

ОЦЕНКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ И ТИРЕОТРОПИНОМ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ ФУНКЦИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА БАЗЕ ПОПУЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ С ЛОГИСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ

© 2022 г. Т.Р. Ламичхане*, С.П. Пант*, Б. Ламичхане*, С. Паудел**, Б.К. Ядав**, Х.П. Ламичхане*

*Центральный физический факультет Университета Трибхуван, Киртинур, Катманду, Непал

**Факультет биохимии Института медицины при Клинике Университета Трибхуван, Махараджгундж, Катманду, Непал

*E-mail: tika.lamichhane@cdrp.tu.edu.np

Поступила в редакцию 17.06.2021 г.

После доработки 21.10.2021 г.

Принята к публикации 01.11.2021 г.

Цель данной работы – исследование комплексных корреляций между свободным сывороточным трийодтиронином и тетраiodтиронином и тиреотропным гормоном при расстройствах функций щитовидной железы. В исследование включили 3425 пациентов, у которых проводили анализ функционального состояния щитовидной железы. Пациентов делили на группы с эутиреозом (70.45%), субклиническим гипотиреозом (18.95%), выраженным гипотиреозом (3.30%), субклиническим гипертиреозом (5.11%) и явным гипертиреозом (2.19%). Линейные и нелинейные соотношения между трийодтиронином, тетраiodтиронином и тиреотропином моделировали статистически с целью выявить их роли в функционировании щитовидной железы. Гипотиреоз более распространен, чем гипертиреоз, причем женщины ему подвержены больше, чем мужчины. Корреляция между трийодтиронином и тетраiodтиронином увеличивается от эутиреоза ($r = 0.1$, $P < 0.001$) к выраженным расстройствам щитовидной железы ($r = 0.91$, $P < 0.001$). Сложные нелинейные корреляции между тетраiodтиронином и тиреотропином в значительной мере объясняются хорошо аппроксимируемыми сигмоидными кривыми четырехпараметрической логистической модели ($R^2 = 0.97$, $P < 0.001$) в случаях как гипотиреоза, так и гипертиреоза. Кривые четырехпараметрической логистической модели – это траектории ответа гипофизарного тиреотропина, которые показывают ключевые точки расстройств щитовидной железы по отклонению сывороточного тетраiodтиронина. Отрицательные углы наклона и корреляции, наблюдаемые при линейной аппроксимации тиреотропина против трийодтиронина и тетраiodтиронина – индикаторы наличия механизма отрицательной обратной связи в цикле щитовидной железы.

Ключевые слова: расстройства щитовидной железы, тиреоидные гормоны, линейная аппроксимация, нелинейная аппроксимация, логистическая модель, корреляция.

DOI: 10.31857/S0006302922020193

Для описания функций щитовидной железы необходимо исследование, учитывающее возраст, пол, этническую принадлежность и географию проживания пациентов. Референсные значения свободных гормонов щитовидной железы в сыворотке (СТ3 – свободный сывороточный трийодтиронин, СТ4 – свободный сывороточный тетраiodтиронин) и тиреотропного гормона

(ТТГ) варьируют между разными лабораториями, что приводит к значительным изменениям в оценке статуса щитовидной железы пациентов [1–5]. Анализ результатов оценки функции щитовидной железы (ОФЩЖ) ведет к сложным корреляциям среди ковариат СТ3, СТ4 и ТТГ под влиянием множества физиологических факторов. Взаимодействие гормонов определяется болезнями щитовидной железы, прочими болезнями, приемом лекарств, индексом массы тела, возрастом, полом и статусом антител [1, 3, 6, 7]. Развиваясь изначально от линейной аппроксимации значений ОФЩЖ, лог-линейные соотноше-

Сокращения: СТ3 – свободный сывороточный трийодтиронин; СТ4 – свободный сывороточный тетраiodтиронин; ТТГ – тиреотропный гормон (тиреотропин); ОФЩЖ – оценка функции щитовидной железы; 4PL – четырехпараметрическая логистическая модель.

ния между ТТГ и СТ4 постепенно вошли в практику [1, 8, 9].

