

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-156-163>
УДК 616.441-008.61:616-006.81]-03-021.6:612.172.4

Изменение электрических показателей сердца в экспериментальной модели роста злокачественной опухоли на фоне гипертиреоза

Е.М. Франциянц¹, И.В. Каплиева¹, Е.А. Шейко¹, Е.И. Сурикова¹, Е.О. Васильева¹, И.В. Нескубина¹, М.А. Гусарева¹, О.В. Быкадорова¹, Л.К. Трепитаки¹, Н.Д. Черярина¹, Е.В. Сердюкова¹, А.А. Верескунова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России),

344037, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, 14 линия, 63

² Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России),

344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Аннотация

Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют возможность модуляции развития злокачественных опухолей при тиреоидном дисбалансе, в частности при гипертиреозе, который негативно влияет на электрофизиологию сердца. В экспериментальной модели роста опухоли на фоне гипертиреоза показана активация опухолевого процесса.

Цель: изучить электрофизиологические параметры сердца мышей на начальных этапах роста перевивной опухоли в условиях гипертиреоза.

Материал и методы. На самках мышей линии C57BL/6 ($n = 20$) создавали модель роста меланомы B16/F10 в условиях гипертиреоза, который индуцировали ежедневным введением лиотиронина натрия (Т3) внутривенно длительно и подтверждали определением в крови содержания тиреотропного гормона и трийодтиронина радиоиммунным методом. На 5-е сут введения Т3 перевивали меланому. Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали неинвазивно (ecgTUNNEL, ПО ecgAVG, марка TECHNOLOGIES, Франция) на 1-е и 3-и сут введения Т3, в группах с опухолью – на 6-е сут после ее перевивки.

Результаты. Выявлены патологические изменения: в группе с гипертиреозом – нерегулярность ритма, снижение амплитуды Р, Т ниже изолинии, расширение QRS. На 3-и сут отмечена гибель одной мыши вследствие крупноочагового инфаркта миокарда; в группе с меланомой зарегистрирована только синусовая аритмия и снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС); в группе с сочетанием патологий – практически нормальная ЭКГ за исключением роста амплитуды Р и небольшого увеличения QRS.

Заключение. Уже на ранних этапах гипертиреоза или роста опухоли происходило нарушение процессов деполяризации / реполяризации миокарда, способное вызвать даже гибель животного. При коморбидности большинство показателей ЭКГ нормализовалось, что говорит о включении компенсаторных механизмов при взаимодействии патологий. Результаты демонстрируют необходимость более глубокого изучения механизмов взаимодействия нескольких одновременно существующих в организме патологий.

Ключевые слова:

злокачественная опухоль; гипертиреоз; коморбидная патология; электрофизиология сердца; электрокардиография; мыши; экспериментальная модель.

Финансирование:

работа выполнена в рамках плановой НИР за счет средств федерального бюджета, выделяемых на выполнение Государственного задания.

Соответствие принципам этики:

работа с животными осуществлялась в соответствии с директивой 2010/63/ЕИ и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Экспериментальное исследование было одобрено комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 24/128 от 01.11.2021 г.).

Сурикова Екатерина Игоревна, e-mail: sunsur2000@mail.ru.

Для цитирования:

Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Шейко Е.А., Сурикова Е.И., Васильева Е.О., Нескубина И.В., Гусарева М.А., Быкадорова О.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Сердюкова Е.В., Верескунова А.А. Изменение электрических показателей сердца в экспериментальной модели роста злокачественной опухоли на фоне гипертиреоза. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(3):156–163. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-156-163>.

Changes in electrical parameters of the heart in an experimental model of malignant tumor growth during of hyperthyroidism

Elena M. Frantsiyants¹, Irina V. Kaplieva¹, Elena A. Sheiko¹,
Ekaterina I. Surikova¹, Ekaterina O. Vasileva¹, Irina V Neskubina¹,
Marina A. Gusareva¹, Oksana V. Bykadorova¹, Lidia K. Trepitaki¹,
Natalia D. Cheryarina¹, Elizaveta V. Serdyukova¹, Alexandra A. Vereskunova²

¹ National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBI NMRC for Oncology), 63, 14 line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

² Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Rostov State Medical University), 29, Nahichevanskij str., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

Abstract

Experimental and clinical studies demonstrate the possibility of modulating the development of malignant tumors in thyroid imbalance, in particular hyperthyroidism, which negatively affects the electrophysiology of the heart. In an experimental model of tumor growth during of hyperthyroidism, activation of the tumor was shown.

Aim: To study electrophysiological parameters of the mouse heart at the initial stages of transplantable tumor growth during of hyperthyroidism.

