

Динамика кардиоэлектрического поля крыс при хроническом воздействии доксорубицина в период деполяризации предсердий

Смирнова С. Л.¹, Суслонова О. В.¹, Рощевская И. М.²

¹ – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр "Ками научный центр Уральского отделения Российской академии наук", Сыктывкар, Россия

² – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. Целью работы является неинвазивное выявление особенностей начальной предсердной активности по динамике кардиоэлектрического поля на поверхности грудной клетки экспериментальных животных при хроническом воздействии доксорубицина. *Материалы и методы.* Исследованы распределение и динамика изменения кардиоэлектрических потенциалов на поверхности грудной клетки крыс при хроническом воздействии доксорубицина в период начальной предсердной активности. Доксорубицин вводили внутривентрально по 1,5 мг/кг один раз в неделю на протяжении месяца. Кумулятивная доза составила 6 мг/кг массы тела животного. *Результаты.* Показано, что хроническое воздействие доксорубицина приводит к изменениям динамики взаимного расположения положительных и отрицательных кардиопотенциалов электрического поля сердца на поверхности грудной клетки крыс в периоды восходящей и нисходящей Р-волны на ЭКГ в отведениях от конечностей. Выявлено достоверно более раннее начало образования кардиоэлектрического поля, характерного для деполяризации предсердий, на поверхности тела, начала, вершины и окончания Р-волны на ЭКГ во II отведении от конечностей после длительного введения доксорубицина по сравнению с исходным состоянием. *Заключение.* Хроническое воздействие доксорубицина вызывает значимые изменения начальной предсердной активности, что приводит в соответствующий период деполяризации предсердий к существенному изменению динамики кардиоэлектрического поля на поверхности грудной клетки животных.

Ключевые слова: электрическое поле сердца; предсердия; доксорубицин; крысы

Для цитирования:

Смирнова С. Л., Суслонова О. В., Рощевская И. М. Динамика кардиоэлектрического поля крыс при хроническом воздействии доксорубицина в период деполяризации предсердий. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2021;(3):31–35. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-3-31-35>

Поступила: 26 ноября 2021 г. **Принята:** 02 декабря 2021 г. **Опубликована:** 15 декабря 2021 г.

Dynamics of the cardioelectric field of rats under chronic exposure to doxorubicin during atrial depolarization

Smirnova SL¹, Suslonova OV¹, Roshchevskaya IM²

¹ – Federal Research Center "Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences", Syktyvkar, Russia

² – FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. *The aim* of the work is non-invasive identification of the features of the initial atrial activity by the dynamics of the cardioelectric field on the surface of the chest of experimental animals under chronic exposure to doxorubicin. *Materials and methods.* The distribution and dynamics of changes in cardioelectric potentials on the surface of the chest of rats under chronic exposure to doxorubicin during the period of initial atrial activity were investigated. Doxorubicin was administered intraperitoneally 1.5 mg/kg once a week for a month. The cumulative dose was 6 mg/kg animal weight. *Results.* It has been shown that chronic exposure to doxorubicin leads to changes in the positional dynamics of positive and negative cardiopotentials cardioelectric field of heart on the chest surface during the ascending and descending P-wave on the ECG in the II limb leads. It is observed significantly earlier the beginning of cardioelectric field formation, characteristic of atrial depolarization, on the body surface, the beginning, the peak and the end of the P-wave on the ECG in the II limb leads compared to the initial state. *Conclusion.* Chronic exposure to doxorubicin causes significant changes in the initial atrial activity, which leads to a significant change in the corresponding period of atrial depolarization in the dynamics of the cardioelectric field on the surface of the thorax of animals.

Keywords: electrical field of the heart; atria; doxorubicin; rats

For citations:

Smirnova SL, Suslonova OV, Roshchevskaya IM. Dynamics of the cardioelectric field of rats under chronic exposure to doxorubicin during atrial depolarization. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2021;(3):31–35. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-3-31-35>

Received: November 26, 2021. **Accepted:** December 02, 2021. **Published:** December 15, 2021.

Введение / Introduction

Антрациклины являются ключевым компонентом многих режимов химиотерапии при лечении гематологических злокачественных новообразований и солидных опухолей, хотя их применение ограничено из-за их сильной кардиотоксичности, которая проявляется в нарушении диастолической функции левого желудочка, развитии кардиомиопатии, что в конечном итоге приводит к тяжёлой сердечной недостаточности и смерти [1]. Введение доксорубицина может приводить к различным аритмиям как в острых, так и в

хронических состояниях. Наиболее часто выявляются суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы. У 6 % пациентов развивается фибрилляция предсердий, что является предиктором неблагоприятных исходов химиотерапии доксорубицином [2]. Электрокардиографические изменения при развитии доксорубициновой токсичности заключаются в удлинении QT-интервала, изменению ST сегмента и амплитуды Т-волны [3, 4], расширении QRS комплекса [4, 5].