В дополнение к лог-линейным преобразованиям, нелинейные соотношения между ТТГ и СТ4 обсуждались на базе различных моделей, таких, как сигмоидные функции, функция ошибки и полином четвертого порядка [2, 10, 12]. Согласно авторам работы [13], секреция ТТГ тонко регулируется для обеспечения широкого диапазона концентраций СТ4 и существует криволинейная зависимость между ТТГ и СТ4, что поддерживает идею отрицательной обратной связи оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа. В работе [14] был предложен отдельный анализ эутиреоидных, гипотиреоидных и гипертиреоидных панелей для понимания корреляции между ТТГ и СТ4, поскольку функциональные сегменты, по-видимому, регулируются различным образом при смене трендов между этими состояниями. Авторы работы [2] моделировали клинические данные для разработки сигмоидальных соотношений между ТТГ и СТ4 в двух сегментах зависимости – СТ4 < 12 пмоль/л и СТ4 > 12 пмоль/л. Однако их значимость для расстройств щитовидной железы не определена. Корреляции между СТ3, СТ4 и ТТГ изменяются при различном статусе расстройств щитовидной железы, для чего мы анализируем большие массивы данных пациентов, проходящих лечение в клиниках. Задействованная в этом исследовании четырехпараметрическая логистическая модель (4PL) была лучше применима для описания сложных корреляций между ТТГ и СТ4, когда расстройство функции щитовидной железы растет от эутиреоза до субклинического и выраженного расстройства. Модель 4PL дает наклон графика Хилла, точку перегиба и асимптотические значения, которые дают соотношение для траектории ответа гипофизарного ТТГ по отклонению в сывороточном СТ4.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные ОФЩЖ амбулаторных пациентов были получены из базы данных Отделения биохимии Клиники Университета Трибхуван (Катманду, Непал). ОФЩЖ проводили методом усиленной иммунохемилюминесценции на иммунодиагностическом анализаторе Vitros 3600 (Johnson & Johnson, США) с сентября 2017 г. до декабря 2018 г. В общей сложности были включены в исследование 3425 пациентов возрастом от полугода до 93 лет. Референсные диапазоны значений СТ3, СТ4 и ТТГ составляли 4.26–8.10 пмоль/л, 10.20–28.20 пмоль/л и 0.46–4.68 мМЕ/л соответственно. Этическое одобрение на исследование было получено от Наблюдательного Совета Клиники Университета Трибхуван. Данные, испытывающие аналитическое влияние хронических болезней, не связанных с щитовидной железой, ме-

дицинских препаратов, факторов, нарушающих функцию оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, а также неполные данные о дате, возрасте, поле или с отсутствием результатов любой ОФЩЖ, исключались из исследования.

Набор данных ОФЩЖ категоризировали на подразделы – эутиреоз, субклинический гипотиреоз, выраженный гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, выраженный гипертиреоз. Средние значения ОФЩЖ и допустимые ошибки рассчитывали для каждого расстройства. Подразделы данных статистически анализировали методом линейного регрессионного анализа СТ3 и СТ4, а также методом лог-линейной аппроксимации между ln(ТТГ) и СТ3 или СТ4. Также сложные нелинейные корреляции между СТ4 и ТТГ были проанализированы по модели 4PL-регрессии отдельно для гипо- и гипертиреоза на основе эутиреоза. Статистический анализ, включающий и линейную, и нелинейную аппроксимацию, проводили в программах MS Excel 2007 и Origin-2017 (версия 94E, OriginLab Corporation, США). Результаты, полученные с *P*-значением менее 5%, считались статистически значимыми.

Как предлагалось ранее авторами работ [15, 16] для методов определения связывания лигандов, сигмоидное уравнение модели 4PL, подтверждающее нелинейное соотношение между СТ4 и ТТГ, выражается как

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{x}{x_0}\right)^m}, \quad (1)$$

где y – ln(ТТГ), x – СТ4, A – минимальное асимптотическое значение y или значение ответа на максимальный стандартный уровень СТ4, B – максимальное асимптотическое значение или значение ответа на минимальный стандартный уровень СТ4, x_0 – точка перегиба (значение x , соответствующее половине пути между A и B , а m – коэффициент Хилла (крутизна кривой). Кривая 4PL по своей природе имеет сигмоидальную симметрию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из общего количества пациентов (3425 человек), 70.45% (665 М + 1748 Ж) имели клинический эутиреоз, 18.95% (164 М + 485 Ж) – субклинический гипотиреоз, 3.30% (29 М + 84 Ж) – выраженный гипотиреоз, 5.11% (46 М + 129 Ж) – субклинический гипертиреоз и 2.19% (17 М + 58 Ж) – выраженный гипертиреоз. Пациенты более часто страдают от гипотиреоза, чем от гипертиреоза, при этом женщины более подвержены заболеваниям, чем мужчины, как сообщалось в предыдущих исследованиях [7, 17–20]. Описательная статистика (среднее, стандартное отклонение (ст.

Таблица 1. Описательная статистика возраста, ТТГ, СТ4 и СТ3 при нормальном и аномальном состоянии щитовидной железы у 3425 пациентов

Статус щитовидной железы	Значения	Возраст, лет	ТТГ, мМЕ/л	СТ4, пмоль/л	СТ3, пмоль/л	N
Эутиреоз	Среднее	35.94	2.30	14.17	5.47	2413 (70.45%) (665 М + 1748 Ж)
	Ст. откл.	16.47	0.98	2.82	0.83	
	минимум	0.50	0.47	10.10	4.20	
	максимум	93.00	4.68	28.20	8.10	
Субклинический гипотиреоз	Среднее	38.49	7.62	13.53	5.38	649 (18.95%) (164 М + 485 Ж)
	Ст. откл.	17.37	3.74	3.03	0.88	
	минимум	0.50	4.70	10.10	4.10	
	максимум	92.00	35.30	28.00	8.20	
Выраженный гипотиреоз	Среднее	43.32	56.23	5.02	3.10	113 (3.30%) (29 М + 84 Ж)
	Ст. откл.	18.33	37.42	3.17	0.89	
	минимум	2.00	4.72	0.88	1.20	
	максимум	84.00	100.00	10.10	4.20	
Субклинический гипертиреоз	Среднее	43.03	0.15	17.15	6.05	175 (5.11%) (46 М + 129 Ж)
	Ст. откл.	19.17	0.14	3.97	1.14	
	минимум	0.16	0.01	10.10	4.10	
	максимум	92.00	0.45	27.70	8.10	
Выраженный гипертиреоз	Среднее	37.04	0.02	53.37	20.22	75 (2.19%) (17 М + 58 Ж)
	Ст. откл.	12.37	0.03	21.03	9.52	
	минимум	14.00	0.01	28.50	8.65	
	максимум	73.00	0.26	90.00	35.00	

Примечание. Уровень значимости однофакторного дисперсионного анализа каждой ОФЩЖ составляет $P < 0.001$ между разными группами.

