

**А.Я. БУЛЬБА, Л.Г. БАРИЛЯК, Б.Я. ГУЧКО**

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ЛІПІДНОГО ТА ЕНДОКРИННОГО СТАТУСІВ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ, КОТРИ ПРИБУВАЮТЬ НА КУРОРТ ТРУСКАВЕЦЬ. ПОВІДОМЛЕННЯ 2: ДИСКРИМІНАНТНИЙ ТА КОРЕЛЯЦІЙНО-РЕГРЕСИВНИЙ АНАЛІЗИ**

*Липидний спектр плазми 424 жєницин детородного возраста с гиперплазией щитовидной железы детерминируется содержанием в плазме тиреоидных гормонов ( $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ), эстрадиола, кортизола, ФСГ, а также титром антител против тироглобулина.*

\* \* \*

**ВСТУП**

В попередньому повідомленні [1] нами констатовано, що 4/5 інформації про стан ліпідного і гормонального спектрів плазми крові жінок з гіперплазією щитовидної залози, яка міститься у 21 показнику, може бути сконденсована у шести головних компонентах (ГК). При цьому перша ГК пояснює максимальну долю (37,9%) мінливості інформаційного поля і об'єднує у один кластер 5 параметрів ліпідного спектру плазми: ХС  $\alpha$ -ліпопротеїнів (ALP), коефіцієнт атерогенності Клімова (CAG), суму пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ліпопротеїнів (SBLP), триацилгліцериди (TAG), ХС пре- $\beta$ -ліпопротеїнів (PBLP) та 2 гормональні параметри: тироксин ( $T_4$ ) і інтегральний (сумарний) тиреоїдний індекс (ІТІ). Друга ГК поглинає 14,4% дисперсії, при цьому значущі факторні навантаження мають тиротропний гормон (ТТН), тестостерон (TEST), пролактин (PROL) і титр антитіл проти тироглобуліну (ТАВ). Третя ГК (11,8% варіабільності) пов'язує кортизол (COR), тироглобулін (ТНУР) і трийодтиронін ( $T_3$ ). Вклад трьох останніх ГК у пояснення дисперсії зареєстрованих параметрів значно поступається такому перших трьох. При цьому четверта ГК (6,1% дисперсії) об'єднує загальний холестерин (CHOL) та ХС в складі  $\beta$ -ліпопротеїнів (BLP), п'ята ГК (5,3% мінливості) - фолікулостимулюючий (FSH) і лютеїнізуючий (LH) гормони, а шоста ГК (5,2% варіабільності) - прогестерон (PG), естрадіол (EST) та вік (AGE) пацієнтки. Виявлено, що існує безпосередньо не вимірний гіпотетичний загальний фактор, якому підлеглі тісно пов'язані між собою 5 параметрів ліпідного спектру і 2 параметри тироїдного статусу. На цій підставі обстежений контингент ретроспективно було розділено на чотири однорідні групи-кластери: I - субклінічний гіпертиреоз, асоційований із зниженням атерогенності плазми; II - евтиреоз та нормальний ліпідний спектр; III - субклінічний гіпертиреоз та помірне підвищення атерогенності; IV - відчутне пригнічення тироїдного статусу, поєднане із суттєвим підвищенням атерогенності.

В даному повідомленні приводимо порівняльну характеристику показників ендокринного статусу, а також результати дискримінантного і кореляційно-регресивного аналізів інформаційного поля.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Показники ліпідного і тироїдного статусів суттєво не відрізняються між собою в фоллікулярній та лютеїнових фазах циклу; це стосується як референтної групи, так і досліджуваних груп жінок. В нормі відсутні міжфазні розбіжності також стосовно рівнів кортизолу, тестостерону, ЛГ і пролактину, натомість в лютеїновій фазі, окрім драстично, за означенням, вищого рівня прогестерону має місце на 30% вищий рівень естрадіолу та на 26% нижчий рівень ФСГ порівняно із фолікуліновою фазою [4].

З огляду на ці обставини, порівняльна характеристика показників ендокринного статусу у жінок чотирьох ліпідно-тироїдних груп була проведена з врахуванням фази менструального циклу.

Виявлено (табл.1), що субклінічний гіпертиреоз (I група) супроводжується значними гіпертестостеронемією і ЛГ-емією та помірними гіпокортизолемією і прогестеронемією в обидвох фазах, а тако значущим підвищенням рівнів естрадіолу в фоллікуліновій фазі та пролактину і ФСГ - в лютеїновій фазі циклу. У евтироїдних жінок констатовано ще відчутніше підвищення тестостерону і ЛГ, аналогічні, порівняно із гіпертироїдними, рівні пролактину і ФСГ, разом з тим,

рівень кортизолу переміщується із нижньої зони норми у верхню, гіпопрогестеронемія фіксується лише в лютеїновій фазі, як і незначно, але вірогідно знижений рівень естрадіолу.

Субклінічний гіпотиреоз характеризується дальшим посиленням виразності гіперкортизолемії і гіперпроактинемії в обидвох фазах, а також гіпертестостеронемії в фоллікуліновій і гіпер-ЛГ-емії в лютеїновій фазі. В останній зберігається гіпопрогестеронемія і поглиблюється гіпоестрадіолемія, яка виявляється також в фоллікуліновій фазі.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників ендокринного статусу

Показник (min÷max)	Група n <sub>Ф</sub> /n <sub>Л</sub>	I	II	III	IV	Референтна
Пролактин, мкг/л 3,3÷13,4 2,8÷12,3	Ф Id Л Id	9,3±1,0 +0,11 11,8±1,5 +0,55*	9,8±0,8 +0,17 11,5±0,4 +0,51*	21,3±4,2 +1,54* 15,1±1,4 +0,99*	19,7±3,5 +1,35* 11,9±1,8 +0,57*	8,4±0,5 0 7,6±0,4 0
ФСГ, МО/л 1,8÷10,5 1,0÷8,0	Ф Id Л Id	5,6±0,6 -0,08 7,6±1,4 +0,69*	6,8±1,0 +0,11 7,7±0,8 +0,71*	4,5±0,2 -0,26* 5,8±0,5# +0,29*	4,1±0,2 -0,33* 4,4±0,3 -0,02	6,1±0,4 0 4,5±0,3# 0
ЛГ, МО/л 0,5÷5,0 0,5÷5,0	Ф Id Л Id	7,1±0,5 +1,54* 11,2±1,7# +3,00*	9,0±1,3 +2,21* 13,3±0,8# +3,75*	4,1±0,7 +0,46 15,1±2,0# +4,69*	4,8±1,1 +0,71 10,1±1,3# +2,61*	2,8±0,2 0 2,8±0,2 0
Естрадіол, нг/л 30÷200 50÷250	Ф Id Л Id	165±14 +0,43* 145±16 -0,03	104±7 -0,10 114±3 -0,24*	76±3 -0,34* 78±3 -0,48*	60±3 -0,48* 61±4 -0,59*	115±8 0 150±9# 0
Прогестерон, мкг/л 0,06÷1,26 2,5÷25,0	Ф Id Л Id	0,50±0,05 -0,24* 4,8±0,7# -0,65*	0,60±0,03 -0,09 5,1±0,3# -0,63*	0,74±0,03 +0,12 4,4±0,4# -0,68*	0,72±0,04 +0,09 4,4±0,7# -0,68*	0,66±0,05 0 13,8±1,0# 0
Тестостерон, мкг/л 0,01÷0,55 0,01÷0,55	Ф Id Л Id	0,65±0,13 +1,32* 0,78±0,11 +1,79*	0,69±0,12 +1,46* 1,02±0,06# +2,64*	1,34±0,45 +3,78* 0,75±0,23 +1,68*	1,51±0,50 +4,39* 0,93±0,22 +2,32*	0,28±0,02 0 0,28±0,02 0
Кортизол, мкг/л 80÷250 80÷250	Ф Id Л Id	110±8 -0,33* 132±7# -0,20*	188±5 +0,14* 209±3# +0,27*	212±5 +0,28* 223±8 +0,35*	219±7 +0,33* 241±7# +0,46*	165±8 0 165±8 0

- Примітки:
1. Під кожним показником вказано межі діапазону норми в фолікуліновій (Ф) та лютеїновій (Л) фазах циклу.
  2. В кожній графі перший і третій рядки - середня фазна величина показника та її стандартна похибка.
  3. Id - індекс девіації показника відносно референтного (R):  $Id = X/R - 1$ .
  4. Показники, вірогідно відмінні від нормальних, позначені \*.
  5. Вірогідні міжфазні розбіжності позначені #.

Поглиблення гіпотиреозу супроводжується ще відчутнішими підвищенням рівнів кортизолу і тестостерону і зниженням - естрадіолу в обидвох фазах за збереженням на попередніх рівнях відхилень від норми решти показників ендокринного статусу.

Отже, рутинний статистичний аналіз не дозволяє виокремити показники, характерні для кожної окремої групи.

З метою виявлення параметрів ліпідного і гормонального статусу, за констеляцією яких кожна із чотирьох груп-кластерів відрізняється від іншої, наявне інформаційне поле із 21 зареєстрованого показника було піддано дискримінантному аналізу (метод forward stepwise) [22]. Для включення в модель (табл. 2) відібрано 12 параметрів.

Таблиця 2

Discriminant Function Analysis Summary  
 Step 12, N of vars in model: 12; Grouping: CL (4 grps)  
 Wilks' Lambda: 0,120 approx. F (36,1)=35,2; p<0,0000

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (3,409)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
ITI	0,125	0,959	5,837	0,0007	0,008	0,992
CAG	0,166	0,723	52,160	0,0000	0,065	0,935
BLP	0,125	0,959	5,782	0,0007	0,002	0,998
COR	0,126	0,955	6,429	0,0003	0,387	0,613
EST	0,128	0,938	8,933	0,0000	0,964	0,036
T4	0,133	0,903	14,671	0,0000	0,011	0,989
CHOL	0,127	0,948	7,513	0,0001	0,002	0,998
T3	0,126	0,952	6,888	0,0002	0,009	0,991
PROL	0,124	0,970	4,158	0,0064	0,377	0,623
THYR	0,122	0,982	2,525	0,0571	0,734	0,265
TAB	0,124	0,969	4,283	0,0054	0,434	0,566
TTH	0,123	0,976	3,296	0,0205	0,223	0,777

Як бачимо, за сукупністю відібраних змінних групи-кластери суттєво відрізняються між собою, тобто чітко дискримінуються (табл. 3).

Таблиця 3

Параметри міжкластерних розбіжностей  
 Mahalanobis Distances

	I	II	III	IV
I	0,00			
II	3,71	0,00		
III	5,90	2,76	0,00	
IV	6,77	3,89	1,47	0,00

F-values; df = 12,4

	I	II	III	IV
I				
II	48,5			
III	96,5	40,2		
IV	102	54,7	6,1	

p-levels

	I	II	III	IV
I				
II	0,000			
III	0,000	0,000		
IV	0,000	0,000	0,000	

В таблиці 4 відображено ранжування дискримінантних можливостей відібраних змінних за величиною  $\Lambda$ .

Summary of Stepwise Analysis

	Step	F to entr/rem	df 1	df 2	p-level	No. of vars. in	Lambda	F-value	df 1	df 2	p-level
ITI	1	412,3	3	420	0,000	1	0,254	412,3	3	420	0,000
CAG	2	35,74	3	419	0,000	2	0,202	171,2	6	838	0,000
BLP	3	21,45	3	418	0,000	3	0,175	118,4	9	1017	0,000
COR	4	16,20	3	417	0,000	4	0,157	93,34	12	1104	0,000
EST	5	8,145	3	416	0,000	5	0,148	76,43	15	1149	0,000
T4	6	5,878	3	415	0,001	6	0,142	64,86	18	1174	0,000
CHOL	7	6,196	3	414	0,000	7	0,136	56,87	21	1189	0,000
T3	8	6,593	3	413	0,000	8	0,129	51,00	24	1198	0,000
PROL	9	3,312	3	412	0,020	9	0,126	45,89	27	1204	0,000
THYR	10	2,527	3	411	0,057	10	0,124	41,63	30	1207	0,000
TAB	11	1,385	3	410	0,247	11	0,123	37,96	33	1209	0,000
TTH	12	3,296	3	409	0,021	12	0,120	35,22	36	1209	0,000

Далі 12-мірний простір дискримінантних змінних трансформується у 3-мірний простір канонічних змінних, кожна з яких є лінійною комбінацією дискримінантних змінних (табл. 5).

