DOI: https://doi.org/10.17816/CS676542 EDN: GCWVYC

Изучение влияния уровней трийодтиронина, тироксина и тиреотропного гормона на электрическую нестабильность миокарда предсердий при экспериментальном гипотиреозе

Р.Ф. Рахматуллов[1], Р.Е. Дементьева[1], А.Е. Шеина[1], К.П. Кондратьева[1], Ф.К. Рахматуллов[1], Л.В. Мельникова[2]

[1] Пензенский государственный университет, Пенза, Россия;
[2] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Выявление взаимосвязи дисфункции щитовидной железы и возникновения неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) — один из сложных и актуальных вопросов современной кардиологии. На сегодняшний день в литературе отражено небольшое количество исследований, где проводилось изучение взаимосвязи ФП с гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой (ГГТС), а полученные результаты носят противоречивый характер. Имеется немного работ, посвящённых изучению связи ФП с ГГТС в экспериментальных условиях.

Цель. Выявить связь ФП с ГГТС при экспериментальном гипотиреозе, эутиреозе и тиреотоксикозе у крыс.

Методы. В исследование включены 146 беспородных крыс. В 1-ю группу включены 42 крысы с эутиреозом. Во 2-ю группу объединены 15 крыс с манифестным тиреотоксикозом. В 3-ю группу вошли 22 крысы с субклиническим тиреотоксикозом. В 4-ю группу включены 67 крыс с синдромом эутиреоидной патологии. Методы исследования включали регистрацию электрокардиографии, определение концентрации тиреоидных гормонов.

Результаты. Установлено, что частота пароксизмов ФП зависит при эутиреозе от уровня тиреотропного гормона (β=–0,250; p <0,001) и тироксина (β=0,838; p=0,012), при манифестном тиреотоксикозе — тироксина (β=0,732; p=0,00008) и трийодтиронина (β=0,352; p=0,043), а при субклиническом тиреотоксикозе — тироксина (β=2,1; p=0,0002) и трийодтиронина (β=–0,970; p=0,019). Определены пороговые значения тиреоидных гормонов при эутиреозе, субклиническом и манифестном тиреотоксикозе.

Заключение. Установлена связь ФП с функциональным состоянием щитовидной железы.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; функциональные показатели щитовидной железы; дисфункция щитовидной железы; экспериментальная модель.

Как цитировать:
Рахматуллов Р.Ф., Дементьева Р.Е., Шеина А.Е., Кондратьева К.П., Рахматуллов Ф.К., Мельникова Л.В. Изучение влияния уровней трийодтиронина, тироксина и тиреотропного гормона на электрическую нестабильность миокарда предсердий при экспериментальном гипотиреозе // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 2. С. 106–114. DOI: 10.17816/CS676542 EDN: GCWVYC

Рукопись получена: 10.03.2025 **Рукопись одобрена:** 06.06.2025 **Опубликована online:** 10.06.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS676542 EDN: GCWVYC

Investigation of Triiodothyronine, Thyroxine, and Thyroid-Stimulating Hormone Levels' Influence on Atrial Myocardial Electrical Instability in Experimental Hypothyroidism

Ruslan F. Rakhmatullov[1], Renata E. Dementeva[1], Alina E. Sheina[1], Kristina P. Kondrateva[1], Fagim K. Rakhmatullov[1], Ludmila V. Melnikova[2]

[1] Penza State University, Penza, Russia;
[2] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Identifying the association between thyroid dysfunction and the development of nonvalvular atrial fibrillation (AF) remains one of the complex and pressing issue in contemporary cardiology. To date, only a limited number of studies have examined the relationship between AF and the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis, and the available findings are often contradictory. Few papers have explored the association between AF and HPT axis in experimental conditions.

AIM: The work aimed to evaluate the association between AF and the HPT axis in experimental models of hypothyroidism, euthyroidism, and thyrotoxicosis in rats.

METHODS: The study included 146 outbred rats. Group 1 comprised 42 rats with euthyroidism. Group 2 included 15 rats with overt thyrotoxicosis. Group 3 included 22 rats with subclinical thyrotoxicosis. Group 4 comprised 67 rats with euthyroid sick syndrome. The methods included electrocardiographic monitoring and measurement of thyroid hormone concentrations.

RESULTS: The frequency of AF paroxysms was found to depend on thyroid hormone levels: under euthyroid conditions, on thyroid-stimulating hormone ($\beta = -0.250$; $p < 0.001$) and thyroxine ($\beta = 0.838$; $p = 0.012$); in overt thyrotoxicosis, on thyroxine ($\beta = 0.732$; $p = 0.00008$) and triiodothyronine ($\beta = 0.352$; $p = 0.043$); and in subclinical thyrotoxicosis, on thyroxine ($\beta = 2.1$; $p = 0.0002$) and triiodothyronine ($\beta = -0.970$; $p = 0.019$). Threshold values of thyroid hormones were determined for euthyroid, subclinical, and overt thyrotoxic states.

CONCLUSION: A relationship between atrial fibrillation and thyroid functional status was established.

Keywords: atrial fibrillation; thyroid function tests; thyroid dysfunction; experimental model.