На сегодняшний день не до конца известна патология развития электрической нестабильности сердца, вызываемой доксорубицином. Первостепенное

значение для улучшения клинических исходов у онкологических больных имеет понимание механизмов развития доксорубицин-индуцированных электрических изменений сердца [2].

Механизмы изменений процесса деполяризации предсердий и формирования предсердных аритмий при кумулятивном действии доксорубицина не выяснены.

Цель – неинвазивное выявление особенностей деполяризации предсердий у крыс при хроническом воздействии доксорубицина по динамике изменений электрического поля сердца на поверхности грудной клетки.

Материал и методы / Material and methods

Животные. Эксперименты выполнены на самцах крыс линии Вистар ($n=10$), возрастом 3–4 месяца, массой 400–450 г, полученных из питомника лабораторных животных "Пушино" (г. Пушино, Россия).

Доксорубицин вводили внутривенно по 1,5 мг/кг раз в неделю на протяжении месяца. Кумулятивная доза составила 6 мг/кг массы тела животного.

До (исходное состояние) и спустя два месяца (через 8 недель) после первой инъекции препарата проводили поверхностное картирование кардиоэлектрических потенциалов.

Электрофизиология. Электрическое поле сердца на поверхности тела крыс при хроническом воздействии доксорубицина в период деполяризации предсердий исследовано методом множественной синхронной кардиоэлектротопографии. Животных наркотизировали зоветилом (3,5 мг/100 г массы животного в/м).

Синхронную регистрацию кардиопотенциалов осуществляли от 64 подкожных игольчатых электродов, равномерно распределённых по поверхности грудной клетки (по четыре ряда на вентральной и дорсальной сторонам тела) при помощи электрокардиотопографической системы. Синхронно с униполярными кардиоэлектрическими потенциалами на поверхности тела регистрировали ЭКГ в биполярных отведениях от конечностей.

Кардиоэлектрическое поле на поверхности тела анализировали по моментным эквипотенциальным картам. В качестве реперного использовали ЭКГ во втором отведении от конечностей, отсчёт времени производили относительно пика зубца R_{II} в мс (момент времени до R_{II} -пика указывается со знаком минус).

Статистика. Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 10.0. Значимость различий средних значений в группах оценивали с помощью Т-критерия Уилкоксона при $p \leq 0,05$. Данные представляли в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение.

Результаты / Results

Исходное состояние ($n = 10$). До возникновения на ЭКГ во II отведении от конечностей Р-волны (за $-59,4 \pm 7,1$ мс до R_{II} пика) на поверхности тела крыс формируется кардиоэлектрическое поле с краниальной областью положительных кардиоэлектрических потенциалов, каудальной – отрицательных (табл. 1).

Таблица 1

Временные характеристики кардиоэлектрического поля на поверхности тела и R_{II} -волны на ЭКГ во II отведении от конечностей у крыс до и после хронического воздействия доксорубицина

Table 1

Temporal characteristics of the cardioelectric field on the body surface and R_{II} -wave on ECG in II limb leads in rats before and after chronic exposure to doxorubicin

Параметр / Parameter	Исходное состояние / The initial state	После введения доксорубицина / After doxorubicin administration
Начало формирования кардиоэлектрического поля, характерного для деполяризации предсердий, мс / The beginning of the formation of the cardioelectric field characteristic of atrial depolarization, ms	$-59,4 \pm 7,1$	$-64,7 \pm 5,5^*$
Начало R_{II} -волны, мс / R_{II} -wave beginning, ms	$-53,8 \pm 7,4$	$-58,2 \pm 5,9^*$
Вершина R_{II} -волны, мс / R_{II} -wave peak, ms	$-47,7 \pm 5,9$	$-51,6 \pm 5,3^*$
Конец R_{II} -волны, мс / End of R_{II} -wave, ms	$-40,7 \pm 5,3$	$-46 \pm 5,4^*$
Длительность инверсии, мс / Inversion duration, ms	$5,7 \pm 2,7$	$6,4 \pm 1,5$
Длительность восходящей фазы R_{II} -волны, мс / The duration of the ascending phase of the R_{II} -wave, ms	$6,1 \pm 2,7$	$6,6 \pm 2,3$
Длительность нисходящей фазы R_{II} -волны, мс / The duration of the downward phase of the R_{II} -wave, ms	$6,9 \pm 1,5$	$5,6 \pm 2,1$
Длительность R_{II} -волны, мс / R_{II} -wave duration, ms	$13,1 \pm 3,2$	$12,3 \pm 3,9$

Примечания: данные представляли в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение. * – различия значимы по Т-критерию Уилкоксона при $p \leq 0,05$ ($n = 10$).