Оцінка реальної корисності дискримінантної функції дана за коефіцієнтом канонічної кореляції ( $r^*$ ) - ступеня залежності між групами і дискримінантною функцією. За означенням, перша канонічна дискримінантна функція володіє максимальною розрізняючою здатністю. Її доля дисперсії ( $\eta^2=r^{*2}$ ), яка пояснюється розподілом на групи, складає 0,805. Друга функція забезпечує максимальне розрізнення після першої ( $\eta^2=0,348$ ), тоді як третьою функцією можна знехтувати ( $\eta^2=0,060$ ).

Таблиця 5

Chi-Square Tests with Successive Roots Removed

	Eigen- value	Canoncl R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr.	df	p-level
0	4,102	0,897	0,120	879	36	0,000
1	0,534	0,590	0,613	203	22	0,000
2	0,063	0,244	0,941	25,4	10	0,005

Згідно з теорією дискримінантного аналізу, замість перевірки статистичної значущості самої дискримінантної функції розглядається залишкова дискримінантна здатність системи до визначення цієї функції. Залишкова дискримінантна здатність - це здатність змінних розрізняти групи, якщо виключити інформацію, отриману з допомогою раніше обчислених функцій. Оберненою мірою розбіжностей між групами за кількома дискримінантними змінними є  $\Lambda$ -статистика Wilks'. Дуже малі величини Wilks'  $\Lambda$  свідчать за високе розрізнення, тобто добре розділення центрів груп і сильну відмінність між собою стосовно ступеня розкиду всередині груп. Високий рівень значущості для кожного кластера, обчислений за тестом  $\chi^2$ , свідчить, що результати отримано із генеральної сукупності з розбіжностями між кластерами і що функції статистично значущі.

При оцінці реальної корисності дискримінантних функцій за відносним вмістом - долею власного числа в їх сумі, виявляється, що перша функція містить 87,3% дискримінантних можливостей, друга - 11,4%, третя - лише 1,3%.

В табл. 6 приведені повні структурні коефіцієнти - коефіцієнти кореляції між дискримінантними функціями і змінними. Структурний коефіцієнт показує, наскільки тісно зв'язані змінні і дискримінантні функції, тобто яка доля інформації про дискримінантну функцію закладена у цій змінній. З огляду на значущі коефіцієнти функції можна інтерпретувати наступним чином.

Factor Structure Matrix  
Correlations Variables - Canonical Roots  
(Pooled-within-groups correlations)

	Root 1	Root 2	Root 3
ITI	<b>-0,836</b>	<b>0,378</b>	-0,051
CAG	<b>0,494</b>	<b>0,382</b>	<b>0,372</b>
BLP	0,169	0,023	<b>0,583</b>
COR	<b>0,337</b>	<b>-0,427</b>	<b>-0,316</b>
EST	-0,282	0,001	0,087
T4	<b>-0,352</b>	<b>-0,309</b>	<b>-0,307</b>
CHOL	0,065	-0,033	<b>0,569</b>
T3	<b>-0,778</b>	<b>0,523</b>	0,064
PROL	0,099	0,119	<b>0,461</b>
THYR	-0,284	<b>0,526</b>	0,190
TAB	0,143	0,240	0,252
TTH	0,125	0,182	0,235

Перша функція (радикал) характеризує виразність гіпотиреозу і зумовленої ним атерогенності плазми, позаяк тісно інверсно корелює із інтегральним тиреоїдним індексом та його компонентами - трийодтироніном і тироксином. Видно, що при цьому кортизолемія характеризується позитивним коефіцієнтом, тобто може бути інтерпретована як антитиреоїдний і атерогенний фактор. Заслугує на увагу також естрадіол в якості слабкого протиреоїдного і антиатерогенного фактора.

Другий радикал характеризує рівень істинного тиреоїдного гормону -  $T_3$ , який утворюється шляхом конверсії прогормону  $T_4$ , джерелом якого, своєю чергою, є тироглобулін. Від'ємний знак структурного коефіцієнта для кортизолу відображує його здатність гальмувати дейодування  $T_4$ , тобто ще один аспект антитиреоїдної активності кортизолу.

Третій радикал об'єднує в собі, з одного боку, рівень загального ХС та його вміст в складі  $\beta$ -ЛП, тобто характеризує атерогенність плазми, а з іншого - пролактин в якості атерогенного фактора та кортизол і тироксин - як антиатерогенні чинники.

Сума добутків нестандартизованих коефіцієнтів на значення дискримінантних змінних разом із константою дають значення дискримінантної функції для кожної особи. Значення дискримінантних функцій визначають точку в просторі дискримінантних функцій (рис. 1). Видно достатньо чітке розмежування чотирьох груп-кластерів на площині перших двох радикалів, які містять 98,7% розділяючої інформації.

Таблиця 7

Means of Canonical Variables

	Root 1	Root 2	Root 3
I	-3,81	1,27	0,07
II	-0,64	-0,63	-0,08
III	1,95	0,16	0,40
IV	2,90	0,91	-0,42

До аналогічних висновків приводить розгляд локалізації центроїдів, тобто "найбільш типового розташування" кожного кластера, в просторі усіх трьох радикалів, яке обчислюється за груповими середніми (табл. 7, рис. 2).

Рис. 1. Розсіювання нестандартизованих величин перших двох радикалів осіб різних кластерів

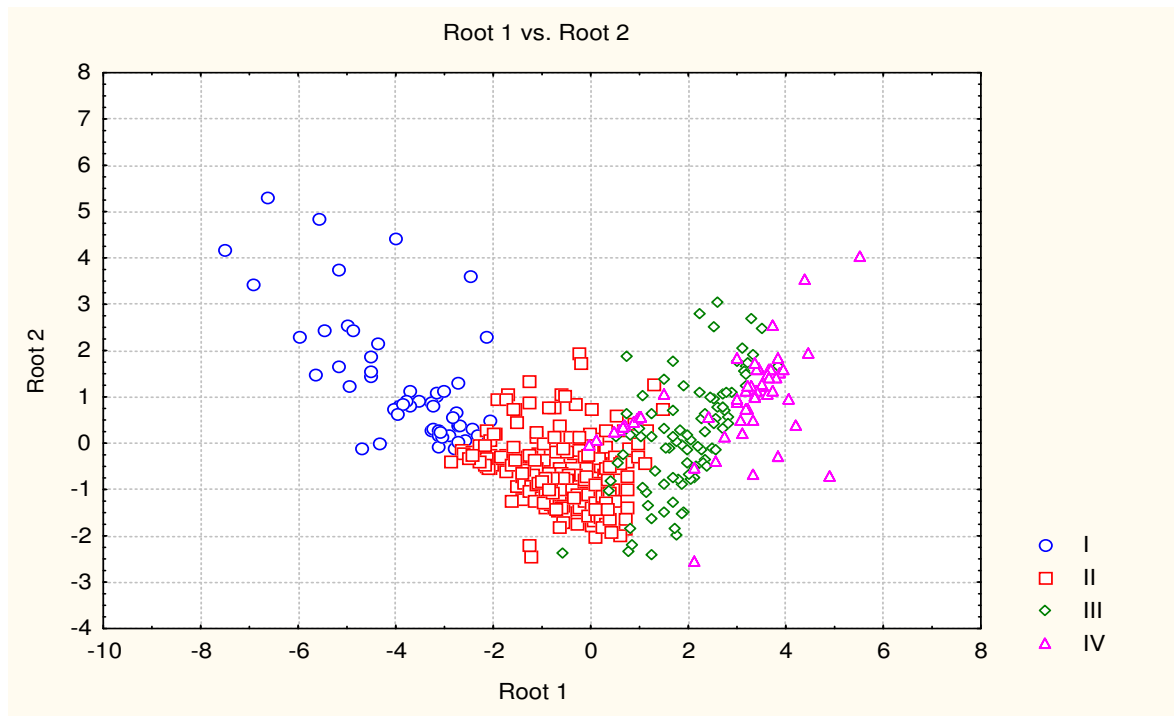
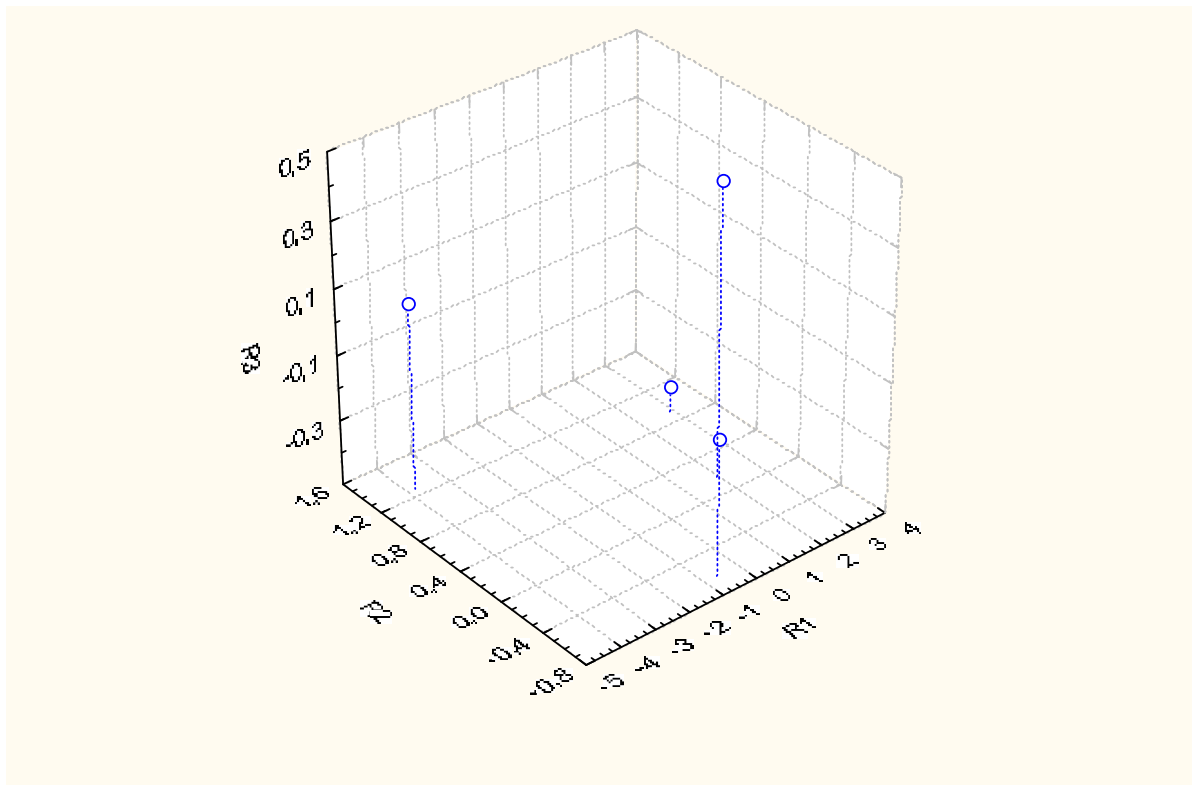


Рис. 2. Середньокластерні величини канонікальних змінних (радикалів)



Отже, розбіжності між ліпідно-гормональними групами-кластерами вичерпно пояснюються 12 параметрами. Інформація, що міститься в цих параметрах, може бути сконденсована у трьох, а по суті - у двох функціях-радикалах. Іншими словами, відібрані параметри можуть бути використані для ідентифікації тієї чи іншої групи. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих функцій - особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп (табл. 8).

Таблиця 8

Classification Functions; grouping: CL

	I p=0,13	II p=0,51	III p=0,22	IV p=0,13
ITI	144,5	125,7	82,7	73,0
CAG	-130,4	-129,8	-121,4	-114,8
BLP	-2176	-2180	-2158	-2140
COR	0,27	0,28	0,30	0,32
EST	0,06	0,04	0,03	0,02
T4	-11,48	-11,47	-11,22	-11,05
CHOL	2225	2230	2205	2183
T3	-139,6	-138,9	-122,4	-116,5
PROL	0,14	0,14	0,20	0,14
THYR	-0,00	-0,02	-0,02	-0,02
TAB	0,00	0,00	0,01	0,01
TTH	-0,11	-0,14	-0,28	-0,25
Constant	-1420	-1409	-1399	-1388

Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добуток величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій та константи.

Таблиця 9

Classification Matrix

Rows: Observed classifications

Columns: Predicted classifications

	Percent Correct	I p=0,13	II p=0,51	III p=0,22	IV p=0,13
I	85,5	47	8	0	0
II	98,2	0	214	3	1
III	66,0	0	15	62	17
IV	66,7	0	8	11	38
Total	85,1	47	245	76	56

Коректність класифікації в цілому складає 85,1%, коливаючись для різних кластерів від 66,0% до 98,2% (табл. 9). Якщо ж об'єднати III і IV кластери в один гіпотиреозний, то коректність його класифікації досягне 84,8%, а в цілому - 94,1%.

