



УДК: 612.44

doi.org/10.29038/2617-4723-2018-381-82-88

Особенности корреляции между разными формами активных йодтиронинов щитовидной железы у молодых мужчин в пределах физиологической нормы и на ее границах

Татьяна Станишевская, Оксана Горная

Мелитопольский государственный педагогический университет имени Богдана Хмельницкого,
Мелитополь, Украина
Адрес для переписки: stanisch@ukr.net

Получено: 12.09.18; принято к печати: 06.10.18; напечатано: 26.12.18

Резюме. Изучаемая корреляционная связь между концентрацией гормонов в четырех тиреоидных парах: «Т3общ–Т4своб», «Т3своб–Т4своб», а также «Т3своб–Т4общ» и «Т3общ–Т4общ» на основании результатов их параллельного определения у молодых здоровых мужчин в норме.

Показывается, что на границах физиологической нормы все процессы взаиморегуляции в гормональной паре «Т3общ–Т4своб» осуществляются с пониженной точностью (дискоординация процесса регуляции), но при общей высокой чувствительности всей системы. Вариабельность уровня Т3своб в конце диапазона физиологических колебаний уровня Т4своб чрезвычайно высокая, что еще раз подтверждает тезис о качественно ином типе взаимоотношений внутри гормональных пар на границах физиологической нормы. Анализ характера зависимости между уровнями Т3своб и Т4общ свидетельствует, во-первых, о наличии небольшой положительной связи, и во-вторых – повышенной вариабельности значений Т3своб в начале физиологической шкалы колебаний концентрации общего тироксина. Между йодтиронинами щитовидной железы существует определенная прямая связь: чем больше в крови циркулирующего общего тироксина, тем выше концентрация общего трийодтиронина.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, межгормональные корреляции.

The Features of Correlation Between Different Forms of Active Iodothyronines of Thyroid in Young Men Within the Physiological Range and at its Borders

Tatiana Stanishevskaya, Oksana Gorna

Bogdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University, Melitopol, Ukraine
Correspondence: stanisch@ukr.net

Abstract. It is well known that the levels of active thyroid iodothyronines are in dynamic equilibrium, and therefore the concentration of each hormone in a certain way must influence the level of another, and vice versa. Meanwhile, the literature data concerning this aspect of the problem of correlations between hormones relate primarily to the pathophysiological studies, in particular to the pathology of thyroid secretion. The aim of the paper is to establish the nature of the correlation between the concentrations of hormones in the 4 thyroid pairs: «T3general–T4free», «T3free–T4free» and «T3free–T4general» and «T3general–T4general» based on the results of the parallel determination in young healthy male as a norm. In the course of preventive survey conducted on 98 young men aged 17–21 years, the levels of circulating hormones of four hormonal pairs were determined composed of free or general triiodothyronine and free or general thyroxine.

It was found that on the right boundary of physiological concentrations of free thyroxine, dependent on the level of a total triiodothyronine, is characterized by high variability. The high variability of this hormone occurs at the beginning of the physiological scale concentrations of free thyroxine. The physiological significance of

this phenomenon lies in the fact that at the boundaries of the physiological norm all processes in the interactive regulation of hormonal pair «T3general–T4free» made with reduced accuracy (discoordination of the process of regulation), but overall the high sensitivity of the entire system. Variability of level T3free at the end of the range of physiological fluctuations of levels T4free is extremely high, which again confirms the thesis of a qualitatively different type of hormonal relationships within pairs on the borders of the physiological norm. Analysis of the relationship between the levels of T3free and T4general shows, firstly, the presence of a small positive connection, and secondly, increased variability of T3free values at the beginning of the scale of vibrations of physiological concentrations of total thyroxine. Between iodothyronine thyroid there is a direct relationship: the more blood circulating general thyroxine, the higher concentration of general triiodothyronine.

Key words: thyroid hormones, correlation, between hormones.

