируемая путем введения диабетогенных агентов, в частности аллоксана [7]. Выявление особенностей, в том числе половых отличий, электрофизиологической работы сердца и метаболического статуса на начальных этапах развития СД может послужить основой для разработки мер, направленных на раннюю терапевтическую профилактику осложнений СД. В современной медицине всё большее значение приобретает индивидуальный подход к лечению пациентов разного пола [8]. Связано это с результатом половой дифференциации — процесса, в котором задействовано не только влияние половых гормонов, но и генетические и эпигенетические механизмы. Установлено, что биологический пол влияет на патогенез многих заболеваний, в том числе связанных с нарушением обмена веществ, таких как сахарный диабет [9].

Целью работы явилось изучение особенностей показателей общего метаболизма и электрофизиологических параметров сердца у самцов и самок крыс на начальных этапах развития индуцированного СД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование проведено на 20 нелинейных белых крысах обоего пола. Животные получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская обл.). Крысы содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с Рекомендациями Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

Животных разделили на две группы по 10 особей с учетом их половой принадлежности. Диабет индуцировали внутрибрюшинным введением аллоксана (150 мг/кг веса) [22] натошак. До введения аллоксана, на 3-и и 6-е сутки у крыс измеряли: уровень глюкозы в крови с помощью глюкометра iCheck, электрофизиологические параметры сердца и метаболические параметры организма. Высокое содержание глюкозы в крови свидетельствовало о развитии СД [10]. ЭКГ регистрировали неинвазивно у бодрствующих животных в дневное время на устройстве esgTUNNEL (emka TECHNOLOGIES, Франция). Через 5 минут адаптации осуществляли запись ЭКГ продолжительностью 12 минут, после чего крысы испытывали дискомфорт, что выражалось в виде двигательного беспокойства животных, и в сигналы вносились

артефакты движения. Кривые ЭКГ анализировали на ПО esgAVG (emka TECHNOLOGIES, Франция). Оценивали интервалы RR, PQ, QRS, QT, частоту сердечных сокращений RH. С помощью системы «Мониторинга метаболизма ММ-100» и ПО «ММ-Com» (США) изучали интенсивность метаболизма крыс, оценивая изменение среднего потребления кислорода (VO_2 , мл/ч), среднего объема произведенного углекислого газа (VCO_2 , мл/ч) в метаболических камерах, определяли МК — VCO_2/VO_2 у.е. Эти измерения были скорректированы к массе тела животного: VO_2/M и VCO_2/M (M = масса тела в кг). Калориметрический показатель ИТ (ккал/кг/ч) оценивали с учетом потребления кислорода, выделения углекислого газа в единицу времени, величины МК и массы животных.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Statistica 10. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического значения \pm ошибка среднего ($M \pm m$), медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me ; $Q1$; $Q3$). Для оценки значимости различий использовали: t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные значения показателей глюкозы как у самцов, так и у самок (табл. 1) соответствовали физиологической норме [11].

Таблица 1. Показатели глюкозы в крови у крыс до и после введения аллоксана ($M \pm m$), ммоль/л

Table 1. Blood glucose levels in rats before and after administration of alloxan ($M \pm m$), mmol/l

Показатели	Самцы	Самки
Исходный уровень	6,3 \pm 0,5	5,6 \pm 0,1
На 3-и сутки после введения аллоксана	37,2 ¹ \pm 2,2	39,6 ¹ \pm 4,2
На 6-е сутки после введения аллоксана	20,4 ^{1,2} \pm 9,1	8,3 ^{1,2,3} \pm 0,5

Примечание: 1 — достоверность статистических различий по сравнению с исходными значениями; 2 — по сравнению с уровнем глюкозы через 3 суток; 3 — при сравнении самцов и самок, критический уровень значимости $p \leq 0,05$ (по t-критерию Стьюдента).

Note: 1 — statistical significance of differences compared to baseline values; 2 — compared to glucose levels at 3 days; 3 — when comparing males and females; critical significance level $p \leq 0.05$ (Using Student's t-test).