откл.), минимальное и максимальное значение) возраста, ТТГ, СТ4 и СТ3 для каждого подраздела набора данных приводятся в табл. 1. Различия результатов статистически значимы ($P < 0.001$) при сравнении групп с разным статусом щитовидной железы.

Среднее \pm ст. откл. для ТТГ, СТ4 и СТ3 составило 2.30 ± 0.98 мМЕ/л, 14.17 ± 2.82 пмоль/л и 5.47 ± 0.83 пмоль/л соответственно у пациентов с эутиреозом возрастом 35.94 ± 16.47 лет. У пациентов с субклиническим гипотиреозом возрастом 38.49 ± 16.37 лет значения ТТГ, СТ4 и СТ3 находятся в пределах 7.62 ± 3.74 мМЕ/л, 13.53 ± 3.03 пмоль/л и 5.38 ± 0.88 пмоль/л соответственно. Выраженный гипотиреоз проявляется в более старшем возрасте (43.32 ± 18.33 лет), при этом повышенный уровень ТТГ составляет 56.23 ± 37.42 мМЕ/л, в то время как сниженные уровни СТ4 и СТ3 равны 5.02 ± 3.17 пмоль/л и

3.10 ± 34.20 пмоль/л. Пациенты с субклиническим гипотиреозом имели возраст 43.03 ± 19.17 лет, сниженный ТТГ – 0.15 ± 0.14 мМЕ/л, при нормальных значениях СТ4 – 17.15 ± 3.97 пмоль/л и СТ3 – 6.04 ± 1.14 пмоль/л. Пациенты с выраженным гипертиреозом возрастом 37.04 ± 12.37 (диапазон: 14–73) лет проявляли значительно сниженный уровень ТТГ – 0.02 ± 0.03 мМЕ/л, с подъемом уровня СТ4 до 53.37 ± 21.03 пмоль/л и СТ3 до 20.22 ± 9.52 пмоль/л. Результаты каждой ОФЩЖ имели P -значение < 0.001 по разным группам (табл. 1). Наши наблюдения также показывают, что встречаемость выраженных расстройств щитовидной железы ниже в раннем детстве, чем в пожилом возрасте, что объяснялось в более ранних работах [21–23]. Исследования щитовидной железы показывают, что большинство детей страдает от врожденных расстройств щитовидной железы, тогда как взрослые страдают от

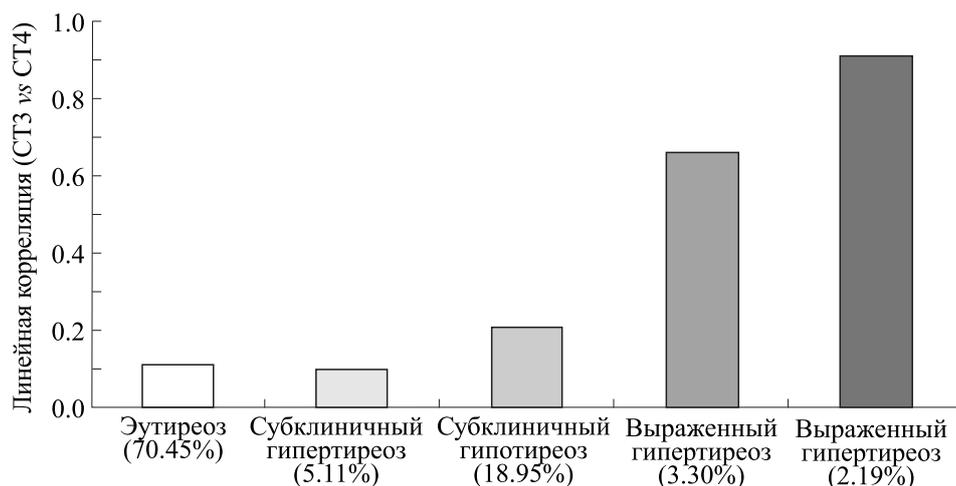


Рис. 1. Увеличивающаяся положительная корреляция между СТ3 и СТ4 от эутиреоза через субклинические расстройства к выраженным расстройствам щитовидной железы. Процентные величины в скобках указывают на присутствие нарушений функции щитовидной железы среди 3425 (921 М + 2504 Ж) пациентов.

аутоиммунного тиреоидита, сердечной недостаточности вследствие тиреотоксикоза, гипертонии и тиреоидных узелков или зоба [24].