Material and Methods. In female mice of the C57BL/6 line ($n = 20$) was created a model of melanoma B16/F10 growth during of hyperthyroidism, which was induced by daily intraperitoneal administration of liothyronine sodium (T3) for a long time and confirmed by determining the content of thyroid-stimulating hormone and triiodothyronine in the blood using the radioimmune method. On the 5th day of T3 administration, the melanoma was transplanted. ECG was recorded non-invasively (ecgTUNNEL, ecgAVG software, emka TECHNOLOGIES, France) on the 1st and 3rd days of T3 administration, in groups with a tumor – on the 6th day after its transplantation.

Results. Pathological changes were revealed: in the group with hyperthyroidism – rhythm irregularity, decrease the amplitude of P and T below the isoline, widening of the QRS, on the 3rd day – the death of 1 mouse was noted due to large-focal myocardial infarction; in the group with melanoma – only sinus arrhythmia and decreased heart rate; in the group with a combination of pathologies – an almost normal ECG, with the exception of an increase in P amplitude and a slight increase in QRS.

Conclusion. Already in the early stages of hyperthyroidism or tumor growth, there was a violation of myocardial depolarization/repolarization processes, capable of causing even death of the animal. In case of comorbidity, the majority of ECG parameters normalized, indicating the inclusion of compensatory mechanisms in the interaction of pathologies. The results demonstrate the need for a deeper study of the mechanisms of interaction of several simultaneously existing pathologies in the body.

Keywords:

malignant tumor; hyperthyroidism; comorbid pathology; cardiac electrophysiology; electrocardiography; mice; experimental model.

Funding:

the work was carried out within the framework of planned research work at the expense of federal budget funds allocated for the implementation of the State assignment.

Compliance with ethical standards:

work with animals was carried out in accordance with Directive 2010/63/EU and Order of the Ministry of Health of Russia dated June 19, 2003 No. 267 "On approval of the rules of laboratory practice". The experimental study was approved by the bioethics commission of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Oncology" of the Russian Ministry of Health (protocol No. 24/128 of November 1, 2021).

For citation:

Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Sheiko E.A., Surikova E.I., Vasileva E.O., Neskubina I.V., Gusareva M.A., Bykadorova O.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Serdyukova E.V., Vereskunova A.A. Changes in electrical parameters of the heart in an experimental model of malignant tumor growth during of hyperthyroidism. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):156–163. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-156-163>.

Введение

Гормоны щитовидной железы – важные регуляторы не только энергетического метаболизма, а через него и активности различных органов и систем, но и активности таких процессов, как пролиферация и дифференцировка клеток [1]. Изменение тиреоидного статуса (избыток или дефицит гормонов щитовидной железы) негативно сказывается на сократительной способности сердца и его электрофизиологических свойствах [2, 3]. Даже субклинический гипертиреоз связан с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, включая аритмии, стенокардию, гипертрофию сердца и сердечную недостаточность [4]. С другой стороны, результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют, что тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) не только регулируют деятельность сердечно-сосудистой и других систем органов, но и могут модулировать развитие злокачественных опухолей [1, 5]. Показано, что при гипертиреозе стимулируется прогрессирование различных видов опухолей [4–6].

Цель работы: изучение электрофизиологических параметров сердца мышей на начальных этапах роста перививной меланомы В16/В10 в условиях индуцированного гипертиреоза.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 20 самках мышей линии С57В1/6 массой 20–25 г. Работа с животными осуществлялась в соответствии с директивой 2010/63/ЕИ и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (№ 24/128 от 01.11.2021 г.).

Всех животных разделили на равные группы по пять особей: 1-я – интактная группа, 2-я – индукция гипертиреоза введением трийодтиронина (Т3), 3-я – рост перививной меланомы В16/В10 (В16), 4-я – рост перививной меланомы на фоне гипертиреоза (Т3+В16). Гипертиреоз индуцировали введением лиотиронина натрия (Тиромель, Турция) внутривентрально в дозе 6,25 мг/животное в 0,3 мл физиологического раствора ежедневно в течение всего эксперимента. Меланому В16 перививали подкожно (0,5 мл взвеси клеток в разведении 1 : 10 в физиологическом растворе) мышам 3-й группы, а также мышам 4-й группы на 5-е сут введения Т3.

У мышей, находящихся в сознании, неинвазивно регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) с частотой дискретизации 1 кГц с помощью устройства esgTUNNEL (emka TECHNOLOGIES, Франция), перед записью ЭКГ всех животных адаптировали в течение недели. После 5-минутного периода привыкания осуществляли запись ЭКГ продолжительностью 6 мин, после этого времени мыши испытывали дискомфорт, и в сигналы вносились артефакты движения.

