

**ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ РАЗНЫМИ ФОРМАМИ
ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ТРИЙОДИРОНИНА
У МОЛОДЫХ МУЖЧИН В ПРЕДЕЛАХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НОРМЫ
И НА ЕЕ ГРАНИЦАХ****Мелитопольский государственный педагогический университет
имени Богдана Хмельницкого (г. Мелитополь)****stanisch@ukr.net**

Работа выполнена в Мелитопольском государственном педагогическом университете имени Богдана Хмельницкого в рамках госбюджетных НИР «Морфо-функціональні особливості організму студентів юнацького віку», № гос. регистрации 0ШV00670.

Вступление. Изучение закономерностей функционирования эндокринной системы по-прежнему остается важной задачей современной фундаментальной физиологии и практической медицины [1, 6, 10]. Особое место в системе эндокринной регуляции функций занимает щитовидная железа [2, 3, 5, 7]. Несмотря на многочисленные исследования в данной области эндокринологии, ряд ее аспектов остаются все еще слабо изученными [4, 8, 9]. Так, в наиболее известном среди специалистов многотомном руководстве в области фундаментальной и практической эндокринологии, Непгу Кроненберг [9] не приводит каких-либо сведений относительно характера регуляции в гормональных парах, в частности «Т3 свободный – Т3 общий», внутри физиологического диапазона колебаний активных йодтиронинов. Кроме того, в литературе отсутствуют сведения о точности регуляции уровней циркулирующих тиреоидных гормонов вблизи границ физиологической нормы.

Целью работы явилось установление характера регрессионной зависимости между концентрацией свободного и общего трийодтиронина на протяжении всего диапазона физиологической нормы гормонов, а также выяснение параметров вариации (точности регуляции) уровней указанных йодтиронинов на крайних границах нормы.

Объект и методы исследования. В исследованиях приняли участие 98 молодых практически здоровых молодых мужчин возрастом 17-21 лет. Средний возраст контингента составил $18 \pm 0,13$ года при значении дисперсии выборки 1,69, медиане и моде соответственно 19 и 18. Забор материала для исследований проводился согласно современным требованиям биоэтики.

Наиболее информативным методическим подходом к изучению функционального состояния гипоталамико-тиреоидной системы и характера взаимоотношений внутри гормональных пар является метод определения эффективной концентрации всех секретируемых гормонов. Последнее позволило про-

вести достаточно полный статистический анализ взаимозависимости в разноименных парах, составленных из тиреотропного гормона гипофиза и активных йодтиронинов щитовидной железы. В наших исследованиях определялись уровни циркулирующих в крови гормонов: трийодтиронина свободного – $T_{3\text{своб}}$; трийодтиронина общего – $T_{3\text{общ}}$.

При определении содержания гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у молодых мужчин забор венозной крови проводился общепринятым методом: в условиях поликлиники утром, натощак при температуре комфорта и состоянии относительного покоя. Использовался метод конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (анализатор IMMULITE 2000) с наборами IMMULITE 2000 *Free T3* и IMMULITE 2000 *Total T3*.

Перед выбором используемого в каждом конкретном случае статистического показателя исследуемый вариационный ряд оценивался на предмет соответствия нормальному закону распределения (W-тест Шапиро-Уилка, Statistica 6.0 – 7.0), после чего определялся перечень параметрических или (в противном случае) непараметрических методов статистического анализа. Оценка различий между двумя выборочными средними величинами проводилась с помощью t-критерия Стьюдента при заданном уровне значимости $p < 0,05$. Характер зависимости между исследуемыми показателями определялся на основе анализа уравнений регрессии, оценки членов уравнения на предмет их статистической значимости, а также регрессионных коэффициентов и коэффициента корреляции Пирсона.

Для выделения отдельных независимых множеств в целостных вариационных рядах использовался кластерный анализ (Statistica 7.0, метод k-средних), а также двухвыборочный F-тест для дисперсий.

Результаты экспериментов и их обсуждение. Уровни активных йодтиронинов щитовидной железы находятся в состоянии динамического равновесия. Поэтому концентрация каждого гормона определенным образом должна влиять на уровень другого, и наоборот. Для детального изучения данного постулата был проведен анализ характера взаимокорреляции между отдельными элементами исследуемых гормональных пар, составленных из гормонов щитовидной железы.