Линейная корреляция между СТ3 и СТ4 сильнее при выраженном гипотиреозе ($r = 0.66$, $P < 0.001$) и выраженном гипертиреозе ($r = 0.91$, $P < 0.001$), чем при субклиническом гипотиреозе ($r = 0.21$, $P < 0.001$), субклиническом гипертиреозе ($r = 0.10$, $P < 0.17$) и эутиреозе ($r = 0.10$, $p < 0.001$), как показано на рис. 1. Наклон линейной регрессии СТ3 от СТ4 также повышается в направлении от эутиреоза в сторону гипо- и гипертиреоза, как отмечено в табл. 2. Увеличение наклона означает, что увеличивается скорость монодейодирования СТ4 до СТ3 из-за дерегуляции ТТГ. При выраженных дисфункциях щитовидной железы крайние значения ТТГ принимаются за 0.01 и 100 мМЕ/л. Мы обнаружили значительную линейность корреляций ($r = -0.75$, $P < 0.001$ между $\ln(\text{ТТГ})$ и СТ4 и $r = -0.52$, $P < 0.06$ для $\ln(\text{ТТГ})$ и СТ3) в случае выраженного гипотиреоза. Однако линейная аппроксимация зависимости $\ln(\text{ТТГ})$ от СТ4 демонстрирует очень слабую корреляцию в других случаях, при P -значениях от < 0.001 до 0.72, как представлено в табл. 2. Далее, отрицательный наклон и отрицательный коэффициент корреляции указывают на механизм отрицательной обратной связи уровня тиреоидных гормонов с гормонами гипоталамуса и гипофиза. Этот результат подчеркивает нелинейные соотношения между ТТГ и СТ4 (или СТ3). Обосновывающие их факторы, контролирующие проявление функций организма, способствуют развитию нелинейных соотношений между ТТГ и СТ4. Связанные факторы – это возраст, пол, индекс массы тела, функция оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная

железы, тиреоидные и прочие болезни, генетика, факторы окружающей среды, депрессия, тревожность и прием медикаментов [1, 25–27]. ТТГ-центрированная ОФЦЖ отражает статус щитовидной железы при различных патофизиологических и физиологических условиях.

Нелинейное уравнение зависимости $\ln(\text{ТТГ})$ от СТ4 как линия тренда между эутиреозом и гипотиреозом выглядит как 4PL-функция (уравнение (2)):

$$\ln(TSH) = 0.81 + \frac{4.20 - 0.81}{1 + \left(\frac{FT4}{8.73}\right)^{5.96}}, \quad (2)$$

$$\ln(TSH) = 0.81 + \frac{3.39}{1 + \left(\frac{FT4}{8.73}\right)^{5.96}}.$$

Сравнивая уравнения (2) и (1) и добавляя стандартные ошибки коэффициентов, мы наблюдали минимальную асимптоту (A) = 0.81 ± 0.08 , соответствующую максимуму СТ4 = 28.20 пмоль/л, максимальную асимптоту (B) = 4.20 ± 0.12 , соответствующую минимуму СТ4 = 0.88 пмоль/л, точку перегиба (x_0) = 8.73 ± 0.30 пмоль/л и коэффициент угла наклона (коэффициент Хилла m) = 5.96 ± 1.07 . Эта нелинейная аппроксимация симметрична, имеет вид сигмоидальной кривой [2, 28]. У нее корреляция более выражена ($R^2 = 0.97$ и $P < 0.001$). Второй член в правой части уравнения (2) происходит из-за эффекта гипотиреоза.

Нелинейная кривая (рис. 2а) интересным образом проходит через соединение J участков эутиреоза, субклинического гипотиреоза и выраженного гипотиреоза. Точка J может быть интерпре-

Таблица 2. Коэффициенты линейной регрессии: $y = Ax + B$ среди переменных $\ln(\text{ТТГ})$ (мМЕ/л), СТ3 (пмоль/л) и СТ4 (пмоль/л) при эутиреозе, гипотиреозе и гипертиреозе

Статус щитовидной железы	Значения	$\ln(\text{ТТГ})$ vs СТ4	$\ln(\text{ТТГ})$ vs СТ3	СТ3 vs СТ4
Эутиреоз ($N = 2413$)	Наклон (A)	-0.02 ± 0.003	-0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.006
	Свободное слагаемое (B)	0.99 ± 0.05	0.84 ± 0.06	5.00 ± 0.08
	Коэффициент корреляции Пирсона r	-0.11	-0.03	0.11
	P -значение	<0.001	0.07	<0.001
Субклинический гипотиреоз ($N = 649$)	Наклон (A)	-0.005 ± 0.004	-0.04 ± 0.02	0.06 ± 0.01
	Свободное слагаемое (B)	2.02 ± 0.06	2.16 ± 0.08	4.56 ± 0.15
	Коэффициент корреляции Пирсона r	-0.04	-0.10	0.21
	P -значение	0.26	0.013	<0.001
Выраженный гипотиреоз ($N = 113$)	Наклон (A)	-0.23 ± 0.02	-0.56 ± 0.09	0.18 ± 0.02
	Свободное слагаемое (B)	4.84 ± 0.11	5.40 ± 0.29	2.17 ± 0.12
	Коэффициент корреляции Пирсона r	-0.75	-0.51	0.66
	P -значение	<0.001	0.06	<0.001
Субклинический гипертиреоз ($N = 175$)	Наклон (A)	-0.05 ± 0.02	-0.46 ± 0.08	0.03 ± 0.02
	Свободное слагаемое (B)	-1.79 ± 0.46	0.21 ± 0.52	5.53 ± 0.38
	Коэффициент корреляции Пирсона r	-0.13	-0.38	0.10
	P -значение	0.07	<0.001	0.17
Выраженный гипертиреоз ($N = 75$)	Наклон (A)	0.002 ± 0.003	0.003 ± 0.007	0.41 ± 0.02
	Свободное слагаемое (B)	-4.44 ± 0.19	-4.40 ± 0.16	-1.79 ± 1.25
	Коэффициент корреляции Пирсона r	0.07	0.04	0.91
	P -значение	0.56	0.72	<0.001