Запись ЭКГ во 2-й группе проводили через 1 сут и через 3 сут введения Т3, в 3-й группе – через 6 сут после перевивки В16, в 4-й группе – через 6 сут после перевивки В16 на фоне гипертиреоза (11-е сут введения Т3). Кривые ЭКГ анализировали, используя программное обеспечение esgAVG (emka TECHNOLOGIES, Франция). Оценивали параметры автоматически определенного усредненного кардиоцикла: длительность интервалов RR, PQ, QRS, QT; амплитуду пиков Ramp, Ramp, Tmp; частоту сердечных сокращений (ЧСС), число автоматически определенных единичных кардиоциклов за 6 мин. Содержание в сыворотке крови тиреотропного гормона ТТГ и трийодтиронина Т3 определяли радиоиммунным методом (Immunotech, Чехия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 10. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Нормально распределенные показатели (ТТГ, Т3) представлены средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Характеристики показателей ЭКГ представлены в таблице в виде медианы и квартилей (Me ; Q_1 ; Q_3). Для оценки статистической значимости различий использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости p при проверке всех гипотез составлял 0,05.

Результаты и обсуждение

Для подтверждения гипертиреоза у мышей на 3-и сут в крови определяли содержание ТТГ (мМЕ/л) и Т3 (нмоль/л): у самок мышей с индуцированным гипертиреозом оно составило соответственно $0,08 \pm 0,02$ мМЕ/л и $5,0 \pm 2,2$ нмоль/л против $0,14 \pm 0,03$ мМЕ/л и $1,74 \pm 0,17$ нмоль/л в интактной группе; у мышей с ростом меланомы В16 – $0,49 \pm 0,54$ мМЕ/л и $1,28 \pm 0,14$ нмоль/л, в группе Т3+В16 – $0,11 \pm 0,05$ мМЕ/л и $10,7 \pm 5,8$ нмоль/л.

В таблице представлены значения основных показателей автоматически определенного усредненного кардиоцикла.

Показатели ЭКГ самок мышей всех опытных групп оценивали по отношению к показателям в группе интактных животных. В ходе анализа результатов во 2-й группе животных через сутки после введения Т3 был выявлен нерегулярный синусовый ритм, который отображался на ЭКГ в виде большого числа мелких нерегулярных f-волн перед зубцом Р, отличающихся по форме и амплитуде, что можно трактовать как явление предсердной фибрилляции [7]. Программа анализа ЭКГ esgAVG автоматически определяет единичные кардиоциклы, в которых присутствуют все основные зубцы, интервалы, комплекс QRS, и усредняет их значения. Число таких автоматически распознанных единичных кардиоциклов через сутки после первого введения Т3 было в 2,4 раза меньше по сравнению с показателями в интактной группе.

Продолжительность зубца Р, свидетельствующая о времени возбуждения предсердий, не отличалась от зна-

чений в интактной группе, однако его амплитуда имела отрицательное значение у 4 мышей из 5, что указывает на левопредсердную топографию источников аритмии. Интервал PQ, характеризующий прохождение импульса через атриовентрикулярный узел, не отличался от показателей в интактной группе. Комплекс QRS статистически значимо расширен в 1,3 раза, что указывает на увеличение времени возбуждения желудочков и свидетельствует об увеличении времени деполяризации желудочков. Интервал QT, измеряемый от начала зубца Q до окончания зубца T, отражая общую продолжительность электриче-

ской систолы желудочков [8], не отличался от значений в интактной группе. В этой группе через сутки после введения ТЗ зубец Т был сглажен, местами плоский, и его амплитуда у 4 мышей из 5 имела отрицательное значение. Отрицательное значение амплитуды зубца Т – один из признаков, указывающих на патологический характер ЭКГ после воздействия ТЗ и на ишемию миокарда сердца мыши. Таким образом, все вышеперечисленное, несмотря на отсутствие изменений показателей ЧСС и RR, подтверждает патологический характер ЭКГ у большинства мышей (у 4 из 5) через сутки после введения ТЗ.

Таблица. Статистика показателей электрокардиограммы самок мышей линии C57BL/6 в эксперименте