Через 3 суток после введения аллоксана у всех животных отмечали повышение уровня глюкозы в крови, у самцов в 5,9 раза, у самок в 7,0 раз (табл. 1). Это свидетельствовало о развитии СД у крыс обоего пола. На 6-е сутки у всех крыс уровень глюкозы оставался высоким: у самцов выше исходного уровня в 3,2 раза, у самок в 1,5 раза ($p < 0,05$), но снижался по сравнению с показателями глюкозы на 3-и сутки: у самцов в 1,8 раза ($p < 0,05$), у самок в 5,0 раз. При сравнении показателей глюкозы у самцов и самок статистически значимые отличия отмечались только на 6-е сутки — у самцов уровень глюкозы в крови был выше в 2,5 раза (табл. 1).

Различные воздействия вызывают изменения электрофизиологии сердца [12]. Программа анализа ЭКГ *ecgAVG* автоматически определяет единичные кардиоциклы, в которых присутствуют все основные зубцы, интервалы, комплекс QRS, и усредняет их значения. В таблице 2 представлены значения основных показателей усредненного кардиоцикла для самок и самцов до введения аллоксана и на начальных сроках развития СД. Наши исследования выявили половые различия в исходных ЭКГ крыс до введения аллоксана. Сердечная деятельность у крыс отображается на ЭКГ в виде зубцов и интервалов (P-QRS-T). У самок некоторые показатели ЭКГ были выше, чем у самцов: число автоматически распознанных единичных кардиоциклов в 1,5 раза ($p < 0,05$), P dur в 2,5 раза ($p < 0,05$), интервал PR в 1,5 раза ($p < 0,05$). Однако у всех животных показатели ЭКГ укладывались в физиологическую норму (табл. 2).

О наличии нарушений модуляции сердечного ритма у крыс может свидетельствовать число нормальных автоматически распознанных единичных кардиоциклов и другие особенности ЭКГ. На 3-и сутки после введения аллоксана по сравнению с исходными показателями число кардиоциклов снижалось — у самцов в 6,6 раза, у самок в 1,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 2), при этом число кардиоциклов в эти сроки у самок было больше, чем у самцов в 8,0 раз. На 6-е сутки число кардиоциклов у самцов оставалось низким, а у самок показатели снижались еще больше — в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с 3-ми сутками (табл. 2). Эти результаты свидетельствуют о нарушении регулярности сердечного ритма, развившемся у животных обоего пола под влиянием СД, более выраженно — у самцов.

После введения аллоксана у животных обоего пола на ЭКГ отмечались другие признаки нарушения сердечного ритма в виде появления участков, отображающих пароксизмальную синусовую тахикардию при сохранении правильного ритма на 3-и сутки, и появление f волны у трех самцов и двух самок на 6-е сутки, что можно было расценить как

трепетание предсердий. У остальных животных отмечена вариабельность RR, что в первую очередь отражает модуляцию синусового ритма, проявляющуюся как синусовая аритмия [13].

У крыс обоего пола с СД на всех сроках наблюдения (3-и и 6-е сутки) отмечалось увеличение частоты желудочковых сокращений RH по сравнению с исходными данными: у самцов в среднем в 1,7 раза ($p < 0,05$), у самок в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Зубец P свидетельствует о времени распространения возбуждения по предсердиям. Исходные значения продолжительности зубца P dur у самок были выше в 2,5 раза ($p < 0,05$), чем у самцов. После введения аллоксана нами были отмечены разнонаправленные изменения продолжительности зубца P dur у животных разного пола. У самцов с СД на 3-и сутки продолжительность зубца P dur удлинялась — в 2,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными, а у самок укорачивалась в 1,6 раза ($p < 0,05$); в результате у самок по сравнению с самцами длительность зубца P dur на 3-и сутки оказалась короче в 1,4 раза ($p < 0,05$). На 6-е сутки только у самцов с СД продолжительность зубца P dur удлинялась в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с 3-ми сутками, при этом зубец P dur становился отрицательным (табл. 2), что указывало на левопредсердную топографию патологических источников ритма сердца. У самок с СД зубец P был всегда положительным, а его величина оставалась укороченной, как и на 3-и сутки. Такое изменение зубца P dur может указывать на наличие предсердных аритмий [13, 14].