Примечание. Концентрации ТТГ выражены в мМЕ/л, СТ3 и СТ4 – в пмоль/л. Указанные ошибки включают стандартные ошибки наклона и свободного слагаемого, а P -значение F -теста получено из линейного регрессионного анализа.

тирована как точка перехода от нормального до аномального состояния щитовидной железы и наоборот. Пациенты, страдающие от выраженно-го гипотиреоза, должны иметь историю изменения уровня ТТГ и СТ4 по кривой $C_1J C_2$. Почти постоянный уровень ТТГ вдоль линии AC_1 представляет собой клинический эутиреоз, изгиб C_1J появляется вследствие субклинического гипотиреоза, $J C_2$ показывает биохимическую деградацию щитовидной железы в направлении выраженного гипотиреоза, C_2B показывает падение СТ4 до нуля под действием значительно повышенного уровня ТТГ ≥ 100.00 мМЕ/л.

На рис. 2б кривая 4PL-модели ($\ln(\text{ТТГ})$ от СТ4) приобретает большую крутизну в направлении от эутиреоза к участкам субклинического и выраженного гипертиреоза. Более сильная корреляция для

кривой 4PL ($R^2 = 0.97$, $P < 0.001$) подчеркивает нелинейные соотношения между ТТГ и СТ4 у пациентов с эутиреозом и гипертиреозом. В этой функции модели 4PL (уравнение (3)) мы обнаружили минимальную асимптоту ($A_1 = -4.35 \pm 0.09$, соответствующую максимуму СТ4 = 90.00 пмоль/л, максимальную асимптоту ($B_1 = 0.20 \pm 0.19$, соответствующую минимуму СТ4 = 10.10 пмоль/л, точку перегиба ($x_0 = 28.15 \pm 0.76$ пмоль/л и коэффициент Хилла ($m = 24.55 \pm 12.60$).

$$\ln(TSH) = -4.35 + \frac{0.20 + 4.35}{1 + \left(\frac{FT4}{28.15}\right)^{24.55}}, \quad (3)$$