Table. ECG parameters of female mice of the C57BL/6 line in the experiment

Показатели Группы	RR, мс, ms	ЧСС, уд./мин	PQ, мс, ms	QRS, мс, ms	QT, мс, ms	P amp, мВ, mV	R amp, мВ, mV	T amp, мВ, mV	Количество кардиоциклов, ед.
1-я группа – интактные животные	91; 86; 96,5	638; 607; 684	38; 34; 38	13; 12; 14	26,5; 25,5; 27,5	0,04; 0,035; 0,05	0,5; 0,42; 0,58	0,085; 0,05; 0,125	3499; 3358; 3727
2-я группа – 1 сут ТЗ	119; 92; 124 $p = 0,176$	505; 486; 654 $p = 0,210$	38; 37; 49 $p = 0,537$	17; 15; 18,5 $p = 0,033$	50,5; 32,5; 64 $p = 0,245$	-0,15; -0,18; 0,03 $p = 0,072$	0,28; 0,085; 0,42 $p = 0,081$	-0,01; -0,22; 0,01 $p = 0,052$	1386; 800; 1963 $p = 0,019$
2-я группа – 3 сут ТЗ	96; 90,5; 103,5 $p = 0,561$	622; 580; 661 $p = 0,713$	37; 35; 41,5 $p = 1,000$	18; 15; 19 $p = 0,034$	64; 58; 84 $p = 0,034$	-0,03; -0,11; 0,055 $p = 0,657$	0,23; -0,36; 0,5 $p = 0,312$	-0,04; -0,05; -0,02 $p = 0,052$	1733; 1179; 1844 $p = 0,037$
3-я группа – меланома В16	116,5; 113; 126 $p = 0,029$	516,5; 477,5; 542,5 $p = 0,019$	46; 45; 49,5 $p = 0,108$	15; 13; 18 $p = 0,245$	30; 26; 37 $p = 0,284$	0,025; 0,01; 0,045 $p = 0,457$	0,5; 0,35; 0,63 $p = 1,000$	0,1; 0,02; 0,1 $p = 1,000$	2427; 2224; 2570,5 $p = 0,066$
4-я группа – ТЗ+В16	101; 97; 109 $p = 0,112$	596; 596; 621 $p = 0,134$	40; 38; 41,5 $p = 0,389$	15,5; 13,5; 21 $p = 0,169$	30; 24; 37 $p = 0,596$	0,09; 0,08; 0,1 $p = 0,027$	0,53; 0,51; 0,56 $p = 0,721$	0,065; 0,05; 0,2 $p = 1,000$	3076; 3071; 3560 $p = 0,551$

Примечание: данные представлены в виде медианы и квартилей Me; Q1; Q3; p – достигнутый уровень статистической значимости различий с 1-й группой, критический уровень значимости $p = 0,05$.

Через 3 сут введения ТЗ у всех животных сохранялся патологический характер ЭКГ: отмечались участки учащенных сердечных сокращений по типу пароксизмальной синусовой тахикардии при сохранении правильного ритма. Число автоматически определенных единичных кардиоциклов в этой группе также было в 2 раза меньше, чем у интактных животных. У всех животных амплитуда зубца Р имела отрицательное значение, у 2 животных из 5 было отмечено наличие сниженного по амплитуде, деформированного двухфазного зубца Р перед каждым QRS. Длительность интервала PQ не отличалась от таковой у интактных животных. Комплексы QRS статистически значимо уширены. У части животных отмечается депрессия сегмента ST относительно изоэлектрической линии, в то же время у всех мышей амплитуда зубца Т имела отрицательное значение, а интервал QT был в 2,6 раза больше, чем у интактных мышей.

Следует отметить, что у одного животного из пяти на ЭКГ отмечалось исчезновение зубца R, глубокий и широкий комплекс QRS, подъем сегмента ST над изолинией. Такая картина ЭКГ соответствует крупноочаговому инфаркту [9]. Во время записи ЭКГ животное умерло, при некропсии обнаружен инфаркт миокарда с обширной зоной некроза. У остальных мышей значения параметров ЧСС и RR не отличались от таковых у интактных животных. В целом у всех мышей этой группы были отмечены изменения на ЭКГ, указывающие на развитие гипоксии /

ишемии миокарда, что у одного животного привело к развитию инфаркта на фоне гипертиреоза.

У животных 3-й группы с ростом меланомы В16 отмечен нерегулярный синусовый ритм, на что указывают неодинаковые интервалы между зубцами RR, среднее значение которых статистически значимо выше в 1,3 раза, чем у интактных животных: было выявлено чередование, более длительных (урежение) и менее длительных интервалов (учащение) сердечного ритма, присутствуют и участки нормы. В результате отмечено статистически значимое урежение ЧСС в 1,3 раза по сравнению с интактной группой. Такие изменения в работе сердца можно определить как синусовую аритмию [9]. Число автоматически определенных единичных кардиоциклов, несмотря на отсутствие статистической значимости, было в 1,4 раза меньше, чем в интактной группе, что также может свидетельствовать о патологическом характере ЭКГ. При этом длительность интервалов PQ, QT, комплекса QRS, значения амплитуды Р, R и Т не отличались от показателей в интактной группе.

У животных 4-й группы (основной) отмечался рост меланомы В16 в условиях гипертиреоза, структура ЭКГ была ближе всего к ЭКГ у интактных животных: отмечен регулярный синусовый ритм, значения RR и ЧСС, число автоматически определенных кардиоциклов не отличалось от значений у интактных мышей. У всех животных этой группы зубцы Р и Т располагались выше изолинии,

несмотря на наличие коморбидного состояния (гипертиреоз). Однако амплитуда зубца Р статистически значимо превышала в 2,1 раза значение в интактной группе, что может свидетельствовать о гипертрофии предсердий. Обращает на себя внимание тот факт, что только у животных этой группы зубец Т был четко выражен на протяжении всей записи ЭКГ, его амплитуда имела положительные и высокие значения. Увеличение амплитуды и ширины зубца Р и в некоторой степени Т, без значимого изменения ширины комплекса QRS, наблюдаемое у мышей в этой группе, могут быть отражением компенсаторной реакции – гипертрофии миокарда [10].