To cite this article:
Rakhmatullov RF, Dementeva RE, Sheina AE, Kondrateva KP, Rakhmatullov FK, Melnikova LV. Investigation of Triiodothyronine, Thyroxine, and Thyroid-Stimulating Hormone Levels' Influence on Atrial Myocardial Electrical Instability in Experimental Hypothyroidism. *CardioSomatics.* 2025;16(2):106–114. DOI: 10.17816/CS676542 EDN: GCWVYC

Submitted: 10.03.2025 **Accepted:** 06.06.2025 **Published online:** 10.06.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

В структуре общей сердечно-сосудистой заболеваемости важное место занимает фибрилляция предсердий (ФП). На долю ФП приходится 25–55% всех госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма [1, 2]. Основная причина инвалидизации при ФП — хроническая сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения и нарушение мозгового кровообращения. Оценка уровня тиреоидных гормонов при ФП позволяет выявить дисфункцию щитовидной железы (ЩЖ) в 15–25% случаев [3–5]. Вместе с тем в литературе мало работ, где проводилось изучение взаимосвязи ФП с гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой (ГГТС), а результаты носят противоречивый характер. Имеется несколько работ, посвящённых изучению связи ФП с ГГТС при экспериментальном гипотиреозе, эутиреозе и тиреотоксикозе у животных [6–8].

Цель исследования — выявить связь ФП с ГГТС при экспериментальном гипотиреозе, эутиреозе и тиреотоксикозе у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования схематично представлен на рис. 1.

Условия и продолжительность исследования

Экспериментальное исследование проводилось на базе вивария Пензенского аграрного университета. Сроки проведения: сентябрь 2024 г. — декабрь 2024 г.

Животные

В исследование включено 146 беспородных крыс, 65 самок и 81 самец, со средней массой 194±32,2 г, которые в последующем разделены на 4 группы в зависимости от состояния ответа ГГТС.

Крысы получены и содержались в виварии Пензенского аграрного университета, в клетках по 3 особи, с опилкой из древесной подстилки при температуре 18–20 °C, при нормальной освещённости и относительной влажности 60–70%. Все животные имели свободный доступ к пище и воде.

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с основными правилами, изложенными в основополагающих документах, регламентирующих проведение экспериментов на лабораторных животных и условия их содержания (Хельсинкская декларация, 2000; ГОСТ 33044-2014; Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств).

Постановка эксперимента

Исследование проводилось в четыре этапа. Перед началом исследований животных наркотизировали смесью тилетамин+золазепам (Золетил 100, Франция), 20 мг/кг и ксилазином (Ксилантин, Россия), 5 мг/кг внутрибрюшинно.

На первом этапе исследования проводили электрокардиографию (ЭКГ) и определяли концентрацию тиреоидных гормонов в крови. ЭКГ регистрировали на аппарате «ПолиСпектр» во 2-м стандартном отведении в течение 10 мин с оценкой количества и длительности ФП в режиме «мелкое млекопитающее». Аппарат регистрации ЭКГ подключали к персональному компьютеру через высокоскоростной интерфейс USB для последующего анализа данных. Пароксизм ФП считали устойчивым при его продолжительности более 30 с. Содержание уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции трийодтиронина (Т3св) и тироксина (Т4св) в крови оценивали с использованием наборов реагентов («Алкор-Био», Санкт-Петербург): «ТироидИФА-ТТГ», «ТироидИФА-тироксин», «ТироидИФА-трийодтиронин», «ТироидИФА-свободный Т4», «ТироидИФА-свободный Т3». Забор крови у экспериментальных животных

Рис. 1. Дизайн исследования. ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, ЩЖ — щитовидная железа, ПФП — пароксизм фибрилляции предсердий.
Fig. 1. Concept Design. ФП — atrial fibrillation, ЭКГ — electrocardiogram, ЩЖ — thyroid gland, ПФП — paroxysm of atrial fibrillation.

осуществляли методом ампутации хвоста с последующей обработкой места надреза антисептическим раствором.

На втором этапе моделировали экспериментальный гипотиреоз тиамазолом в дозе 2,5 мг/100 г. Изменения тиреоидных гормонов оценивали на 21-е сутки.

В результате анализа ТТГ, Т4св, Т3св все экспериментальные животные (*n*=146) разделены на 4 группы в зависимости от состояния ответа ГГТС. В 1-ю группу включены крысы с эутиреозом (*n*=42). Во 2-ю группу объединены крысы с манифестным тиреотоксикозом (*n*=15). В 3-ю группу вошли крысы с субклиническим тиреотоксикозом (*n*=15). В 4-ю группу включены крысы с синдромом эутиреоидной патологии (*n*=67). В последующие этапы исследования включены крысы с эутиреозом, манифестным тиреотоксикозом и субклиническим тиреотоксикозом.

На третьем этапе исследования для достижения эутиреоидного статуса применяли эутирокс в дозе 1,5 мкг/кг в течение 3 нед. под контролем уровня тиреоидных гормонов.

На четвертом этапе оценили связь частоты и продолжительности пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП) с уровнем тиреоидных гормонов при эутиреозе, манифестном тиреотоксикозе и субклиническом тиреотоксикозе. Для этого провели многофакторный регрессионный анализ и ROC-анализ.

