

УДК 612.018 + 612.44

© Т. И. Станишевская, В. И. Соболев
**ХАРАКТЕРИСТИКА КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ В СИСТЕМЕ
«ГИПОФИЗ – ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА» У ЧЕЛОВЕКА
В ПРЕДЕЛАХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НОРМЫ**

Донецкий национальный университет; 83050, г. Донецк, ул. Щорса, 46

Станишевская Т. И., Соболев В. И. Характеристика корреляционных связей в системе «гипофиз – щитовидная железа» у человека в пределах физиологической нормы. – Регуляция в гормональных парах «ТТГ-Трийодтиронин» осуществляется на основе принципа положительной обратной связи; при достижении уровня ТТГ крайней границы нормы тип регуляции осуществляется на основе классического принципа отрицательной обратной связи. Поддержание уровней циркулирующих гормонов в «аденогипофизарно-тиреоидной системе» осуществляется с разной точностью. В разных участках физиологической шкалы концентраций ТТГ поддержание уровней тиреоидных гормонов осуществляется с разной степенью variability; это проявляется на границах физиологической нормы колебаний уровня тиреотропного гормона; последнее можно интерпретировать с точки зрения наступления при крайних физиологических значениях уровня ТТГ фазы нестабильной регуляции, что служит признаком приближения критической точки в регуляторной системе

Ключевые слова: гипофиз, щитовидная железа, эндокринные корреляции.

Введение

Проблема регуляции в системе «гипофиз-щитовидная железа» по-прежнему остается одной из приоритетных в физиологии эндокринной системы, и в частности, тиреоидологии [1, 2, 9, 11]. В основу концепции функционирования указанной системы положен принцип регуляции по механизму так называемого «плюс-минус взаимодействия» на базе обратной отрицательной связи. Обратная отрицательная связь, как хорошо известно, является основой любого механизма саморегуляции в любой физиологической системе, в том числе и гормональной. Действительно, в клинической эндокринологии имеется большое количество наблюдений, свидетельствующих, что низкому содержанию тиреотропного гормона в крови всегда сопутствует высокая концентрация тироксина и трийодтиронина, и наоборот [1, 6, 7, 9, 10]. Однако в таком случае остается неясным вопрос, каким образом осуществляется подстройка уровня циркулирующих тиреоидных гормонов к насущим физиологическим потребностям, если предусмотрена жесткая детерминация всей регуляторной системы благодаря немедленной активации обратной отрицательной связи в случае изменения уровня активных йодтиронинов крови [3-5, 8, 10]. Данное обстоятельство позволяет предполагать, что в рамках физиологической нормы принцип «плюс-минус взаимодействия» имеет ограниченное применение и активируется лишь как патофизиологический механизм в ответ на стойкую гипер- либо гипосекрецию тиреоидных гормонов либо в других случаях тиреоидной патологии.

Целью работы явилось выявление характера корреляционной связи между уровнем тиреотропного гормона крови и циркулирующим трийодтиронином.

Материалы и методы исследования.

Обследованы 98 молодых практически здоровых молодых мужчин из числа добровольцев возрастом 17-21 год в декабре 2008 г. Средний возраст контингента обследованных составил $18 \pm 0,13$ лет при значении дисперсии выборки 1,69, медиане и моде соответственно 19 и 18. Забор венозной крови проводился общепринятым методом: утром, натощак при температуре комфорта и состоянии относительного покоя. В пробах крови определялось содержание следующих гормонов: тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), общего и свободного трийодтиронина ($T3_{\text{общ}}$ и $T3_{\text{своб.}}$). Использовался метод твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (анализатор IMMULITE 2000) с наборами IMMULITE® 2000 *Rapid TSH*, IMMULITE 2000, IMMULITE 2000 *Free T3* и IMMULITE 2000 *Total T3*.

Результаты и обсуждение

Характеристика итоговой статистики. Анализ полученных данных показал, что уровни ТТГ, а также свободного и общего тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови обследованных не отличались от значений, характерных для нормы. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика уровней циркулирующих гормонов у человека, определенных в нашей работе, в сравнении с существующими лабораторными стандартами. Подчеркнем, что абсолютные значения концентраций гормонов были получены аналогичными методами исследования, в частности с использованием твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа и стандартных наборов реактивов.

Таблица 1

Сравнительная характеристика уровней циркулирующих гормонов системы «аденогипофиз-щитовидная железа» у человека в норме по результатам исследований и принятых стандартов

Среднее значение и границы нормы	Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	Трийодтиронин общий, нг/дл	Трийодтиронин свободный, пг/мл
По результатам наших исследований (среднее значение и стандартная ошибка)	2,505±0,123	115,4±2,4	3,790±0,058
Стандарты, определенные с использованием аналогичного метода (границы нормы)	0,4 – 4,0	84 – 172	1,8 – 4,2

Примечание. Приведенные значения уровней циркулирующих гормонов у человека получены с использованием метода твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (анализатор IMMULITE 2000) с наборами IMMULITE® 2000 *Rapid TSH*, IMMULITE 2000 *Free T3*, IMMULITE 2000 *Total T3*.