Таким образом, на начальных этапах развития гипертиреоза (1-е – 3-и сут введения Т3) уже наблюдались патологические изменения электрофизиологических параметров работы сердца (нерегулярность сердечного ритма, снижение амплитуды зубцов Р и Т ниже изолинии, расширение QRS комплекса), свидетельствующие о нарушении процессов деполяризации и реполяризации миокарда, нарушении восстановительных процессов, ухудшении питания сердечной мышцы, что у одного животного привело к развитию инфаркта и гибели. На ранних этапах роста перевивной меланомы В16 (на 6-е сут после перевивки) также отмечались патологические изменения ЭКГ, которые ограничились только нерегулярностью ритма в виде синусовой аритмии и снижением ЧСС. У животных основной группы – с сочетанием гипертиреоза (11-е сут введения Т3) и ростом опухоли (6-е сут после перевивки) – на ЭКГ регистрировались регулярный синусовый ритм, положительные значения амплитуды зубцов Р и Т, что является признаками нормальной ЭКГ, несмотря на более длительное состояние гипертиреоза, чем во 2-й группе. Однако наблюдаемый рост амплитуды зубца Р и некоторое увеличение ширины комплекса QRS (хотя и статистически незначимое) можно расценить как признаки развивающейся компенсаторной гипертрофии миокарда левого желудочка.

Оценка электрической активности сердца является важным инструментом выявления патологии его работы в ответ на действие различных факторов. Гормоны щитовидной железы оказывают значительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, особенно на сердце, а изменение их уровня в плазме и тканях влекут за собой существенные изменения сердечно-сосудистой функции, что отражается на показателях ЭКГ [3, 11]. У мышей с индуцированным гипертиреозом уже через сутки после введения Т3 нами были отмечены патологические изменения на ЭКГ – предсердная фибрилляция, которая, по данным литературы, является наиболее распространенной сердечной аритмией, возникающей в ответ на гипертиреоз [12]. Патофизиология предсердной фибрилляции характеризуется электрическим и структурным ремоделированием, происходящим в миокарде предсердий [12].

На 3-и сут индуцированного гипертиреоза патологические изменения на ЭКГ проявились нарушением ритма сердца в виде пароксизмальной синусовой тахикардии, представляющей собой эпизоды наджелудочковой тахикардии с внезапным началом и ее прекращением. Результаты экспериментальных исследований на клеточном уровне и на животных моделях заболеваний щитовидной железы показали, что миокард предсердий очень чувствителен к тиреоидным гормонам, опосредующим структурно-функциональное и электрическое ремодели-

рование сердца, способствуя развитию предсердных фибрилляций [2, 4, 10, 12].

Кроме нарушений ритма у мышей при гипертиреозе нами было отмечено изменение других параметров ЭКГ – изменение размера и формы зубца Р, его дислокация ниже изолинии (отрицательные значения его амплитуды), удлинение интервалов PQ, QT и комплекса QRS. По данным литературы, измененная форма и отрицательное значение амплитуды у зубца Р характерны при различных видах аритмий, наиболее распространенной из которых является предсердная тахикардия [13]. Ширина комплекса QRS отражает время возбуждения желудочков и соответствует быстрому распространению деполяризации по миокарду желудочков, а ее увеличение может свидетельствовать о нарушении проводимости сердца за счет гипертрофии желудочков или блокады ножек пучка Гиса [11]. Об этом, вероятно, свидетельствует отмеченное в нашем исследовании расширение комплекса QRS у мышей с гипертиреозом (1-е – 3-и сут). Также у большинства животных с гипертиреозом мы наблюдали отрицательное значение амплитуды зубца Т, что указывало на поражение миокарда. Причиной этого явления может быть гипоксия / ишемия, которая может привести к инфаркту в результате нарушения процессов восстановления миокарда. Мы наблюдали его у 1 животного на 3-и сут гипертиреоза – значительная отрицательная амплитуда зубца Т сопровождалась также изменением комплекса QRS.