На наступному етапі було проаналізовано кореляційні зв'язки між параметрами тироїдного статусу (табл. 10), а також ліпідно-тироїдні (табл. 11), ліпідно-гормональні (табл. 12) та тироїдно-гормональні (табл. 13) зв'язки окремо для фоллікулінової і лютеїнової фаз циклу.

Аналіз внутрішньосистемних тироїдних зв'язків (табл. 10) підтверджує відоме положення, що рівень ТТН детермінується інверсно рівнем Т<sub>4</sub> в більшій мірі, ніж рівнем Т<sub>3</sub> (за відсутності міжфазних розбіжностей), але не рівнем тироглобуліну (ТНУР). Останній, своєю чергою, тісніше прямо пов'язаний із Т<sub>3</sub>, ніж із Т<sub>4</sub>. Натомість титр антитіл до тироглобуліну (ТАВ) більшою мірою інверсно детермінує рівень Т<sub>4</sub> ніж Т<sub>3</sub>. Разом з тим, зв'язок між рівнем тироглобуліну і рівнем антитіл до нього інверсний, але вельми слабкий - на межі значущості.

Матриця кореляційних зв'язків між параметрами тироїдного статусу

Фаза	Параметр	ІТІ	ТТН	Т <sub>3</sub>	Т <sub>4</sub>	Thyr	ТАВ
Ф	ІТІ						
Л	ІТІ						
Ф	ТТН	<b>-0,79</b>					
Л	ТТН	<b>-0,86</b>					
Ф	Т <sub>3</sub>	<b>0,99</b>	<b>-0,76</b>				
Л	Т <sub>3</sub>	<b>0,99</b>	<b>-0,83</b>				
Ф	Т <sub>4</sub>	<b>0,95</b>	<b>-0,92</b>	<b>0,93</b>			
Л	Т <sub>4</sub>	<b>0,94</b>	<b>-0,93</b>	<b>0,92</b>			
Ф	Thyr	<b>0,82</b>	-0,38	<b>0,85</b>	0,63		
Л	Thyr	<b>0,85</b>	-0,50	<b>0,86</b>	<b>0,73</b>		
Ф	ТАВ	<b>-0,74</b>	<b>0,98</b>	<b>-0,71</b>	<b>-0,89</b>	-0,28	
Л	ТАВ	<b>-0,79</b>	<b>0,97</b>	<b>-0,76</b>	<b>-0,86</b>	-0,35	

Позаяк ТАВ в тій чи іншій мірі підвищений в усіх чотирьох групах жінок, можна припустити, що гіпертрофія щитовидної залози супроводжується автоімунним тироїдитом Hashimoto, а виразність гіпотиреозу детермінується прямо інтенсивністю автоімунного процесу, який спричиняє пошкодження тироцитів. З іншого боку, помірне підвищення титру антитіл до тироглобуліну, яке має місце в I групі, мабуть, діє на тироцити, на відміну від високих титрів, стимулююче, за аналогією з іншими антиорганними антитілами (антиоваріальними, антикардіальними, антилімфоцитарними тощо).

Таблиця 11

Матриця кореляційних зв'язків між параметрами ліпідного та тироїдного статусів

Фаза	Параметр	ІТІ	Т <sub>4</sub>	Т <sub>3</sub>	ТТН	ТАВ	Thyr
Ф	САГ	<b>-0,93</b>	<b>-0,98</b>	<b>-0,91</b>	<b>0,93</b>	<b>0,92</b>	-0,56
Л	САГ	<b>-0,95</b>	<b>-0,98</b>	<b>-0,93</b>	<b>0,96</b>	<b>0,92</b>	-0,67
Ф	РВ-LP	<b>-0,80</b>	<b>-0,89</b>	<b>-0,77</b>	<b>0,90</b>	<b>0,93</b>	-0,32
Л	РВ-LP	<b>-0,88</b>	<b>-0,89</b>	<b>-0,87</b>	<b>0,96</b>	<b>0,97</b>	-0,50
Ф	В-LP	<b>-0,88</b>	<b>-0,85</b>	<b>-0,87</b>	<b>0,87</b>	<b>0,82</b>	<b>-0,71</b>
Л	В-LP	<b>-0,95</b>	<b>-0,93</b>	<b>-0,94</b>	<b>0,79</b>	<b>0,72</b>	<b>-0,82</b>
Ф	ΣВ-LP	<b>-0,89</b>	<b>-0,94</b>	<b>-0,88</b>	<b>0,90</b>	<b>0,90</b>	-0,49
Л	ΣВ-LP	<b>-0,91</b>	<b>-0,87</b>	<b>-0,91</b>	<b>0,92</b>	<b>0,93</b>	-0,56
Ф	А-LP	<b>0,98</b>	<b>0,98</b>	<b>0,97</b>	<b>-0,88</b>	<b>-0,84</b>	<b>0,72</b>
Л	А-LP	<b>0,96</b>	<b>0,98</b>	<b>0,95</b>	<b>-0,91</b>	<b>-0,84</b>	<b>0,78</b>
Ф	ТАГ	<b>-0,81</b>	<b>-0,90</b>	<b>-0,79</b>	<b>0,91</b>	<b>0,93</b>	-0,34
Л	ТАГ	<b>-0,89</b>	<b>-0,88</b>	<b>-0,87</b>	<b>0,95</b>	<b>0,97</b>	-0,50

Атерогенність плазми (табл. 11) дуже тісно інверсно пов'язана із інтегральним тироїдним індексом, при цьому в дещо більшій мірі із Т<sub>4</sub>, ніж із Т<sub>3</sub>. Натомість із ТТН і ТАВ зв'язки прямі, що очевидно з огляду на інтратироїдні кореляційні зв'язки. Своєю чергою, тироїдна детермінація атерогенності найбільшою мірою зумовлена прямим впливом на рівень ХС в складі α-ЛП, меншою мірою - інверсним впливом на ХС в складі β-ЛП, тоді як роль змін в складі пре-β-ЛП мінімальна, але теж суттєва. Міжфазні розбіжності сили зв'язків практично відсутні або несуттєві.

Практично в цій же мірі, що й інтегральний тироїдний індекс, детермінує інверсно атерогенність також естрадіолемія (табл. 12), знову ж за відсутності міжфазних розбіжностей. Разом з тим, стосовно впливу естрадіолу на рівень окремих фракцій холестерину розбіжності мають місце: в фоллікуліновій фазі естрогена детермінація стосовно ХС α-ЛП і β-ЛП сильніша, а ХС пре-β-ЛП - слабша, ніж в лютеїновій.

FSH детермінує атерогенність в меншій мірі, ніж естрадіол, при цьому в лютеїновій фазі слабше, ніж в фоллікуліновій, за рахунок суттєвого ослаблення впливу на рівень ХС в складі пре-β-ЛП.



Матриця кореляційних зв'язків між параметрами ліпідного та гормонального статусів

Фаза	Параметр	Est	FSH	Cor	Prol	Test	Pg	LH
Ф	CAG	<b>-0,93</b>	<b>-0,80</b>	<b>0,89</b>	<b>0,92</b>	<b>0,91</b>	<b>0,86</b>	-0,35
Л		<b>-0,91</b>	<b>-0,70</b>	<b>0,86</b>	0,39	0,19	-0,25	0,16
Ф	PB-LP	<b>-0,83</b>	<b>-0,77</b>	<b>0,80</b>	<b>0,92</b>	<b>0,98</b>	0,68	-0,07
Л		<b>-0,99</b>	-0,45	<b>0,89</b>	0,61	0,47	-0,54	0,44
Ф	B-LP	<b>-0,87</b>	-0,60	<b>0,88</b>	<b>0,86</b>	<b>0,69</b>	<b>0,96</b>	-0,52
Л		<b>-0,79</b>	<b>-0,73</b>	<b>0,83</b>	0,34	-0,03	-0,04	0,11
Ф	ΣB-LP	<b>-0,92</b>	<b>-0,71</b>	<b>0,90</b>	<b>0,91</b>	<b>0,93</b>	<b>0,79</b>	-0,14
Л		<b>-0,99</b>	-0,42	<b>0,94</b>	0,60	0,50	-0,53	0,47
Ф	A-LP	<b>0,97</b>	<b>0,72</b>	<b>-0,93</b>	<b>-0,86</b>	<b>-0,80</b>	<b>-0,93</b>	0,47
Л		<b>0,83</b>	<b>0,80</b>	<b>-0,84</b>	-0,24	-0,05	0,08	-0,02
Ф	TAG	<b>-0,84</b>	<b>-0,77</b>	<b>0,82</b>	<b>0,93</b>	<b>0,98</b>	<b>0,70</b>	-0,08
Л		<b>-0,99</b>	-0,45	<b>0,90</b>	0,61	0,48	-0,54	0,45

Кортизол, на протигагу естрадіолу і FSH, діє як проатерогенний фактор, незалежно від фази циклу, за рахунок, в першу чергу, зниження рівня ХС в складі  $\alpha$ -ЛП та, в меншій мірі, підвищення його в складі  $\beta$ - і пре- $\beta$ -ЛП.

Пролактин сильно прямо детермінує атерогенність лише в фоллікуліновій фазі, шляхом реципрокних впливів на про- і антиатерогенні фракції ХС, натомість в лютеїновій фазі детермінація хоч і пряма, але слабка, при цьому кореляція з ХС  $\alpha$ -ЛП несуттєва,  $\beta$ -ЛП - слабка і лише з ХС пре- $\beta$ -ЛП - середньої сили.

Тестостерон, діючи атерогенно в фоллікуліновій фазі за рахунок прямого дуже сильного впливу на ХС пре- $\beta$ -ЛП і сильного - на ХС  $\beta$ -ЛП та інверсного сильного - на ХС  $\alpha$ -ЛП, в лютеїновій фазі практично не впливає на атерогенність, проявляючи слабкий зв'язок лише з ХС пре- $\beta$ -ЛП, за цілковитої відсутності їх з іншими фракціями.

Прогестерон в фоллікуліновій фазі діє на атерогенність майже аналогічно із тестостероном, але в більшій мірі через вплив на ХС  $\beta$ -ЛП і  $\alpha$ -ЛП, і в меншій - на ХС пре- $\beta$ -ЛП. Натомість в лютеїновій фазі його зв'язки із ХС  $\beta$ -ЛП і  $\alpha$ -ЛП сходять нанівець, а із ХС пре- $\beta$ -ЛП різко реверсуються, так що у підсумку прогестерон виявляється як дуже слабкий антиатерогенний фактор.

Нарешті, LH в фоллікуліновій фазі проявляє слабкі зв'язки із ХС  $\alpha$ -ЛП (прямі) і  $\beta$ -ЛП (інверсні) за відсутності кореляції із ХС пре- $\beta$ -ЛП, що у підсумку характеризує LH як слабкий антиатерогенний фактор. Натомість в лютеїновій фазі LH слабо позитивно пов'язаний лише із ХС пре- $\beta$ -ЛП за цілковитої відсутності зв'язків як із іншими фракціями ХС, так і з атерогенністю.