Notes: Data were presented as arithmetic mean \pm standard deviation. * – differences are significant according to the Wilcoxon T-test at $p \leq 0.05$ ($n = 10$).

До начала восходящей фазы Р-волны происходит смещение зон положительных и отрицательных кардиопотенциалов на поверхности грудной клетки (рис. 1). Область положительных потенциалов смещается каудально, отрицательных — краниально на вентральную и дорсальную стороны. Изменение взаимного расположения положительных и отрицательных зон кардиоэлектрических потенциалов завершается на $-53,8 \pm 7,4$ мс, к моменту начала Р-волны ЭКГ во II отведении от конечностей. В период восходящей и нисходящих фаз Р-волны расположение зон кардиоэлектрических потенциалов остаётся неизменным: область положительных потенциалов расположена каудально, отрицательных — краниально на вентральной и дорсальной поверхности. Такое взаимное расположение областей положительных и отрицательных потенциалов сохраняется до конца Р-волны на ЭКГ во II отведении от конечностей на $-40,7 \pm 5,3$ мс до R_{II} пика.

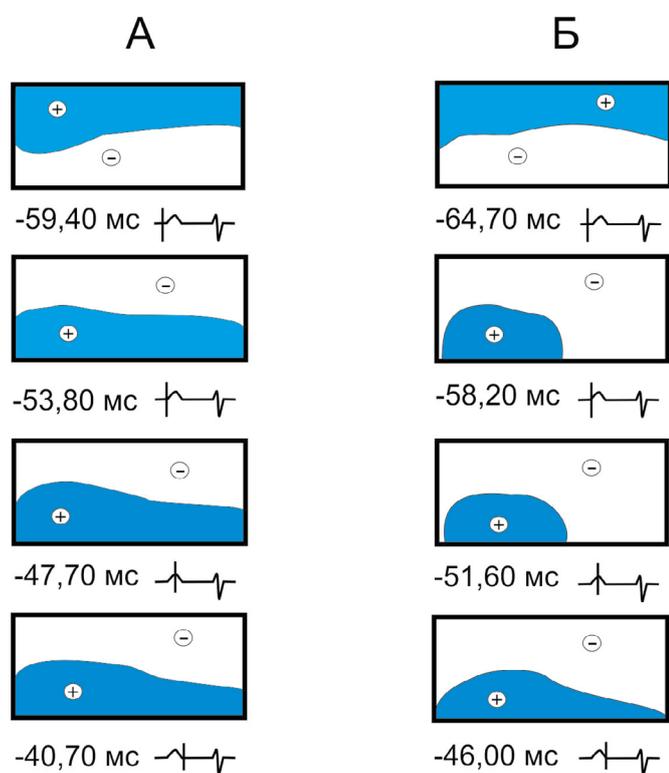


Рис. 1. Эквипотенциальные моментные карты на поверхности тела в период деполяризации предсердий у крыс при хроническом воздействии доксорубицина. Исходное состояние (А), после введения доксорубицина (Б)

Fig. 1. Equipotential moment maps on the body surface during atrial depolarization in rats under chronic exposure to doxorubicin. Initial state (A), after administration of doxorubicin (B)

Примечания: на каждой карте закрашена область положительных кардиопотенциалов. Под каждой картой указано время в мс относительно пика R; приведена ЭКГ во втором отведении с маркером времени.
Notes: On each card, the area of positive cardiopotentials is filled. Under each map is the time in ms relative to the R peak; shows an ECG in the second limb lead with a time marker.

После введения доксорубицина. До возникновения на ЭКГ во II отведении от конечностей Р-волны ($-64,7 \pm 5,5$ мс до R пика) на поверхности тела крыс формируется кардиоэлектрическое поле с краниальной областью положительных кардиоэлектрических потенциалов, каудальной — отрицательных (см. табл. 1).