Установлено, что действие гормонов щитовидной железы опосредуется воздействием на натриевые каналы сердца грызунов, вызывая замедление инактивации и усиление неинактивируемой компоненты Na тока [11]. Следствием этого являются угрожающие жизни аритмии, которые возникают при повышении содержания тиреоидных гормонов [13]. Помимо этого, высокий уровень этих гормонов способствует ускорению выброса кальция, являющегося триггером мышечного сокращения, из саркоплазматического ретикулаума [14]. Изменение транспорта кальция внутри отдельных миоцитов приводит к развитию быстрых и сильных мышечных сокращений из-за мощного и кратковременного увеличения содержания кальция в цитоплазме [11]. Тиреоидные гормоны через негеномное воздействие на Ca-АТФазу плазматической мембраны способствуют выкачиванию кальция из цитоплазмы, компенсируя сниженную экспрессию обменного белка NCX – Na⁺/Ca²⁺ обменника, удаляющего кальций из клеток [15]. Кальций – очень важный для сердца ион, динамика содержания которого обеспечивает пейсмекерную активность клеток синоатриального узла (САУ) сердца, т. е. ускорение генерации потенциалов действия клетками САУ (положительный хронотропный эффект при введении крысам Т3) [11]. Таким образом, тиреоидные гормоны, обладая широким спектром действия на организм, модулируют электрическую и механическую активность сердца, вызывая изменения электрофизиологических и сократительных характеристик миокарда [12].

С другой стороны, сердечная недостаточность и онкологическая патология до недавнего времени считались отдельными заболеваниями, но становится очевидным, что они тесно связаны и влияют на исход друг друга. В работах W.C. Meijers и соавт. (2018), L. Awwad и соавт. (2022) показано, что сердечная дисфункция способствует прогрессированию рака и распространению метастазов [16, 17]. Израильскими учеными на модели роста перевивных

опухолей линии LLC, а также мышью карциномы молочной железы РумТ у самок и самцов мышей C57BL/6 и NOD-SCID убедительно доказано, что ремоделирование сердца способствует прогрессированию опухолевого процесса, а растущая опухоль, в свою очередь, улучшает сердечный исход по сравнению с процессами ремоделирования сердца у мышей без опухолей [18]. В динамике роста опухоли было отмечено подавление ремоделирования сердца и, как следствие, уменьшение гипертрофии и фиброза, а также повышение сократительной функции миокарда [19].

Таким образом, сердечная и онкологическая патологии демонстрируют тесное взаимодействие: ремоделирование сердца способствует прогрессированию рака, а растущая опухоль, в свою очередь, улучшает сердечный исход [19]. Эта новая неожиданная связь между процессами ремоделирования сердца и прогрессирования опухоли требует дальнейших более глубоких исследований, а идентификация значимых механизмов их взаимодействия поможет использовать его при терапии этих заболеваний.

В нашем исследовании у мышей с меланомой B16 наблюдаемые нами патологические изменения на ЭКГ (нерегулярность синусового ритма, урежение ЧСС, увеличение интервала R-R) можно интерпретировать как синусовую аритмию, связанную с вероятным воздействием развивающегося опухолевого процесса на синусный узел, опосредованным неизвестными в настоящий момент механизмами. Неожиданными для нас оказались результаты, полученные в группе мышей с сочетанием гипертиреоза и роста меланомы B16: структура ЭКГ была близка к нормальной, а показатели ЭКГ у этих животных оказались наиболее близкими к показателям в интактной группе. Эти результаты подтверждаются данными литературы, приведенными выше, о взаимовлиянии сердечной и онкологической патологий. Однако наличие у мышей этой группы сочетанной патологии – рост опухоли в условиях длительного гипертиреоза (11 сут) – отражалось на ЭКГ признаках гипертрофии миокарда левого желудочка.

Известно, что при гипертиреозе может формироваться физиологическая гипертрофия миокарда. Такой эф-

фект, по данным литературы, имеет несколько причин: 1) увеличение объема каждого отдельного миоцита из-за увеличения содержания сократительных белков; 2) увеличение количества миоцитов и фибробластов в связи с удлинением их жизни из-за активации путей mTOR и Akt [20]. В работе И.Х. Джуманиязова, О.В. Смирнова [11] была предпринята попытка систематизировать интегральное действие тиреоидных гормонов на структуру и функцию сердца с помощью изучения белков-мишеней гормонов. По мнению этих авторов, результатом действия ТЗ является снижение диастолического давления и общего периферического сопротивления сосудистого русла, увеличение преднагрузки и снижение постнагрузки на сердце, увеличение ударного объема и физиологическая гипертрофия миокарда.

Мы предполагаем, что в нашем эксперименте отсутствие статистически значимых различий большинства показателей ЭКГ у животных 4-й группы, свидетельствующее об относительно нормальном функционировании сердца, скорее всего, является результатом гипертрофии миокарда левого желудочка – компенсаторной реакции, развившейся в условиях индуцированного гипертиреоза и предотвращающей развитие сердечной недостаточности на данном этапе роста опухоли.

Заключение

Гормоны щитовидной железы оказывают существенное влияние на функцию сердца. Результаты настоящего исследования показали, что уже на начальных этапах индуцированного гипертиреоза или роста перевивной опухоли в электрофизиологии сердца происходили изменения патологического характера, способные вызывать даже гибель животного. В условиях коморбидности (развитие опухоли на фоне гипертиреоза) большинство показателей ЭКГ нормализовалось, что может указывать на включение компенсаторных механизмов в процессе взаимодействия изучаемых патологий. Результаты исследования демонстрируют необходимость более пристального и детального изучения механизмов взаимодействия одновременно существующих в организме нескольких патологий.