Введение

Изучение закономерностей функционирования эндокринной системы по-прежнему остается важной задачей современной фундаментальной физиологии и практической медицины [1; 2; 3]. Особое место в системе эндокринной регуляции функций занимает щитовидная железа, что связано с уникальными механизмами действия ее гормонов, реализующихся от уровня поведенческой реакции до генома. Актуальность исследования механизмов тиреоидной регуляции функций обусловлена также задачами практической медицины, поскольку среди заболеваний эндокринного происхождения первое место по степени распространения занимает тиреоидная патология, что связано с нарастающим социальным и экологическим «давлением» среды обитания человека [4; 5; 6].

Хорошо известно, что уровни активных йодтиронинов щитовидной железы находятся в состоянии динамического равновесия [7; 8; 9]. Поэтому концентрация каждого гормона определенным образом должна влиять на уровень другого, и наоборот. Между тем, литературные сведения, касающиеся данного аспекта проблемы межгормональных корреляций, относятся преимущественно к патофизиологическим исследованиям, в частности к патологии тиреоидной секреции [10; 11].

Целью работы явилось установление характера корреляционной связи между концентрацией гормонов в четырех тиреоидных парах: «Т3общ–Т4своб», «Т3своб–Т4своб», а также «Т3своб–Т4общ» и «Т3общ–Т4общ» – основании результатов их параллельного определения у молодых здоровых мужчин в норме.

Материалы 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. Все обследованные являлись добровольцами и участвовали в исследованиях на основе личных заявлений и соответствующего согласия Комиссии по биоэтике Мелитопольского государственного педагогического университета имени Богдана Хмельницкого. Забор материала для исследований проводился согласно современным требованиям биоэтики. Исследования отвечают Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Европейской конвенции о защите прав человека и основных свобод, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицины (2005), Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека (ЮНЕСКО, 2005), Постановления Первого национального конгресса по биоэтике (Киев, 2001) и соответствующим Законам Украины.

Наиболее информативным методическим подходом к изучению функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы и характера взаимоотношений внутри гормональных пар является метод определения эффективной концентрации всех секретруемых гормонов. Последнее позволило провести 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 – Т3своб, трийодтиронина общего – Т3общ; тироксина свободного – Т4своб, тироксина общего – Т4общ.

При определении содержания гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у молодых мужчин забор венозной крови проводили общепринятым методом: в условиях поликлиники утром, натощак при температуре комфорта и в состоянии относительного покоя. Использовали метод конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуно-

ферментного анализа (анализатор IMMULITE 2000) с наборами IMMULITE 2000 *Free T4* и IMMULITE 2000 *Total T4*, IMMULITE 2000 *Free T3* и IMMULITE 2000 *Total T3*.

Цифровые данные обрабатывали при помощи стандартных методов вариационной статистики. Перед выбором используемого в каждом конкретном случае статистического показателя исследуемый вариационный ряд оценивали на предмет соответствия нормальному закону распределения (W-тест Шапиро-Уилка, Statistica 6.0–7.0), после чего определяли перечень параметрических или (в противном случае) непараметрических методов статистического анализа.

Оценка различий между двумя выборочными средними величинами проводилась при помощи t-критерия Стьюдента при заданном уровне значимости $p < 0,05$. Характер зависимости между исследуемыми показателями определяли на основе анализа уравнений регрессии, оценки членов уравнения на предмет их статистической значимости, а также регрессионных коэффициентов и коэффициента корреляции Пирсона. Статистические параметры погрешности коэффициентов в регрессионных уравнениях оценивали при помощи пакета анализа Statistica.

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

Результаты 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 проводили анализ характера взаимокорреляции между отдельными элементами исследуемых гормональных пар, составленных из гормонов щитовидной железы.