Распространение возбуждения от предсердий к желудочкам у крыс отражает интервал PR, который характеризует прохождение импульса через атриоventрикулярный узел. Значительные изменения интервала PR зафиксированы только у самцов с СД на 3-и и 6-е сутки наблюдения, отмечено увеличение его длительности в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходным показателем (табл. 2).

Комплекс QRS указывает на время и характер распространения деполяризации по желудочкам сердца [12, 14]. Длительность комплекса QRS на 3-и сутки по сравнению с исходными данными увеличилась статистически значимо только у самцов в 1,3 раза ($p < 0,05$). На 6-е сутки длительность QRS оставалась высокой у самцов и статистически значимо увеличивалась у самок в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателем на 3-и сутки, что свидетельствует об увеличении времени возбуждения и деполяризации желудочков.

У крыс зубец S плавно переходит в волну T, поэтому у них рекомендовано анализировать интервал QT [14], который отражает время деполяризации и реполяризации желудочков [13, 14].

Таблица 2. Основные параметры ЭКГ крыс до и после введения аллоксана, М±м; Ме (Q1;Q3)
 Table 2. Main parameters of ECG of rats before and after administration of alloxan, M±m; Me (Q1;Q3)

Пока- за- тели	Самцы							Самки					Кол-во кардио- циклов, ед.	
	RR, мс	RH, уд./мин	P dur, мс	PR, мс	QRS, мс	QT, мс	Кол-во кардио- циклов, ед.	RR, мс	RH, уд./мин	P dur, мс	PR, мс	QRS, мс		QT, мс
До ве- дения аллок- сана	127,50 ±4,8; 129,0 (119,5; 135,5)	273,25 ±18,6; 267,0; (243,0; 303,5)	10,25 ±5,4; 15,5; (4,5; 19,0)	36,12 ±3,5; 35,0; (34,5; 41,6)	17,5 ±1,04; 17,5; (16,0; 19,0)	51,75 ±8,3; 52,5; (39,5; 64,0)	1462,5 ±144,5; 1564,0; (1293,0; 1632,0)	151,43 ±2,24 ³ ; 147,0; (147,0; 158,0)	306,71 ±5,58; 307,0; (289,0; 309,0)	25,86 ±0,71 ³ ; 25,0; (24,0; 27,0)	51,86 ±2,78 ³ ; 51,0; (45,0; 62,0)	18,86 ±0,8; 18,0; (17,0; 20,0)	57,0 ±4,72; 57,0; (47,0; 59,0)	2167,0 ±230 ³ ; 2167,0; (2051,0; 3167,0)
3-и сутки после введе- ния аллок- сана	134 ±12,0; 134,0 (122,0; 146,0)	451 ¹ ±40,0; 451,0; (411,0; 491,0)	22,5 ¹ ±1,5; 22,5; (21,0; 24,0)	52,5 ¹ ±1,5; 52,5; (51,0; 54,0)	23,0 ¹ ±4,0; 23,0; (20,0; 27,0)	42,0 ±1,0; 42,0; (41,0; 43,0)	220,5 ¹ ±13,5; 220,5; (207,0; 233,0)	135,0 ±12,0; 134,0; (122,0; 146,0)	446,0 ¹ ±40,0; 451,0; (411,0; 491,0)	16,5 ^{1,3} ±1,5; 17,0; (17,0; 18,0)	56,0 ±1,2; 55,5; (55,0; 57,0)	20,0 ±1,1; 20,0; (19,0; 21,0)	62,0 ³ ±1,4; 62,0; (57,0; 63,0)	1684,5 ^{1,3} ±110,5; 1684,0; (1678,0; 1724,0)
6-е сутки после введе- ния аллок- сана	126,0 ±6,0; 120,0; (122,0; 138,0)	465,67 ¹ ±18,8; 464,0; (434,0; 499,0)	-18,0 ^{1,2,3} ±1,5 -17,0; (-16,0; -21,0)	58,0 ¹ ±10,5 48,0; (47,0; 79,0)	29,33 ¹ ±3,8; 28,0; (19,0; 32,0)	38,67 ¹ ±8,4; 37,0; (25,0; 54,0)	209,67 ¹ ±52,1 180,0; (138,0; 311,0)	141,0 ^{1,3} ±0,58 141,0; (140,0; 142,0)	426,0 ¹ ±0,57; 426,0; (425,0; 427,0)	16,0 ^{1,3} ; ±0,57 16,0; (15,0; 17,0)	50,67 ±0,88; 51,0; (49,0; 52,0)	25,33 ^{1,2} ±0,9; 25,0; (24,0; 27,0)	78,67 ^{1,2,3} ±0,67; 78,0; (78,0; 80,0)	943,0 ^{1,2,3} ±28,6; 917,0; (913,0; 1001,0)