Литература / References

- Gauthier B.R., Sola-García A., Cáliz-Molina M.Á., Lorenzo P.I., Cobo-Vuilleumier N., Capilla-González V. et al. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020;19(11):e13260. DOI: 10.1111/ace1.13260.
- Razvi S., Jabbar A., Pingitore A., Danzi S., Biondi B., Klein I. et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71(16):1781–1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
- Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Современные представления о сердечно-сосудистых эффектах гипо- и гипертиреоза. *Современные проблемы науки и образование. Сетевое издание*. 2021;(6). Chaulin A.M., Grigoreva Yu.V. Modern ideas about the cardiovascular effects of hypo – and hyperthyroidism. *Modern problems of science and education. Online Publishing*. 2021;(6). (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.31202.
- Krashin E., Piekietko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.
- Кит О.И., Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитак Л.К., Погорелова Ю.А. Особенности тиреоидного статуса при экспериментальном метастазировании в печень. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(11):53–58. Kit O.I., Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A. Characteristics of thyroid status in experimental liver metastasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(11):53–58. (In Russ.). URL: <https://www.nogr.org/jour/article/view/324/324> (19.08.2024).
- Goemann I.M., Romitti M., Meyer E.L.S., Wajner S.M., Maia A.L. Role of thyroid hormones in the neoplastic process: an overview. *Endocr. Relat. Cancer*. 2017;24(11):R367–R385. DOI: 10.1530/ERC-17-0192.
- Reddy V., Taha W., Kundumadam S., Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Heart J*. 2017;69(4):545–550. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.07.004.
- Locati E.T., Bagliani G., Padeletti L. Normal ventricular repolarization and QT interval: Ionic background, modifiers, and measurements. *Card. Electrophysiol. Clin*. 2017;9(3):487–513. DOI:10.1016/j.ccep.2017.05.007.
- Овсепян А.А., Панченков Д.Н., Прохорчук Е.Б., Телегин Г.Б., Жигалова Н.А., Голубев Е.П. и др. Моделирование инфаркта миокарда на мышах: методология, мониторинг, патоморфология. *Acta Naturae*. 2011;3(1):107–115. Ovsepyan A.A., Panchenkov D.N., Prokhortchouk E.B., Telegin G.B., Zhigalova N.A., Golubev E.P. et al. Modeling myocardial infarction in mice: methodology, monitoring, pathomorphology. *Acta Naturae*. 2011;3(1):107–115. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.32607/20758251-2011-3-1-107-115.
- Nakamura M., Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat. Rev. Cardiol*. 2018;15(7):387–407. DOI: 10.1038/s41569-018-0007-y.
- Джуманиязова И.Х., Смирнова О.В. Влияние тиреоидных гормонов на электрические и механические параметры сердца. *Физиология человека*. 2020;46(5):115–125. Dzhumaniazova I.K., Smirnova O.V. Effects of thyroid hormones on electrical and mechanical parameters of the heart. *Human Physiology*. 2020;46(5):115–125. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0131164620050045.

12. Takawale A., Aguilar M., Bouchrit Y., Hiram R. Mechanisms and management of thyroid disease and atrial fibrillation: Impact of atrial electrical remodeling and cardiac fibrosis. *Cells*. 2022;11(24):4047. DOI: 10.3390/cells11244047.
13. Go M.T., George A.M., Tahsin B., Fogelfeld L. Tachycardia in hyperthyroidism: Not so common. *PLoS One*. 2022;17(9):e0273724. DOI: 10.1371/journal.pone.0273724.
14. McDermott M.T. Hyperthyroidism. *Ann. Intern. Med.* 2020;172(7):ITC49–ITC64. DOI: 10.7326/AITC202004070.
15. Davis P.J., Leonard J.L., Lin H.Y., Leinung M., Mousa S.A. Molecular basis of nongenomic actions of thyroid hormone. *Vitam. Horm.* 2018;106:67–96. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.06.001.
16. Meijers W.C., Maglione M., Bakker S.J.L., Oberhuber R., Kieneker L.M., de Jong S. et al. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. *Circulation*. 2018;138(7):678–691. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816.
17. Awwad L., Aronheim A. Cardiac dysfunction promotes cancer progression via multiple secreted factors. *Cancer Res.* 2022;82(9):1753–1761. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2463.
18. Avraham S., Abu-Sharki S., Shofti R., Haas T., Korin B., Kalfon R. et al. Early cardiac remodeling promotes tumor growth and metastasis. *Circulation*. 2020;142(7):670–683. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046471.
19. Achlaug L., Awwad L., Langier Goncalves I., Goldenberg T., Aronheim A. Tumor growth ameliorates cardiac dysfunction and suppresses fibrosis in a mouse model for duchenne muscular dystrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12595. DOI: 10.3390/ijms241612595.
20. Da Silva I.B., Gomes D.A., Alenina N., Bader M., Dos Santos R.A., Barreto-Chaves M.L.M. Cardioprotective effect of thyroid hormone is mediated by AT2 receptor and involves nitric oxide production via Akt activation in mice. *Heart Vessels*. 2018;33(6):671–681. DOI: 10.1007/s00380-017-1101-5.