$$\ln(TSH) = -4.35 + \frac{4.55}{1 + \left(\frac{FT4}{28.15}\right)^{24.55}}.$$

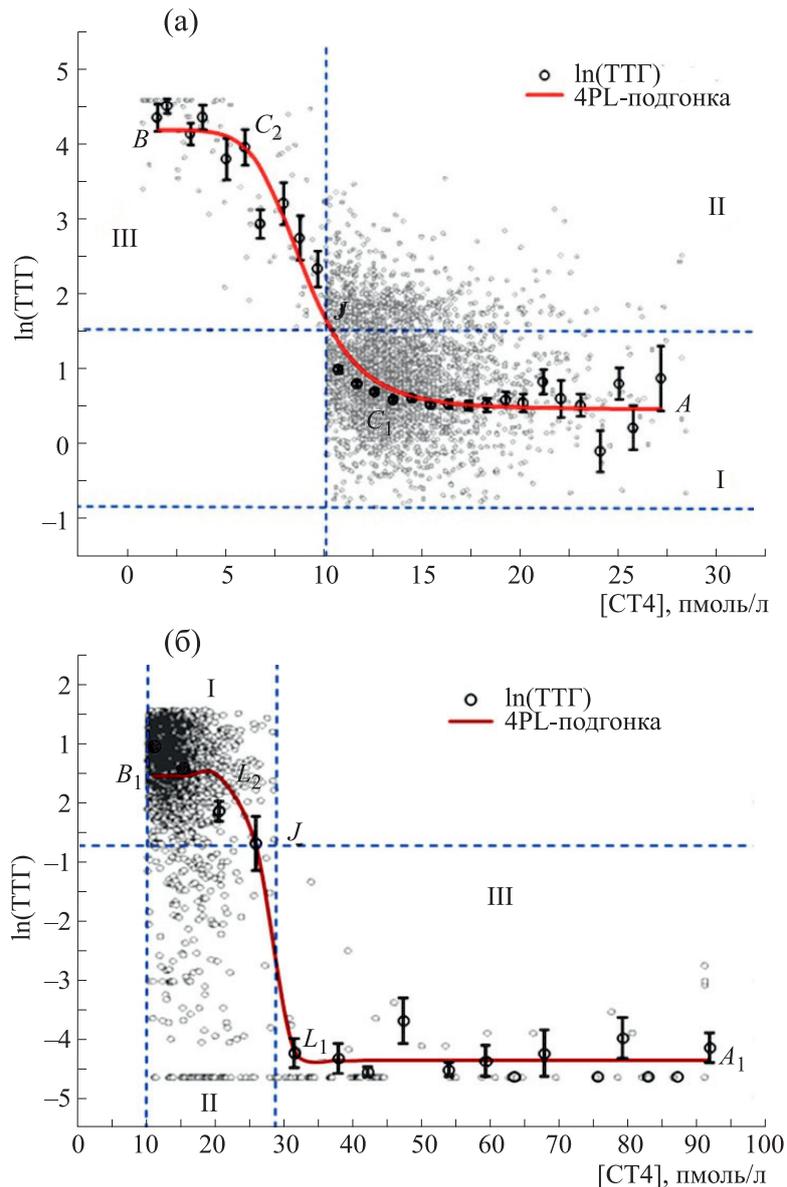


Рис. 2. Нелинейные соотношения между ТТГ (мМЕ/л) и СТ4 (пмоль/л), управляемые функциями 4PL как линии тренда $= 0.97$ и $p < 0.001$ между (а) – эутиреозом (участок I) и гипотиреозом (участки II и III), (б) – эутиреозом (участок I) и гипертиреозом (участки II и III). Графики построены по средним значениям с шагом СТ4 в 1 пмоль/л для (а) и 5 пмоль/л для (б); разброс данных показывает стандартные ошибки $\ln(\text{ТТГ})$, количество пациентов составляет 3175 (858 М + 2317 Ж) для (а) и 2663 (728 М + 1935 Ж) для (б).

Согласно рис. 2б гипертиреоз развивается у пациентов, начиная от эутиреоза, по кривой $B_1L_2L_1A_1$. В данном случае линия регрессии проходит через соединение J участков эутиреоза, субклинического и выраженного гипертиреоза, в то время как кривая 4PL проходит через участок субклинического гипертиреоза. Наклон, выражаемый коэффициентом Хилла, появляется вследствие отрицательной корреляции между ТТГ и СТ4. Изгибы в точках L_1 и L_2 происходят от влияния выраженного и субклинического гипертиреоза, со-

ответственно. Почти прямая линия L_1A_1 означает непрерывное возрастание СТ4 до 90.00 пмоль/л при самом низком уровне ТТГ ≤ 0.01 мМЕ/л в участке выраженного гипертиреоза.

Можно предсказать, что пациенты, принимающие надлежащие препараты при лечении выраженного гипотиреоза, медленно вернуться в нормальное состояние по кривой BC_2C_1 (рис. 2а). Таким же образом, пациенты с надлежащим лечением выраженного гипертиреоза возвращаются к нормальному состоянию по кривой $A_1L_1L_2$

(рис. 2б). Наконец, промежуток $B-A = 3.39$ при гипотиреозе (уравнение (2)) абсолютно исчезает при полном излечении этого расстройства щитовидной железы. Ненулевое второе слагаемое в правой части уравнения (1) соответствует гипотиреозу, зависящему от параметров A , B , СТ4, x_0 и m . Очевидно, A равно B , когда коэффициент Хилла $m = 0$. Минимальная асимптота A соответствует нормальному уровню ТТГ, так что максимальная асимптота B должна быть скорректирована до уровня A посредством уменьшения ТТГ у пациентов, страдающих от гипотиреоза. Аналогично, максимальная асимптота B_1 соответствует нормальному уровню ТТГ, так что минимальная асимптота A_1 должна быть скорректирована до B_1 через подъем ТТГ у пациентов, страдающих от гипертиреоза.

Регрессии 4PL-модели устанавливают нелинейные соотношения между ТТГ и СТ4 отдельно для гипотиреоза и гипертиреоза, соединенных с графиками эутиреоза. Кривая 4PL-модели лучше согласуется с наблюдаемыми данными, что дает лучшую возможность биологической интерпретации ответа ТТГ на отклонение СТ4, чем в случае других моделей — линейной, лог-линейной, нелинейной сигмоидальной, функции ошибки и полинома четвертого порядка [1, 2, 8–12, 28].

Гипотиреоз и гипертиреоз стимулируют адаптивные механизмы пациентов к регуляции системы гомеостаза и восстановлению эутиреоза или снижению нарушения статуса щитовидной железы. Эффект разных функциональных состояний системы обратной связи и физиологических переменных, таких, как этническая принадлежность, возраст, потребление иода, характеристики ответа ядерных рецепторов на Т3 и многие другие, осложняют понимание функциональной взаимосвязи между ТТГ и СТ4. Здесь линия тренда $\ln(\text{ТТГ})$ от СТ4 различна по своей природе при переходе от эутиреоза к гипо- или гипертиреозу. С другой стороны, гистерезис оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа представляет собой адаптивный эндокринный ответ эволюционно закрепленных признаков, дающих преимущества для выживания [29]. Временно сохраняющийся подъем уровня ТТГ несмотря на нормализацию уровня СТ4 показывает переходный гистерезис. Тиреотоксикоз — это состояние, ведущее к временной задержке в восстановлении ТТГ и замедленному восстановлению активности генов, регулируемых Т3. Во время перехода от тиреотоксикоза к эутиреозу около 10% генов демонстрируют неполное восстановление активности [29]. во время восстановительного периода после тяжелого гипо- и гипертиреоза, природа кривых $\ln(\text{ТТГ})$ от СТ4 меняется, что показывает наличие гистерезиса оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа. Эти факты в дальнейшем связываются с различными значениями точки перегиба x_0 и ко-