Примечание: 1 — достоверность статистических различий по сравнению с исходными данными; 2 — по сравнению с 3-ми сутками; 3 — при сравнении самцов и самок, критический уровень значимости $p \leq 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Note: 1 — statistical significance of differences compared to baseline data; 2 — compared to day 3; 3 — when comparing males and females; critical significance level $p \leq 0,05$ (Mann-Whitney U test).

При анализе длительности интервала QT при сравнении с исходными данными были отмечены разнонаправленные изменения этого показателя у самцов и самок: начиная с 6-х суток у самцов длительность интервала QT сокращалась в 1,3 раза ($p<0,05$), а у самок — возрастала в 1,4 раза ($p<0,05$) и была продолжительнее, чем у самцов, в 2 раза (табл. 2). Эти данные указывают на увеличение времени деполяризации и реполяризации желудочков у самок с СД.

Таким образом, анализ показателей ЭКГ выявил наличие патологических изменений и половых различий уже на первой неделе развития СД. У самцов выраженность нарушений в ЭКГ была значительнее, чем у самок. Уменьшение числа автоматически распознанных кардиоциклов говорит о нарушениях регулярности и правильности ритма сердца. Наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений. Удлинение интервала PR и снижение P dur ниже изолинии, отмеченное только у самцов, свидетельствовало об остром левостороннем нарушении проводимости

в предсердии. Расширение QRS комплекса и резкое уменьшение длительности интервала QT свидетельствовало о наличии внутри- и межжелудочкового асинхронизма, что приводило к нарушению биомеханики сердца, у части самцов развивалось трепетание желудочков. В совокупности все перечисленные изменения свидетельствуют о нарушении процессов деполяризации и реполяризации миокарда, нарушении восстановительных процессов, ухудшении питания сердечной мышцы, которые отмечались нами уже на ранних сроках развития СД после однократного введения аллоксана.

На электрическую активность сердца непосредственно влияет газовый состав крови [15]. Важными критериями оценки интенсивности процессов метаболизма при развитии СД являются среднее потребление поглощаемого кислорода и объем выдыхаемого углекислого газа [16]. Результаты оценки метаболических показателей у крыс до и после введения аллоксана представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели метаболизма крыс до и после введения аллоксана, $M\pm m$; Me (Q1;Q3)

Table 3. Metabolic indices of rats before and after administration of alloxan, $M\pm m$; Me (Q1;Q3)