До начала восходящей фазы Р-волны происходит смещение зон положительных и отрицательных кардиопотенциалов на электрическом поле сердца на поверхности грудной клетки. Область положительных потенциалов смещается каудально в центральную часть вентральной стороны тела и занимает примерно 1/3 её поверхности. Область отрицательных кардиопотенциалов после инверсии занимает полностью дорсальную сторону и краниальную часть вентральной поверхности туловища. Изменение взаимного расположения положительных и отрицательных зон кардиоэлектрических потенциалов завершается на $-58,2 \pm 5,9$ мс, т. е. к моменту начала Р-волны на ЭКГ во II отведении от конечностей. В период восходящей фазы Р-волны расположение зон кардиоэлектрических потенциалов не меняется: область положительных потенциалов занимает 1/3 каудальной части на вентральной поверхности грудной клетки; отрицательных — расположена краниально на вентральной и на всей дорсальной поверхности. В период нисходящей фазы Р-волны зона положительных кардиопотенциалов увеличивается в размере и занимает каудальную часть вентральной и дорсальных сторон грудной клетки, краниальную часть охватывает зона отрицательных потенциалов. Такое расположение областей положительных и отрицательных потенциалов сохраняется до конца Р-волны на ЭКГ во II отведении от конечностей на $-46,8 \pm 5,4$ мс.

Обсуждение / Discussion

Доксорубин обладает проаритмическими свойствами, что способствует развитию различных типов аритмии. Препарат влияет на электрофизиологические свойства сердца [2]. Показано значительное снижение диастолической функции и нарушение проведения возбуждения левого предсердия у пациентов после химиотерапии доксорубицином [6].

У животных в период Р_{II}-волны на кардиоэлектрическом поле на поверхности тела наблюдается однотипное расположение областей положительных и отрицательных кардиопотенциалов у разных видов теплокровных животных и человека. Равномерное распространение волны возбуждения по предсердиям от синоатриального узла отражается однотипным расположением областей положительных и отрицательных кардиопотенциалов на поверхности тела в период восходящей и нисходящей фаз Р-волны [7].

Проведённые нами ранее исследования кардиоэлектрического поля крыс с различными экспериментальными моделями показали, что изменение последовательности деполяризации предсердий приводит к

существенным изменениям динамики расположения зон положительных и отрицательных кардиоэлектрических потенциалов на поверхности тела в определённые периоды времени.

У спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR в период восходящей и нисходящей фаз Р-волны на ЭКГ показано нетипичное для нормотензивных животных расположение областей положительных и отрицательных кардиопотенциалов кардиоэлектрического поля на поверхности тела. Область положительных потенциалов расположена каудально на вентральной стороне тела и занимает примерно 2/3 поверхности, область отрицательных кардиопотенциалов занимает полностью дорсальную сторону и краниальную часть вентральной поверхности [8].

Лёгочная гипертензия приводит к появлению дополнительного, кроме синоатриального узла, очага начального возбуждения в области устьев лёгочных вен, что влечёт за собой увеличение неоднородности распространения волны возбуждения по субэпикарду предсердий. Появление дополнительного очага возбуждения в устьях лёгочных вен в левом предсердии меняет последовательность деполяризации субэпикарда предсердий, что отражается изменением расположения зон положительных и отрицательных кардиоэлектрических потенциалов на поверхности тела до начала и в период Р-волны по сравнению с исходным состоянием [7].

У крыс с алкогольной кардиомиопатией выявлена значительная неоднородность последовательности деполяризации правого и левого предсердий и межпредсердной перегородки, вызванная формированием двух источников начальной активации в правом и левом предсердиях [9]. Формирование двух источников ранней активации в предсердиях вызывает значимые

изменения пространственных и временных параметров кардиоэлектрического поля на начальных этапах деполяризации предсердий, до начала Р_{II}-волны на ЭКГ во II отведении от конечностей [10].

Согласно нашим исследованиям, хроническое воздействие доксорубина приводит к изменениям динамики положительных и отрицательных кардиопотенциалов на поверхности тела в период восходящей и нисходящей фаз Р_{II}-волны на ЭКГ. Наблюдается достоверно более раннее начало формирования кардиоэлектрического поля на поверхности тела, начало Р_{II}-волны, вершина Р_{II}-волны, конец Р_{II}-волны на ЭКГ во II отведении от конечностей по сравнению с исходным состоянием.