эффициента Хилла m , что в результате дает логистические кривые, подчиняющиеся уравнениям (2) и (3), которые графически аппроксимируются на рис. 2а и 2б для гипотиреоза и гипертиреоза, объединенных с эутиреозом. Авторы работы [30] провели анализ чувствительности построенной модели, выявив зависимость уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы от различных параметров системы, встраивая шунт ТТГ–СТ3 в щитовидную железу. В их исследовании заявляется, что достигнуто понимание гомеостаза гормонов щитовидной железы благодаря разработке математической модели петли гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа. В нашем анализе отклонение линий тренда $\ln(\text{ТТГ})$ от СТ4 между эутиреозом и гипо/гипертиреозом отражает текущее понимание механизма отрицательной обратной связи в цикле щитовидной железы. Т3, Т4 и ТТГ обладают взаимно блокирующим действием на функцию щитовидной железы, метаболическую активность и ее регуляцию, так что между этими переменными существует сложное взаимное влияние.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Модель 4PL — статистическая нелинейная модель, не имеющая механистической основы в смысле молекулярных взаимодействий между гормонами щитовидной железы и ТТГ; она, скорее, основана на численных свойствах распределения элементов массива данных. В таком виде эта модель абсолютно применима для описания общей аппроксимации ТТГ (в пределах погрешности) вдоль популяционного диапазона СТ4. В работах по связыванию лигандов коэффициент Хилла представляет собой нижнюю границу количества сайтов связывания лиганда, которые должны быть заняты на поверхности фермента или другого белка для того чтобы выполнить определенную функцию, например, ферментативную реакцию. Использование коэффициента Хилла в исследованиях связывания лигандов малоинформативно с точки зрения феномена молекулярной кооперации. В этой модели отсутствует точность и строгость на уровне разрешения до отдельного индивида, поскольку невозможно точно определить уровень ТТГ какого-либо пациента с определенным уровнем СТ4 и/или СТ3, и она не может быть применена для принятия решения о терапии на уровне клинического применения. Внутренняя гетерогенность в популяциях неизбежно накладывает ограничения на способность модели предсказывать и выявлять корректную взаимосвязь и механистическую основу физиологической регуляции с уровнем разрешения до отдельного индивида, необходимым для постулирования биологических закономерностей с надлежащей научной корректностью и достовер-

ностью. Эта неопределенность заслуживает более детальной оценки со стороны научного сообщества, чтобы заслуживающие доверия ученые сделали вывод об ограничении корректных ожиданий, применимости и универсальности данных, основанных на больших популяциях.

ВЫВОДЫ

В данной работе анализ ОФЩЖ позволяет заключить, что встречаемость гипотиреоза (18.95% субклинических и 3.30% выраженных случаев у пациентов) выше, чем гипертиреоза (5.11% субклинических и 2.19% выраженных случаев), при этом женщины подвержены этим заболеваниям чаще, чем мужчины, и частота нарушений растет с возрастом. Линейная корреляция между СТ3 и СТ4 становится сильнее в случае выраженных нарушений функции щитовидной железы ($0.66 \leq r \leq 0.91$, $P < 0.001$), чем в случае субклинических нарушений и эутиреоза. Это важно для понимания ферментативной реакции монодейодирования, превращающей Т4 в Т3 при условии дерегулированного уровня ТТГ. Большая часть лог-линейных аппроксимаций между ТТГ и СТ4 (или СТ3), относящихся к этим группам, статистически не значима ($0.001 \leq P \leq 0.72$ и $-0.03 \leq r \leq -0.75$). Нелинейное соотношение между $\ln(\text{ТТГ})$ и СТ4 подтверждается 4PL-моделью ($R^2 = 0.97$, $P < 0.001$) в случае как гипотиреоза, так и гипертиреоза при их объединении с эутиреозом. Кривизна кривых 4PL-модели ассоциируется с точками перехода от субклинических и выраженных расстройств к нормальному функционированию щитовидной железы и обратно. Эти кривые можно рассматривать как траектории ответа гипофизарного ТТГ на отклонение уровня сывороточного СТ4. Отрицательные корреляции и отрицательные наклоны лог-линейных графиков указывают на наличие механизма отрицательной обратной связи в цикле щитовидной железы.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данное исследование проводилось согласно этическим нормам, принятым Наблюдательным Советом Института медицины при Клинике Университета Трибхуван (Махараджгундж, Катманду, Непал).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при частичной поддержке Непальской академии наук и технологий (докторская стипендия для первого автора).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, на которых основано исследование, доступны по запросу у автора для корреспонденции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Hoermann, J. E. Midgley, A. Giacobino, et al., *Clin. Endocrinol.* **81**, 907 (2014).
2. N. C. Hadlow, K. M. Rothacker, R. Wardrop, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 2936 (2013).
3. G. Kozdag, D. Ural, A. Vural, et al., *Eur. J. Heart Fail.* **7**, 113 (2005).
4. B. Biondi and D. S. Cooper, *Endocr. Rev.* **29**, 76 (2007).
5. T. R. Lamichhane, S. P. Pant, B. Lamichhane, et al., *J. Biosci. Med.* **6**, 59 (2018).
6. E. N. Pearce, A. P. Farwell, and L. E. Braverman, *N. Engl. J. Med.* **348**, 2646 (2003).
7. C. T. Sawin, D. Chopra, F. Azizi, et al., *Jama* **242**, 247 (1979).
8. P. R. Larsen, J. E. Silva, and M. M. Kaplan, *Endocr. Rev.* **2**, 87 (1981).
9. N. Benhadi, E. Fliers, T. J. Visser, et al., *Eur. J. Endocrinol.* **162**, 323 (2010).
10. R. Hoermann, W. Eckl, C. Hoermann, et al., *Eur. J. Endocrinol.* **162**, 1123 (2010).
11. M. K. S. Leow, *J. Theor. Biol.* **248**, 275 (2007).
12. P. M. Clark, R. L. Holder, S. M. Haque, et al., *J. Clin. Pathol.* **65**, 463 (2012).
13. S. Reichlin and R. D. Utiger, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **27**, 251 (1967).
14. J. E. Midgley, R. Hoermann, R. Larisch, et al., *J. Clin. Pathol.* **66**, 335 (2013).
15. E. Bortolotto, R. Rousseau, B. Teodorescu, et al., *Bioprocess Int.* **13**, 26 (2015).
16. M. Azadeh, B. Gorovits, J. Kamerud, et al., *AAPS J.* **20**, 22 (2018).
17. N. Manji, J. D. Carr-Smith, K. Boelaert, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 4873 (2006).
18. J. V. Fade, J. A. Franklyn, K. W. Cross, et al., *Clin. Endocrinol.* **34**, 77 (1991).
19. Y. Aoki, R. M. Belin, R. Clickner, et al., *Thyroid* **17**, 1211 (2007).
20. G. J. Canaris, N. R. Manowitz, G. Mayor, et al., *Arch. Intern. Med.* **160**, 526 (2000).
21. L. M. Prisant, J. S. Gujral, and A. L. Mulloy, *J. Clin. Hypertens.* **8**, 596 (2006).
22. S. Mariotti, C. Franceschi, A. Cossarizza, et al., *Endocr. Rev.* **16**, 686 (1995).
23. M. P. J. Van Bostel, P. P. C. A. Menheere, O. Bekers, et al., *Psychoneuroendocrinology*, **29**, 891 (2004).