Показатели	Самцы			Самки		
	Среднее потребление O ₂ , мл/мин	Объем выделенного CO ₂ , мл/мин	МК, у.е.	Среднее потребление O ₂ , мл/мин	Объем выделенного CO ₂ , мл/мин	МК, у.е.
Исходный уровень	9,01±0,16; 8,74 (8,29;9,86)	5,12±0,01; 5,09 (5,08;5,16)	0,58±0,01; 0,60 (0,52;0,61)	5,8 ³ ±0,21 5,26 (5,09; 5,51)	3,3 ³ ±0,13 2,88 (2,74;3,18)	0,57±0,01; 0,55 (0,54;0,56)
3-и сутки после введения аллоксана	6,96 ¹ ±0,08; 6,92 (6,20; 7,70)	3,83 ¹ ±0,06; 3,98 (3,62; 4,07)	0,55±0,01; 0,58 (0,51; 0,62)	6,00±0,09; 6,28 (5,80; 6,47)	3,44±0,06; 3,51 (3,46; 3,72)	0,58±0,005; 0,57(0,55; 0,62)
6-е сутки после введения аллоксана	7,13 ¹ ±0,16; 6,81 (6,47; 7,25)	3,29 ¹ ±0,19; 3,70 (1,46; 4,41)	0,46 ^{1,2} ±0,01 0,46 (0,43; 0,47)	5,79±0,09; 6,13 (5,55; 6,29)	3,18±0,07; 3,28 (3,06; 3,66)	0,553±0,01 0,57(0,51; 0,60)

Примечание: 1 — достоверность статистических различий по сравнению с исходными данными; 2 — достоверность статистических различий по сравнению с 3-ми сутками, 3 — достоверность статистических различий при сравнении самцов и самок; критический уровень значимости $p\leq 0,01$ (критерий Манна-Уитни).

Note: 1 — statistical significance of differences compared to baseline data; 2 — statistical significance of differences compared to day 3; 3 — statistical significance of differences when comparing males and females; the critical significance level was $p\leq 0.01$ (Mann-Whitney U test).

Исходные значения среднего потребления O_2 и выдыхаемого CO_2 укладывались в физиологическую норму, однако были отмечены половые различия: исходный уровень потребления O_2 и выделения CO_2 у самцов был выше в среднем в 2,0 раза ($p \leq 0,001$), чем у самок. На 3-и и 6-е сутки у самцов по сравнению с исходным уровнем отмечено снижение среднего потребления O_2 в 1,3 раза ($p \leq 0,001$) и объема выдыхаемого CO_2 в среднем в 1,7 раза ($p \leq 0,001$), в это же время у самок данные показатели не отличались от исходного уровня. К 6-м суткам только у самцов было отмечено достоверное снижение метаболического коэффициента в 1,2 раза ($p \leq 0,001$) по сравнению с 3-ми сутками, тогда так потребление O_2 и выделение CO_2 оставались на низких значениях.

В таблице 4 представлено изменение показателя ИТ у самцов и самок крыс до введения, на 3-и и 6-е сутки после введения аллоксана. Исходные значения показателя ИТ у самцов и самок указывали на физиологическую норму и не отличались между собой.

На 3-и сутки по сравнению с исходным уровнем не было выявлено различий между самцами и самками — показатель ИТ у всех крыс снизился в среднем в 1,6 раза ($p \leq 0,001$). На 6-е сутки только у самцов значение ИТ продолжило снижаться относительно исходных значений в 3,2 раза ($p \leq 0,001$), относительно 3-их суток в 2,0 раза ($p \leq 0,001$), тогда как у самок показатель ИТ оставался на низких значениях, соответствующих 3-им суткам исследования. Таким образом,

полученные результаты свидетельствуют о снижении интенсивности метаболизма у крыс на ранних сроках развития СД, индуцированного аллоксаном, при этом более выраженные изменения отмечались у самцов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая недостаточность и связанные с ней заболеваемость и смертность растут угрожающими темпами, на что значительно влияет наличие метаболических нарушений, вызванных СД [17]. СД может сопровождаться дисфункцией миокарда при отсутствии явных клинических проявлений ишемической болезни сердца, пороков клапанов и других сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, таких как гипертония и дислипидемия, это привело к появлению описательной терминологии «диабетическая кардиомиопатия». Распространенность диабетической кардиомиопатии увеличивается параллельно с ростом заболеваемости СД. Первоначально она характеризуется фиброзом миокарда, дисфункциональным ремоделированием и связанной с ним диастолической дисфункцией, позднее — систолической дисфункцией и, в конечном счете, клинической сердечной недостаточностью [17].