В целостной эндокринной системе взаимодействие между гормонами осуществляется не только в рамках однотипных гормональных пар типа «Т3общ–Т3своб» или «Т4общ–Т4своб», но и между разнотипными гормонами. Для анализа такого рода взаимодействия исследованы четыре тиреоидные пары, составленные из разнотипных гормонов, такие как «Т3общ–Т4своб», «Т3своб–Т4своб», а также «Т3своб–Т4общ» и

«Т3общ–Т4общ». Предполагалось, что в выделенных парах уровень трийодтиронина является функцией от концентрации тироксина. Такое допущение, естественно, в определенном смысле условно, однако с учетом того факта, что Т3 является производным от Т4, он и определен как зависимый от тироксина.

Связь «Т3общ–Т4своб». Результаты анализа показали, что в паре «Т3общ–Т4своб» между названными двумя гормонами существует очень слабая связь. Так, на рис. 1 видно, что характер зависимости лучше всего описывается уравнением параболы общего вида. Для более полной оценки характера связи использовали параметрический и непараметрический анализы. Так, коэффициент корреляции Пирсона составил $0,20 \pm 0,1$ ($P > 0,05$), а коэффициент рангов Спирмена – соответственно, 0,1 при $p = 0,305$. Как видно, на основании анализа параметров корреляции можно сделать вывод, что связь между гормонами в паре «Т3общ–Т4своб» отсутствует.

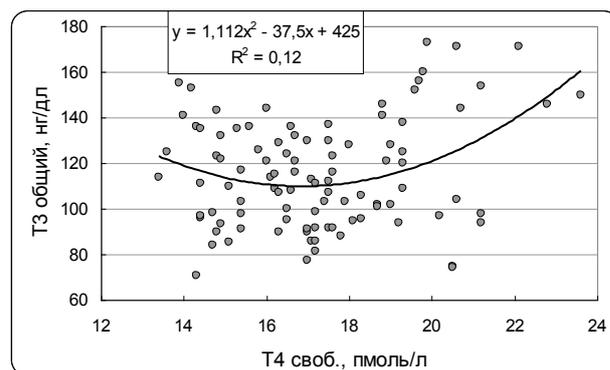


Рис. 1. Характер зависимости уровня общего трийодтиронина от уровня циркулирующего свободного тироксина

Анализируя характер вариационного ряда Т3общ, можно обратить внимание на большой разброс значений (табл. 1, рис.1). При этом на крайних участках диапазона, особенно в конце шкалы «X», он представляется большим, чем в середине шкалы. Потому первоначально вся совокупность разделялась на 10 классов по 10 вариантов в каждом, после чего рассчитывались величины стандартного отклонения для средних значений каждого из классов (рис. 2).

Действительно, в правой части шкалы концентраций Т4своб, величина стандартного отклонения для уровня Т3общ существенно выше, чем в других классовых интервалах. После использования двухвыборочного F-теста для дисперсий оказалось, что множества в

Зависимость концентрации общего трийодтиронина от уровня циркулирующего общего тироксина

Статистический показатель	Уровень общего тироксина, нмоль/л				
	класс				
	69,7±1,6	82,0±0,6	88,8±0,52	96,4±0,71	113,6±2,6
Среднее значение для ТЗобщ, нг/дл	101,0*	113,7	111,6	108,6	142,5*
Стандартная ошибка	4,8	2,8	4,3	3,6	5,2
Стандартное отклонение	21,8	12,0	19,4	15,9	23,6
Дисперсия	478*	144*	377	253	560*
Количество наблюдений, n=98	20	18	20	20	20

Примечание. * - Различия статистически достоверны ($P < 0,05$) по отношению к данным соседнего класса.

последних классах (9 и 10) статистически достоверно отличаются от предшествующих ($P = 0,013$ и ниже). Следовательно, на правой границе физиологических концентраций свободного тироксина зависимый от него уровень общего трийодтиронина характеризуется высокой вариабельностью.

Высокая вариабельность данного гормона наблюдается и в начале физиологической шкалы концентраций свободного тироксина.

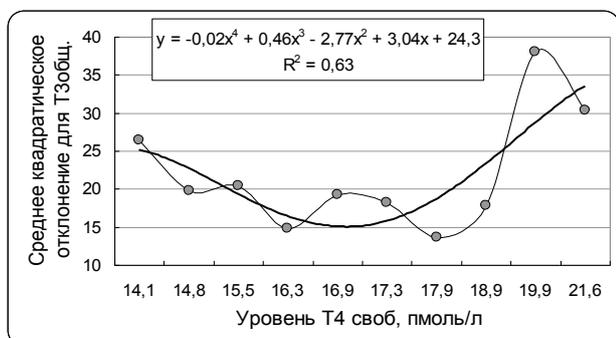


Рис. 2. Динамика величины среднего квадратического отклонения при нарастающих значениях концентрации свободного тироксина

Физиологический смысл этого явления заключается в том, что на границах физиологической нормы все процессы взаиморегуляции в гормональной паре «ТЗобщ–Т4своб» осуществляются с пониженной точностью (дискоординация процесса регуляции), но при общей высокой чувствительности всей системы.

Связь «ТЗсвоб–Т4своб». Следующая гормональная пара составлена из «ТЗсвоб–

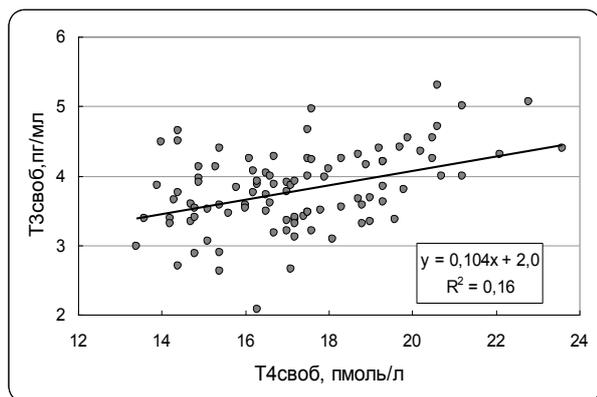
Т4своб». В отличие от гормональной пары «ТЗобщ–Т4своб» в данном случае имеется статистически достоверная связь (рис. 3, а).

Так, зависимость хорошо описывалась уравнением прямой линии при коэффициенте регрессии ($0,104 \pm 0,024$, $p < 0,01$) и коэффициенте корреляции, равном $0,4 \pm 0,09$ ($p < 0,01$). Непараметрический коэффициент корреляции Спирмена, соответственно, равняется $0,35$ ($p < 0,05$).

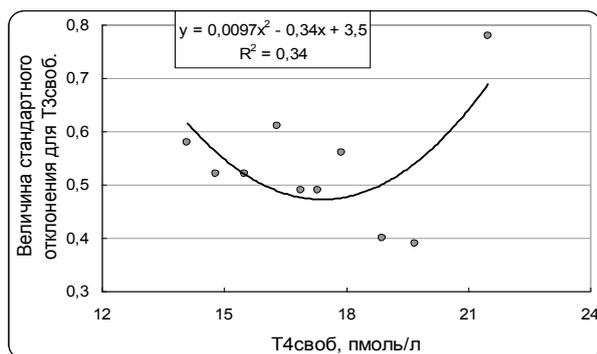
Рассматривая динамику изменения параметра вариабельности – величины стандартного отклонения для 10 множеств вариационного ряда ТЗсвоб, можно обратить внимание на тот факт, что величина среднего квадратического отклонения для последнего (10-го) класса существенно больше, чем для других участков диапазона. Напомним алгоритм построения данного графика. Вначале два ряда Т4своб и ТЗсвоб ранжировали по Т4своб. Затем последовательно выделялись 10 классов, после чего рассчитывали параметры средней величины класса для Т4своб и соответствующее ему стандартное отклонение для каждого множества ряда ТЗсвоб. Таким способом возможно было проанализировать динамику вариабельности ТЗсвоб в зависимости от уровня циркулирующего свободного тироксина.

Статистически достоверная разность между последним (10) классом и предшествующим (9) на основании двухвыборочного F-теста для дисперсий составила $p = 0,037$.

Как видно, вариабельность уровня ТЗсвоб в конце диапазона физиологических колебаний уровня Т4своб чрезвычайно высокая, что



а



б

Рис. 3. Зависимости в гормональной паре «Т3своб–Т4своб» у человека в условиях нормы ($n=98$)

Примечание. а – зависимость между точками вариационных рядов; б – зависимость величины стандартного отклонения для 10 множеств ряда Т3своб от среднего значения Т4своб в классе.

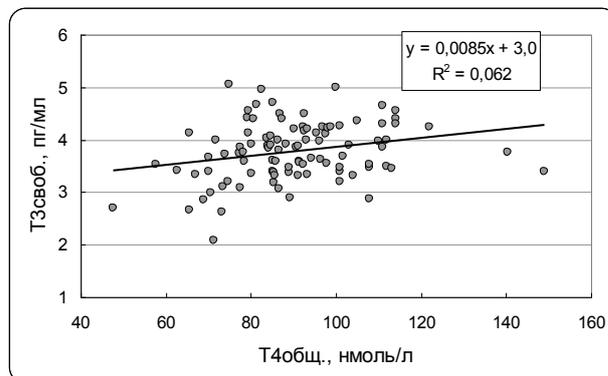
еще раз подтверждает тезис о качественно ином типе взаимоотношений внутри гормональных пар на границах физиологической нормы.

Связь «Т3своб–Т4общ». Между двумя членами указанной гормональной связи существует, хотя и слабая, но статистически достоверная, описываемая уравнением прямой линии вида: $y=0,08x + 22$ при $bх/y=0,0085\pm 0,0033$ ($p=0,013$) и $r = 0,25\pm 0,1$ ($p<0,05$) (рис. 4, а). Коэффициент корреляции Спирмена составил также $0,25$ при $p=0,013$.

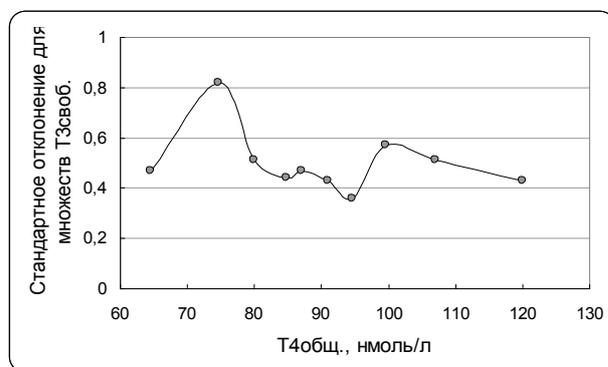
Анализ вариабельности ведомого параметра в данной паре (т. е. Т3своб) показал, что лишь в начале диапазона физиологических колебаний уровня Т4общ в некоторых случаях (2-й класс) величина стандартного отклонения для соответствующего множества Т3своб других классах (рис. 4, б) существенно выше, чем в других соседних классах.

Так, двухвыборочный F-тест для дисперсий показал, что множество, представляющее

второй класс значений Т3своб, обладает более высокой вариабельностью ($p=0,03 - 0,04$). Этот факт хорошо просматривается и визуально на рис. 4 б.



а



б

Рис. 4. Зависимости в гормональной паре «Т3своб–Т4общ» у человека в условиях нормы ($n=98$)

Примечание. а – зависимость между вариационными рядами; б – зависимость величины стандартного отклонения для 10 множеств ряда Т3своб от среднего значения Т4общ в классе.

Таким образом, анализ характера зависимости между уровнями Т3своб и Т4общ свидетельствует, во-первых, о наличии небольшой положительной связи и, во-вторых, повышенной вариабельности значений Т3своб в начале физиологической шкалы колебаний концентрации общего тироксина.

Связь «Т3общ–Т4общ». В указанной гормональной паре исследовали корреляцию между уровнями тиреоидных гормонов, циркулирующих в связанном с белками виде. Анализ показал, что между этими йодтиронидами щитовидной железы существует определенная прямая связь: чем больше в крови циркулирующего общего тироксина, тем выше концентрация общего трийодтиронина (рис. 5). Сила такой связи оценивается параметрическим коэффициентом корреляции

Пирсона, который составил $0,45 \pm 0,091$ ($p=0,0003$), или непараметрическим коэффициентом корреляции Спирмена ($0,395$ при $p=0,00059$). Как видно, между уровнями циркулирующих гормонов имеется связь средней степени выраженности. Собственно, исследуемая связь хорошо описывается уравнением прямой линии при значении коэффициента регрессии $0,665 \pm 0,14$ ($p=0,00028$).

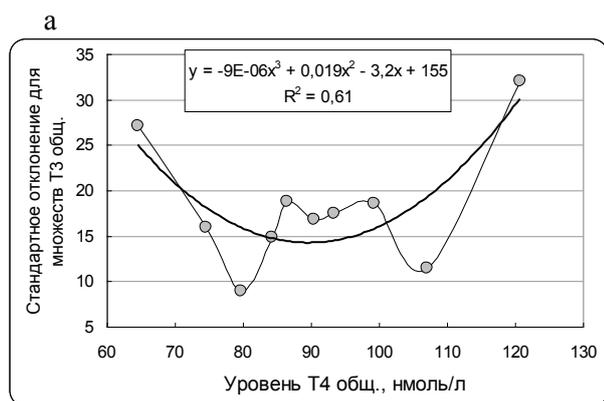
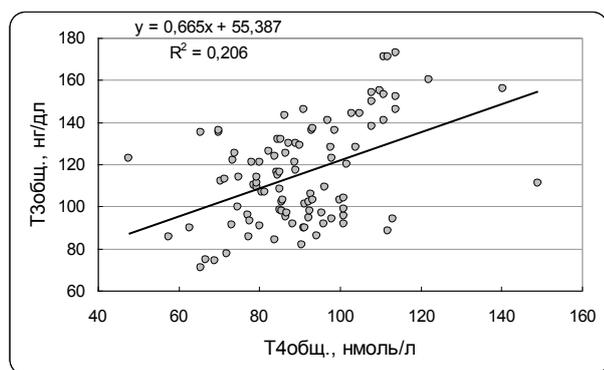


Рис. 5. Зависимости в гормональной паре «Т3общ-Т4общ» у человека в условиях нормы ($n=98$)

Примечание. *a* – зависимость между точками вариационных рядов; *b* – зависимость величины стандартного отклонения для 10 множеств ряда Т3общ от среднего значения Т4общ в классе.

Анализируя характер расположения точек на рис. 5 а, можно обратить внимание, как и в предыдущих случаях, на высокую вариабельность значений Т3общ на границах физиологических колебаний уровня общего тироксина.

Для более полной характеристики этого визуального факта проведен дополнительный статистический анализ, в частности исследовалась зависимость между величиной стандартного отклонения для каждого из 10 множеств Т3общ и средним значением уровня общего тироксина в каждом из классов.

Как видно на рис. 5 б, между этими расчетными величинами существует выраженная связь, описываемая полиномиальным уравнением третьей степени с достаточно высокой степенью достоверности величины аппроксимации ($R^2=0,61$).

Использование двухвыборочного F-теста для дисперсии показало, что на границах шкалы концентраций Т4общ (шкала «Х») вариабельность множеств для Т3общ существенно выше, чем в соседних классах. Так, уровень значимости между дисперсиями в 10-м и 9-м классах составил $0,0025$, а между 1-м и 3-м $p=0,022$.

Следовательно, на крайних границах физиологических колебаний уровня общего тироксина концентрация общего трийодтиронина характеризуется чрезвычайно высоким уровнем нестабильности. Об этом же свидетельствует и «безразмерный» коэффициент вариации (Cv). Действительно, для множества Т3общего из 9-го класса он составил $8,1\%$, а для соседнего, крайнего 10-го класса – уже $22,8\%$, т. е. был в $2,8$ раза больше. Аналогичная закономерность отмечается и в области границ низких концентраций.

Выводы

На правой границе физиологических концентраций свободного тироксина зависимый от него уровень общего трийодтиронина характеризуется высокой вариабельностью. Высокая вариабельность данного гормона наблюдается и в начале физиологической шкалы концентраций свободного тироксина. Физиологический смысл этого явления заключается в том, что на границах физиологической нормы все процессы взаиморегуляции в гормональной паре «Т3общ-Т4своб» осуществляются с пониженной точностью (дискоординация процесса регуляции), но при общей высокой чувствительности всей системы.

Вариабельность уровня Т3своб в конце диапазона физиологических колебаний уровня Т4своб чрезвычайно высокая, что еще раз подтверждает тезис о качественно ином типе взаимоотношений внутри гормональных пар на границах физиологической нормы.

Анализ характера зависимости между уровнями Т3своб и Т4общ свидетельствует, во-первых, о наличии небольшой положительной связи и, во-вторых – повышенной вариабельности значений Т3своб в начале физиологической шкалы колебаний концентрации общего тироксина.

Между йодтиронинами щитовидной железы существует определенная прямая связь: чем больше в крови циркулирующего общего тироксина, тем выше концентрация общего трийодтиронина.

Литература

1. Hansen, P. S.; Brix, T. H.; Iachine I. Genetic and environmental interrelations between measurements of thyroid function in a healthy Danish twin population *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*; 2007, 292, p 765–770.

2. Gelwane Georges; Nicolas de Roux, Didier Chevenne Pituitary-Thyroid Feedback in a Patient with a Sporadic Activating Thyrotropin (TSH) Receptor Mutation: Implication That Thyroid-Secreted Factors Other Than Thyroid Hormones Contribute to Serum TSH Levels *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 2009, 94, p 2787–2791.

3. Dulange, F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad. Med. J.*; 2009, 77, 9, p 217–220.

4. Bernadette Biondi; Cooper David, The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews*; 2008, 29, 1, p 76–131.

5. Vyskocil, F. Nature of non-quantal acetylcholine release at neuromuscular synapse. *Cs. Fyziologie*; 2008, 57(2–3), p 83–90.

6. Maria Izabel Chiamolera; E. Fredric, Wondisford inireview: Thyrotropin-Releasing Hormone and the Thyroid Hormone Feedback Mechanism. *Endocrinology*, 2009, 150 (3), p 1091–1096.

7. Hoermann, R.; Eckl, W.; Hoerman, C. Complex relationship between free thyroxine and TSH in the regulation of thyroid function. *European J. Endocrinology*; 2010, 162, 6, p 1123–1129.

8. Калинин, А. П.; Лукьянчиков, В. С.; Нгуен Кхань Вьей. Современные аспекты тиреотоксикоза. *Проблемы эндокринологии*; 2000, 4, с. 23–26.

9. Алиева, Г. Ф.; Соболев, В. И. Взаимодействие тиреоидных гормонов и катехоламинов в регуляции функции скелетной мышцы белых крыс. *Вісник проблем біології і медицини*, 2009, 2, с 212–218.

10. Станишевская, Т. И.; Горная, О. И.; Аносов, И. П. Характер зависимости между калоригенной адренергической реакцией и уровнем циркулирующего свободного трийодтиронина. *Вісник ЗНУ. Біологічні науки. Запоріжжя*; 2015, с. 129–140.

11. Соболев, В. И.; Пичурина, Н. В. Влияние гипертиреоза разной степени выраженности на энергетику изометрического сокращения скелетной мышцы (исследование in situ). *Вісник проблем біології і медицини*; 2008, 2, с. 179–185.