Этическая экспертиза

Экспериментальное исследование одобрено Локальным этическим комитетом при Центре доклинических исследований (Пенза), протокол заседания №8-23 от 11.09.2023. Исследование экспериментальное, одноцентровое, проспективое, выборочное, неконтролируемое.

Статистическая обработка

Математическую обработку полученных данных выполняли в программе Excel (Microsoft Office 2013) и StatSoft Statistica 10. Для характеристики количественных переменных применяли среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение (M±SD), для количественной характеристики уровня гормонов использовали определение медианы и интреквартильный размах, для проверки выборок на нормальное распределение — критерий Колмогорова–Смирнова. С целью выявления независимых предикторов рецидивирования ФП использовали многофакторный анализ. Влияние показателей оценивали с помощью ROC-графика с площадью под кривой. Пороговые значения для количественных предикторов устанавливали на основе ROC-анализа при оптимальном соотношении чувствительности (TPR) и специфичности (FPR). Уровень статистической значимости для всех видов анализа расценивали как p <0,05. При сравнении групп делали поправку на множественные сравнения по Бонферрони (α=0,0167).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У крыс с эутиреозом медиана ТТГ составила 1,88 [0,24; 3,39] мМЕ/л, Т4св — 17,3 [10,9; 25,7] пмоль/л, Т3св — 4,47 [2,64; 6,36] пмоль/л, с манифестным тиреотоксикозом — 0,023 [0,003; 0,035], 56,7 [32,9; 75,8], 12,4 [7,38; 18,42], с субклиническим тиреотоксикозом — 0,022 [0,0024; 0,0416], 18,9 [10,7; 25,7], 4,4 [2,48; 6,24] соответственно.

Результаты исследования уровня тиреоидных гормонов, количества и продолжительности ПФП на втором и третьем этапе эксперимента представлены в табл. 1.

Таблица 1. Уровень тиреоидных гормонов, количество и продолжительность пароксизма фибрилляции предсердий на втором и третьем этапах экспериментального исследования на крысах

Table 1. Thyroid hormone levels, number and duration of paroxysmal atrial fibrillation in the second and third stages of an experimental study on rats

Показатели	2 этап эксперимента		3 этап эксперимента					
	Исход	Гипотиреоз	Исход	Эутиреоз	Исход	Манифестный тиреотоксикоз	Исход	Субклинический тиреотоксикоз
ТТГ, мМЕ/л	1,82±0,077	9,4±0,211 p_{1-2} <0,001	1,6±0,138	1,8±0,117 p_{3-4} >0,05 p_{2-4} <0,001	2,2±0,263	0,023±0,0018 p_{5-6} <0,001 p_{2-6} <0,001	1,7±0,211	0,021±0,003 p_{7-8} <0,001 p_{2-8} <0,001
Т4св, пмоль/л	17,7±0,036	0,027±0,0006 p_{1-2} <0,001	18,0±0,743	17,3±0,638 p_{3-4} >0,05 p_{2-4} <0,001	17,5±1,2	56,7±3,5 p_{5-6} <0,001 p_{2-6} <0,001	18,3±0,704	18,9±1,01 p_{7-8} >0,05 p_{2-8} <0,001
Т3св, пмоль/л	4,5±0,087	0,045±0,001 p_{1-2} <0,001	4,3±0,160	4,5±0,159 p_{3-4} >0,05 p_{2-4} <0,001	4,4±0,317	12,4±0,969 p_{5-6} <0,001 p_{2-6} <0,001	4,42±0,245	4,37±0,263 p_{7-8} >0,05 p_{2-8} <0,001
ФП, за 10 мин	3,9±0,121	8,8±0,351 p_{1-2} <0,001	4,1±0,228	4,0±0,268 p_{3-4} >0,05 p_{2-4} <0,001	4,0±0,348	9,1±0,529 p_{5-6} <0,001 p_{2-6} <0,001	3,9±0,282	6,9±0,328 p_{7-8} <0,001 p_{2-8} <0,001
Время ПФП, с	10,4±0,350	33,3±1,12 p_{1-2} <0,001	12,9±0,236	12,7±0,306 p_{3-4} >0,05 p_{2-4} <0,001	13,1±0,445	30,9±0,669 p_{5-6} <0,001 p_{2-6} <0,001	12,5±0,371	24,1±0,185 p_{7-8} <0,001 p_{2-8} <0,001

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон, Т4св — тироксин, Т3св — трийодтиронин, ФП — фибрилляция предсердий.

Уровень тиреоидных гормонов после второго этапа эксперимента свидетельствовал о наличии у крыс гипотиреоза, в частности концентрация ТТГ в крови увеличилась на 80,0% и составила 9,4±0,211 мМЕ/л (p <0,001), Т4св уменьшился на 99,8% и составил 0,027±0,0006 (p <0,001), Т3св — на 98,9% и 0,045±0,001 (p <0,001) соответственно. Обращал на себя внимание тот факт, что в результате увеличения ТТГ происходило увеличение частоты ПФП на 62,4% (p <0,001) и удлинение продолжительности аритмии на 73,4% (p <0,001).

Результаты исследования уровня тиреоидных гормонов после третьего этапа эксперимента представлены в табл. 1. В зависимости от уровня тиреоидных гормонов выделены крысы с эутиреоидным статусом, манифестным и субклиническим тиреотоксикозом.

У 42 (28,8%) крыс в результате уменьшения уровня ТТГ в крови на 79,8% (p <0,001), увеличения Т3св на 98,6% (p <0,001) и Т4 св на 98,5% (p <0,001) формировался эутиреоидный статус с уровнем ТТГ в крови 1,8±0,117 мМЕ/л, Т4св — 17,3±0,638 пмоль/л и Т3св — 4,5±0,159 пмоль/л соответственно. Анализ частоты и продолжительности ФП показал, что достижение эутиреоидного состояния сопровождается уменьшением частоты ПФП на 53,6% (p <0,001), а продолжительности аритмии — на 61,8% (p <0,001).

Напротив, у 15 (10,3%) крыс при снижении уровня ТТГ в крови на 99,7% (p <0,001), увеличении Т3св на 98,3% (p <0,001) и Т4св на 98,2% (p <0,001) формировался манифестный тиреотоксикоз с уровнем ТТГ 0,023±0,0018 мМЕ/л, Т4св — 56,7±3,5 и Т3св — 12,4±0,969 пмоль/л соответственно. Анализ представленных экспериментальных данных показал, что при гипо- и гипертиреозе частота и продолжительность ПФП достоверно не отличаются (p >0,05). Механизм этого явления, очевидно, состоит в том, что в условиях недостатка и избытка тиреоидных гормонов петля циркуляции возбуждения имеет одинаковый диаметр.

У 22 (15,1%) крыс при снижении уровня ТТГ в крови на 95,2% (p <0,001) и увеличении Т3св на 93,2% (p <0,001) и Т4 св на 97,5% (p <0,001) формировался субклинический тиреотоксикоз с уровнем ТТГ 0,021±0,003 мМЕ/л (p <0,001), Т4св — 18,9±1,0 пмоль/л и Т3св — 4,4±0,263 пмоль/л. В свою очередь, по сравнению с экспериментальным гипотиреозом частота и продолжительность пароксизмов ФП была меньше на 21,8% (p <0,01) и 41,4% (p <0,001). При сопоставлении частоты и продолжительности пароксизмов ФП при манифестном и субклиническом тиреотоксикозе также выявлено, что во втором случае изучаемые показатели были меньше на 24,1% (p <0,001) и 22,2% (p <0,001).

Результаты исследований свидетельствуют о том, что между функциональным состоянием ЩЖ и ФП имеется взаимосвязь (табл. 2).

Анализ связи ФП с уровнем тиреоидных гормонов показывает, что коэффициент множественной корреляции (R), равный 0,981 для эутиреозных крыс, 0,970 — с манифетным тиреотоксикозом и 0,975 — с субклиническим тиреотоксикозом. Долю в вариации частоты ПФП, обусловленных действием тиреоидных гормонов, показывает коэффициент детерминации (R_2) — 0,962, 0,942 и 0,950 соответственно. На адекватность регрессионной модели указывает значение критерия Фишера (F) — 340,8 (p <0,001), 70,7 (p=0,0003) и 128,7 (p <0,001) соответственно.

По результатам множественной регрессии выявлено, что у эутиреоидных крыс наибольшее значение для увеличения частоты ПФП имеет уровень ТТГ (β=–0,250, t=6,4; p <0,001) и Т4св (β=0,838, t=2,6; p=0,012), у крыс с манифестным тиреотоксикозом — уровень Т4св (β=0,732, t=5,7; p=0,00008) и Т3св (β=0,356, t=2,2; p=0,043), а с субклиническим тиреотоксикозом — уровень Т4св (β=2,072, t=4,5; p=0,0002) и Т3св (β=–0,970, t=–2,5; p=0,019).

Результаты ROC-анализа числа ПФП с компонентами тиреоидных гормонов у крыс с эутиреозом, манифестным и субклиническим тиреотоксикозом представлены в табл. 3 и на рис. 2–4.

В табл. 3 и на рис. 2 приведены результаты ROC-анализа числа ПФП с компонентами тиреоидных гормонов у крыс с эутиреозом.

Таблица 2. Результаты множественной регрессии числа пароксизмов фибрилляции предсердий с уровнем тиреоидных гормонов у крыс в эутиреозе, манифестном тиреотоксикозе и субклиническом тиреотоксикозе
Table 2. Results of multiple regression of the number of paroxysmal atrial fibrillation with the level of thyroid hormones in rats in euthyroidism, manifest thyrotoxicosis and subclinical thyrotoxicosis

Показатель	Эутиреоз			Манифестный тиреотоксикоз			Субклинический тиреотоксикоз		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,981			0,970			0,975		
Коэффициент детерминации (R_2)	0,962			0,942			0,950		
Значение критерия Фишера (F)	340,8 (p <0,001)			70,7 (p <0,001)			128,7 (p <0,001)		
	ß	t	p	ß	t	p	ß	t	p
ТТГ, мМЕ/л	**–0,250**	**–6,4**	**<0,001**	0,147	1,5	0,16	0,151	0,3	0,764
Т4св, пмоль/л	**0,838**	**2,6**	**0,012**	**0,732**	**5,7**	**0,00008**	**2,072**	**4,5**	**0,0002**
Т3св, пмоль/л	–0,026	–0,085	0,933	**0,356**	**2,2**	**0,043**	**–0,970**	**–2,5**	**0,019**

Примечание. ПФП — пароксизм фибрилляции предсердий, ТТГ — тиреотропный гормон, Т4св — тироксин, Т3св — трийодтиронин.

Таблица 3. ROC-анализ частоты пароксизмов фибрилляции предсердий с уровнем тиреоидных гормонов у крыс в эутиреозе, манифестном тиреотоксикозе и субклиническом тиреотоксикозе
Table 3. ROC-analysis of the frequency of paroxysmal atrial fibrillation with the level of thyroid hormones in rats in euthyroidism, manifest thyrotoxicosis and subclinical thyrotoxicosis

Показатель		Эутиреоз		Манифестный тиреотоксикоз		Субклинический тиреотоксикоз	
		ТТГ, мМЕ/л		ТТГ, мМЕ/л		ТТГ, мМЕ/л	
ПЗ	AUC	<1,78	0,976	<0,021	0,964	<0,018	0,934
TPR	FPR	100,0	88,5	85,7	90,0	83,3	75,0
		Т4св, пмоль/л		Т4св, пмоль/л		Т4св, пмоль/л	
ПЗ	AUC	>17,5	0,962	>56,9	0,986	>19,1	0,976
TPR	FPR	88,9	96,2	100,0	90,2	83,3	100,0
		Т3св, пмоль/л		Т3св, пмоль/л		Т3св, пмоль/л	
ПЗ	AUC	>4,6	0,955	>12,5	0,971	>4,47	0,979
TPR	FPR	83,3	92,3	85,0	87,8	83,3	100,0

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон, Т4св — тироксин, Т3св — трийодтиронин, ПЗ — пороговое значение, AUC — площадь под ROC-кривой, TPR — коэффициент истинных положительных результатов, FRP — коэффициент ложноположительных результатов.

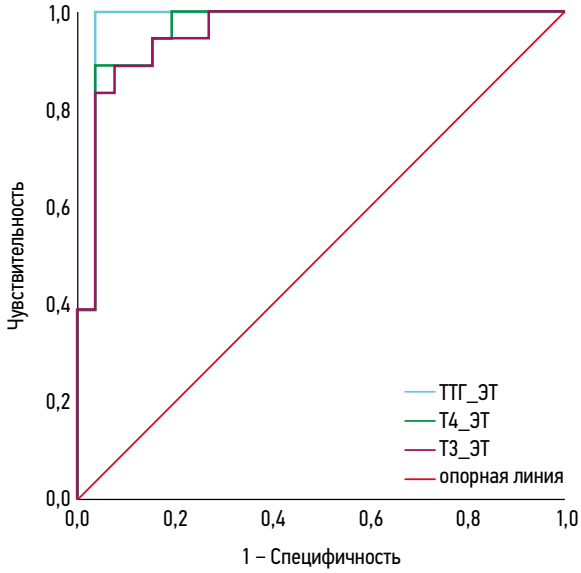

Рис. 2. ROC-кривые, отражающие пороговый характер тиреоидных гормонов у крыс с пароксизмом фибрилляции предсердий при эутиреозе: ТТГ — тиреотропный гормон, Т4 — тироксин, Т3 — трийодтиронин.
Fig. 2. ROC curves reflecting the threshold nature of thyroid hormones in rats with paroxysm of atrial fibrillation during euthyroidism: ТТГ — thyroid-stimulating hormone, T4 — thyroxine T3 — triiodothyronine.

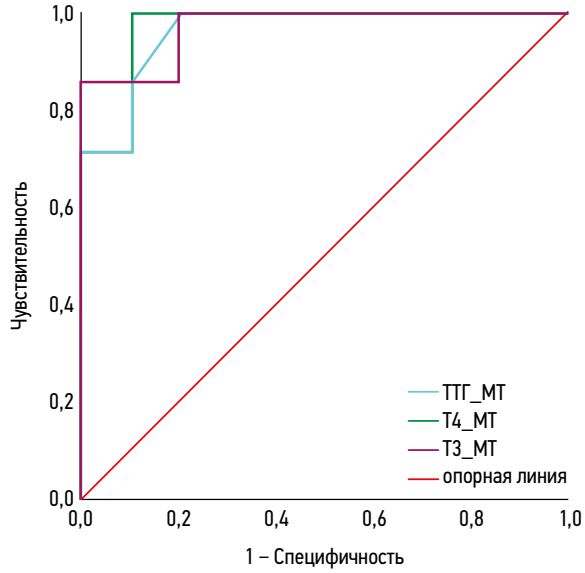

Рис. 3. ROC-кривые, отражающие пороговый характер тиреоидных гормонов у крыс с пароксизмом фибрилляции предсердий при манифестном тиреотоксикозе: ТТГ — тиреотропный гормон, Т4 — тироксин, Т3 — трийодтиронин.
Fig. 3. ROC curves reflecting the threshold nature of thyroid hormones in rats with paroxysm of atrial fibrillation during manifest thyrotoxicosis: ТТГ — thyroid-stimulating hormone, T4 — thyroxine T3 — triiodothyronine.

Данные табл. 3 и рис. 2 показывают, что при эутиреозе уровень ТТГ <1,78 мМЕ/л с TPR 100,0% и FPR 88,5% (AUC 0,976, 95% ДИ 0,930–1,0; p <0,05), Т4св >17,5 пмоль/л с TPR 88,9% и FPR 96,2% (AUC 0,962, 95% ДИ 0,908–1,0; p <0,05) и Т3св >4,6 пмоль/л с TPR 83,3% и FPR 92,3% (AUC 0,955, 95% ДИ 0,898–1,0; p <0,05) прогнозируют ПФП.

В табл. 3 и на рис. 3 приведены результаты ROC-анализа числа ПФП с компонентами тиреоидных гормонов у крыс с манифестным тиреотоксикозом.

В процессе анализа тиреоидных гормонов при манифестном тиреотоксикозе установлено (табл. 3 и рис. 2), что при уровне ТТГ <0,021 мМЕ/л с TPR 85,7% и FPR 90,5% (AUC 0,964, 95% ДИ 0,886–1,0; p <0,05), Т4св >56,9 пмоль/л с TPR 100,0% и FPR 90,2% (AUC 0,986, 95% ДИ 0,941–1,0; p <0,05) и Т3св >12,5 пмоль/л с TPR 85,0% и FPR 87,8% (AUC 0,971, 95% ДИ 0,901–1,0; p <0,05) прогнозируют ПФП.

В табл. 3 и на рис. 4 приведены результаты ROC-анализа числа ПФП с компонентами тиреоидных гормонов у крыс с субклиническим тиреотоксикозом.

Анализ выявил, что при субклиническом тиреотоксикозе (см. табл. 3 и рис. 3) при уровне ТТГ <0,018 мМЕ/л с TPR 83,3% и FPR 75,0% (AUC 0,934, 95% ДИ 0,841–1,0;

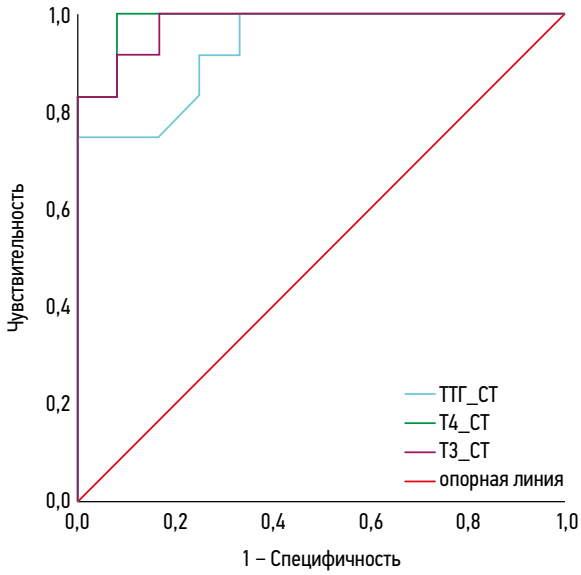

Рис. 4. ROC-кривые, отражающие пороговый характер тиреоидных гормонов у крыс с пароксизмом фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе: ТТГ — тиреотропный гормон, Т4 — тироксин, Т3 — трийодтиронин.
Fig. 4. ROC curves reflecting the threshold nature of thyroid hormones in rats with paroxysm of atrial fibrillation during subclinical thyrotoxicosis: ТТГ — thyroid-stimulating hormone, Т4 — thyroxine Т3 — triiodothyronine.

p <0,05), Т4св >19,1 пмоль/л с TPR 83,3% и FPR 100,0% (AUC 0,976, 95% ДИ 0,950–1,0; *p* <0,05) и Т3св >4,47 пмоль/л с TPR 83,3% и FPR 100,0% (AUC 0,979, 95% ДИ 0,935–1,0; *p* <0,05) прогнозируют ПФП.

Таким образом, между ФП и тиреоидной функцией при эутиреозе, манифестном тиреотоксикозе и субклиническом тиреотоксикозе имеется взаимосвязь. Дальнейшее изучение связи ФП с тиреоидной дисфункцией в условиях эксперимента перспективно в плане обоснования клинического прогноза и тактики лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В предыдущих исследованиях установлена связь ФП с тиреотоксикозом и субклиническим тиреотоксикозом. Разработан алгоритм тиреостатической и антиаритмической терапии у больных с субклиническими нарушениями ЩЖ на основе морфологической картины субстрата ЩЖ [9]. Однако не решён вопрос возникновения и профилактики ФП при синдромах дисфункции ЩЖ [10–12]. Остаются практически неизученными ЭКГ-предикторы возникновения ФП как наиболее оптимальный способ скрининговой диагностики, что перспективно с точки зрения расширения спектра неинвазивных методик [13].

В настоящее время изучение взаимосвязи ФП с ГГТС представлено единичными исследованиями, а существующие данные имеют неоднозначный характер, что обусловливает необходимость дальнейшего изучения ассоциации дисфункции ЩЖ и неклапанной ФП [14, 15].

Результаты текущего исследования находят подтверждение в ранее опубликованных данных. N. Tribulova и соавт. в своих исследованиях продемонстрировали, что гипертиреоидные состояния, а также гипертиреоидная реакция при медикаментозной коррекции гипотиреоидного статуса L-тироксином нарушают гомеостаз ГГТС и могут приводить к возникновению ФП [16].

В предыдущем исследовании авторы представили схему возникновения ФП при синдромах дисфункции ЩЖ, а именно при низком уровне трийодтиронина, низком уровне трийодтиронина и тироксина, высоком уровне тироксина, где подчёркнуто значение морфологического разнообразия ЩЖ в возникновении ФП в экспериментальном исследовании, и пришли к выводу, что дисбаланс тиреоидных гормонов — фактор дисперсии рефрактерных периодов в предсердиях и субстрат для формирования зон патологической циркуляции импульса по механизму микро-reentry, что приводит к возникновению ФП [17].

Настоящее исследование подкрепляет представление авторов о том, что возникновение дисфункции ЩЖ, таких состояний, как эутиреоз, субклинический и манифестный тиреотоксикоз — функциональная основа для возникновения пароксизмов ФП.

Известно, что функция ЩЖ подчинена сложному механизму гипоталамо-гипофизарной регуляции по принципу обратной связи. Нарушение секреции тиреоидных гормонов при гипотиреозе и тиреотоксикозе ведёт к изменению продукции ТТГ и тиреотропин-рилизинг-гормона. В последнее время большое внимание придают тиреокальцитонину и паратиреоидному гормону. Эти гормоны изменяют реактивность тиреоцитов посредством регуляции кальция. Установлено, что избыток и недостаток кальция изменяет потенциал покоя предсердий, укорачивает эффективный рефрактерный период, вызывает дисперсию рефрактерных периодов, тем самым возникают условия для циркуляции возбуждения [18].

Перспективные направления — изучение плотности рецепторов на мембране кардиомиоцитов на фоне различных изменений функционального состояния ЩЖ, сопоставление уровня гормонов ЩЖ и её морфологического субстрата, разработка алгоритма для прогностического моделирования морфометрического статуса ЩЖ на основе уровня тиреодных гормонов в качестве неинвазивной высокоинформативной методики в клинических исследованиях.

Ограничения исследования

Исследование имело несколько ограничений: одноцентровой характер, отсутствие возможности соотнесения результатов с исследованием дисфункции ЩЖ и ФП у больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные на крысах свидетельствуют о том, что при возникновении дисфункции ЩЖ, а именно таких состояний, как эутиреоз,

субклинический и манифестный тиреотоксикоз, имеется тесная взаимосвязь ПФП с функциональным состоянием ЩЖ. Установлено, что частота ПФП зависит при эутиреозе от уровня ТТГ (β=–0,250; *p* <0,001) и тироксина (β=0,838; *p*=0,012), при манифестном тиреотоксикозе — тироксина (β=0,732; *p*=0,00008) и трийодтиронина (β=0,352; *p*=0,043), а при субклиническом тиреотоксикозе — от тироксина (β=2,1; *p*=0,0002) и трийодтиронина (β=–0,970; *p*=0,019). Определены пороговые значения тиреоидных гормонов при эутиреозе, субклиническом и манифестном тиреотоксикозе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Р.Ф. Рахматуллов — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Р.Е. Дементьева — дизайн экспериментальной части исследования, анализ результатов, написание текста статьи, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; А.Е. Шеина — проведение эксперимента, анализ и интерпретация результатов исследования, расчёт дозировок для моделирования гипотиреоза, расчёт дозировок для гормональной заместительной терапии, написание текста статьи; К.П. Кондратьева — проведение эксперимента, проведение комплексного обследования животных, написание текста; Ф.К. Рахматуллов — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание текста; Л.В. Мельникова — анализ результатов экспериментального исследования, написание текста, редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Этическая экспертиза. Экспериментальное исследование одобрено Локальным этическим комитетом при Центре доклинических исследований Пензенского государственного университета, протокол заседания №8-23 от 11.09.2023.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: R.F. Rakhmatullov: conceptualization, methodology, data curation, formal analysis; writing—original draft; R.E. Dementyeva: methodology, formal analysis, writing—original draft, writing—review & editing, validation; A.E. Sheina: investigation, formal analysis, methodology, writing—original draft; K.P. Kondrateva: investigation, data curation, writing—original draft; F.K. Rakhmatullov: conceptualization, methodology, formal analysis, writing—original draft; L.V. Melnikova: formal analysis, writing—original draft, writing—review & editing. All the authors have read and approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The experimental study was approved by the Local Ethics Committee of the Center for Preclinical Research of Penza State University (Protocol No. 8-23 dated September 11, 2023).

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests (personal, professional, or financial) related to for-profit, not-for-profit or financial third parties, whose interests may be affected by the content of the article, and no other relationships, activities, or interests to disclose for the last three years.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: All data generated during this study are available in this article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):6. doi: 10.3390/ijms23010006 EDN: HLEQZD

2. Ferreira M, V Geraldes, Felix AC, et al. Advancing atrial fibrillation research: the role of animal models, new technologies and challenges for translational medicine. *Biomedicine.* 2025;13(2):307. doi: 10.3390/biomedicines13020307 EDN: SMPMXL

3. Marusenko IM, Petrova EG. Hyperthyroidism and Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(3):398–402. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-398-402

4. Demidova TY, Drozdova IN. Influence of subclinical hyperthyroidism on the cardiovascular system. *Clinical and experimental thyroidology.* 2015;11(2):33–37. doi: 10.14341/ket2015233-37 EDN: UHMYYH

5. Kostopoulos G, Effraimidis G. Epidemiology, prognosis, and challenges in the management of hyperthyroidism-related atrial fibrillation. *Eur Thyroid J.* 2024;13(2):e230254. doi: 10.1530/ETJ-23-0254

6. Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Ionova EO, et al. "Holiday heart" syndrome in rats: Features of microcirculation, functional state and anatomy of the heart. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2024;(2):26–33. doi: 10.37489/2587-7836-2024-2-26-33 EDN: EYQMSH

7. Abrashova TV, Sokolova AP, Selezneva AI, et al. Variability of biochemical and hematological parameters in laboratory rats depending on the line and age. *International Bulletin of Veterinary Medicine.* 2010(2):55–60. EDN: MTWSDP

8. Abisheva ZS, Zhurunova MS, Dautova MB, et al. Influence of young individuals blood to the adult rats blood indicators under experimental conditions. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2017;1(2):228–231. EDN: XXDXLB

9. Rakhmatullov RF, Melnikova LV, Moiseeva IYa, Rakhmatullov FK. A pharmacotherapy of atrial fibrillation in subclinical thyrotoxicosis. *University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;(2):35–48. doi: 10.21685/2072-3032-2021-2-4 EDN: BDHKBR

10. Ramirez RJ, Bergman SJ, Masri JA. Experimental and Computational Models of Atrial Fibrillation. From Supraventricular Tachycardia to Cardiac Resynchronization Therapy; 2024. doi: 10.5772/intechopen.113726

11. Vaikhanskaya TG, Kaptiukh TM, Kozlov ID, Frolov AV. Interatrial block and abnormal p-wave electrocardiographic parameters as non-invasive

predictors of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(2):24–34. doi: 10.35336/VA-1329

12. Giovanella L, Petranović Ovčariček P. Functional and molecular thyroid imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;66(2):86–92. doi: 10.23736/S1824-4785.22.03428-8 EDN: UZWMON

13. Dementieva RE, Rakhmatullov FK, Sheina AE, et al. Morphological and electrocardiographic criteria for myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki.* 2024(2):73–84. doi: 10.21685/2072-3032-2024-2-7 EDN: OLPLLN

14. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295;(9):1033-1041. doi: 10.1001/jama.295.9.1033

15. Voloshan OA, Gorshkov DA, Petrova OV, et al. Determination of blood parameters of laboratory rats with the formation of a regional protocol for experimental studies. *Astrakhan Medical Journal.* 2023;1(2):47–54. doi: 10.29039/1992-6499-2023-2-47-54 EDN: HQBSJE

16. Tribulova N, Kurahara LH, Hlivak P, et al. Pro-Arrhythmic Signaling of Thyroid Hormones and Its Relevance in Subclinical Hyperthyroidism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2844. doi: 10.3390/ijms21082844 EDN: CDEUGG

17. Rakhmatullov RF, Kondratieva KP, Sheina AE. Changes of the Heart Rhythm in Imbalance of Thyroid Gland Hormones and its Morphology in Outbred Rats. *Kardiologiia.* 2024;64(10):24–31. doi: 10.18087/cardio.2024.10.n2675 EDN: AOARDJ

18. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Archives of Internal Medicine.* 2012;172(10):799–809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402

ОБ АВТОРАХ

*** Дементьева Рената Евгеньевна,** канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 440026, Пенза, ул. Красная, д. 40;
ORCID: 0000-0003-1497-5338;
eLibrary SPIN: 8461-0433;
e-mail: rdementyeva@gmail.com

Рахматуллов Руслан Фагимович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-2157-544X;
eLibrary SPIN: 5748-7530;
e-mail: capitalofgreat@icloud.com

Шеина Алина Евгеньевна;
ORCID: 0000-0002-9373-7268;
eLibrary SPIN: 5785-5658;
e-mail: alina_silukova@mail.ru

Кондратьева Кристина Петровна;
ORCID: 0000-0002-8540-2054;
eLibrary SPIN: 4214-9987;
e-mail: free-tina@yandex.ru

Рахматуллов Фагим Касымович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-2587-8325;
eLibrary SPIN: 3232-7425;
e-mail: pgu-vb2004@mail.ru

Мельникова Людмила Владимировна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0003-4688-1272;
eLibrary SPIN: 6907-5327;
e-mail: pgu-vb2004@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Renata E. Dementeva,** MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 40 Krasnaya st, Penza, Russia, 440026;
ORCID: 0000-0003-1497-5338;
eLibrary SPIN: 8461-0433;
e-mail: rdementyeva@gmail.com

Ruslan F. Rakhmatullov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-2157-544X;
eLibrary SPIN: 5748-7530;
e-mail: capitalofgreat@icloud.com

Alina E. Sheina;
ORCID: 0000-0002-9373-7268;
eLibrary SPIN: 5785-5658;
e-mail: alina_silukova@mail.ru

Kristina P. Kondrateva;
ORCID: 0000-0002-8540-2054;
eLibrary SPIN: 4214-9987;
e-mail: free-tina@yandex.ru

Fagim K. Rakhmatullov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-2587-8325;
eLibrary SPIN: 3232-7425;
e-mail: pgu-vb2004@mail.ru

Ludmila V. Melnikova, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-4688-1272;
eLibrary SPIN: 6907-5327;
e-mail: pgu-vb2004@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author