В работе Нюо Х. и соавторов [18] было показано, что начало СД 2 типа в молодом возрасте (до 40 лет) увеличивает разные риски микрососудистых осложнений у китайских мужчин и женщин.

Таблица 4. Показатель интенсивности теплопродукции (ИТ) у крыс, $M \pm m$; Me (Q1;Q3)

Table 4. Heat production intensity (HPI) index in rats, $M \pm m$; Me (Q1;Q3)

Показатели	Самцы	Самки
Исходный уровень	0,013 \pm 0,0004; 0,013 (0,01;0,014)	0,014 \pm 0,0002; 0,014 (0,012;0,015)
3-и сутки после введения аллоксана	0,0083 ¹ \pm 0,0004; 0,009 (0,006;0,01)	0,007 ¹ \pm 0,0004; 0,006 (0,005;0,008)
6-е сутки после введения аллоксана	0,0041 ^{1,2,3} \pm 0,00002; 0,004 (0,0039;0,0042)	0,0073 ^{1,2,3} \pm 0,00002; 0,0072 (0,0069;0,0074)

Примечание: 1 — достоверность статистических различий по сравнению с исходными данными; 2 — достоверность статистических различий по сравнению с 3-ми сутками; 3 — достоверность статистических различий при сравнении самцов и самок, критический уровень значимости $p \leq 0,01$ (критерий Вилкоксона).

Note: 1 — statistical significance of differences compared to baseline data; 2 — statistical significance of differences compared to day 3; 3 — statistical significance of differences when comparing males and females; the critical significance level was $p \leq 0.01$ (Wilcoxon test).

Авторы пришли к заключению, что у мужчин раннее начало СД2 вызывает риски и развитие сосудистой патологии в большей степени, чем у женщин. В эксперименте на ранних сроках СД, индуцированного аллоксаном, нами были получены данные, свидетельствующие о различии у самцов и самок в параметрах ЭКГ и показателях общего метаболизма.

Повышение уровня глюкозы в крови животных с СД приводит к снижению сатурации и нарушению снабжения тканей O_2 , что оказывает негативное влияние на функционирование сердца. При анализе данных литературы об особенностях ЭКГ в эксперименте на крысах Привалова И. Л. и коллеги (2019) обозначили критерии оценки электрической активности сердца и диагностики AV-блокад, желудочковых аритмий, блокад ножек Гиса и т. д. [14]. Для этих целей наиболее информативными показателями были комплекс QRS, интервалы PR, PQ, QT [14]. В работе Zhang Y. и соавторов (2019) было показано, что *in vivo* у самцов крыс с СД, вызванным стрептозотоцином, наблюдается снижение частоты сердечных сокращений и удлинение комплекса QRS, что указывает на нарушение функции проводящей системы сердца [19]. Похожие результаты были получены нами уже на ранних сроках развития СД, индуцированного аллоксаном. Проводящая система сердца представляет собой сеть специализированных миоцитов с уникальными молекулярными, анатомическими и функциональными свойствами, которые позволяют им выполнять роль электрической системы сердца. Она включает синоатриальный узел, атрио-вентрикулярное соединение, ветви пучка Гиса и волокна Пуркинье. Модели электрической активности предполагают, что расположение миоцитов внутри мышечных пучков предсердий, связанных с «быстрым путем», вместе со смещенным атрио-вентрикулярным узлом служат потенциальными субстратами для повторного входа и, возможно, фибрилляции предсердий [20]. Полученное нами статистически значимое удлинение комплекса QRS и интервалов PQ и QT на 6-е сутки у самок с СД может свидетельствовать об ишемии миокарда. Длительность интервала QT определяет скорость выхода ионов калия из клеток миокарда. Интервал QT может быть увеличен вследствие гипокалиемии, нарушения структуры и функции ионных каналов, ишемии и инфаркта миокарда [13, 20]. На 6-е сутки у самцов с СД, в отличие от самок, на фоне расширения QRS комплекса отмечено уменьшение длительности интервала QT, что свидетельствовало о наличии нарушения процессов межжелудочковой синхронизации, возможно, за счет

сокращения скорости выхода ионов калия из кардиомиоцитов. Подобные изменения в ЭКГ были описаны в период ишемии у крыс с эпилепсией, когда наблюдалось увеличение интервала QRS ($p < 0,05$) и уменьшение интервалов QT по сравнению с крысами контрольной группы [20].

