

Морфологический субстрат возникновения фибрилляции предсердий при синдроме эутиреоидной патологии. Экспериментальное исследование

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

¹ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия.

² ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рахматуллов Руслан Фагимович, канд. мед. наук, доцент кафедры «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-2157-544X

Кондратьева Кристина Петровна, старший преподаватель кафедры «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-8540-2054

Шеина Алина Евгеньевна, старший преподаватель кафедры «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-9373-7268

Дементьева Рената Евгеньевна*, канд. мед. наук, доцент кафедры «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия. ORCID 0000-0003-1497-5338

Рахматуллов Фагим Касымович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-2587-8325

Мельникова Людмила Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры «Общая врачебная практика и поликлиническая терапия» ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4688-1272

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу самых распространенных тахикардий, наблюдаемых в клинической практике. ФП ассоциирована со структурным и электрическим ремоделированием миокарда предсердий. Фиброз предсердий, свидетельствующий о структурном ремоделировании предсердий, является сложным многофакторным процессом, который приводит к возникновению и поддержанию ФП.

Хотя связь между ФП и фиброзом достаточно длительное время активно изучается в рамках клинических и патоморфологических исследований, этот процесс чрезвычайно сложен и включает в себя непростые нейрогуморальные, клеточные и молекулярные взаимодействия, которые не ограничиваются предсердиями. Механизмы участия фиброза предсердий в происхождении ФП при синдроме эутиреоидной патологии (СЭП)

изучены недостаточно, что послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель — изучить морфологический субстрат возникновения ФП при СЭП в условиях эксперимента на беспородных крысах.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 146 беспородных крысах. Гипотиреоз индуцировали введением тиамазола, затем левотироксином натрия производилось восстановление эутиреоза под контролем уровня тиреоидных гормонов. По результатам оценки уровня тиреоидных гормонов выделены следующие типы реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы: эутиреоз, тиреотоксикоз и СЭП. У животных с эутиреозом и СЭП проведена оценка процента фиброза предсердий.

Результаты. В результате регрессионного анализа установлено, что у эутиреозных животных на частоту пароксизмов ФП наибольшее влияние оказывает процент фиброза в зоне нижних легочных вен ($\beta = 0,734$, $r = 0,015$). Результаты множественной регрессии показали, что максимальное влияние на частоту пароксизмов ФП при СЭП-1 оказывает процент фиброза в нижних и верхних легочных венах (НВЛВ) ($p = 0,002$), при СЭП-2 — в НВЛВ ($p = 0,021$) и правом предсердии ($p = 0,015$), при СЭП-3 — в НВЛВ ($p = 0,023$) и в правом предсердии ($p = 0,040$). Установлено, что фиброз является морфологическим субстратом ФП при СЭП. Выявлено, что при

эутиреозе площадь фиброза предсердий составляет 18,8%, а при СЭП 1-го типа — 36,6%, 2-го типа — 35,8% и 3-го типа — 38,3%.

Заключение. Проведенное исследование показало, что различная площадь фиброза предсердий на фоне СЭП, является морфологическим субстратом формирования циркуляции возбуждения при ФП. Установлено, что площадь фиброза при СЭП в два раза больше, чем при эутиреозе

Ключевые слова: синдром эутиреоидной патологии, фиброз, фибрилляция предсердий, ремоделирование предсердий, щитовидная железа, тиреоидные гормоны.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 26.05.2026

Принята: 06.08.2026



Для цитирования: Рахматуллов Р.Ф., Кондратьева К.П., Шеина А.Е. и др. Морфологический субстрат возникновения фибрилляции предсердий при синдроме эутиреоидной патологии. Экспериментальное исследование. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2026; 14(51): 54-64. DOI: 10.24412/2311-1623-2026-51-54-64

Morphological substrate of atrial fibrillation onset in euthyroid sick syndrome: an experimental study

Rakhmatullov R.F.¹, Kondratyeva K.P.¹, Sheina A.E.¹, Dementyeva R.E.¹, Rakhmatullov F.K.¹, Melnikova L.V.²

¹ Penza State University, Penza, Russia.

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

AUTHORS

Ruslan F. Rakhmatullov, PHD, MD, associate professor, Department of Internal Medicine, Penza State University, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-2157-544X

Kristina P. Kondratyeva, senior lecturer, Department of Internal Medicine, Penza State University, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-8540-2054

Alina E. Sheina, senior lecturer, Department of Internal Medicine, Penza State University, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-9373-7268

Renata E. Dementyeva, PHD, MD, associate professor, Department of Internal Medicine, Penza State University, Penza, Russia. ORCID: 0000-0003-1497-5338

Fagim K. Rakhmatullov, PHD, MD, professor, Head of the Department of Internal Medicine, Penza State University, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-2587-8325

Lyudmila V. Melnikova, PHD, MD, professor, Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4688-1272

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common tachyarrhythmias encountered in clinical practice. AF is associated with structural and electrical remodeling of the atrial myocardium. Atrial fibrosis, indicative of structural remodeling, is a complex multifactorial process that contributes to the initiation and maintenance of AF. Although the relationship between AF and fibrosis has been actively investigated for a considerable time in clinical and pathomorphological studies, this process is extremely complex and involves intricate neurohumoral, cellular, and molecular interactions that are not limited to the atria. The mechanisms by which atrial fibrosis contributes to the development of AF in euthyroid sick syndrome (ESS) remain insufficiently studied, which prompted this investigation.

Objective — to study the morphological substrate of AF onset in ESS in an experimental setting using outbred rats.

Materials and methods. The experiment was performed on 146 outbred rats. Hypothyroidism was induced by thiamazole administration, followed by restoration of euthyroidism with levothyroxine sodium under thyroid hormone level monitoring. Based on the assessment of thyroid hormone levels, the following types of hypothalamic-pituitary-thyroid axis response were identified: euthyroidism, thyrotoxicosis, and ESS. In animals with euthyroidism and ESS, the percentage of atrial fibrosis was evaluated.