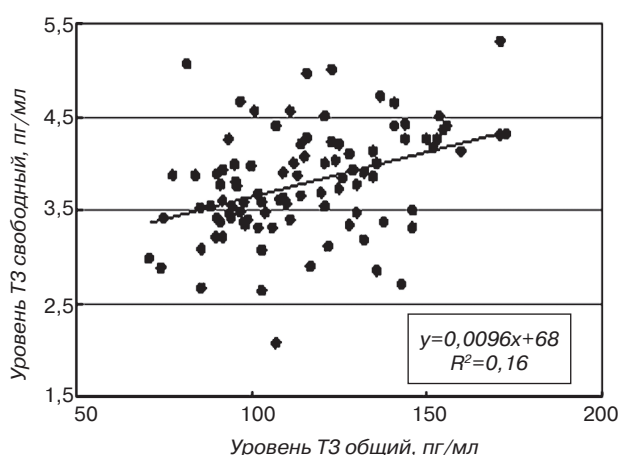


Рис. Характер зависимости в гормональной паре «ТЗ_{своб} – ТЗ_{общ}» у молодых мужчин (n=98).

Первоначально анализировалась связь в гормональной паре, составленной из однотипных гормонов, циркулирующих в свободном и связанном состоянии: «ТЗ_{своб}-ТЗ_{общ}». С этой целью строился график зависимости, рассчитывались параметры корреляционной связи, проводилась количественная оценка ее выраженности.

Анализ результатов показал, что в гормональной паре «ТЗ_{своб}-ТЗ_{общ}» существует динамическое равновесие между ее элементами – уровень каждого из составляющих пары зависит друг от друга (рис.). Такая петля обратной связи является наиболее простой, поскольку определяется в основном интенсивностью утилизации свободного трийодтиронина и параметрами коэффициента диссоциации комплекса «трийодтиронин-транспортный белок».

Как видно на рисунке, характер зависимости между свободной и общей формами циркулирующего трийодтиронина в рамках физиологических концентраций достаточно хорошо описывается уравнением прямой линии при коэффициенте аппроксимации кривой $R^2=0,16$. Собственно уравнение имеет следующий вид: $T3_{своб} = 0,0096 [T3_{общ}] + 2,68$ при коэффициенте регрессии, равном $0,0096 \pm 0,0023$ и $p < 0,001$.

Коэффициент корреляции Пирсона составил $0,4 \pm 0,086$ ($p < 0,001$), а коэффициент Спирмена соответственно $0,40$ при $p = 0,000031$.

Таким образом, у человека уровень свободного циркулирующего трийодтиронина в рамках физиологических колебаний гормона прямо пропорционально зависит от уровня общего трийодтиронина.

Представляет интерес анализ характера варибельности значений уровня свободного трийодтиронина. С этой целью весь вариационный ряд (n=98) был предварительно разбит на 3 класса (кластерный анализ, метод k-средних). В каждый класс входило 33 варианта. Затем для множества из каждого класса рассчитывали ряд статистических показателей, характеризующих параметры варибельности (табл.).

Анализируя показатели варибельности для вариационного ряда «Трийодтиронин свободный», можно прийти к заключению, что множество, расположенное в середине ряда – класс-II, обладает наименьшей варибельностью.

В частности, величина среднего квадратического отклонения и дисперсии существенно ниже, чем в классах, расположенных слева и справа, т.е. в начале и конце шкалы концентраций.

Использование двухвыборочного F-теста для дисперсий подтверждает сказанное. Так, для пары классов «I – II» уровень значимости p равен $p = 0,037$, а для пары «II – III» он достиг значения $p = 0,0016$. Следовательно, крайние множества статистически достоверно различаются по показателю варибельности от среднего.

Еще одним доказательством служат значения коэффициентов вариации. Из таблицы видно, что в крайних классах (трийодтиронин свободный) они существенно выше, чем в среднем классе.

Таким образом, анализ характера регрессионной зависимости внутри гормональной пары «трийодтиронин свободный – трийодтиронин общий» в пределах диапазона физиологических колебаний уровней гормонов позволяет прийти к следующему заключению.

Во-первых, в рамках физиологической нормы уровень циркулирующего свободного трийодтиронина прямо пропорционально зависит от уровня общего трийодтиронина; данная зависимость описывается уравнением прямой линии при достаточно высоких ($+0,4$) статистически достоверных положительных

Таблица

Параметры вариации значений уровня свободного и общего трийодтиронина в крови молодых мужчин (n=98)

Статистический показатель	Трийодтиронина свободный, пг/мл			Трийодтиронин общий, нг/дл		
	Классы			Классы		
	I	II	III	I	II	III
Среднее значение	3,39	3,75	4,2	99,3	111,3	135,0
Стандартная ошибка	$\pm 0,083$	$\pm 0,059$	$\pm 0,101$	$\pm 2,76$	$\pm 3,22$	$\pm 3,73$
Среднее квадратическое отклонение	0,471	0,341	0,580	15,66	18,51	21,24
Дисперсия	0,22	0,11	0,34	245	342	460
Коэффициент вариации, %	13,9%	9%	13,8%	15,7%	16,6%	15,7%
Число измерений	32	33	33	32	33	33

коэффициентах корреляции (параметрический – Пирсона и непараметрический – Спирмена). Следовательно, с ростом уровня циркулирующего общего трийодтиронина, в частности на участке от нижней и до верхней границы нормы), концентрация свободного трийодтиронина неуклонно нарастает по закону прямой линии.

Во-вторых, на основании сравнения параметров вариации уровня свободного ТЗ на нижней и верхней границах его нормы можно сделать заключение, что точность динамической регуляции в гормональной паре «ТЗсвоб. – ТЗ общ.» существенно снижается на крайних участках диапазона физиологической нормы. Действительно, в отношении свободного трийодтиронина различие между дисперсией значений гормона в начале физиологической шкалы и ее середине составило 200% (соответственно, 0,22 и 0,11, табл.), а между концом шкалы и ее серединой различия достигали 300% (соответственно, 0,34 и 0,11). Данный факт может рассматриваться с точки зрения приближения порога «окончания» физиологического «способа» регуляции и перехода его на патофизиологический путь.

Выводы.

В рамках физиологической нормы уровень циркулирующего свободного трийодтиронина прямо пропорционально зависит от уровня общего трийодтиронина; характер зависимости описывается уравнением прямой линии при высоком положительном значении коэффициента корреляции Пирсона.

Вариабельность значений (т.е. точность регуляции) уровня свободного трийодтиронина в зависимости от концентрации общего трийодтиронина наиболее высока на крайних границах физиологических колебаний общего трийодтиронина, что рассматривается с точки зрения предположения о приближении порога окончания «физиологического способа» регуляции и перехода регуляторного процесса на патофизиологический путь.

Перспективы дальнейших исследований будут направлены на выявление характера корреляционных отношений между тиреотропным гормоном гипофиза и гормонами щитовидной железы у экспериментальных животных в диапазоне принятой физиологической нормы, на ее границах и за их пределами.

Литература

1. Белякова Е.И. Тиреоидная регуляция при различных вариантах стрессорного воздействия / Е.И. Белякова // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 7. – С. 10-11.
2. Мариотти С. Нормальная физиология гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и ее связь с другими эндокринными железами и нервной системой / С. Мариотти // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2005. – № 24. – С. 203-222.
3. Ревякина Е.Г. Реакция гипофизарно-тиреоидной системы на гипотермическое воздействие разной интенсивности / Е.Г. Ревякина, В.И. Соболев, А.М. Гнилорыбов // Патология. – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 69.
4. Соболев В.И. Влияние острого охлаждения на реакцию гипофизарно-тиреоидной системы у белых крыс / В.И. Соболев, Е.Г. Ревякина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – Т. 7, № 4. – С. 693-696.
5. Фомина К.А. Роль гипоталамуса в эндокринной регуляции / К.А. Фомина // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 4. – С. 221-224.
6. Фомина К.А. Эндокринный статус белых крыс различного возраста в обычных условиях окружающей среды / К.А. Фомина // Вісник пробл. біол. і мед. – 2011. – Т. 1, Вип.2. – С. 175-177.
7. Bernadette Biondi The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction / Biondi Bernadette, S. Cooper David // Endocrine Reviews. – 2008. – Vol. 29, № 1. – P.76–131.
8. Hoermann R. Complex relationship between free thyroxine and TSH in the regulation of thyroid function / R. Hoermann, W. Eckl, C. Hoerman // European J. Endocrinology. – 2010. – Vol. 162, № 6. – P. 1123-1129.
9. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. / Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky. – Philadelphia, 2008. – 4264 p.
10. Pasquini Laura A. Relationship between the ubiquitin-dependent pathway and apoptosis in different cells of the central nervous system: Effect of thyroid hormones / A. Pasquini Laura, B. Marta Cecilia, Ana M. Adamo // Neurochem. Res. – 2009. – Vol. 25, № 5. – P. 627-635.

УДК 612.44

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЇ МІЖ РІЗНИМИ ФОРМАМИ ЦИРКУЛЮЮЧОГО ТРИЙОДТИРОНІНУ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ У МЕЖАХ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ НОРМИ І НА ЇЇ КОРДОНАХ

Станішевська Т.І., Соболев В.І.

Резюме. Відомо, що рівні активних йодтиронинів знаходяться в стані динамічної рівноваги, проте, літературні відомості, що стосуються даної проблеми, відносяться переважно до патофізіологічних досліджень. Метою роботи було встановлення характеру кореляційного зв'язку між концентрацією вільного і загального трийодтироніну крові в межах фізіологічної норми.