Одним из наиболее распространенных последствий воздействия СД является нарушение уровня обменных процессов у животных [21], которое отражается в интенсивности тепловыделения. В нашем исследовании были изучены изменения показателей метаболизма в ранние сроки индуцированного аллоксаном СД. Выявлено, что только у самцов на ранних сроках формирования СД показатели объема потребляемого O_2 и выдыхаемого CO_2 , а также ИТ отличаются от исходного уровня. Было обнаружено снижение объемов потребления кислорода и выделения углекислого газа, низкие значения метаболического коэффициента, а также уменьшение значений ИТ у самцов. Такие изменения метаболических параметров уже на ранних сроках формирования СД указывают на метаболические расстройства. Результаты иллюстрируют замедление процессов, определяющих теплопродукцию, причем у самцов более интенсивно, чем у самок. Выявленные в нашей работе особенности метаболических параметров у крыс могут быть, в частности, обусловлены стойкими изменениями гормонального фона. Многие метаболические реакции, по-видимому, связаны со снижением чувствительности гипоталамуса к регулирующим влияниям периферических гормонов. Это, в свою очередь, приводит к компенсаторному усилению секреции гормонов гипофиза, инсулина и глюкокортикоидов, что неизменно сопровождается изменением интенсивности обменных процессов [8, 9, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами были выявлены половые особенности изменений параметров ЭКГ и общего метаболизма у крыс на начальных этапах развития СД. Уже на первой неделе экспериментального СД уменьшалась интенсивность теплопродукции и отмечалась сердечная дисфункция, которая проявлялась в увеличении частоты сердечных сокращений, удлинении комплекса QRS, изменении интервалов RR и PR, резком сокращении длительности интервала QT. У самцов к этим нарушениям, которые были выражены в большей степени, чем у самок, добавлялось еще снижение потребления кислорода и выделения углекислого газа, а также уменьшение метаболического коэффициента. Полученные результаты необходимо валидировать на большей выборке крыс,