На следующем этапе анализа результатов представляет интерес определение итогов описательной статистики. В табл. 2 приведены данные анализа вариационных рядов для тиреотропного гормона и трийодтиронина (свободного и связанного). Как видно, среднее значение уровня ТТГ составило 2,50±0,12 мкМЕ/мл, что было ближе к верхней границе нормы, определяемой использованным методом (0,4-4,0 мкМЕ/мл). Концентрация свободной и связанной форм трийодтиронина находилась в пределах нормы (соответственно, 3,790±0,058 пг/мл и 115,4±2,4 нг/дл).

Значение медианы по итогам описательной статистики для всех форм циркулирующего трийодтиронина практически совпадало со средними величинами. Обращает на себя внимание факт различия коэффициентов вариации для определяемых гормонов. Так, если коэффициент вариации для тиреотропного гормона составлял 48,7%, то для свободного и связанного трийодтиронина соответственно 15,1 и 20,6%. Следовательно, можно полагать, что наиболее точно в системе «ТТГ-трийодтиронин» поддерживается уровень свободной формы трийодтиронина.

Таким образом, подводя итоги первоначальному анализу данных, можно сказать, что уровни всех гормонов плазмы крови колебались в пределах нормы, что указывает на отсутствие у обследованного контингента выраженных признаков тиреоидной патологии.

Оценка закона распределения. Важное значение для полноценной характеристики вариационных рядов имеет определение степени соответствия нормальному закону распределения. С этой точки зрения, наиболее простым, хотя и не всегда точным методом, служат расчеты коэффициента асимметрии и величины эксцесса. Так, по данным табл. 2 видно, что распределение совокупности значений для ТЗ_{своб.} соответствует нормальному закону. В то же время совокупности значений ТТГ, если полагаться на указанные критерии, возможно, распределяются по иному, чем нормальному закону.

Таблица 2

Содержание тиреотропного гормона и разных форм трийодтиронина крови у молодых здоровых мужчин

Статистический показатель	Концентрация гормонов крови		
	Тиреотропный гормон гипофиза, мкМЕ/мл	Трийодтиронин общий, нг/дл	Трийодтиронин свободный, пг/мл
Среднее	2,505	115,4	3,79
Стандартная ошибка	0,123	2,401	0,058
Медиана	2,31	112,5	3,785
Мода	1,6	103	4,25
Стандартное отклонение	1,222	23,77	0,575
Дисперсия выборки	1,493	565,1	0,33
Экссесс	2,442	-0,52	0,289
Асимметричность	1,296	0,404	-0,01
Интервал	6,902	102,3	3,22
Минимум	0,138	70,7	2,08
Максимум	7,04	173	5,3
Сумма	245,5	11308	371,3
Счет	98	98	98
Коэффициент вариации	48,7%	20,6%	15,1%

Для ответа на вопрос о характере распределения совокупностей были применены альтернативные методы анализа, в частности рассчитывался критерий Шапиро-Уильямса (STATISTICA 7), а также наиболее мощный критерий соответствия χ^2 Пирсона.

Результаты проведенного анализа сведены в табл. 3. Анализ приведенных данных показал, что разные методы по-разному оценивают исследуемые совокупности на предмет соответствия нормальному закону распределения. Тем не менее, объединяя все показатели, можно с уверенностью сказать, что все совокупности значений трийодтиронина распределяются по нормальному закону, а совокупность значений для ТТГ далека от закона нормального распределения. Необходимо подчеркнуть, что в состав вариационных рядов были введены все данные, полученные при исследовании 98 пациентов.

Таблица 3

К определению закона распределения совокупностей значений концентрации гормонов системы «аденогипофиз-щитовидная железа» у человека (n = 98)

Статистический метод	Тиреотропный гормон	Трийодтиронин общий	Трийодтиронин свободный
Тест «Shapiro-Wilk»	$p < 0,0001$	$p = 0,043$	$p = 0,95^*$
Критерий соответствия χ^2 Пирсона	9,37 (9,49) k = 4	11,5* (12,6) k = 6	14,7* (15,51) k = 8

Примечание. * – совокупности значений распределяются по нормальному закону; в скобках приведены стандартные значения χ^2 для $\alpha = 5\%$.

Рассматривая значения коэффициентов вариации в табл. 2, можно обратить внимание на высокое значение указанного статистического показателя для вариационного ряда по тиреотропному гормону (48,7%), который был существенно выше, чем для гормонов щитовидной железы. Это обстоятельство послужило основанием для более детального анализа названного вариационного ряда. В результате ранжирования выяснилось, что ряд вариант значений ТТГ «выбиваются» из нормы. Норма для ТТГ, как принято считать, колеблется в пределах 0,4-4,0 мкМЕ/мл. В тоже время 1-я варианта соответствовала 0,1 мкМЕ/мл, а 7-я – были выше стандартного значения 4,0 мкМЕ/мл. После «очищения» вариационного ряда от нестандартных вариант (их оказалось 8) оказалось, что оставшаяся совокупность ($n = 88$) с достаточной степенью надежности распределяется по нормальному закону: все примененные ранее критерии и тесты однозначно относят новое распределение к нормальному.