Информация о вкладе авторов

Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Гусарева М.А. – концепция и дизайн исследования.

Трепятики Л.К., Шейко Е.А., Черярина Н.Д. – проведение эксперимента и получение данных, статистическая обработка материала.

Быкадорова О.В., Шейко Е.А., Нескубина И.В., Васильева Е.О., Сердюкова Е.В. – анализ и интерпретация результатов.

Шейко Е.А., Сурикова Е.И., Верескунова А.А. – написание и редактирование текста, подбор литературы, оформление библиографии.

Все авторы утвердили окончательный вариант рукописи, одобрили ее подачу и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Франциянц Елена Михайловна, д-р биол. наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Каплиева Ирина Викторовна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

E-mail: kaplirina@yandex.ru.

Шейко Елена Александровна, канд. биол. наук, младший научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>.

E-mail: esheiko@inbox.ru.

Сурикова Екатерина Игоревна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

E-mail: sunsur2000@mail.ru.

Васильева Екатерина Олеговна, врач-радиотерапевт, отделение радиотерапии № 1, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>.

E-mail: vasilevaeo27@mail.ru.

Нескубина Ирина Валерьевна, д-р биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

E-mail: neskubina.irina@mail.ru.

Гусарева Марина Александровна, канд. мед. наук, заведующий отделением радиологии, врач-радиотерапевт, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>.

E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Information on author contributions

Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Gusareva M.A. – study concept and design.

Trepitaki L.K., Sheiko E.A., Cheryarina N.D. – conducting the experiment and obtaining data, statistical processing of the material.

Bykadorova O.V., Sheiko E.A., Neskubina I.V., Vasileva E.O., Serdyukova E.V. – results analysis and interpretation.

Sheiko E.A., Surikova E.I., Vereskunova A.A. – text writing and editing, literature selection, preparation of bibliography.

All authors approved the final version of the manuscript, approved its submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Elena M. Frantsiyants, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Deputy General Director for Science, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Irina V. Kaplieva, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

E-mail: kaplirina@yandex.ru.

Elena A. Sheiko, Cand. Sci. (Biol.), Junior Research Scientist, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>.

E-mail: esheiko@inbox.ru.

Ekaterina I. Surikova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

E-mail: sunsur2000@mail.ru.

Ekaterina O. Vasileva, Radiotherapist, Department of Radiotherapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>.

E-mail: vasilevaeo27@mail.ru.

Irina V Neskubina, Dr. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

E-mail: neskubina.irina@mail.ru.

Marina A. Gusareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>.

E-mail: super.gormon@yandex.ru.

Oksana V. Bykadorova, Functional Diagnostics Doctor, Clinical and Diagnostic Department, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0003-4644-5171>.

E-mail: ksy1989@yandex.ru.

Быкадорова Оксана Владимировна, врач функциональной диагностики, клинко-диагностическое отделение, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0003-4644-5171>.

E-mail: ksy1989@yandex.ru.

Трепитак Лидия Константиновна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

E-mail: legolab69@yandex.ru.

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

E-mail: scalolas.92@yandex.ru.

Сердюкова Елизавета Владимировна, врач функциональной диагностики, клинко-диагностическое отделение, ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>.

E-mail: Lizagav.08.11@mail.ru.

Верескунова Александра Алексеевна, студент, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>.

E-mail: super.gormon@ya.ru.

Сурикова Екатерина Игоревна, e-mail: sunsur2000@mail.ru.

Lidia K. Trepitaki, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

E-mail: legolab69@yandex.ru.

Natalia D. Cheryarina, Laboratory Assistant, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

E-mail: scalolas.92@yandex.ru.

Elizaveta V. Serdyukova, Functional Diagnostics Doctor, Clinical and Diagnostic Department, FSBI NMRC for Oncology, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>.

E-mail: Lizagav.08.11@mail.ru.

Alexandra A. Vereskunova, Student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>.

E-mail: super.gormon@ya.ru.

Ekaterina I. Surikova, e-mail: sunsur2000@mail.ru.

Received 04.12.2023;
review received 29.12.2023;
accepted for publication 12.02.2024.

Поступила 04.12.2023;
рецензия получена 29.12.2023;
принята к публикации 12.02.2024.