Таблиця 13

Матриця кореляційних зв'язків між параметрами тиреоїдного та гормонального статусів

Фаза	Параметр	ТТГ	T <sub>4</sub>	T <sub>3</sub>	ТТН	TAB	Thyr
Ф	Est	<b>0,98</b>	<b>0,94</b>	<b>0,98</b>	<b>-0,80</b>	<b>-0,76</b>	<b>0,79</b>
Л		<b>0,87</b>	<b>0,83</b>	<b>0,86</b>	<b>-0,91</b>	<b>-0,94</b>	0,48
Ф	Cor	<b>-0,98</b>	<b>-0,89</b>	<b>-0,98</b>	<b>0,75</b>	<b>0,71</b>	<b>-0,80</b>
Л		<b>-0,95</b>	<b>-0,81</b>	<b>-0,96</b>	<b>0,80</b>	<b>0,78</b>	<b>-0,73</b>
Ф	FSH	0,56	<b>0,79</b>	0,52	<b>-0,90</b>	<b>-0,92</b>	0,12
Л		0,66	<b>0,81</b>	0,63	-0,62	-0,47	<b>0,72</b>
Ф	Prol	<b>-0,78</b>	<b>-0,90</b>	-0,75	<b>0,98</b>	<b>0,98</b>	-0,35
Л		-0,31	-0,25	-0,31	0,40	0,57	0,15
Ф	Test	<b>-0,71</b>	<b>-0,85</b>	-0,67	<b>0,93</b>	<b>0,97</b>	-0,18
Л		-0,19	-0,04	-0,21	0,32	0,45	0,19
Ф	LH	0,42	0,46	0,41	-0,42	-0,34	0,55
Л		-0,15	-0,01	-0,17	0,20	0,38	0,24
Ф	Pg	<b>-0,95</b>	<b>-0,90</b>	<b>-0,94</b>	<b>0,82</b>	<b>0,74</b>	<b>-0,84</b>
Л		0,15	0,10	0,16	-0,39	-0,56	-0,34

Аналіз тироїдно-гормональних зв'язків (табл. 13) виявляє сильну пряму детермінацію рівнів  $T_4$  і  $T_3$  естрадіолом і FSH та інверсню - кортизолом, прогестероном, тестостероном і пролактином. При цьому антитироїдна дія гормонів, за винятком кортизолу, проявляється лише в фоллікуліновій фазі, натомість протироїдна - в обидвох фазах циклу. LH корелює із тироїдними гормонами прямо, але слабо, і лише в фоллікуліновій фазі. Стосовно тироглобуліну аналогічні перелічені зв'язки мають місце для кортизолу, прогестерону і LH. Детермінація з боку естрадіолу (в лютеїновій фазі) суттєво послаблюється, а з боку тестостерону (в фоллікуліновій фазі) - сходиться нанівець. FSH суттєво впливає на рівень тироглобуліну лише в лютеїновій фазі.

Підсумки кореляційного аналізу узгоджуються з положенням [2,4] про здатність естрогенів стимулювати, а андрогенів і глюкокортикоїдів - гальмувати синтез тироксина зв'язуючого глобуліну. З іншого боку, тироїдні гормони і естрадіол стимулюють, а андрогени - гальмують синтез тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну [2].

На основі викладеного вся сукупність зв'язків між параметрами ліпідного та гормонального статусів може бути розподілена на три паттерни, візуалізовані на рис. 3-5. Принцип побудови полягає, передовсім, у перерахунку всіх актуальних величин у індекси девіації, тобто відхилення від нормальних (референтних) в долях норми для кожної фази. Далі, взявши за основу коефіцієнт атерогенності (CAG), точніше відхилення його від норми, розміщували середньогрупові індекси девіації в порядку наростання.

У підсумку виявлено (рис. 3), що I група жінок характеризується помірно зниженим CAG в обидвох фазах циклу, II - в межах норми, III - помірно підвищеним, а IV - підвищеним ще в більшій мірі. Аналогічна, в принципі, послідовність відхилень від норми спостерігається для сумарного вмісту ХС пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ЛП (SB) та дзеркальна - для вмісту ХС в складі  $\alpha$ -ЛП (A), натомість стосовно ХС пре- $\beta$ -ЛП (PB) і  $\beta$ -ЛП (B), а також триацилгліцеридів (TAG), закономірність менш чітка. Відхилення сумарного тироїдного індексу (STI), інверсні до таких CAG і SB та односкеровані із A. Конфігурацію відхилень STI точніше відтворюють відхилення  $T_3$ , ніж  $T_4$ , що зрозуміло з огляду на їх суттєво різні внески у величину STI. В фоллікуліновій фазі послідовність змін індексів девіації естрадіолу (ES) майже віддзеркалює таку CAG і відтворює - A; стосовно кортизолу ситуація протилежна: відтворення CAG і віддзеркалення A. В лютеїновій фазі послідовність, відзначена для фоллікулінової фази, порушується стосовно естрадіолу в I і II групах, стосовно кортизолу - в II групі.

Показники, віднесені до другого паттерну (рис. 4), значно слабше корелюють із параметрами ліпідного статусу, ніж такі першого паттерну. Так, в фоллікуліновій фазі спостерігається відповідність для тестостерону (Test), ТТН і титру антитіл (TAT) лише в III і IV групах, а в лютеїновій фазі із цього переліку тестостерон випадає. Така ж слабка скорельованість має місце для гормонів, включених у III паттерн (рис. 5).

Отже, особливості ліпідного статусу обстеженого контингенту, розділеного на чотири якісно-кількісні групи, в найбільшій мірі співвідносяться із особливостями рівнів STI,  $T_3$ ,  $T_4$ , естрадіолу і кортизолу.

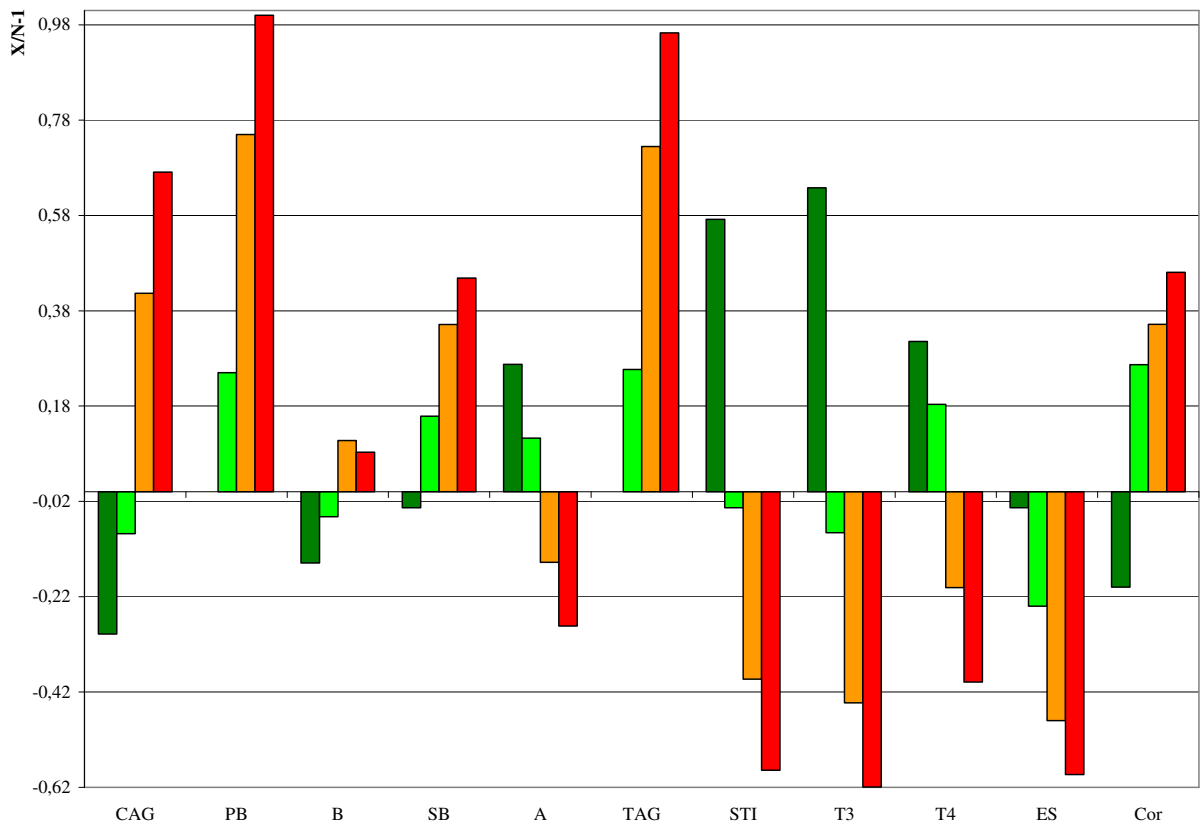
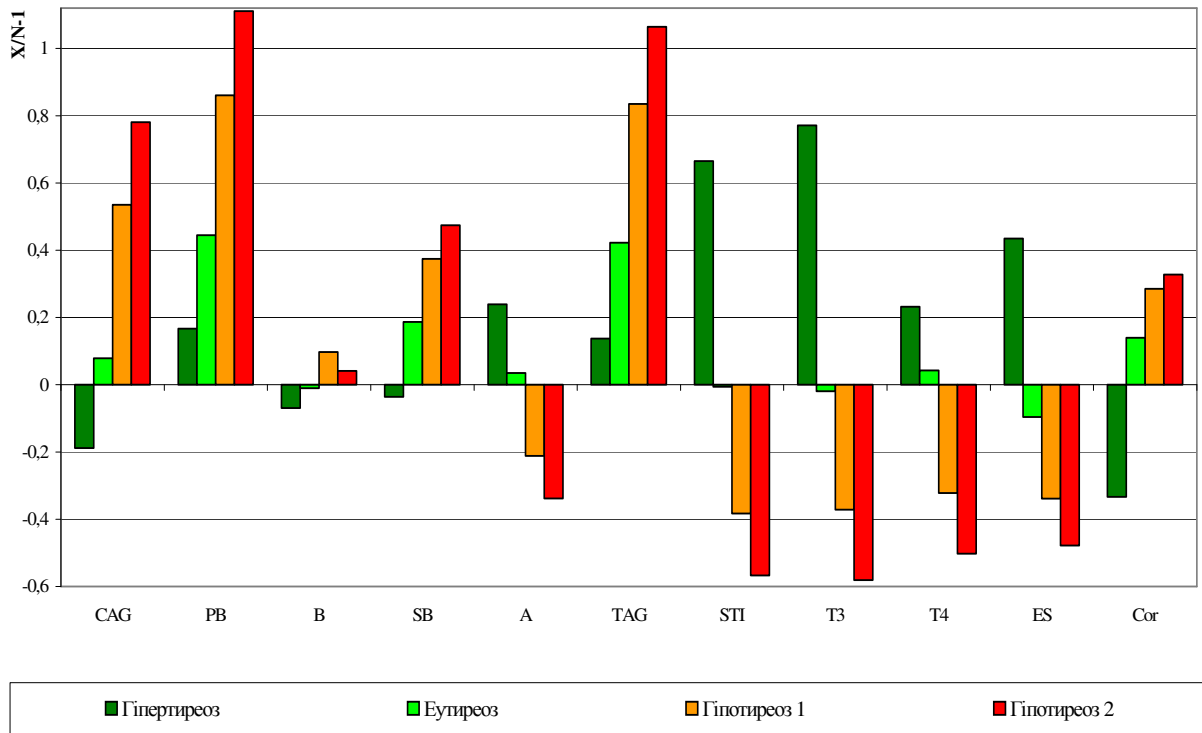
На заключному етапі для графічного кореляційно-регресивного аналізу в якості результативних ознак взяті: коефіцієнт атерогенності Клімова (КАГК), вміст ХС в складі пребета-, бета- і альфа ЛП, перераховані у долі норми (X/N), а в якості факторних ознак - сумарний тироїдний індекс (СТІ), тиротропний гормон (ТТН), логарифм титру антитіл проти тироглобуліну (lgTAB), естрадіолемія ( $E_2$ ), кортизолемія (Cort) і фоллікулостимулюючий гормон (FSH), теж виражені в долях норми для фоллікулової чи лютеїнової фаз циклу.

Виявлено (рис. 6), що сумарний тироїдний індекс, який відображує вміст в плазмі  $T_3$  і  $T_4$  з врахуванням їх фізіологічної активності, детермінує атерогенність плазми на 96%, за рахунок, передовсім, прямого впливу на вміст ХС в складі  $\alpha$ -ЛП та, в другу чергу, інверсного впливу на ХС в складі пре- $\beta$ -ЛП, тоді як міра інверсної детермінації ХС в складі  $\beta$ -ЛП складає лише 77%.

Натомість тиротропний гормон (рис. 7) пов'язаний із атерогенністю прямо, що очевидно з огляду на його інверсню залежність від тироїдних гормонів. При цьому перша роль відводиться впливу на ХС пре- $\beta$ -ЛП, знову ж за мінімальної ролі ХС  $\beta$ -ЛП.

Аналогічні залежності виявлені між параметрами атерогенності і титром антитіл до тироглобуліну (рис. 8).

**Рис. 3. Перший паттерн зв'язків між параметрами ліпідного та гормонального статусу  
(зверху - фолікулінова фаза, внизу - лютеїнова фаза)**



**Рис. 4. Другий паттерн зв'язків між параметрами ліпідного та гормонального статусу (зверху - фолікулінова фаза, внизу - лютеїнова фаза)**

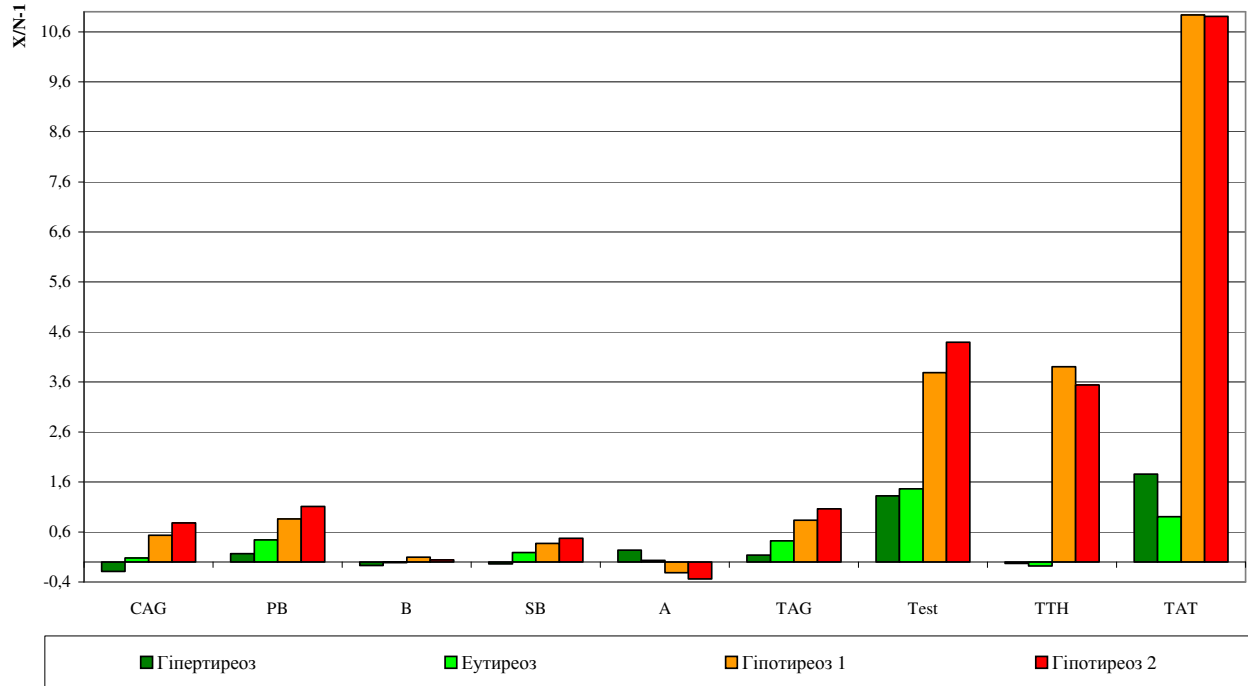
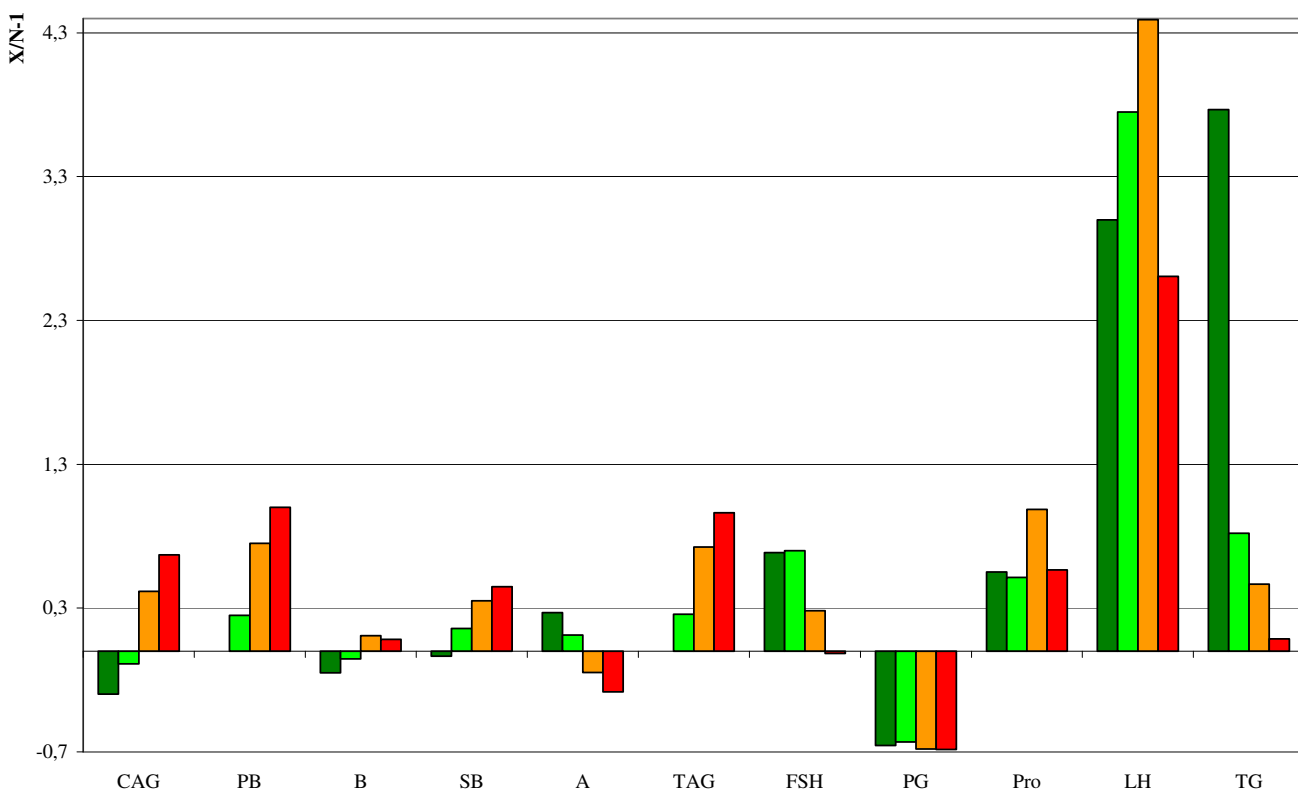
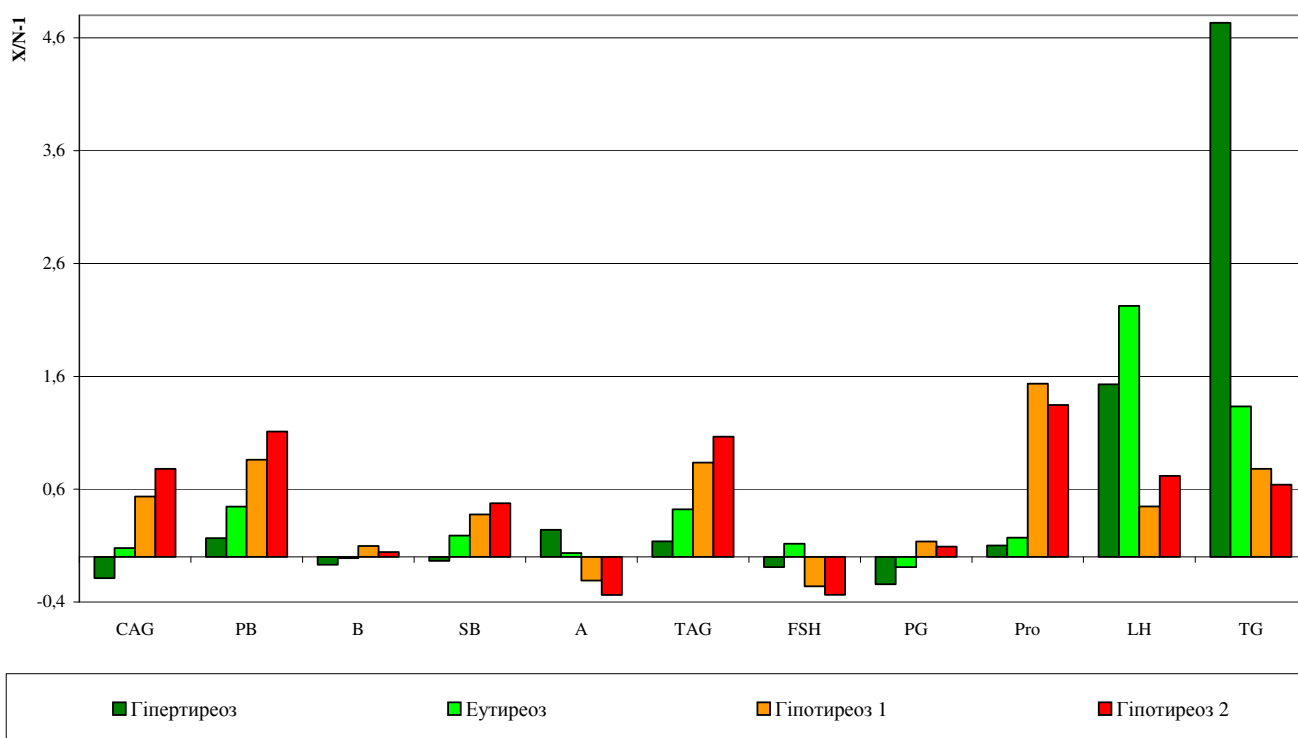
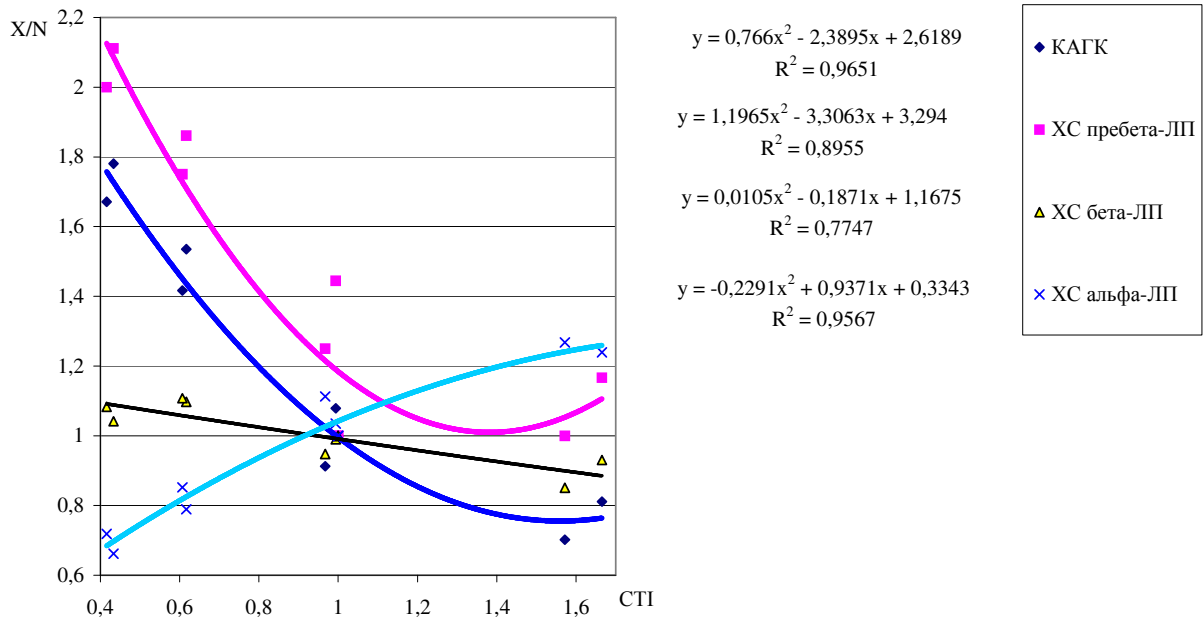


Рис.5. Третій паттерн зв'язків між параметрами ліпідного та гормонального статусу  
(зверху - фолікулінова фаза, внизу - лютеїнова фаза)



**Рис. 6. Залежність між сумарним тиройдним індексом та вмістом холестерину в складі ліпопротеїдів**



**Рис. 7. Залежність між рівнем тиротропного гормону та вмістом холестерину в складі ліпопротеїдів**

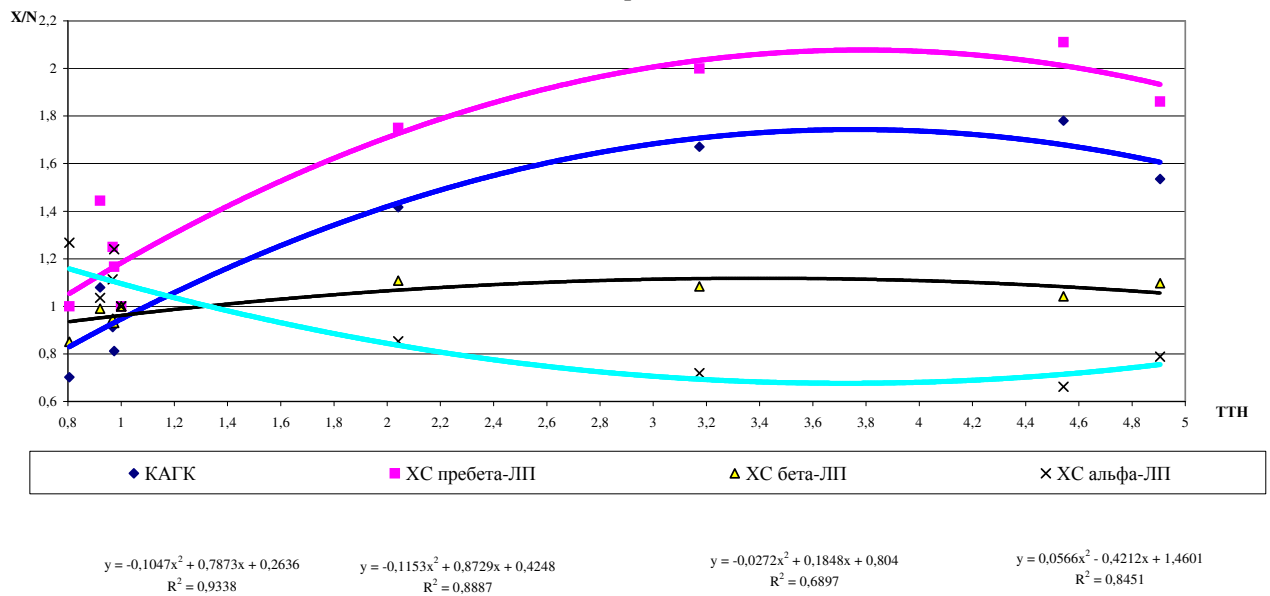


Рис. 8. Залежність між титром антитіл до тироглобуліну та вмістом холестерину в складі ліпопротеїдів

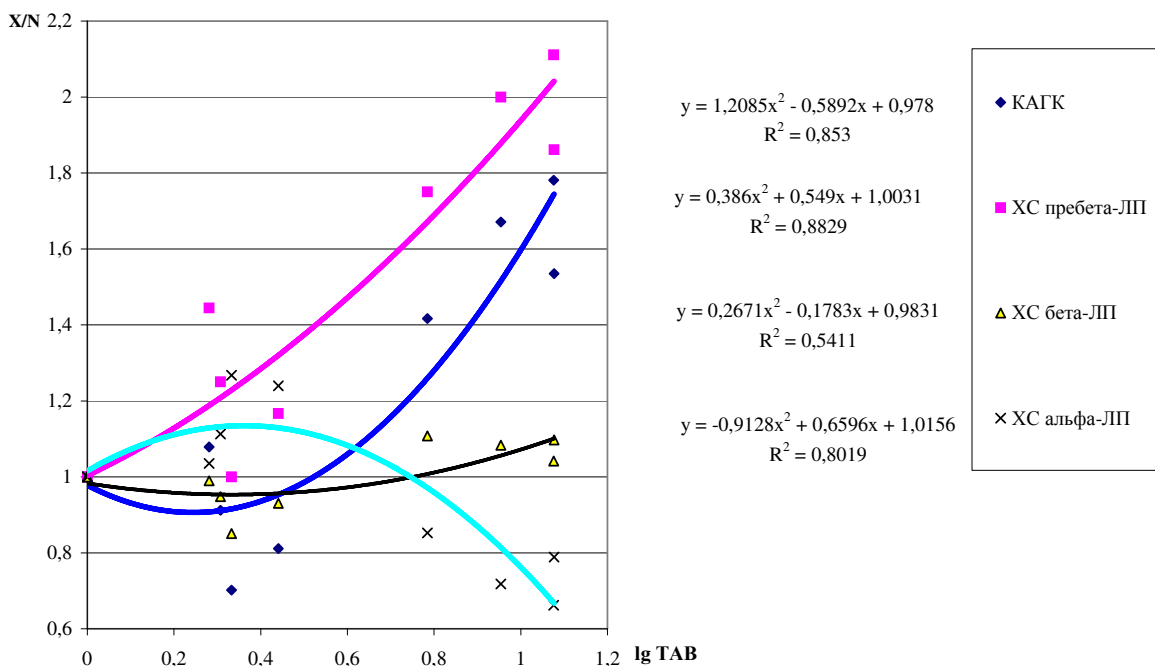
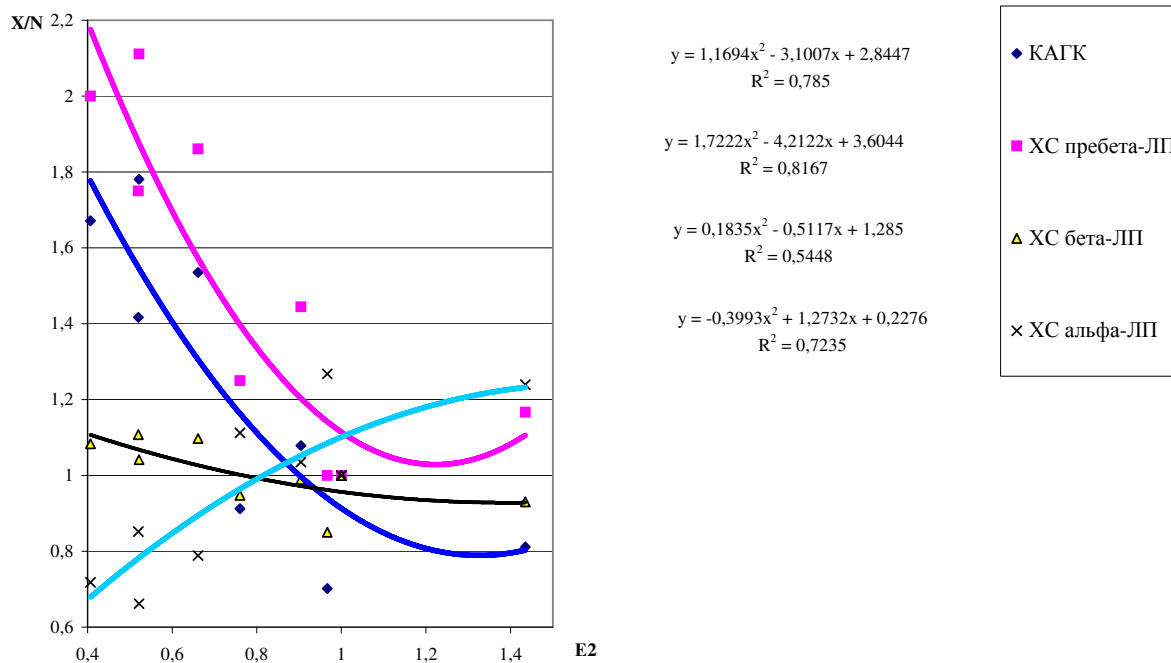


Рис. 9. Залежність між естрадіолемією та вмістом холестерину в складі ліпопротеїдів

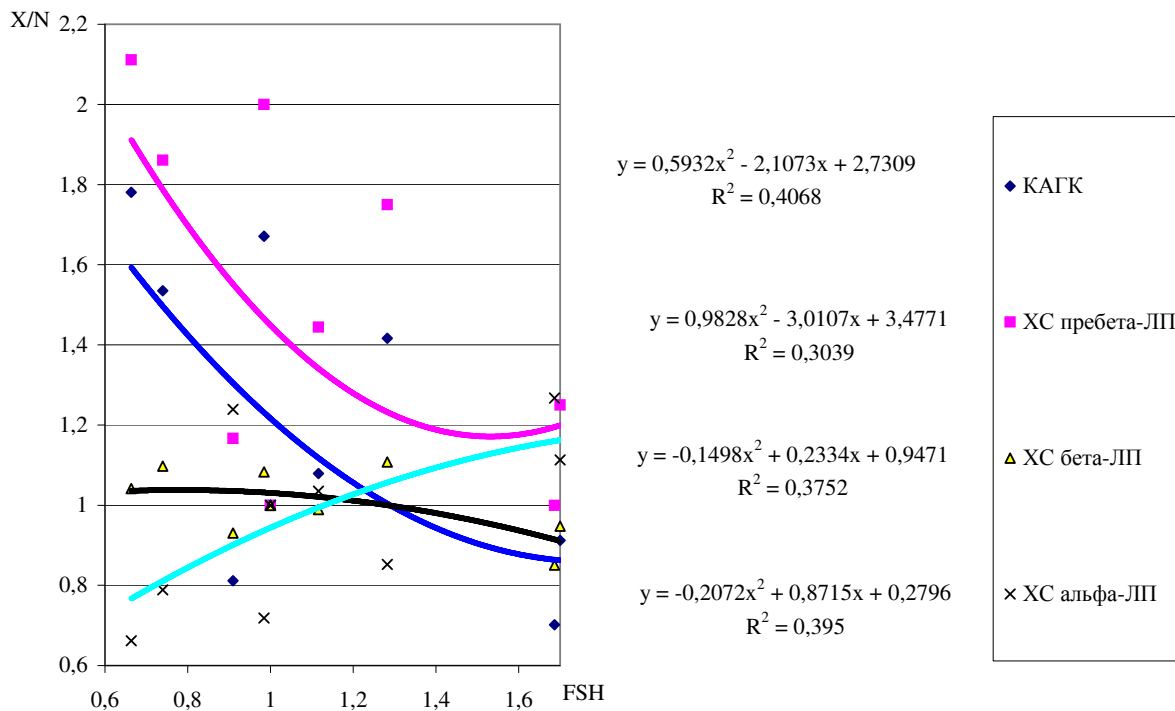


Естрадіол (рис. 9) виступає в ролі антиатерогенного фактора, детермінуючи інверсно КАГК на 79%, знижуючи ХС пре-β-ЛП і підвищуючи ХС α-ЛП.

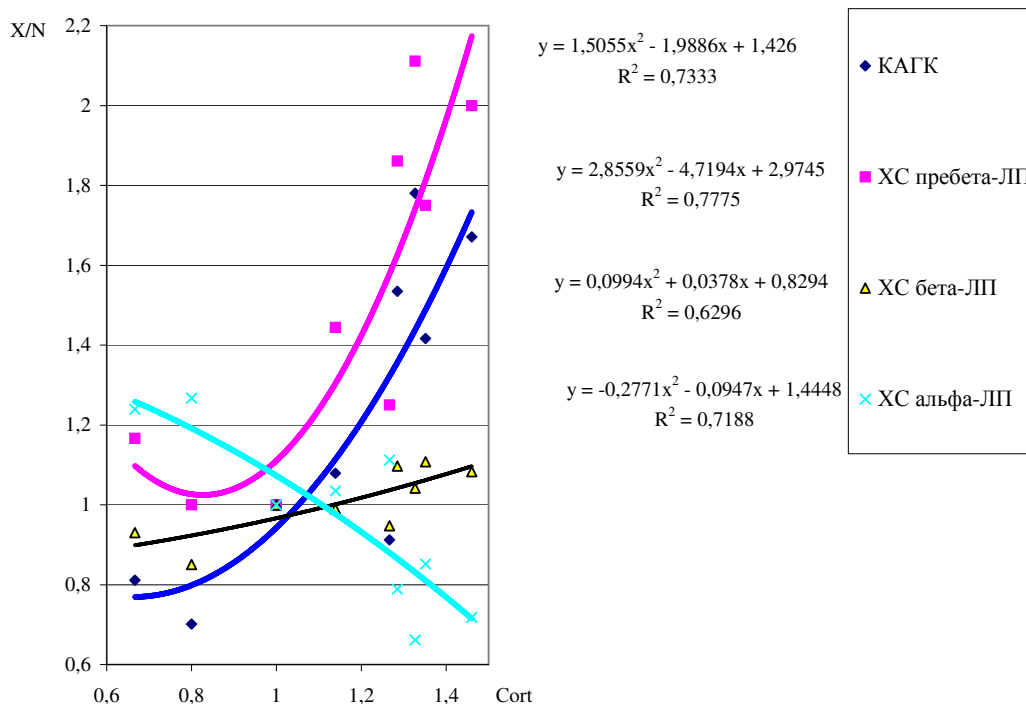
Ще одним антиатерогенним, але вельми слабким фактором можна вважати ФСГ (рис. 10), судячи за коефіцієнтом детермінації ним КАГК. При цьому вплив ФСГ на рівень ХС в складі різних фракцій ліпопротеїдів приблизно однаковий.

Нарешті, кортизол (рис. 11) впливає на КАГК прямо на 73%, підвищуючи вміст ХС в складі як пре-β-ЛП, так і β-ЛП та знижуючи його в складі α-ЛП.

**Рис. 10. Залежність між рівнем фолікулостимулюючого гормону та вмістом холестерину в складі ліпопротеїдів**



**Рис. 11. Залежність між кортизолемією та вмістом холестерину в складі ліпопротеїдів**





## ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отже, ліпідний статус жінок з гіперплазією щитовидної залози, асоційованої із аутоімунним процесом, детермінується в найбільшій мірі тироїдним статусом. При цьому першочерговою увагою заслуговує гіпотиреоз (гіпотироїдизм в англійській літературі). Субклінічний гіпотироїдизм виявляється у 5-15% загальної популяції і асоціюється із підвищенням смертності від кардіоваскулярних захворювань [28]. Він загально визнаний як стан, асоційований із підвищенням ризику кардіо-васкулярних захворювань, тому відновлення еутироїдизму може бути засобом їх профілактики [9]. Підвищення ризику ІХС частково пов'язане із дизліпідемією. Порівняно із контролем, пацієнти із субклінічним гіпотироїдизмом мають вищий рівень загального ХС, ХС β-ЛП, ТАГ і аполіпропротеїну В [9,12,19,26,30,31,34,38]. Стосовно рівня аполіпропротеїну А<sub>1</sub> дані неоднозначні: він нижчий, ніж у здорових [19] чи значуще не відрізняється [9], а гострий гіпотироїдизм у хворих на тироїдну карциному, зумовлений відміною тироксिनотерапії, веде до значущого підвищення рівнів як ТАГ, загального ХС, ХС β-ЛП, так і α-ЛП [10].

За даними Shavdatuashvili T. [37], жінки з **явним** гіпотироїдизмом мають значуще вищі, ніж еутироїдальні, рівні ТАГ, загального ХС і ХС β-ЛП, а із **субклінічним** гіпотироїдизмом - демонструють менш відчутні зміни. Ендотеліальна вазодилатація а. brachialis, як фактор ризику кардіоваскулярних захворювань, значуще вища в контрольній групі (10,7±0,8%) порівняно із особами із субклінічним (6,5±0,5%) і явним (5,2±0,4%) гіпотироїдизмом; вона інверсно корелює із рівнем ТТГ. Xiang G.D. et al. [40] показали, що реактивна гіперемія а. brachialis у жінок, хворих на тироїдит Hashimoto з еутироїдизмом, значуще нижча (3,88%), ніж у контрольних (4,98%), але вища, ніж у аналогічних хворих з гіпотироїдизмом (3,26%), натомість гіперемія, індукована нітроглицерином, а також базальний кровоплин і базальний діаметр артерій значуще не відрізнялись у жінок трьох груп. Методом множинного регресивного аналізу виявлено, що значущими факторами, асоційованими із ендотеліальною дисфункцією, є антитіла до тироїдної пероксидази, ТТГ, вільний Т<sub>3</sub>, ХС β-ЛП та ліпопротеїн (а). У жінок із субклінічним гіпотироїдизмом підвищений рівень загального ХС і ХС β-ЛП супроводжується підвищенням рівня L-аргініну і асиметричного диметиларгініну в поєднанні із зниженим рівнем нітриту і нітрату плазми [31].

Низький рівень вільного Т<sub>4</sub> асоціюється із проявами метаболічного синдрому, зокрема гіпертригліцеридемією і гіпоальбумінемією, а також ожирінням, гіперглікемією і гіпертензією. Що більша кількість проявів синдрому має місце, то нижчий рівень вільного Т<sub>4</sub> [23].

Ще один ризик-фактор ІХС - гіперкоагуляція - у пацієнтів із гіпотироїдизмом теж пов'язаний із дизліпідемією. Зокрема, підвищений рівень загального ХС корелює позитивно із факторами V і X та негативно - із тканинним активатором плазміногену; рівень ХС α-ЛП - інверсно із активністю фактору VII. З іншого боку, рівень ТТГ позитивно корелює із ТАГ і з активністю плазматичних факторів V, VII, X та негативно - із фібриногенемією [12].

Натомість хворі на ІХС з **гіпертироїдизмом** і низьким рівнем ХС як атерогенних, так і антиатерогенних ліпопротеїнів демонструють знижений рівень апопротеїну А<sub>1</sub> (як у хворих на ІХС) і апопротеїну В (втричі нижчий, ніж у хворих на ІХС). У пацієнтів з гіпертироїдизмом, попри низькі рівні ХС α-ЛП і апопротеїну А<sub>1</sub>, антиатерогенні властивості ліпопротеїнового профілю, можливо, детермінуються дуже низьким індексом АпоВ/А<sub>1</sub>, індукованим тироїдними гормонами, і можуть бути пояснені впливом тироїдних гормонів на експресію генів, що кодують ці апопротеїни [3].

У хворих на ІХС із субклінічним гіпотироїдизмом терапія L-тироксинам зменшує порушення ліпідного профілю плазми [13], редукує рівень ХС β-ЛП [24]. Ефективність корекції ліпідного профілю плазми у хворих на клінічний гіпотиреоз значуще не відрізняється при застосуванні монотерапії тироксином чи комбінованої терапії тироксином і трийодтироїном [17]. За іншими даними, у осіб обох статей із субклінічним гіпотироїдизмом після річного вживання L-тироксину спостерігалась значуща редукція рівня аполіпропротеїну В, а вміст в сироватці загального ХС і ХС β-ЛП зменшувався, проте лише у тих осіб, у котрих рівень ТТГ опускався до інтервалу 2,0±0,2 мМО/л [19].

Натомість Merchante-Alfaro A.A. et al. [25] показали, що 40-тижнева терапія L-тироксинам хворих (переважно жінок) із субклінічним гіпотироїдизмом, нормалізуючи підвищений рівень ТТГ, значуще не поліпшує ліпідний профіль плазми. За даними Weuhan Z. et al. [9], у пацієнтів із субклінічним гіпотироїдизмом (верифікованим за підвищенням рівня ТТГ до 10,0±5,4 мМО/л проти 1,74±1,1 мМО/л у здорових осіб) вживання впродовж біля 4 місяців L-тироксину в цілому не

вплинуло на біохімічні ризик-фактори, і лише у пацієнтів із рівнем ТТГ понад 10 мМО/л відзначено зниження ХС  $\beta$ -ЛП від 131% до 106% рівня норми. Вживання статинів з метою редукції вторинної гіперхолестеринемії і міопатії, спричиненої первинним гіпотироїдизмом, супроводжується дальшим зниженням рівня вільного  $T_4$  і підвищенням - ХС  $\beta$ -ЛП, а також - активності креатинфосфокінази як маркера міопатії [38].

Результати клініко-фізіологічних спостережень підтверджуються і доповнюються експериментальними даними. Frank N. et al. [15] показали, що 8-тижневе згодовування здоровим коням L-тироксину спричиняє зниження концентрації в плазмі ТАГ, загального ХС і ХС пре- $\beta$ -ЛП, а також підвищення чутливості до інсуліну. За даними Jatwa R. et Kar A. [20] у самок щурів індуковане гіперхолестеринемічною дієтою (ГХЕД) зниження сироваткового рівня тироїдних гормонів супроводжується зниженням рівня ХС  $\alpha$ -ЛП і підвищенням концентрації інших ліпідів сироватки, а також глюкози, креатиніну, активності лужної фосфатази і ліпопероксидації. Однак введення  $\alpha$ 1-адреноблокатора теразозину впродовж 15 днів до ГХЕД реверсує як тироїдний статус, так і тироїдзалежні параметри, що навіює думку про те, що цей фармакон може діяти через зміни тироїдних функцій. У **самців** щурів індуковане високожирною дієтою (ВЖД) і/або анти tiroїдним фармаконом карбімазолем підвищення рівня в плазмі ТАГ, вільних жирних кислот, фосfolіпідів, загального ХС та ХС пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ЛП в поєднанні із зниженням ХС  $\alpha$ -ЛП супроводжується зниженням рівнів  $T_3$ ,  $T_4$  і тестостерону та підвищенням - ТТГ та інсуліну. З іншого боку, тирогенно активний алкалоїд піперин при одночасному вживанні із ВЖД редукує вміст в плазмі всіх ліпідів, за винятком ХС  $\alpha$ -ЛП, рівень якого значуще підвищується, що асоціюється із підвищенням вмісту в плазмі рівнів  $T_3$ ,  $T_4$ , тестостерону та зниженням - ТТГ і інсуліну до норми [39]. Підвищення сироваткового холестерину у щурів, індуковане коназолами, теж асоціюється із зниженням рівнів  $T_3$  і  $T_4$  [18].

Grover G.J. et al. [16] показали, що зниження рівня в крові загального ХС і підвищення ліпопротеїну (а) під впливом тироїдних гормонів опосередковане  $\beta$ -субтипом тироїдних рецепторів, тоді як серцевий ритм контролюється через рецептори  $\alpha$ -субтипу.  $T_3$  знижує рівень холестерину без тахікардії, діючи селективно на  $T\beta_1$ -рецептори печінки, спряжені із НМГ-СаА-редуктазою гепатоцитів [34]. GC-1 - агоніст тироїдних рецепторів  $\beta$ -субтипу - редукував рівень ХС на 25%, а ТАГ - на 75% у еврироїдних мишей, які перебували на жировій дієті, чим пом'якшував індуковану дієтою гіперхолестеринемію. Механізм дії полягає у посиленні експресії гепатоцитами рецепторів ліпопротеїну  $A_1$ , стимуляції активності  $7\alpha$ -холестерол-гідроксилази та збільшенні екскреції з калом жовчних кислот [21].

Проте слід брати до уваги думку, що гіпо- і гіпертироїдні моделі у щурів не репрезентують гіпо- і гіпертироїдизм у людей [32].

Отже, наші дані узгоджуються, в принципі, із положенням про асоціацію гіпотироїдизму із атерогенним профілем плазми, тоді як гіпертироїдизм асоціюється із антиатерогенним профілем, а відновлення еврироїдизму супроводжується редукцією дизліпідемії.

Наступні літературні джерела підтверджують отримані нами результати кореляційного аналізу. Так, у осіб обох статей із субклінічним гіпотироїдизмом виявлено значущу позитивну кореляцію між концентраціями ТТГ і загального ХС та ХС  $\beta$ -ЛП [19]. У жінок з явним гіпотироїдизмом значно підвищені рівні ТАГ, загального ХС і ХС  $\beta$ -ЛП позитивно корелюють із ТТГ та інверсно - із  $fT_4$ ; у жінок із субклінічним гіпотироїдизмом і менш відчутними дизліпідними змінами зберігаються значущі позитивні зв'язки лише між ТТГ і загальним ХС та ХС  $\beta$ -ЛП [37]. У здорових осіб із нормальною тироїдною функцією (верифікованою за рівнем ТТГ в межах  $0,3\div 3,0$  мМО/л) як ТТГ, так і відношення  $fT_4$ /ТТГ позитивно корелюють з рівнем ТАГ (і інсуліну) та негативно - із рівнем ХС  $\alpha$ -ЛП. Особи з зміненим відношенням  $fT_4$ /ТТГ проявляють також редуковану ендотелійзалежну вазодилатацію [14]. У осіб обох статей із нормальним рівнем в сироватці вільного  $T_4$  має місце значуща кореляція його із ТАГ і індексом маси тіла, але не з ХС  $\alpha$ -ЛП, глюкозою і артеріальним тиском [23].

Натомість у пацієнтів із нервовою анорексією, яка супроводжується підвищеним рівнем загального ХС, ХС  $\beta$ - і  $\alpha$ -ЛП, аполіпопротеїнів  $A_1$ ,  $B$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  та активності холестерол-естертрансферази, не виявлено кореляції між рівнями холестерину і тироїдних гормонів [29]. У жінок із нервовою булімією виявлено значуще підвищені рівні ХС і ТАГ, але аналогічні із здоровими рівні вільних  $T_3$ ,  $T_4$ , естрадіолу та глюкози [27].

За даними Reinehr T. et al. [33], рівні ТТГ і вільного  $T_3$  у дітей з ожирінням значуще вищі від таких у дітей з нормальною масою тіла, натомість стосовно вільного  $T_4$  розбіжності відсутні. Ліпіди не корелюють із тироїдними гормонами. Ліпіди,  $fT_3$  і  $fT_4$  не відрізняються значуще у дітей з

підвищеними і нормальними рівнями ТТГ. Втрата маси тіла (внаслідок м'язевих тренувань і дієти) веде до значущої редукції рівня ТТГ і  $fT_3$ , натомість відсутність змін маси тіла асоціюється із відсутністю значущих змін тироїдних гормонів. Автори дійшли висновку, що позаяк у ожирілих дітей  $fT_3$  і ТТГ помірно підвищені, а втрата маси тіла веде до їх редукції, підйом цих гормонів видається швидше супроводом ожиріння, ніж його причиною.

В руслі обговорення зв'язків між ліпідним профілем та рівнем в плазмі інших гормонів заслуговують на увагу дані Doberenz J. e.a. [11], що у вагітних свиноматок нормальні рівні в плазмі естрадіолу, прогестерону і тиреоїдних гормонів супроводжуються нормальними рівнями холестерину, триацилгліцеридів, а також нестерифікованих жирних кислот і кетонових тіл. Seidlova-Wuttke D. et al. [35] показали, що у щурів естрадіол знижує рівень ЛГ та редукує рівень в плазмі ХС  $\beta$ -ЛП і  $\alpha$ -ЛП, але не ТАГ. В іншому експерименті цієї групи дослідників [36] виявлено, що у оваріоектомованих самок щурів 3-тижневе введення бензофенону-2, який володіє естрогенною активністю теж знижує рівень в сироватці ХС  $\beta$ -ЛП і  $\alpha$ -ЛП та розмір малого естроген-регульованого депо жиру в задній лапці, що супроводжується зниженням  $T_4$ , але не  $T_3$ , ТТГ і ЛГ.

Механізм таких ефектів слід інтерпретувати в руслі положення Ying H. et al. [41], що коактиватор рецептора стероїдних гормонів модулює резистентність до тироїдних гормонів через принаймі два механізми: шляхом його ролі як рецепторного корегулятора і як ростового регулятора.

Щойно група турецьких дослідників показала, що у пацієнтів з гіпо- і гіпертироїдизмом рівень антиатерогенного гормону адипонектину корелює із рівнем ХС  $\alpha$ -ЛП (позитивно), індексом маси тіла і чутливістю до інсуліну (негативно), але не з рівнями тироїдних гормонів, віком і артеріальним тиском [6]. Ними ж виявлено, що у хворих з гіпотироїдизмом, спричиненим тироїдитом Hashimoto, порівняно із евтироїдними особами, значуще (на 37%) знижений рівень в сироватці греліну - орексигенного пептиду, ще відчутніша різниця (-41%) виявлена для параметра грелін/індекс маси тіла. Своєю чергою, серед хворих з гіпотироїдизмом в поєднанні із високим титром антитіл до тироїдної пероксидази рівень греліну досягає лише 54% такого у пацієнтів з низьким титром [8]. Натомість у хворих з гіпертироїдизмом сироватковий рівень греліну теж на 40% нижчий від такого у здорових евтироїдних осіб. Він корелює значуще негативно із віком, глікемією  $fT_3$  і  $fT_4$  та позитивно - із ТТГ за відсутності зв'язків із ліпідними параметрами, інсуліном, масою тіла і артеріальним тиском. Рівень греліну корелює **негативно** із віком, титром антитіл до тироглобуліну і пероксидази, рівнем ТАГ, загального ХС і ХС в складі пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ліпопротеїнів **та позитивно** - із рівнями вільних  $T_3$  і  $T_4$  [7]. У евтироїдних осіб грелін корелює негативно як із віком, ТАГ, ХС пре- $\beta$ -ЛП, так і з рівнями вільних  $T_3$  і  $T_4$ . Отже, є підстави для припущення про зниження рівня цього пептиду, який стимулює апетит і підвищує вживання їжі, у жінок всіх груп обстеженого нами контингенту.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бульба А.Я., Гучко Б.Я., Бариляк Л.Г. та ін. Взаємозв'язки між параметрами ліпідного та ендокринного статусів у жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі перебувають на курорт Трускавець. Повідомлення 1: Факторний аналіз // Мед. гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С. 75-81.
2. Пишулин А.А. Заболевания женских половых желез // Клиническая эндокринология: Рук-во / Под ред. Н.Т. Старковой.- СПб.: Питер, 2002.- С. 411-447
3. Соколов Е.И., Метельская В.А., Перова Н.В., Щукина Г.Н. Гормональная регуляция метаболизма липопротеинов: роль в патогенезе ишемической болезни сердца // Кардиология.- 2006.- 46, № 7.- С. 4-9.
4. Справочное пособие по интерпретации данных лабораторно-диагностических исследований / Чеботарев Э.Д., Яковлев А.А., Старчак Н.М., Пуцева Т.А.- К.: НПП "мТм", 1998.- 16 с.
5. Стернюк Ю.М., Білинський Б.Т., Флорес Й. Діагностика захворювань щитовидної залози.- Львів: Фенікс, 1995.- 112 с.
6. Altinova A.E., Toruner F.B., Akturk M. et al. Adiponectin levels and cardiovascular risk factors in hypothyroidism and hyperthyroidism // Clin. Endocrinol. (Oxf.).- 2006.- 65(4).- P. 530-535.
7. Altinova A.E., Toruner F.B., Akturk M. et al. Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism // Horm. Res.- 2006.- 65(6).- P. 295-599.
8. Altinova A.E., Toruner F.B., Karakoc A. et al. Serum ghrelin levels in patients with Hashimoto's thyroiditis // Thyroid.- 2006.- 16(12).- P. 1259-1264.
9. Beyhan Z., Erturk K., Uckaya G. et al. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term // J. Endocrinol. Invest.- 2006.- 29(6).- P. 505-510.
10. Chrisoulidou A., Pazaitou-Panayiotou K., Kaprara A. et al. Effects of thyroxine withdrawal in biochemical parameters and cardiac function and structure in patients with differentiated thyroid cancer // Minerva Endocrinol.- 2006.- 31(2).- P. 173-178.
11. Doberenz J., Birkenfeld C., Kluge I.L., Eder K. Effects of L-carnitine supplementation in pregnant sows on plasma concentrations of insulin-like growth factors, various hormones and metabolites and chorion characteristics // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl).- 2006.- 90 (11-12).- P. 487-499.

12. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity // *Clin Endocrinol (Oxf)*.- 2006.- 64(3).- P. 323-329.
13. Fadeyev V.V., Sytch J., Kalashnikov V. et al. Levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and coronary artery disease // *Endocr. Pract.*- 2006.- 12(1).- P. 5-17.
14. Fernandez-Real J.M., Lopez-Bermejo A., Castro A. et al. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2006.- 91(9).- P. 3337-3343.
15. Frank N., Sommardahl C.S., Eiler H. et al. Effects of oral administration of levothyroxine sodium on concentrations of plasma lipids, concentration and composition of very-low-density lipoproteins, and glucose dynamics in healthy adult mares // *Am. J. Vet. Res.*- 2005.- 66(6).- P. 1032-1038.
16. Grover G.J., Mellstrom K., Malm J. Development of the thyroid hormone receptor beta-subtype agonist KB-141: a strategy for body weight reduction and lipid lowering with minimal cardiac side effects // *Cardiovasc. Drug. Rev.*- 2005.- 23(2).- P. 133-148.
17. Grozinsky-Glasberg S., Fraser A., Nahshoni E. et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2006.- 91(7).- P. 2592-2599.
18. Hester S.D., Wolf D.C., Nesnow S., Thai S.F. Transcriptional profiles in liver from rats treated with tumoregic and nontumoregic triazole conazole fungicides: Propiconazole, triadimefon and myclobutanil // *Toxicol. Pathol.*- 2006.- 34 (7).- P. 879-894.
19. Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study // *J. Intern. Med.*- 2006.- 260 (1).- P.53-61.
20. Jatwa R., Kar A. Cardio-protective role of terazosin is possibly mediated through alteration in thyroid function // *Eur. J. Pharmacol.*- 2006.- 551 (1-3).- P. 87-91.
21. Johansson L., Rudling M., Scanlan T.S. et al. Selective thyroid receptor modulation by GC-1 reduces serum lipids and stimulates steps of reverse cholesterol transport in euthyroid mice. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2005.- 102(29).- P. 10297-10302.
22. Klecka W.R. Discriminant Analysis (Seventh Printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика.- 1989.- С. 78-138.
23. Lin S.Y., Wang Y.Y., Liu P.H. et al. Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population // *Metabolism.*- 2005.- 54(11).- P. 1524-1528.
24. Mann K., Janssen O.E. Subclinical hypothyroidism - what level of TSH is an indication for substitution? // *MMW Fortschr. Med.*- 2006.- 148(9).- P. 26-29.
25. Merchante-Alfaro A.A., Civera-Andres M., Atienzar-Herraez N. et al. Effects of levothyroxine replacement on lipid profile in patients with mild subclinical hypothyroidism // *Med. Clin. (Barc)*.- 2006.- 126(7) .- P. 246-249.
26. Milionis H.J., Tambaki A.P., Kanioglou C.N. et al. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect // *Thyroid.*- 2005.- 15(5).- P.455-460.
27. Monteleone P., Santonastaso P., Pannuto M. et al. Enhanced serum cholesterol and triglyceride levels in bulimia nervosa: relationships to psychiatric comorbidity, psychopathology and hormonal variables // *Psychiatry Res.*- 2005.- 134(3).- P. 267-273.
28. Nagasaki T., Inaba M., Kumeda Y. et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2006.- 91(1).- P.154-158.
29. Ohwada R., Hotta M., Oikawa S., Takano K. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa // *Int. J. Eat. Disord.*- 2006.- 39(7).- P. 598-601.
30. Orzechowska-Pawilojc A., Lewczuk A., Sworzczak K. The influence of thyroid hormones on homocysteine and atherosclerotic vascular disease // *Endokrynol. Pol.*- 2005.- 56(2) .- P. 194-202.
31. Ozcan O., Cakir E., Yaman H. et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.- 2005.- 63(2).- P. 203-206.
32. Ozkan Y., Donder E., Guney H., Baydas G. Changes in plasma homocysteine levels of rats with experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism // *Neuro. Endocrinol. Lett.*- 2005.- 26(5).- P.536-540.
33. Reinehr T., de Sousa G., Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2006.- 91(8).-P. 3088-3091.
34. Sasaki S., Kawai K., Honjo Y., Nakamura H. Thyroid hormones and lipid metabolism // *Nippon Rinsho.*- 2006.- 64 (12). P.- 2323-2329.
35. Seidlova-Wuttke D., Christoffel J., Rimoldi G. et al. Comparison of effects of estradiol with those of octylmethoxycinnamate and 4-methylbenzylidene camphor on fat tissue, lipids and pituitary hormones // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*- 2006.- 214 (1).- P.1-7.
36. Seidlova-Wuttke D., Jarry H., Christoffel J. et al. Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphthalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats // *Toxicology.*- 2005.- 213(1-2).- P.13-24.
37. Shaudatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism // *Georgian. Med. News.*- 2005.- 129.- P. 57-60.
38. Tokinaga K., Oeda T., Suzuki Y., Matsushima Y. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) might cause high elevations of creatine phosphokinase (CK) in patients with unnoticed hypothyroidism // *Endocr. J.*- 2006.- 53(3).- P. 401-405.
39. Vijayakumar R.S., Nalini N. Piperine, an active principle from *Piper nigrum*, modulates hormonal and apo lipoprotein profiles in hyperlipidemic rats // *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.*- 2006.- 17(2).- P. 71-86.
40. Xiang G.D., He Y.S., Zhao L.S. et al. Impairment of endothelium-dependent arterial dilation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.- 2006.- 64(6).- P. 698-702.
41. Ying H., Furuya F., Willingham M.C. et al. Dual functions of the steroid hormone receptor coactivator 3 in modulating resistance to thyroid hormone // *Mol. Cell. Biol.*- 2005.- 25(17).- P.7687-7695.

**A.Ya. BUL'BA, L.G. BARYLYAK, B.Ya. HUCHKO**

**THE RELATIONSHIPS BETWEEN PARAMETERS OF LIPID AND ENOCRINE STATUS IN WOMEN WITH HYPERPLASIA OF THYROID GLANDS. COMMUNICATION 2: THE DYSCRIMINANT AND CORRELATIVE-REGRESSIVE ANALYSES**

It is shown that profile of plasma lipides in women with hyperplasia of thyroid glands determined by plasma levels of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TTH, estradiol, cortizol, FSH and titre antibodies against thyroglobuline.

Група клінічної бальнеології та фітотерапії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Трускавець; діагностичний центр Алли Бульби, м. Дрогобич

Дата поступлення: 27. 03. 2006 р.