Заключение / Conclusion

Хроническое воздействие доксорубина вызывает значимые изменения пространственных и временных параметров электрического поля сердца на поверхности грудной клетки животных в период Р-волны на ЭКГ во II отведении от конечностей, свидетельствующее об изменении последовательности деполяризации предсердий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interests. The authors of the article confirmed the absence of a conflict of interest, financial support, which must be reported.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнова Светлана Леонидовна

e-mail: smirnova.sl@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-2444>

к. б. н., зав. отделом ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия

Smirnova Svetlana L.

e-mail: smirnova.sl@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-2444>

PhD in Biology, Head of the department FRC Komi SC UB RAS, Syktyvkar, Russia

Суслонова Ольга Владимировна

e-mail: evgeniu2006@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7641-9145>

н. с. ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия

Susloнова Olga V.

e-mail: evgeniu2006@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7641-9145>

Research associate FRC Komi SC UB RAS, Syktyvkar, Russia

Рощевская Ирина Михайловна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: compcard@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-1444>

д. б. н., член-корреспондент РАН,
главный научный сотрудник лаборатории
фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ
фармакологии имени В.В. Закусова», Москва,
Россия

Roshchevskaya Irina M.

Corresponding author

e-mail: compcard@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-1444>

Dr. Sci. (Biol.), Corresponding Member RAS,
Chief Researcher of the Laboratory of Pharma-
cological Screening FSBI «Zakusov Institute of
Pharmacology», Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Luu AZ, Chowdhury BB, Al-Omran M et al. Role of endothelium in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(6):861–870. DOI: 10.1016/j.jacbts.2018.06.005.
2. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Аритмогенные эффекты доксорубина. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020;9(3):69–78. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(3):69–78 (In Russ).]. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80.
3. Aygun H, Gul SS. Cardioprotective effect of melatonin and agomelatine on doxorubicin-induced cardiotoxicity in a rat model: an electrocardiographic, scintigraphic and biochemical study. *Bratisl Lek Listy.* 2019;120(4):249–255. DOI: 10.4149/BLL_2019_045.
4. Sonawane VK, Mahajan UB, Shinde SD et al. A chemosensitizer drug: disulfiram prevents doxorubicin-induced cardiac dysfunction and oxidative stress in rats. *Cardiovasc Toxicol.* 2018;18(5):459–470. DOI: 10.1007/s12012-018-9458-y.
5. Jafarinezhad Z, Rafati A, Ketabchi F et al. Cardioprotective effects of curcumin and carvacrol in doxorubicin-treated rats: Stereological study. *Food Sci Nutr.* 2019;7(11):3581–3588. DOI: 10.1002/fsn3.1210.
6. Yaylali YT, Saricopur A, Yurtdas M et al. Atrial function in patients with breast cancer after treatment with anthracyclines. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(5):411–419. DOI: 10.5935/abc.20160146.
7. Смирнова С.Л., Сулонова О.В., Рощевская И.М. Неинвазивное выявление аритмогенных очагов предсердий по кардиоэлектрическому полю на поверхности тела при экспериментальной легочной ги-

пертензии. *Вестник аритмологии.* 2020;1(99): 63–69. [Smirnova SL, Suslonova OV, Roshchevskaya IM. Non-invasive detection of arrhythmogenic foci of atria by using the cardioelectric field on the surface of the body during experimental pulmonary hypertension. *Journal of Arrhythmology.* 2020;1(99): 63–69. (In Russ).]. DOI: 10.35336/VA-2020-1-63-69.

8. Смирнова С.Л., Сулонова О.В., Рощевская И.М. Электрическое поле сердца на поверхности тела в период деполяризации предсердий у крыс со спонтанной артериальной гипертензией. *Практическая медицина.* 2018;1(112):61–64. [Smirnova SL, Suslonova OV, Roshchevskaya IM. Cardioelectric field on the body surface during atrial depolarization in rats with spontaneous arterial hypertension. *Practical Medicine.* 2018;1(112): 61–64. (In Russ).].

9. Смирнова С.Л., Рощевская И.М., Рощевский М.П., и др. Деполяризация предсердий у крыс с алкогольной кардиомиопатией. *Доклады академии наук.* 2018;479(1):96–98. [Smirnova SL, Roshchevskaya IM, Roshchevsky MP et al. Atria depolarization in rats with alcoholic cardiomyopathy. *Doklady biological sciences.* 2018;479(1):41–43. (In Russ).]. DOI: 10.7868/S0869565218010231.

10. Смирнова С.Л., Рощевская И.М., Цорин И.Б., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Колик Л.Г., Крыжановский С.А. Кардиоэлектрическое поле на поверхности тела в период деполяризации предсердий у крыс с алкогольной кардиомиопатией. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2019;(2):17–22. [Smirnova SL, Roshchevskaya IM, Tsorin IB, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Kolik LG, Kryzhanovskii SA. Cardioelectric field on the body surface during atrial depolarization in rats with alcoholic cardiomyopathy. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2019;(2):17–22. (In Russ).]. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10041.