Таким образом, в целом можно считать, что все изучаемые гормоны, отражающие функциональную активность «аденогипофизарно-тиреоидной системы», образуют вариационные ряды, описываемые нормальным законом распределения. Данный вывод, с нашей точки зрения, имеет принципиальное значение, поскольку указывает на функциональную однородность исследуемого звена «гипофизарно-тиреоидной системы». В ином случае, как, например, при тиреоидной патологии, регуляция в «гипофизарно-тиреоидной системе» может осуществляться по другим правилам. Все это позволяет нам думать, что имеющиеся в нашем распоряжении вариационные ряды отражают состояние физиологической нормы. Последнее обстоятельство дает возможность приступить к анализу функциональных связей в гормональных парах системы «аденогипофиз-щитовидная железа».

Функциональные связи в гормональных парах «ТТГ–Тиреоидный гормон». Представляет интерес анализ взаимосвязи между уровнем тиреотропного гормона крови и периферическими циркулирующим трийодтиронином (связанная и свободная форма).

Связь «ТТГ-ТЗобщ.». В табл. 4 и на рис. 1 приведены результаты анализа связей между ТТГ и уровнем общего трийодтиронина (гормональная пара «ТТГ-ТЗ_{общ.}»). Как видно из представленных данных, в гормональной паре «ТТГ-ТЗ_{общ.}» имеется четко выраженная зависимость, которая в целом (весь вариационный ряд) описывается уравнением параболы общего вида: $TZ_{общ.} = -0,43 [ТТГ]^3 + 0,68 [ТТГ]^2 + 19,36 [ТТГ] + 73$ при высокой степени достоверности аппроксимации кривой ($R^2 = 0,82$).

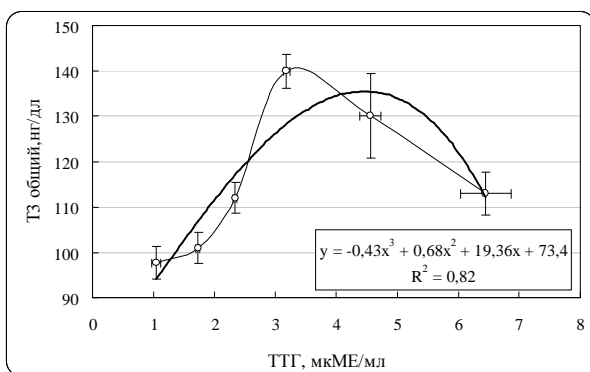


Рис.1. Зависимость между уровнем тиреотропного гормона и циркулирующим трийодтиронином (общим) у молодых здоровых юношей ($n=98$)

Действительно, при расчете оказалось, что в первой части шкалы и во второй зависимости в гормональной паре «ТТГ-ТЗ_{общ.}» описываются уравнениями прямой линии при высоком статистически достоверном значении коэффициента регрессии и корреляции (рис. 2). Уравнения имели следующий вид:

Такие же результаты получены при использовании непараметрических методов анализа зависимостей между уровнем ТТГ и циркулирующим общим трийодтиронином. Так, коэффициент корреляции Спирмена составил 0,56 ($p < 0,05$).

Анализируя характер расположения кривой, следует обратить внимание на тот факт, что в разных участках шкалы значений ТТГ (шкала «X») направленность хода кривой имеет существенные различия (рис. 1 и 2, табл. 4). Так, в первой части шкалы «X» (до уровня ТТГ $3,19 \pm 0,06$ мкМЕ/мл) зависимость имеет положительный знак, а во второй половине – отрицательный. При этом по крайней мере визуально зависимость на данных участках имеет вид прямой линии.

$$T3_{\text{общ.}} = 19,9 [TТГ] + 71 \text{ при } r = 0,94 \pm 0,05;$$

$$b_{x/y} = 19,91 \pm 4,85 (p < 0,001);$$

$$T3_{\text{общ.}} = - 8,3 [TТГ] + 166 \text{ при } r = -0,99 \pm 0,05;$$

$$b_{x/y} = -8,3 \pm 0,46 (p < 0,001).$$

Таблица 4

Зависимость между содержанием тиреотропного гормона крови и циркулирующим трийодтиронином (общим) у молодых здоровых юношей (кластерный анализ)

Уровень трийодтиронина (общего), нг/дл	Концентрация циркулирующего тиреотропного гормона, мкМЕ/мл (КЛАСТЕРЫ)					
	1,05±0,08	1,73±0,03	2,34±0,03	3,19±0,06	4,56±0,18	6,45±0,42
Среднее значение, Т3 общий	97,8	101	112	140	130	113
Стандартная ошибка	±3,67	±3,53	±3,38	±3,79	±9,36	±4,7
Стандартное отклонение	14,2	16,9	17,2	18,2	26,5	8,1
Количество измерений (n = 98)	15	23	26	23	8	3

Примечание. Среднее значение для тиреотропного гормона в каждом кластере представлено вместе со стандартной ошибкой; поиск кластера проводился методом k-средних (Statistica 7).

Таким образом, вначале вместе с ростом уровня ТТГ крови происходит нарастание «выхода» общего трийодтиронина. В дальнейшем, начиная с некоторого уровня ТТГ крови (в нашем случае при 3,19±0,06 мкМЕ/мл), концентрация общего трийодтиронина начинает снижаться. В рамках этого процесса зависимость поддается описанию простейшим уравнением – уравнением прямой линии.

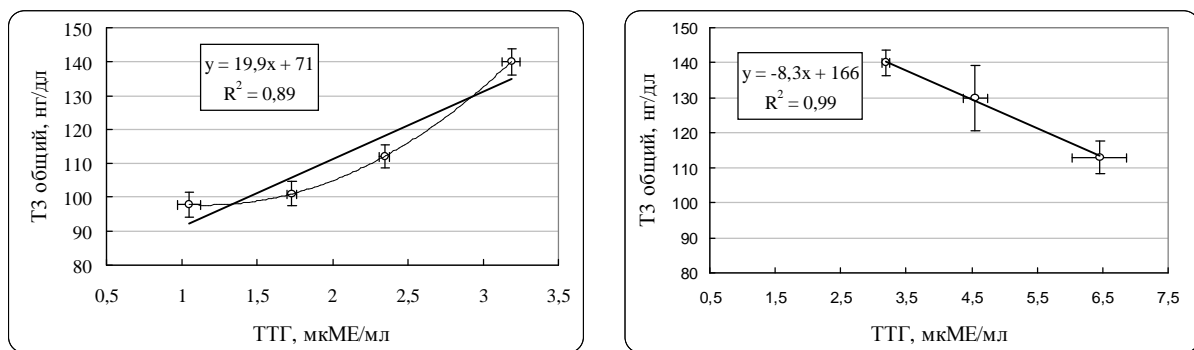


Рис.2. Характер зависимости в гормональной паре «ТТГ-Т3общ.» у человека на разных участках шкалы концентраций тиреотропного гормона

Примечание: графики построены на основании кластерного анализа

Связь «ТТГ-Т3своб.». Представляет интерес анализ результатов определения в крови уровня свободной формы трийодтиронина, который, собственно, и является активным гормональным фактором тиреоидного происхождения. Результаты исследований приведены в табл. 5 и отображены на рис. 3.

Как видно, между уровнем ТТГ и содержанием свободного трийодтиронина крови имеется выраженная связь, которая хорошо описывается уравнением параболы при высокой

степени достоверности аппроксимации кривой. Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,58 ($p < 0,05$).

На кривой зависимости уровня свободной формы трийодтиронина от содержания ТТГ можно выделить два участка, располагающихся в следующих диапазонах концентраций ТТГ: 1,0-4,0 мкМЕ/мл (начало шкалы и 4,0-6,0 мкМЕ/мл (конец шкалы). В этих зонах характер зависимости между членами гормональной пары «ТТГ-Т₃_{своб.}» носит прямо противоположный характер с достаточно высокими коэффициентами корреляции, соответственно $+0,99 \pm 0,014$ и $-0,97 \pm 0,015$ ($p < 0,01$). Коэффициенты регрессии в уравнениях прямых линий также имеют высокую степень статистической достоверности ($p < 0,05$) и соответственно равны $0,415 \pm 0,048$ и $-0,48 \pm 0,159$.

Таблица 5

Зависимость между содержанием тиреотропного гормона крови и циркулирующим трийодтиронином (свободным) у молодых здоровых юношей (кластерный анализ)

Уровень трийодтиронина (свободного), пг/мл	Концентрация циркулирующего тиреотропного гормона, мкМЕ/мл (КЛАСТЕРЫ)					
	1,01±0,08	2,02±0,05	3,03±0,05	4,02±0,14	4,89±0,14	5,95±0,39
Среднее значение, Т3 свободный	3,26	3,66	4,11	4,50	3,92	3,57
Стандартная ошибка	±0,17	±0,05	±0,08	±0,19	±0,51	±0,3
Стандартное отклонение	0,61	0,35	0,35	0,63	1,14	0,8
Количество измерений (n = 98)	13	44	20	11	5	5

Примечание. Среднее значение для тиреотропного гормона в кластере представлено вместе со стандартной ошибкой

Анализ средних величин содержания [Т₃]_{своб.} в выделенных классах уровня ТТГ представлены в табл. 5. Видно, что наибольшей величины уровень [Т₃]_{своб.} определялся при концентрации ТТГ, равной $4,025 \pm 0,14$ мкМЕ/мл, и был на 38% больше исходной величины. Последнее не оставляет сомнений относительно высокой физиологической значимости данного феномена. В дальнейшем вместе с ростом концентрации ТТГ уровень [Т₃]_{своб.} начинал снижаться.

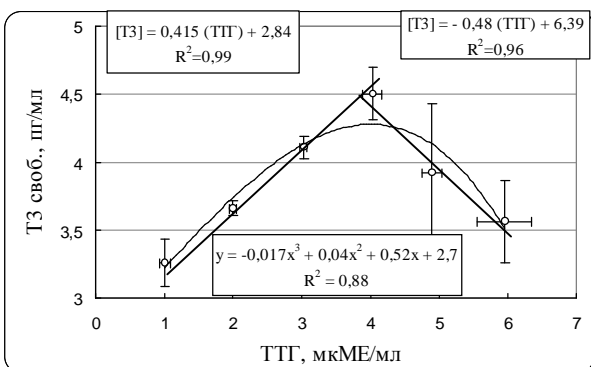


Рис.3. Зависимость между уровнем тиреотропного гормона и циркулирующим трийодтиронином (свободным) у человека в состоянии нормы (n=98)

Таким образом, анализ характера корреляционных связей в системе «ТТГ-трийодтиронин» с достаточной степенью вероятности указывает на существование в рамках физиологических колебаний уровня ТТГ крови человека положительных и отрицательных обратных связей со всеми формами циркулирующего трийодтиронина.

Анализ параметров варибельности (вариации). На следующем этапе анализа цифрового материала, полученного при измерении уровней ТТГ и трийодтиронина крови, представляет интерес характеристика множеств на разных участках шкалы «Х» для уровня свободного и общего трийодтиронина.

Это связано с необходимостью доказательства того факта, что в разных концах шкалы концентраций ТТГ (первая половина – начало и вторая – конец) множества для значений

уровня трийодтиронина количественно и качественно различаются. На наш взгляд, для ответа на поставленный вопрос возможно использовать дисперсионный анализ и стандартную t-статистику. С этой целью исследовались множества для $T3_{\text{своб.}}$ и $T3_{\text{общ.}}$, относящиеся к разным частям шкалы концентраций «Х».

Прежде всего, была проведена визуальная оценка характера варибельности значений трийодтиронина (рис. 4). Из графиков рассеивания видно, что как для свободного, так и общего трийодтиронина характерен существенный разброс точек, и особенно – в конце шкалы концентраций ТТГ (шкала «Х»).

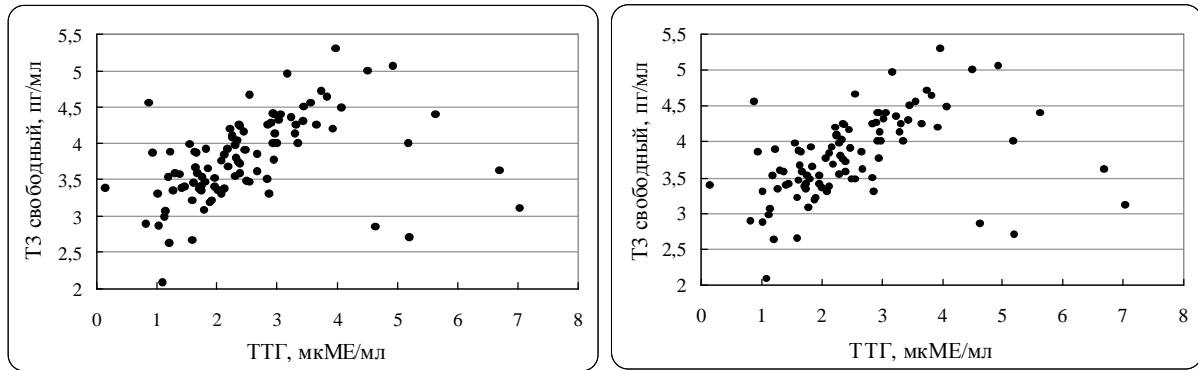


Рис.4. Графики зависимости уровней трийодтиронина от концентрации ТТГ крови у здоровых молодых мужчин (n=98)

В дальнейшем весь массив чисел вариационного ряда «Т3 своб.» был разделен на 10 участков (классов, множеств) по 10 вариант в каждом, после чего для каждого из них рассчитывалось среднее квадратическое отклонение. Результаты такого анализа представлены в табл. 6 и на рис. 5. Видно, что наибольшая варибельность наблюдается в начале вариационного ряда (левые две точки) и в конце (правая точка). В середине шкалы концентраций ТТГ величины среднего квадратического отклонения для $T3_{\text{своб.}}$ колебались приблизительно на одном уровне.

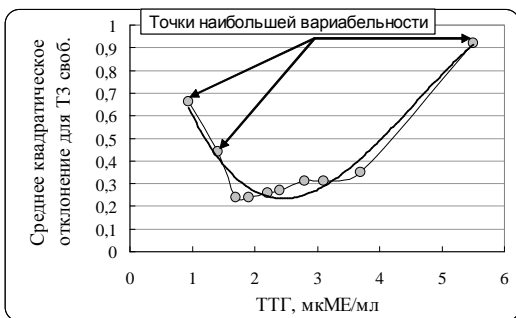


Рис.5. Зависимость величины среднего квадратического отклонения (для средних значений Т3 своб.) от уровня тиреотропного гормона (n=98)

Таким образом, варибельность поддержания уровня $T3_{\text{своб.}}$ наименьшая в середине шкалы концентраций ТТГ; на крайних участках шкалы – наоборот, наиболее высокая. Это обстоятельство свидетельствует о том, что регуляция уровня свободного трийодтиронина в гормональной паре «ТТГ-Т3своб.» наиболее точно осуществляется в пределах физиологических концентраций циркулирующего ТТГ; на границах физиологической нормы колебаний тиреотропного гормона поддержка постоянства уровня трийодтиронина проходит с наименьшей точностью.

Для статистической оценки этого явления отличающиеся друг от друга массивы значений $T3_{\text{своб.}}$ были проанализированы с помощью дисперсионного анализа (двухвыборочный F-тест для дисперсии). Результаты F-статистики показали, что множества для свободной формы трийодтиронина на крайних участках шкалы ТТГ характеризуются чрезвычайно высокой дисперсией (см. табл. 6) и с учетом значений $F_{\text{факт.}}$ и $F_{\text{крит}}$ существенно отличаются от середины физиологического диапазона колебаний ТТГ. Так, в начале физиологической шкалы уровня ТТГ массив данных для свободного трийодтиронина (1-й класс) статистически достоверно ($P = 0,0032$) отличался от массива 3-го класса, расположенного правее (по шкале «Х»).

Зависимость концентрации свободного трийодтиронина от уровня циркулирующего тиреотропного гормона

Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	Статистический показатель				
	Среднее для ТЗсвоб., пг/мл	Ошибка средней	Стандартное отклонение	Дисперсия	Кол-во измерений
0,94±0,097	3,25	0,21	0,66	0,4356	10
1,40±0,047	3,36	0,14	0,44	0,1936	10
1,69±0,019	3,51	0,08	0,24	0,0583	10
1,94±0,031	3,47	0,07	0,24	0,0576	10
2,22±0,023	3,85	0,08	0,26	0,0676	10
2,41±0,019	3,90	0,08	0,27	0,0729	10
2,77±0,046	3,93	0,098	0,31	0,0961	10
3,09±0,047	4,27	0,10	0,32	0,1024	10
3,61±0,072	4,49	0,11	0,35	0,1225	10
5,19±0,323	3,84	0,29	0,92	0,8464	10

Аналогично массив значений трийодтиронина в конце шкалы «Х» статистически достоверно ($P < 0,0043$) отличался от массива середины шкалы концентраций ТТГ.

После оценки различий дисперсий были вычислены диапазоны концентраций ТТГ, в которых уровень свободного трийодтиронина поддерживался наименее стабильно. При использовании кластерного анализа с выделением трех кластеров было вычислено, что эти диапазоны соответствуют следующим средним значениям концентраций ТТГ: «0,93±0,096 мкМЕ/мл», «2,40±0,088 мкМЕ/мл» и «5,47±0,32 мкМЕ/мл».

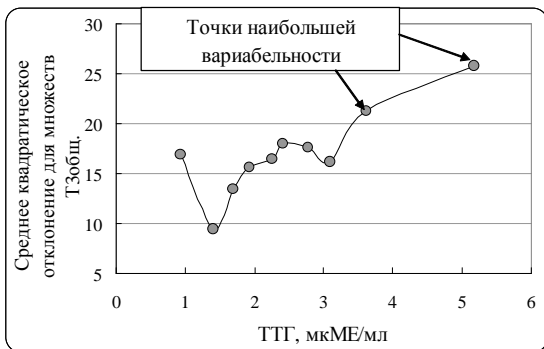


Рис.6. Зависимость величины среднего квадратического отклонения (для средних значений ТЗ общ.) от уровня тиреотропного гормона (n=98)

Таким образом, можно сделать вывод о том, что поддержание уровня свободного трийодтиронина крови осуществляется по-разному в разных участках шкалы физиологических концентраций тиреотропного гормона. Такого рода неоднородность (в виде резкого возрастания значения дисперсии) проявляется на краях физиологической нормы колебаний уровня тиреотропного гормона. Последнее можно интерпретировать с точки зрения наступления при крайних физиологических (все еще нормальных) значениях уровня ТТГ фазы нестабильной регуляции, что, на наш взгляд, служит признаком приближения критической точки в регуляторной системе.

Известно, что наряду с активным трийодтиронином (свободным) в крови находится неактивная форма гормона (общий трийодтиронин), который является своеобразным депо для свободного трийодтиронина. В связи с этим представляет интерес анализ характера поддержания его уровня на разных участках физиологических колебаний уровня ТТГ. Из графика рассеивания (см. рис. 4) видно, что вариабельность ряда «ТЗобщ.» на разных участках шкалы «Х» отличается: в начале и конце шкалы концентраций ТТГ рассеивание точек для ТЗобщ. выше, чем в середине. Для количественного и качественного анализа вариабельности названного ряда были проведены соответствующие расчеты.

Прежде всего были вычислены значения средних квадратических отклонений для массивов данных ТЗобщ. на разных участках физиологической шкалы колебаний ТТГ (рис.

6, табл. 7). Оказалось, что наибольшей вариабельностью обладает массив значений Т₃ общ., расположенный в конце шкалы физиологических колебаний ТТГ (правая часть шкалы «Х»).

Результаты F-статистики показали, что множество для общей формы трийодтиронина на крайнем правом участке шкалы ТТГ характеризуется чрезвычайно высокой дисперсией и с учетом значений $F_{\text{факт.}}$ и $F_{\text{крит}}$ существенно отличается от середины физиологического диапазона колебаний ТТГ. Так, в конце физиологической шкалы уровня ТТГ массив данных для общего трийодтиронина статистически достоверно ($P = 0,049$) отличался от массива, расположенного левее (по шкале «Х»).

Таблица 7

Зависимость концентрации общего трийодтиронина от уровня циркулирующего тиреотропного гормона

Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	Статистический показатель				
	Среднее для ТЗобщ., нг/дл	Ошибка средней	Стандартное отклонение	Дисперсия	Кол-во измерений
0,94±0,097	96,8	5,3	16,9	286	10
1,40±0,047	93,87	3,0	9,5	90,0	10
1,69±0,019	101,3	4,27	13,5	182	10
1,94±0,031	106,2	4,93	15,6	243	10
2,22±0,023	112,7	5,22	16,5	272	10
2,41±0,019	115,4	5,69	18,0	324	10
2,77±0,046	128,2	5,56	17,6	310	10
3,09±0,047	143,1	5,12	16,2	262	10
3,61±0,072	133,1	6,74	21,3	453	10
5,19±0,323	126,8	8,16	25,8	666	10

После оценки различий дисперсий был вычислен диапазон концентраций ТТГ, в которых уровень общего трийодтиронина поддерживался наименее стабильно. Расчеты показали, что этот диапазон соответствует среднему значению концентрации ТТГ, равному $5,190 \pm 0,323$ мкМЕ/мл.

Таким образом, в отличие от свободной формы трийодтиронина, уровень связанной формы гормона по параметрам вариабельности наименее точно поддерживается лишь в конце шкалы физиологических концентраций ТТГ, т.е. в области более высоких концентраций.

Подводя итоги анализу взаимосвязи в гормональной паре «ТТГ-Трийодтиронин», можно прийти к следующему заключению.

В рамках физиологической нормы колебаний уровня тиреотропного гормона крови молодых мужчин ($n = 98$) регуляция в гормональных парах «ТТГ-Т₃» осуществляется на основе принципа положительной обратной связи с коэффициентом корреляции выше $+0,90$. При достижении уровня ТТГ крайней границы нормы (выше $4,0$ мкМЕ/мл) тип регуляции в гормональной паре «ТТГ-Т₃» изменяется на прямо противоположный и осуществляется на основе классического принципа «плюс-минус взаимодействие». Средняя величина содержания трийодтиронина в правосторонней части диапазона физиологических колебаний ТТГ превышает значение уровня гормона, измеренного в начале шкалы: на $+38\%$ для свободного трийодтиронина и $+43\%$ для общей формы гормона. На границах физиологической нормы колебаний тиреотропного гормона в отличие от середины диапазона уровень циркулирующего общего и свободного трийодтиронина поддерживается нестабильно при высокой степени вариабельности (дисперсии), что может рассматриваться как доказательство снижения точности функционирования системы саморегуляции в гормональной паре «ТТГ-трийодтиронин» [1, 4].

Таким образом, результаты исследований показали, что в состоянии физиологической нормы регуляция уровня трийодтиронина осуществляется согласно принципу

положительной обратной связи, и лишь на крайних участках диапазона физиологических колебаний уровня ТТГ регуляторная система «ТТГ-трийодтиронин» переходит в нестабильное состояние. Это может служить признаком приближающегося момента переключения системы (в случае развития патологии) на противоположный принцип саморегуляции.

Выводы

1. Измеренные уровни ТТГ, а также гормона щитовидной железы трийодтиронина в сыворотке крови обследованных в целом не отличаются от стандартных значений, характерных для эутиреоидного статуса. Все изучаемые гормоны, отражающие функциональную активность «аденогипофизарно-тиреоидной системы», образуют вариационные ряды, описываемые нормальным законом распределения, что свидетельствует о функциональной однородности исследуемого звена «гипофизарно-тиреоидной системы».

2. В целостных вариационных рядах характер зависимости между ТТГ и трийодтиронином описывается уравнением параболы общего вида.

3. Регуляция в гормональных парах «ТТГ-Трийодтиронин» осуществляется на основе принципа *положительной* обратной связи: при достижении уровня ТТГ крайней границы нормы (выше 4,0 мкМЕ/мл) тип регуляции в гормональной системе «аденогипофиз-щитовидная железа» изменяется на прямо противоположный и осуществляется на основе классического принципа «плюс-минус взаимодействие» (*отрицательная* обратная связь).

4. Поддержание уровней циркулирующих гормонов в «аденогипофизарно-тиреоидной системе» осуществляется с разной точностью; на основании значения коэффициента вариации в целостных вариационных рядах по принципу его нарастания исследуемые гормоны выстраиваются в следующий ряд: «ТЗсвоб – ТЗобщ – ТТГ».

5. В разных участках физиологической шкалы концентраций ТТГ поддержание уровней тиреоидных гормонов осуществляется с разной степенью варибельности; такого рода неоднородность (в виде резкого возрастания значения дисперсии) проявляется на границах физиологической нормы колебаний уровня тиреотропного гормона; последнее можно интерпретировать с точки зрения наступления при крайних физиологических (все еще нормальных) значениях уровня ТТГ фазы нестабильной регуляции, что служит признаком приближения критической точки в регуляторной системе.

Список литературы

1. Болезни щитовидной железы / Ред. Л. И. Браверман. – М.: Медицина, 2000. – 250 с.
2. Казаков В. Н. Морфофункциональная характеристика гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при гипотермии / В. Н. Казаков, Е. В. Гайдарова, В. И. Соболев и др. // Запорожский мед. журн. – 2002. – №3 (13). – С. 43–46.
3. Макарова В. Г. Изучение гормонального статуса белых крыс при создании модели экспериментального гипертиреоза / В. Г. Макарова, А. Ф. Астраханцев, Л. В. Никифорова и др. // 50 лет ун-та: Научные итоги и перспективы. Ч. 1. Рязанский гос. мед. ун-т. – Рязань, 2000. – С. 5–7.
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. Удут В. В. Влияние тиреоидного статуса на адаптационные резервы организма / В. В. Удут, О. С. Попов, Е. В. Бородулина и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Прил. № 3. – С. 70–73.
6. Abrahamson M. I. Regulation of thyrotrophin secretion / M. I. Abrahamson, R. P. Millar // S. Afr. Med. J. – 1986. – V.70, N 8. – P. 476–478.
7. Falaschi P. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in subjects with subclinical thyroid diseases: The impact of the negative feedback mechanism / P. Falaschi, A. Martocchia, A. Proietti. All // Neuroendocrinol. Lett. – 2004. – Vol. 25, N 4. – P. 292–296.

8. *Hefco E.* Effect of acute exposure to cold on the hypothalamic-pituitary-thyroid system / E. Hefco, L. Krulich, P. Illener // *Endocrinology*. – 1975. – V. 97, N 5. – P. 1185–1195.

9. *Jonklaas J.* Correlations of free thyroid hormones measured by tandem mass spectrometry and immunoassay with thyroid-stimulating hormone across 4 patient populations / J. Jonklaas // *Clinical Chemistry*. – 2009. – V. 55. – P. 1380–1388.

10. *Larsen P. R.* Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones / P. R. Larsen // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – V. 306, Iss. 1. – P. 23–32.

11. *Malley B. P.* Circulating catecholamine, thyrotrophin, thyroid hormone and prolactin responses of normal subjects to acute cold exposure / B. P. Malley, N. Cook et al. // *Clin. Endocrinology*. – 1984. – V. 21, N 3. – P. 285–291.

Станішевська Т. І., Соболев В. І. Характеристика кореляційних зв'язків у системі «гіпофіз – щитоподібна залоза» у людини в межах фізіологічної норми. – Регуляція в гормональних парах «ТТГ – трийодтиронін» здійснюється на основі принципу позитивного зворотного зв'язку; при досягненні рівня ТТГ крайньої межі норми тип регуляції змінюється і відбувається на основі класичного принципу – принципу негативного зворотного зв'язку. Підтримка рівня циркулюючих гормонів в «аденогіпофізарно-тиреоїдній системі» здійснюється з різною точністю. У різних ділянках фізіологічної шкали концентрацій ТТГ підтримка рівня тиреоїдних гормонів здійснюється з різним ступенем варіабельності; це виявляється на межах фізіологічної норми коливань рівня тиреотропного гормону; останнє можна інтерпретувати з погляду розвитку фази нестабільної регуляції, що є ознакою наближення критичного рівня в регуляторній системі.

Ключові слова: гіпофіз, щитоподібна залоза, ендокринні кореляції.

Stanishevskaya T. I., Sobolev V. I. Character of the correlation in the system «hypophysis – thyroid» at man within the limits of physiological norm. – The regulation in the hormonal «TSH – Triiodothyronine» pairs is carried out on the basis of principle of positive feed-back; under reaching the level of the TSH extreme border of norm the type of regulation is carried out on the basis of classic principle of negative feed-back.

Key words: hypophysis, thyroid, endocrine correlations.