В ході профілактичного планового обстеження, проведеного на 98 юнаках віком 17-21 рік, визначалися рівні ТЗвільн. і ТЗзаг.

Виявлено, що варіабельність значень концентрації вільного трийодтироніну в залежності від рівня загального трийодтироніну найбільш висока на кордонах фізіологічних коливань концентрації загального трийодтироніну. Даний факт розглядається з точки зору припущення про наближення порога закінчення «фізіологічного способу» регуляції та переходу регуляторного процесу на патофізіологічний шлях.

Ключові слова: тиреоїдні гормони, межгормональні кореляції.

УДК 612.44

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ТРИЙОДИТРОНИНА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН В ПРЕДЕЛАХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НОРМЫ И НА ЕЕ ГРАНИЦАХ

Станишевская Т. И., Соболев В. И.

Резюме. Известно, что уровни активных йодтиронинов находятся в состоянии динамического равновесия, однако литературные сведения, касающиеся данной проблемы, относятся преимущественно к патофизиологическим исследованиям. Целью работы явилось установление характера корреляционной связи между концентрацией свободного и общего трийодтиронина крови в пределах физиологической нормы и на ее границах.

В ходе профилактического планового обследования, проведенного на 98 юношах возрастом 17-21 год, определялись уровни Т3своб. и Т3общ.

Выявлено, что вариабельность значений концентрации свободного трийодтиронина в зависимости от уровня общего трийодтиронина наиболее высока на границах физиологических колебаний концентрации общего трийодтиронина. Данный факт рассматривается с точки зрения предположения о приближении порога окончания «физиологического способа» регуляции и перехода регуляторного процесса на патофизиологический путь.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, межгормональные корреляции.

UDC 612.44

The Features of Correlation between Different Forms of Circulating Triiodothyronine of Young Men within the Physiological Range and at its Borders

Stanishevskaya T.I., Sobolev V.I.

Abstract. Despite numerous studies in the study of the endocrine regulation of the thyroid gland, a number of its aspects are still poorly analyzed. So, in the most well-known among specialists guidelines in the field of fundamental and practical endocrinology, there is no information regarding the nature of hormonal regulation in pairs, in particular "T3 free – T3 total", within the physiological range of fluctuations in the active iodothyronines. Besides, the literature contains no information about the accuracy of the regulation of circulating levels of thyroid hormones close to the limits of the physiological norm.

The aim of this work is to determine the nature of the regression relationship between the concentration of free and total triiodothyronine throughout the range of physiological hormones norm and to define the parameters of variation (regulation precision) of indicated iodothyronines levels at the extreme limits of the norm.

The study has involved 98 practically healthy young men aged 17-21 years. In our study, the levels of hormones circulating in the blood have been defined: triiodothyronine free – T3 free; triiodothyronine total – T3 total. The method of competitive solid-phase chemiluminescent immunoenzyme analysis has been used (IMMULITE 2000 analyzer) with the sets IMMULITE 2000 Free T3 and IMMULITE 2000 Total T3.

The levels of active iodothyronines of the thyroid gland are in the state of dynamic equilibrium. Therefore, the concentration of each hormone in a certain way should affect the level of the other, and vice versa. For a detailed study of this postulate the nature of cross-correlation between the individual elements of the studied hormonal pairs, composed of thyroid hormones, has been analyzed.

Analysis of the nature of the regression relationship inside hormonal pairs "triiodothyronine free triiodothyronine total" within the range of physiological fluctuations of hormone levels allows to draw the following conclusions.

Firstly, within the physiological norm the level of circulating free triiodothyronine directly proportionally depends on the level of total triiodothyronine; this dependence is described by the equation of the straight line at rather high (+0,4) statistically reliable positive correlation coefficients (parametric – Pearson's and non-parametric – Spearman's). Therefore, with increasing level of circulating total triiodothyronine (in particular in the area from the lower to the upper limit of norm), the concentration of free triiodothyronine is steadily increasing according to the law of the straight line.

Secondly, on the basis of comparison of the parameters of free T3 level variation on the lower and upper boundaries of its norm it can be concluded that the precision of dynamic regulation in the hormonal pair "T3 free – T3 total" is significantly reduced in the extreme area of the range of physiological norm. Indeed, in relation to free triiodothyronine the difference between the dispersion of the hormone level in the beginning of the physiological scale and the middle of it has been 200% (respectively, 0.22 and 0.11), and the differences between the end of the scale and its middle have reached 300% (respectively 0.34 and 0.11). This fact can be considered from the point of view of approaching the threshold of "the end" of physiological "method" of regulation and its shift to a pathophysiological way.

Keywords: thyroid hormones, correlation between hormones.

Рецензент – проф. Міщенко І.В.

Стаття надійшла 07.08.2015 р.