Results. Regression analysis revealed that in euthyroid animals, the percentage of fibrosis in the zone of the inferior pulmonary veins had the greatest influence on the frequency of AF paroxysms ($\beta = 0.734$, $p = 0.015$).

Multiple regression results demonstrated that the maximum influence on AF paroxysm frequency in ESS-1 was exerted by the percentage of fibrosis in the inferior and superior pulmonary veins (ISPV) ($p = 0.002$); in ESS-2, by fibrosis in the ISPV ($p = 0.021$) and the right atrium ($p = 0.015$); and in ESS-3, by fibrosis in the ISPV ($p = 0.023$) and the right atrium ($p = 0.040$). Fibrosis was established as a morphological substrate of AF in ESS. It was found that the atrial fibrosis area in euthyroidism was 18.8%, whereas in ESS types 1, 2, and 3 it was 36.6%, 35.8%, and 38.3%, respectively.

Conclusion. This study demonstrated that varying atrial fibrosis areas in the setting of ESS constitute a morphological substrate for the formation of re-entrant excitation circuits in AF. The fibrosis area in ESS was found to be twice as large as that in euthyroidism.

Keywords: euthyroid sick syndrome, fibrosis, atrial fibrillation, atrial remodeling, thyroid gland, thyroid hormones.

Conflict of interest: none declared.

Received: 26.05.2026

Accepted: 06.08.2026

For citation: Rakhmatullov RF, Kondratyeva KP, Sheina AE et al. Morphological substrate of atrial fibrillation onset in euthyroid sick syndrome: An experimental study. International Heart and Vascular Disease Journal. 2026; 14(51): 54-64. DOI: 10.24412/2311-1623-2026-51-54-64

Список сокращений

ВЛВ — верхние легочные вены
ДИ — доверительный интервал
НВЛВ — нижние и верхние легочные вены
НЛВ — нижние легочные вены
ПБ — пучок Бахмана
ПП — правое предсердие
ПФП — пароксизм фибрилляции предсердий
СЭП — синдром эутиреоидной патологии
ТЗсв — свободный трийодтиронин

ТЗсв/гТЗ — отношение свободного трийодтиронина к реверсивному трийодтирону
Т4св — свободный тироксин
ТТГ — тиреотропный гормон
ФП — фибрилляция предсердий
ЭКГ — электрокардиография
ЭТ — эутиреозный тип
гТЗ — реверсивный трийодтиронин

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из устойчивых и распространенных нарушений сердечного ритма. Её возникновение и дальнейшее поддержание патогенетически связаны со структурным ремоделированием предсердий.

Длительное наблюдение за больными с ФП позволяет выяснить, насколько изменение их клинического состояния соответствует степени про-

грессирования структурных изменений в предсердиях [1, 2]. Однако тесная взаимосвязь между характерными изменениями в предсердиях и клинической картиной заболевания прослеживается не в каждом отдельном случае. Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований, основанные на оценке результатов повторных биопсий миокарда предсердий, свидетельствуют о том, что увеличение процента фи-

броза сопровождается учащением частоты и продолжительности аритмии [3, 4]. В то же время конкретные механизмы участия фиброза предсердий в происхождении ФП при синдроме эутиреоидной патологии (СЭП) изучены недостаточно [5]. Учитывая немногочисленные исследования, посвященные патогенезу возникновения ФП при СЭП, мы сочли целесообразным изучение данного вопроса в условиях эксперимента на беспородных крысах [6, 7].

Цель исследования — изучить морфологический субстрат возникновения ФП при СЭП в условиях экспериментального исследования на беспородных крысах.

Материал и методы

Исследование выполнено на 146 беспородных крысах (50 самцов и 96 самок) массой 180–200 г, содержащихся на обычном рационе. Эксперимент включал четыре этапа.

На 1-м этапе эксперимента регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II стандартном отведении на приборе «Поли-Спектр» в течение 10 минут. Затем оценивали продолжительность интервалов и комплексов ЭКГ. Нарушения сердечного ритма определяли по среднему количеству экстрасистол и пароксизмов ФП на ЭКГ.

Забор крови осуществляли из вены Сафена в пробирки, содержавшие гепарин (25 УЕ/мл) или 3,8 % раствор цитрата натрия. Затем иммуноферментным методом анализа определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3св), свободного тироксина (Т4св) и реверсивного трийодтиронина (rТ3). Оценивали отношение свободного трийодтиронина к реверсивному трийодтирону (Т3св/rТ3). В норме оптимальное соотношение Т3св/rТ3 составляет от 10 до 15, а его снижение менее 10 свидетельствует о наличии СЭП. В зависимости от уровня тиреоидных гормонов выделили 3 типа СЭП. Низкий уровень Т3св был характерен для СЭП 1-го типа, низкий уровень Т3св и Т4св — для СЭП 2-го типа, высокий уровень Т4св — для СЭП 3-го типа.

На 2-м этапе для воспроизведения гипотиреоза применяли тиамазол в дозе 2,5 мг/100 г массы тела в течение 3-х недель. Затем оценивали уровень гормонов щитовидной железы. Исходный уровень ТТГ составил $1,8 \pm 0,08$ мМЕ/л, Т3св — $4,5 \pm 0,09$ пмоль/л, Т4св — $17,7 \pm 0,36$ пмоль/л, а после достижения гипотиреоза — $9,4 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), $0,05 \pm 0,001$ ($p < 0,001$), $0,0271 \pm 0,0006$ ($p < 0,001$), соответственно. Исходное количество пароксизмов ФП

за 10 минут составило $3,5 \pm 0,285$ раз и продолжительность аритмии $13,3 \pm 0,391$ сек., при СЭП-1 — $5,6 \pm 0,320$ и $17,2 \pm 0,592$, СЭП-2 — $6,7 \pm 0,252$ и $19,2 \pm 0,691$, СЭП-3 — $7,8 \pm 0,257$ и $26,3 \pm 0,230$.

На 3-м этапе для восстановления эутиреоза применяли левотироксин натрия (эутирокс) в дозе 1,5 мкг/кг в течение 3-х недель с последующей оценкой уровня тиреоидных гормонов. В результате оценки уровня тиреоидных гормонов были выявлены шесть типов реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на эутирокс в дозе 1,5 мкг/кг (табл. 1).

Таблица 1

Типы реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на эутирокс

Тип реакции	n (%)	ТТГ (мМЕ/л)	Т4св (пмоль/л)	Т3св (пмоль/л)	Т3св/rТ3
1-й ЭТ	42 (28,8%)	1,88 [0,24; 3,39]	17,3 [10,9; 25,7]	4,47 [2,64; 6,36]	> 10
2-й ТТ	15 (10,3%)	0,023 [0,003; 0,035]	56,7 [32,9; 75,8]	12,4 [7,38; 18,42]	> 10
3-й СТ	22 (15,1%)	0,022 [0,0024; 0,0416]	18,9 [10,7; 25,7]	4,4 [2,48; 6,24]	> 10
4-й СЭП-1	20 (13,7%)	2,16 [0,31; 4,1]	18,8 [10,82; 25,33]	2,3 [1,81; 2,88]	< 10
5-й СЭП-2	24 (16,4%)	1,76 [0,43; 3,2]	9,1 [8,5; 9,79]	2,44 [2,03; 2,87]	< 10
6-й СЭП-3	23 (15,8%)	1,78 [0,42; 3,45]	23,62 [22,91; 24,47]	4,7 [3,11; 6,56]	< 10

Примечание. n (%) — количество и процент исследованных животных; 1-й тип — первый эутиреоидный тип (ЭТ) реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на эутирокс; 2-й (ТТ) тип — второй (тиреотоксический) тип реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на эутирокс; 3-й (СТ) тип — третий (субклинический тиреотоксический) тип реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на эутирокс; 4-й, 5-й, 6-й (СЭП-1, 2, 3) типы — СЭП 1-го, 2-го и 3-го типов.

На 4-м этапе экспериментального исследования были включены крысы с эутиреозом и СЭП 1-го, 2-го и 3-го типов. Животных анестезировали смесью клисазина, золотепамы и тилетамина, а затем проводили декаптацию. Сердце выделяли, отмывали от крови, освобождали от соединительной ткани. Объектом исследования служили тонкие полоски миокарда, иссеченные с устьями верхних легочных вен (ВЛВ), между устьями нижних и верхних легочных вен (НВЛВ), между устьями нижних легочных вен (НЛВ), в стенке правого предсердия (ПП), в пучке Бахмана (ПБ). Исследуемые парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и по Ван Гизону с докрасиванием ядер гематоксилином. Под микроскопом в 10 полях

при увеличении 200 оценивали вид и площадь фиброза в процентах.

В таблице 2 представлено количество и процент исследованных препаратов при эутиреозе, СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3.

Таблица 2

Количество и процент исследованных препаратов при эутиреозе и СЭП

Показатели	ЭТ, n (%)	СЭП-1, n (%)	СЭП-2, n (%)	СЭП-3, n (%)	Всего, n (%)
ВЛВ, n (%)	15 (35,7)	9 (45,0)	12 (50,0)	12 (52,2)	48 (45,7)
НВЛВ, n (%)	12 (28,6)	11 (55,0)	11 (45,8)	11 (47,8)	45 (44,3)
НЛВ, n (%)	13 (31,0)	10 (50,0)	9 (37,5)	9 (39,1)	41 (39,4)
ПП, n (%)	11 (26,2)	9 (45,0)	13 (54,2)	8 (34,8)	41 (40,0)
ПБ, n (%)	12 (28,6)	10 (50,0)	8 (33,3)	12 (52,2)	42 (41,0)
Всего, n (%)	105 (30,0)	69 (49,0)	77 (44,2)	75 (45,2)	326 (42,1)

Примечание. n (%) ЭТ — количество и процент исследованных препаратов при эутиреозе (ЭТ), n (%) СЭП-1,2,3 — количество и процент исследованных препаратов при синдроме эутиреоидной патологии 1-го, 2-го и 3-го типа; n (%) — количество и процент исследованных препаратов с устья ВЛВ, между НВЛВ, между НЛВ, ПП и ПБ.

Анализ результатов микроскопии показал, что у беспородных крыс в предсердиях встречается фиброз периваскулярный, перимускулярный, мелкоочаговый и «фиброз-оплетка».

Этическая экспертиза

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).

Проведение экспериментального исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ООО ЦДКИ, протокол заседания № 8-23 от 11.09.2023.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 13.3. Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое значение (M), среднее квадратичное отклонение (m). Вид распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При расчете статистической значимости в двух связанных группах использовали t-критерий Стьюдента, а в двух несвязанных группах — критерий Манна — Уитни. Для расчета незави-

симых предикторов рецидивирования фибрилляции предсердий использовали многофакторный анализ. Для оценки влияния показателей использовали ROC — анализ с площадью под кривой. Пороговые значения для количественных предикторов устанавливали на основе ROC-анализа при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от типа СЭП результаты оценки процента фиброза предсердий представлены тремя частями.

1. Результаты оценки фиброза предсердий при СЭП 1-го типа

В таблице 3 представлена сравнительная оценка процента фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс ЭТ и СЭП-1.

Таблица 3

Процент фиброза предсердий при ЭТ и при СЭП-1 (M±m)

Показатели	ЭТ (n=42)	СЭП-1 (n=20)	p
Фиброз в ЛП между ВЛВ, %	4,4±0,147	5,1±0,252	=0,006
Фиброз в ЛП между НВЛВ, %	3,8±0,156	12,4±0,692	<0,001
Фиброз в ЛП между НЛВ, %	3,4±0,161	4,0±0,232	=0,193
Фиброз в ПП, %	3,9±0,159	11,4±0,622	<0,001
Фиброз ПБ, %	3,8±0,112	4,8±0,188	<0,001
Суммарный фиброз предсердий, %	18,8±0,503	36,6±1,429	<0,001
Количество ЭС за 10 минут	10,5±0,489	15,7±1,281	<0,001
Количество ПФП за 10 минут	3,2±0,212	5,8±0,416	<0,001
Время ФП, сек	5,6±0,463	7,7±0,771	=0,016

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка среднего (M±m). СЭП-1 — синдром эутиреоидной патологии с низким уровнем ТЗсв.

При анализе было выявлено, что у животных ЭТ процент фиброза в НВЛВ был менее на 14,6 %, чем в ВЛВ (3,8±0,156 и 4,4±0,147, соответственно, $p=0,004$). В зоне НЛВ — менее на 18,2 %, чем НВЛВ (3,4±0,161 и 3,8±0,156, соответственно, $p<0,001$). В ПП был больше на 10,7 %, чем в НЛВ (3,9±0,159 и 3,4±0,161, соответственно, $p=0,033$). При анализе процента фиброза между ПП и ПБ достоверных различий не выявлено ($p>0,05$).

Анализ процента фиброза предсердий у крыс с СЭП-1 показал значительное влияние тиреоидного компонента. Выявлено, что в зоне НВЛВ фиброза было больше на 58,7 %, чем в ВЛВ (5,1±0,252 и 12,4±0,692, соответственно, $p<0,001$). В области НЛВ было меньше на 67,5 %, чем в ВЛВ (12,4±0,692 и 4,0±0,232, соответственно, $p<0,001$).

В ПП превышал на 64,7%, чем в НЛВ ($4,0 \pm 0,232$ и $11,4 \pm 0,622$, соответственно, $p < 0,001$). В ПБ был меньше на 58,2%, чем в ПП ($11,4 \pm 0,622$ и $4,8 \pm 0,188$, соответственно, $p < 0,001$).

При сравнении процента фиброза в изучаемых зонах у крыс ЭТ и СЭП-1 также установлены существенные различия. Выявлено, что при СЭП-1 процент предсердий в зоне ВЛВ больше на 14,3% ($p = 0,006$), НВЛВ — на 69,7% ($p < 0,001$), НЛВ — на 10,9% ($p = 0,193$), в ПП — на 65,6% ($p < 0,001$) и ПБ — на 17,1% ($p < 0,001$). Как видно из полученных данных, наиболее диагностически значимым является превышение процента фиброза в зоне НВЛВ и ПП практически в три раза.

Для оценки множественной регрессии количества ПФП с процентом фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс ЭТ был проведен анализ, представленный в таблице 4.

Таблица 4

Результаты множественной регрессии количества ПФП с процентом фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс ЭТ

Показатели	Количество ПФП		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,910		
Коэффициент детерминации (R ²)	0,804		
Значение критерия Фишера (F)	32,9	$p < 0,001$	
Локализация зон фиброза/Статистические показатели	β	t	p
ВЛВ, %	-0,124	-0,502	0,619
НВЛВ, %	-0,128	-0,356	0,724
НЛВ, %	0,734	2,6	0,015
ПП, %	0,659	1,9	0,066
ПБ, %	-0,231	-0,659	0,514

Примечание. β — оценка коэффициента регрессии переменной; t — t-критерий Стьюдента.

Коэффициент множественной корреляции (R), равный 0,910, указывает на тесную связь количества пароксизмов ФП с процентом фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс ЭТ. Ведущим статистическим показателем является коэффициент детерминации (R²), равный $0,804 \approx 80,4$, который показывает долю в вариации частоты пароксизмов ФП, вызванных действием независимых признаков — зон фиброза предсердий. Для расчета регрессии служат критерий Фишера (F) и уровень значимости. Показатель критерия Фишера (F), равный 32,9, и уровень значимости (p) меньше 0,001 свидетельствуют об адекватности регрессионной модели.

Для сравнительной оценки воздействия каждого компонента процента фиброза в изучаемых зонах предсердий применяли стандартизованные β коэффициенты (коэффициенты регрессии), по величинам которых оценивали влияние каждой зоны фиброза в предсердиях в увеличении частоты пароксизмов ФП. По результатам множественной регрессии наибольшее влияние на частоту пароксизмов ФП при эутиреозе имеет процент фиброза в НЛВ ($\beta = 0,734$, $p = 0,015$).

Как отмечалось выше, у крыс ЭТ зона фиброза в НВЛВ составляет 3,8%, НЛВ — 3,4%, в ПП и ПБ — 3,9% и 3,8%, соответственно. Приведенные данные позволяют предположить, что снижение процента фиброза в зоне НЛВ, по сравнению с НВЛВ и ПП, а также ПБ создает анатомический субстрат для дисперсии рефрактерных периодов и циркуляции возбуждения. Оценка коэффициента регрессии показала, что на частоту пароксизмов ФП наибольшее влияние оказывает процент фиброза в зоне НЛВ ($\beta = 0,734$, $p = 0,015$). Подобные результаты получены и при электрофизиологических исследованиях [8]. Отмечено, что эффективный рефрактерный период предсердий в зоне НЛВ достоверно короче ($p < 0,05$), чем в зоне НВЛВ, ПП и ПБ.

Для изучения порогового значения фиброза предсердий между ВЛВ, НВЛВ, НЛВ, в ПП и в ПБ был проведен ROC-анализ. На рисунке 1 приведены результаты ROC-анализа числа ПФП с процентом фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс ЭТ.

При ЭТ пороговый процент площади фиброза в изучаемых зонах предсердий может прогнозировать возникновение или учащение ПФП. В исследованиях установлено, что предельное значение фиброза предсердий в зоне ВЛВ составило 4,42%, со значением чувствительности 87,5% и специфичности 75,0% (AUC = 0,935 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,865–1,0], $p < 0,05$). Пороговое значение фиброза предсердий в зоне НВЛВ — выше 4,07% с чувствительностью 75,0% и специфичностью 91,7% (AUC = 0,940 [95% ДИ 0,874–1,0], $p < 0,05$). Пороговая величина фиброза предсердий в зоне НЛВ — больше 4,05% с чувствительностью 62,5% и специфичностью 95,7% (AUC = 0,938 [95% ДИ 0,868–1,0], $p < 0,05$). Предельное значение фиброза предсердий в ПБ — свыше 4,08% с чувствительностью 81,3% и специфичностью 87,5% (AUC = 0,945 [95% ДИ 0,882–1,0], $p < 0,05$). Предельный уровень фиброза ПБ — более 3,6% с чувствительностью 93,8% и специфичностью 75,0% (AUC = 0,940 [95% ДИ 0,874–1,0], $p < 0,05$).

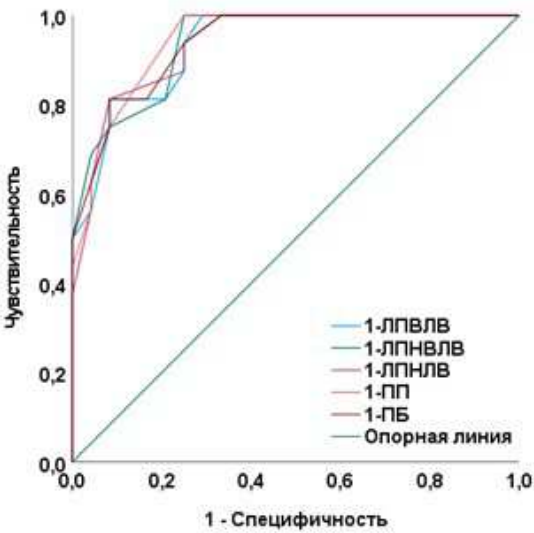


Рис. 1. ROC-кривые, отражающие пороговый характер процента фиброза в исследуемых зонах предсердий у крыс ЭТ

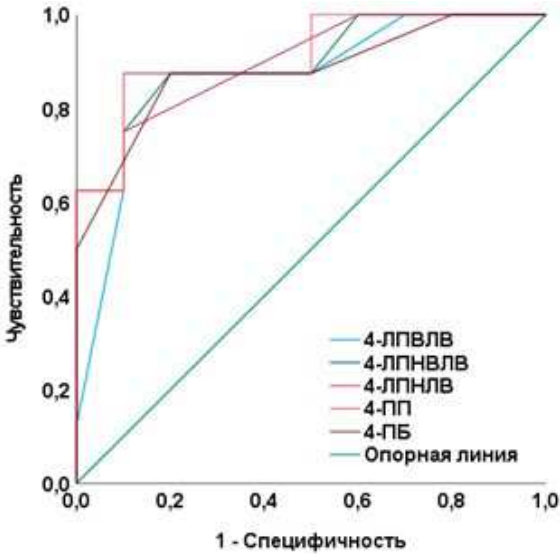


Рис. 2. ROC-кривые, отражающие пороговый характер процента фиброза в исследуемых зонах предсердий у крыс СЭП-1

Результаты множественной регрессии ПФП с процентом фиброза в исследуемых зонах предсердий у крыс СЭП-1 представлены в таблице 5.

Таблица 5

Результаты множественной регрессии количества ПФП с процентом фиброза в исследуемых зонах предсердий у крыс СЭП-1

Показатели	Количество ПФП		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,989		
Коэффициент детерминации (R ²)	0,971		
Значение критерия Фишера (F)	115,4	p < 0,001	
Локализация зон фиброза/ Статистические показатели	β	t	p
ВЛВ, %	0,170	0,917	0,377
НВЛВ, %	1,205	4,1	0,002
НЛВ, %	-0,181	-1,480	0,165
ПП, %	-0,435	-1,483	0,164
ПБ, %	0,212	1,175	0,263

Примечание. β — оценка коэффициента регрессии переменной; t — t-критерий Стьюдента.

Анализ полученных данных показал, что коэффициент корреляции $R = 0,989$ указывает на взаимосвязь частоты ФП с процентом фиброза в оцениваемых областях предсердий. Коэффициент детерминации ($R^2 = 0,971 \approx 97,1$ определяет долю в вариации частоты ФП, вызванных зонами фиброза предсердий. Критерий $F = 115,4$ и уровень значимости $p < 0,001$ демонстрируют адекватность регрессионной модели. Результаты множественной регрессии выявили, что максимальное влия-

ние на частоту пароксизмов ФП при СЭП-1 оказывает процент фиброза в НВЛВ ($\beta = 1,205$, $p = 0,002$).

На рисунке 2 приведены результаты ROC-анализа числа ПФП с процентом фиброза в исследуемых зонах предсердий у крыс СЭП-1.

Результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что при СЭП-1 пороговое значение фиброза предсердий может прогнозировать пароксизм ФП. Выявлено, что пороговое значение фиброза предсердий в зоне ВЛВ = 5,1 %, со значением чувствительности 87,5 % и специфичности 90,0 % ($AUC = 0,875$ (95 % ДИ 0,699–1,0), $p < 0,05$). В зоне НВЛВ — 12,5 %, со значением чувствительности 75,0 % и специфичности 90,0 % ($AUC = 0,900$ (95 % ДИ 0,750–1,0), $p < 0,05$). В области НЛВ — 4,2 %, со значением чувствительности 77,0 % и специфичности 90,5 % ($AUC = 0,902$ (95 % ДИ 0,755–1,0), $p < 0,05$). В ПП — 11,5 % со значением чувствительности 87,5 % и специфичности 90,2 % ($AUC = 0,913$ (95 % ДИ 0,773–1,0), $p < 0,05$). В ПБ — 4,75 % со значением чувствительности 87,2 % и специфичности 80,0 % ($AUC = 0,881$ (95 % ДИ 0,711–1,0), $p < 0,05$).

2. Результаты оценки фиброза предсердий при СЭП 2-го типа

Сравнительная оценка процента фиброза в исследуемых зонах предсердий у крыс ЭТ с СЭП-2 представлена в таблице 6.

Аналогичные данные получены при анализе исследуемых зон предсердий у крыс СЭП-2. В зоне НВЛВ процент фиброза был больше на 68,8 %, чем в ВЛВ ($11,7 \pm 0,649$ и $3,6 \pm 0,335$, соответственно, $p < 0,001$). В зоне НЛВ был меньше на 69,9 %, чем в НВЛВ ($3,5 \pm 0,152$ и $11,7 \pm 0,649$, соответственно,

Таблица 6

Процент фиброза предсердий при ЭТ и при СЭП-2, (M±m)

Показатели	ЭТ (n=42)	СЭП-2 (n=24)	p
Фиброз в ЛП между ВЛВ, %	4,4±0,147	3,6±0,335	0,179
Фиброз в ЛП между верхними и НЛВ, %	3,8±0,156	11,7±0,649	<0,001
Фиброз в ЛП между НЛВ, %	3,4±0,161	3,5±0,152	0,506
Фиброз в ПП, %	3,9±0,159	12,4±0,599	<0,001
Фиброз ПБ, %	3,8±0,112	4,5±0,302	0,0001
Суммарный фиброз предсердий, %	18,8±0,503	35,8±1,526	<0,001
Количество ЭС за 10 минут	10,5±0,489	21,3±1,170	<0,001
Количество ПФП за 10 минут	3,2±0,212	7,6±0,520	<0,001
Время ФП, сек	5,6±0,463	10,6±0,477	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка среднего, (M±m)

р<0,001). В ПП — превышал на 71,7%, чем в НЛВ (3,5±0,152 и 12,4±0,599, соответственно, р<0,001). В ПБ был менее на 64,2%, чем в ПП (12,4±0,599 и 4,5±0,302, соответственно, р<0,001).

Результаты множественной регрессии ПФП с процентом фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс СЭП-2 представлены в таблице 7.

Таблица 7

Результаты множественной регрессии количества ПФП с процентом фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс СЭП-2

Показатели	Количество ПФП		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,982		
Коэффициент детерминации (R ²)	0,963		
Значение критерия Фишера (F)	82,9	p<0,001	
Локализация зон фиброза/ Статистические показатели	β	t	p
ВЛВ, %	0,329	1,786	0,093
НВЛВ, %	0,451	2,6	0,021
НЛВ, %	-0,041	-0,353	0,729
ПП, %	0,532	2,7	0,015
ПБ, %	-0,278	-1,440	0,169

Примечание. β — оценка коэффициента регрессии переменной; t — t-критерий Стьюдента.

Коэффициент корреляции R, равный 0,982, показывает тесную связь пароксизмов ФП с процентом фиброза предсердий. Коэффициент детерминации R², равный 0,963 ≈ 96,3, определяет долю в вариации пароксизмов ФП, вызванных зонами фиброза предсердий. Критерий Фишера F, равный 115,4, и величина значимости р < 0,001 свидетельствуют об адекватности регрессионной модели. Данные

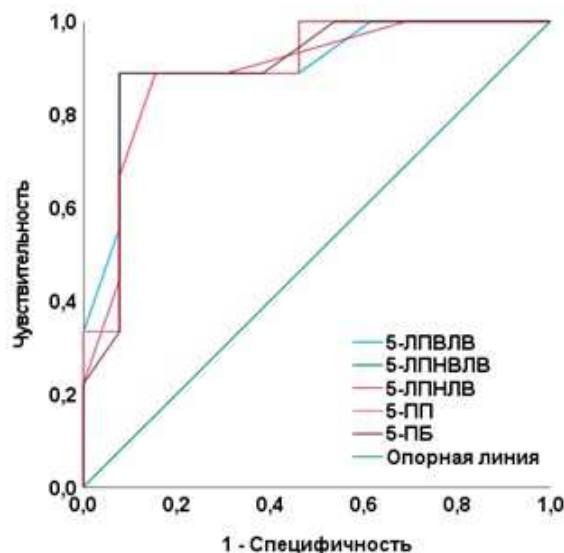


Рис. 3. ROC-кривые, отражающие пороговый характер процента фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс СЭП-2

множественной регрессии установили, что преимущественное влияние на частоту ФП при СЭП-2 оказывает процент фиброза в НВЛВ (β = 0,451, р = 0,021) и правом ПП (β = 0,532, р = 0,015)

Результаты ROC-анализа числа ПФП с процентом фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс СЭП-2 представлены на рисунке 3.

Как видно из приведенных данных, при СЭП-2 пороговая величина фиброза предсердий в зоне ВЛВ, НВЛВ, НЛВ, ПП и ПБ позволяет предвидеть частоту ФП. В зоне ВЛВ — составляет более 3,62%, со значением чувствительности 88,9% и специфичности 92,3% [AUC = 0,906 (95% ДИ 0,770–1,0), р < 0,05]. В зоне НВЛВ — свыше 12,1%, со значением чувствительности 88,6% и специфичности 92,0% [AUC = 0,904 (95% ДИ 0,772–1,0), р < 0,05]. В зоне НЛВ — свыше 3,8%, со значением чувствительности 66,7% и специфичности 90,4% [AUC = 0,893 (95% ДИ 0,751–1,0), р < 0,05]. В ПП — более 12,8%, со значением чувствительности 69,5% и специфичности 91,7% [AUC = 0,897 (95% ДИ 0,761–1,0), р < 0,05]. В ПБ — более 4,6%, со значением чувствительности 77,8% и специфичности 93,2% [AUC = 0,897 (95% ДИ 0,764–1,0), р < 0,05].

3. Результаты оценки фиброза предсердий при СЭП 3-го типа

Сравнительная оценка процента фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс ЭТ и СЭП-3 представлена в таблице 8.

Таблица 8

Процент фиброза предсердий при ЭТ и при СЭП-3, (M±m)

Показатели	ЭТ (n=42)	СЭП-3 (n=23)	p
Фиброз в ЛП между ВЛВ, %	4,4±0,147	4,2±0,216	=0,410
Фиброз в ЛП между верхними и НЛВ, %	3,8±0,156	5,6±0,300	<0,001
Фиброз в ЛП между НЛВ, %	3,4±0,161	11,6±0,642	<0,001
Фиброз в ПП, %	3,9±0,159	5,9±0,425	<0,001
Фиброз ПБ, %	3,8±0,112	10,6±0,726	<0,001
Суммарный фиброз предсердий, %	18,8±0,503	38,3±1,59	<0,001
Количество ЭС за 10 мин	10,5±0,489	17,0±1,114	<0,001
Количество ПФП за 10 мин	3,2±0,212	4,2±0,286	=0,006
Время ФП, сек	5,6±0,463	5,7±0,377	=0,896

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка среднего, (M±m).

В зоне НВЛВ процент фиброза был больше на 23,6%, чем в ВЛВ (5,6±0,300 и 4,2±0,216, соответственно, $p<0,001$). В зоне НЛВ был больше на 52,2%, чем в НВЛВ (11,6±0,642 и 5,6±0,300, соответственно, $p<0,001$). В ПП — меньше на 7,7%, чем в НЛВ (5,9±0,425 и 11,6±0,642, соответственно, $p<0,001$). В ПБ — больше на 59,9%, чем в ПП (10,6±0,726 и 5,9±0,425, соответственно, $p<0,001$).

Разница между группами крыс с ЭТ и СЭП-3 оказалась статистически достоверной ($p<0,05$). В зоне НВЛВ процент фиброза был больше на 32,4% ($p<0,001$), НЛВ — на 69,1% ($p<0,001$), ПП на 33,9% ($p<0,001$) и ПБ — на 62,8% ($p<0,001$).

Результаты множественной регрессии ПФП с процентом фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс СЭП-3 представлены в таблице 9.

Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о том, что коэффициент корреляции R, равный 0,982, указывает на связь частоты ФП с зонами и процентом фиброза предсердий. Коэффициент детерминации R², равный 0,976 ≈ 97,6, определяет часть в вариации частоты ФП, обусловленной процентом фиброза предсердий. На адекватность регрессионной модели указывает критерий Фишера, равный 126,3, и величина значения $p<0,001$. По данным множественной регрессии выявлено, что преимущественное влияние на частоту ФП при СЭП-3 оказывает процент фиброза в НВЛВ ($\beta = 2,5$, $p = 0,023$) и в ПП ($\beta = 2,2$, $p = 0,040$).

Результаты ROC-анализа числа ПФП с процентом фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс СЭП-3 показаны на рисунке 4.

В зоне ВЛВ пороговый уровень фиброза составляет более 4,2%, со значением чувствительности

Таблица 9

Результаты множественной регрессии количества ПФП с процентом фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс СЭП-3

Показатели	Количество ПФП		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,988		
Коэффициент детерминации (R ²)	0,976		
Значение критерия Фишера (F)	126,3	$p<0,001$	
Локализация зон фиброза/Статистические показатели	β	t	p
ВЛВ, %	-0,350	-1,262	0,226
НВЛВ, %	0,607	2,5	0,023
НЛВ, %	0,155	0,481	0,637
ПП, %	0,670	2,2	0,040
ПБ, %	-0,092	-0,326	0,749

Примечание. β — оценка коэффициента регрессии переменной; t — t-критерий Стьюдента.

85,7% и специфичности 78,6% (AUC = 0,903 [95% ДИ 0,763–1,0], $p<0,05$). В зоне НВЛВ — выше 6,1%, со значением чувствительности 71,4% и специфичности 92,9% (AUC = 0,908 [95% ДИ 0,768–1,0], $p<0,05$). В зоне НЛВ — выше 11,9%, со значением чувствительности 85,7% и специфичности 92,6% (AUC = 0,908 [95% ДИ 0,772–1,0], $p<0,05$). В ПП — более 6,4%, со значением чувствительности 85,7% и специфичности 92,1% (AUC = 0,913 [95% ДИ 0,783–1,0], $p<0,05$). В ПБ — более 11,1%, со значением чувствительности 85,7% и специфичности 86,0% (AUC = 0,908 [95% ДИ 0,770–1,0], $p<0,05$).

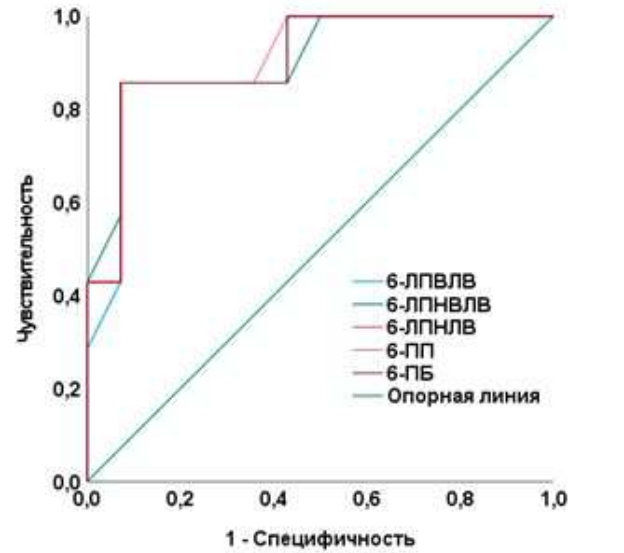


Рис. 4. ROC-кривые, отражающие пороговый характер процента фиброза в изучаемых зонах предсердий у крыс СЭП-3

Обсуждение

ФП — наиболее распространенная сердечная аритмия, связанная с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. В основе ее патофизиологии лежит электрическое и структурное ремоделирование, происходящее в миокарде предсердий [9, 10].

Щитовидная железа и сердце имеют общее эмбриональное происхождение, при этом сердце выступает важным органом-мишенью для гормонов щитовидной железы. Различные модели на животных и клеточные исследования показали, что гормоны щитовидной железы участвуют в формировании фиброза при ФП. В этой статье мы сосредоточились на результатах экспериментального исследования, на крысах связывающих фиброз предсердий с ФП при СЭП [11].

Отмечено, что у животных ЭТ и при СЭП процент фиброза в НВЛВ был меньше чем в ВЛВ ($p < 0,05$). В зоне НЛВ процент фиброза был меньше, чем в НВЛВ ($p < 0,05$). В ПП процент фиброза был больше, чем в НЛВ ($p < 0,05$). Приведенные данные позволяют предположить, что снижение процента фиброза в зоне НЛВ, по сравнению с НВЛВ и ПП создает анатомический субстрат для дисперсии рефрактерных периодов и циркуляции возбуждения при ФП [12].

В результате регрессионного анализа установлено, что у эутиреозных животных на частоту пароксизмов ФП наибольшее влияние оказывает процент фиброза в зоне НЛВ ($\beta = 0,734$, $p = 0,015$). Подобные результаты получены и при электрофизиологических исследованиях [13]. Отмечено, что эффективный рефрактерный период предсердий в зоне НЛВ достоверно короче ($p < 0,05$), чем в зоне НВЛВ и ПП.

Литература/ References

1. Raniga D, Goda M, Hattingh L. Left atrial volume index: A predictor of atrial fibrillation recurrence following direct current cardioversion—A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2024;51:101364. DOI: 10.1016/j.ijcha.2024.101364
2. Gizatulina GP, Martyanova LU, Pavlov AV, et al. Predictors of severe left atrial fibrosis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cardiology.* 2020;60(2):47-53. Russian [Гизатулина Г.П., Мартянова Л.У., Павлов А.В. и др. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология.* 2020;60(2):47-53]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n850
3. Moutzouri E, Lyko C, Feller M, et al. Subclinical thyroid function and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(3):375-385. DOI: 10.1530/EJE-20-1442
4. Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L et al. Low Free Triiodothyronine as a Predictor of Poor Prognosis in Patients With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:681978. DOI: 10.3389/fendo.2021.681978
5. Ataoğlu HE, Ahabab S, Serez MK, et al. Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. *Eur J Intern Med.* 2018;57:91-95. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.07.018

Результаты множественной регрессии показали, что максимальное влияние на частоту пароксизмов ФП при СЭП-1 оказывает процент фиброза в НВЛВ ($p = 0,002$), при СЭП-2 — в НВЛВ ($p = 0,021$) и ПП ($p = 0,015$), при СЭП-3 — в НВЛВ ($p = 0,023$) и в ПП ($p = 0,040$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что формирование фиброза предсердий в значительной степени ответственно за возникновение ФП при СЭП. Экспериментальные исследования на крысах показали, что морфологическим субстратом формирования циркуляции возбуждения при ФП на фоне СЭП является различная площадь фиброза предсердий. Полученные данные также показали, что площадь фиброза при СЭП в два раза больше, чем при эутиреозе.

Заключение

На основании экспериментального исследования показано, что при СЭП фиброз является морфологическим субстратом возникновения ФП. При проведенных анализах была выявлена разница в проценте фиброза предсердий при эутиреозе и СЭП. При эутиреозе суммарный процент фиброза предсердий составил 18,8%, при СЭП 1-го типа — 36,6%, 2-го типа — 35,8% и 3-го типа — 38,3%.

Необходимы дальнейшие разработки как экспериментальных моделей, так и клинических исследований для поиска возможностей развития малоинвазивной диагностики фиброза миокарда предсердий с целью раннего выявления субстрата развития ФП и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- 64 Рахматуллов Р.Ф., Кондратьева К.П., Шеина А.Е. и др.
Морфологический субстрат возникновения фибрилляции предсердий при синдроме эутиреоидной патологии...
DOI: 10.24412/2311-1623-2026-51-54-64
-
6. Guo J, Hong Y, Wang Z, et al. Prognostic Value of Thyroid Hormone FT3 in General Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6329548. DOI: 10.1155/2020/6329548
 7. Madyanov IV, Kichigin VA. Adaptive thyroid imbalance syndrome. Definition, classification, prevalence in severe somatic diseases. *Bulletin of Science and Practice.* 2020;6(11):217-225. Russian [Мадьянов И. В., Кичигин В. А. Синдром адаптационного тиреоидного дисбаланса. Определение, классификация, распространенность при тяжелых соматических заболеваниях. *Бюллетень науки и практики.* 2020;6(11):217-225]. DOI: 10.33619/2414-2948/60/26
 8. Takawale A, Aguilar M, Bouchrit Y, et al. 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
 9. Giannakoulas G. Clinical implication of thyroid status in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2024;39(9):843-844. DOI: 10.1007/s00380-024-02376-8
 10. Casis O, Echeazarra L, Sáenz-Díez B, et al. Deciphering the roles of triiodothyronine (T3) and thyroid-stimulating hormone (TSH) on cardiac electrical remodeling in clinical and experimental hypothyroidism. *J Physiol Biochem.* 2024;80(1):1-9. DOI: 10.1007/s13105-023-01000-z
 11. Rakhmatullov RF, Dementeva RE, Sheina AE, et al. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation in a biological model for experimental euthyroidism and thyrotoxicosis. *Annals of Arrhythmology.* 2025;22(2):97-105. Russian [Рахматуллов Р.Ф., Дементьева Р.Е., Шеина А.Е., и др. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий в биологической модели при экспериментальном эутиреозе и тиреотоксикозе. *Анналы аритмологии.* 2025;22(2):97-105]. DOI: 10.15275/annaritmol.2025.2.4
 12. Gilani N, Wang K, Muncan A, et al. Triiodothyronine maintains cardiac transverse-tubule structure and function. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;160:1-14. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.06.010
 13. Anderson JL, Jacobs V, May HT, et al. Free thyroxine within the normal reference range predicts risk of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(1):18-29. DOI: 10.1111/jce.14183