24. S. Rabbiosi, M. C. Vigone, F. Cortinovis, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 1395 (2013).
25. V. Bacci, G. C. Schussler, and T. B. Kaplan, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **54**, 1229 (1982).
26. A. Engum, T. Bjørø, A. Mykletun, et al., *Acta Psychiatr. Scand.* **106**, 27 (2002).
27. R. Bunevicius and A. J. Prange Jr, *Curr. Opin. Psychiatr.* **23**, 363 (2010).
28. J. Jonklaas, N. Kahric-Janjicic, O. P. Soldin, et al., *Clin. Chem.* **55**, 1380 (2009).
29. M. K. S. Leow, *Front. Endocrinol.* **7**, 64 (2016).
30. J. Berberich, J. W. Dietrich, R. Hoermann, et al., *Front. Endocrinol.* **9**, 91 (2018).

Evaluation of Thyroid Hormones-Thyrotropin Interrelationships in Thyroid Dysfunction States from Population-Based Data Analysis with a Logistic Model

T.R. Lamichhane*, S.P. Pant*, B. Lamichhane*, S. Paudel**, B.K. Yadav**, and H.P. Lamichhane*

*Central Department of Physics, Tribhuvan University, Kirtipur, Kathmandu, Nepal

**Department of Biochemistry, Institute of Medicine of the Tribhuvan University Teaching Hospital, Maharajgunj, Kathmandu, Nepal

Objective of this research is to explore the complex correlations among triiodothyronine, tetraiodothyronine and thyrotropin in thyroid dysfunction states. A total of 3425 outpatients were included to analyze their thyroid function tests measured at the university teaching hospital. The subjects under study were categorized as euthyroid (70.45%), subclinical hypothyroid (18.95%), overt hypothyroid (3.30%), subclinical hyperthyroid (5.11%) and overt hyperthyroid (2.19%) patients. The linear and non-linear relations among triiodothyronine, tetraiodothyronine and thyrotropin were modeled statistically to understand their role in thyroid functions. The prevalence of hypothyroidism is higher than hyperthyroidism in which females are more vulnerable than males. The correlation between triiodothyronine and tetraiodothyronine increases from euthyroidism ($r = 0.1$, $P < 0.001$) to overt thyroid dysfunctions ($r = 0.91$, $P < 0.001$). The non-linear complex correlations between tetraiodothyronine and thyrotropin are significantly explained by well fitted sigmoid curves of four-parameter logistic model ($R^2 = 0.97$ and $P < 0.001$) in both hypothyroidism and hyperthyroidism interfaced with euthyroidism. The curves in this model are response trajectories of pituitary thyrotropin which exhibit the turning points of thyroid dysfunction states by the deviation in serum tetraiodothyronine. The negative slopes and correlations observed in the linear fits in thyrotropin vs triiodothyronine or tetraiodothyronine are the indicators of negative feedback mechanism in the thyroid cycle.

Keywords: thyroid dysfunctions, thyroid hormones, linear fit, non-linear fit, logistic model, correlation