а в дальнейшем и на приматах, для понимания возможности трансляции результатов на человеческую популяцию. При подтверждении — учитывать особенности ЭКГ и метаболизма при формировании подходов к мониторингу лиц с риском развития СД с целью их раннего выявления, разработки схем коррекции метаболизма и ранней профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно — у пациентов мужского пола.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках плановой НИР за счет средств федерального бюджета, выделяемых на выполнение Государственного задания. / The work was carried out within the framework of planned research using federal budget funds allocated for the implementation of the State assignment.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
2. The top 10 causes of death [Internet]. WHO; 2020 [cited 06 June 2025]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Thomas MC. The clustering of cardiovascular, renal, adipo-metabolic eye and liver disease with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2022;128:154961. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154961>
4. Гороховская Г. Н., Юн В. Л., Васюк Ю. А. и др. Взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии: значение контроля гликемии на пути решения проблемы. *Medical Council.* 2020;(4):22–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-22-28>
5. Gorokhovskaya GN, Yun VL, Martynov AI, et al. Relationship of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology: significance of glycemic control on the way to solving the problem. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(4):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-22-28>
6. Madhariya R, Dixena B, Ram A, et al. Experimental animal models: tools to investigate antidiabetic activity. *Curr Pharm Des.* 2023;29(2):79–94. <https://doi.org/10.2174/1381612829666221220115649>
7. Kong SY, Cho MK. Effects of continuous glucose monitoring on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Healthcare.* 2024;12(5):571. <https://doi.org/10.3390/healthcare12050571>
8. Rubin JB, Lagas JS, Broestl L, et al. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00291-x>
9. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, et al. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia.* 2020;63(3):453–461. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05040-3>
10. Wang Z, Yang Y, Xiang X, et al. Estimation of the normal range of blood glucose in rats. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2010;39(2):133–137.
11. Youssef ME, El-Azab MF, Abdel-Dayem MA, et al. Electrocardiographic and histopathological characterizations of diabetic cardiomyopathy in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29(17):25723–25732. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-17831-6>
12. Konopelski P, Ufnal M. Electrocardiography in rats: a comparison to human. *Physiol Res.* 2016;65(5):717–725. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933270>
13. Привалова И. Л., Шевелев О. А., Ходорович Н. А. и др. Электрокардиография у крыс в экспериментальных исследованиях (обзор литературы). *Genetics and breeding of animals.* 2019;2:108–114. <https://doi.org/10.3143/2410-2733-2019-2-108-120>
14. Privalova I, Shevelev O, Hodorovich N, et al. Electrocardiography in rats in experimental studies (review of the literature). *Genetics and breeding of animals.* 2019;2:108–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.3143/2410-2733-2019-2-108-120>
15. Hong SI, Kim JS, Kim YJ, Kim WY. Dynamic changes in arterial blood gas during cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *Sci Rep.* 2021;11(1):23165. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02764-4>
16. Payne SJ, Mohammad J, Tisdall MM, Tachtsidis I. Effects of arterial blood gas levels on cerebral blood flow and oxygen transport. *Biomed Opt Express.* 2011;2(4):966–979. <https://doi.org/10.1364/BOE.2.000979>
17. Riaz A, Asghar S, Shahid S, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its risk factors influence on microvascular complications in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Cureus.* 2024;16(3):e55478. <https://doi.org/10.7759/cureus.55478>
18. Ritchie RH, Abel ED. Basic mechanisms of diabetic heart disease. *Circ Res.* 2020;126(11):1501–1525. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315913>
19. Huo X, Zhang J, Guo X, et al. Gender difference in the association of early- vs. late-onset type 2 dia-

betes with non-fatal microvascular disease in china: a cross-sectional study. *Front Endocrinol.* 2018;9:15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00015>

19. Zhang Y, Wang Y, Yanni J, et al. Electrical conduction system remodeling in streptozotocin-induced diabetes mellitus rat heart. *Front Physiol.* 2019;10:826. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00826>

20. Tavares JG, Vasques ER, Arida RM, et al. Epilepsy-induced electrocardiographic alterations following cardiac ischemia and reperfusion in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(2):140–145.

21. Соколова И. Б. Влияние метаболических нарушений и стрептозотоцинового диабета на церебральную циркуляцию у крыс, содержащихся на высокожировой диете. *Russian Journal of Physiology.* 2022;108(6):762–770.

Sokolova IB. Impact of metabolic disturbances and streptozotocin-induced diabetes on cerebral circulation in rats fed a high-fat diet. *Russian Journal of Physiology.* 2022;108(6):762–770. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0869813922060085>

22. Можейко Л. А. Экспериментальные модели сахарного диабета. Часть 1. Аллоксановый диабет. (Обзор). *Журнал Гродненского государственного университета.* 2013; 3:26–29.

Mozheyko L.A. Experimental models of diabetes mellitus. Part 1. Alloxan diabetes. (Review). *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Universiteta.* 2013;3:26–29.

Информация об авторах:

Шейко Елена Александровна — кандидат биологических наук, профессор РАЕ, младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Сурикова Екатерина Игоревна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Каплиева Ирина Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Трепитакки Лидия Константиновна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Качесова Полина Сергеевна — научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Ушакова Наталья Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, врач-анестезиолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Authors information:

Sheiko Elena A., PhD of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Engineering, Junior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia;

Surikova Ekaterina I., PhD of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia;

Kaplyeva Irina V., MD, PhD, DSc, Head of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia;

Trepitaki Lidiya K., PhD of Biological Sciences, Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia;

Kachesova Polina S., Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia;

Ushakova Natalia D., MD, PhD, DSc, Professor, Anesthesiologist, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia.