

УДК: 612.018 + 612.44

Характер взаимосвязи между гормонами гипофизарно-тиреоидной системы у человека в норме и на ее границах Т.И.Станишевская, В.И.Соболев

Донецкий национальный университет (Донецк, Украина)

Регуляция в гормональных парах «ТТГ-Т3своб.» и «ТТГ-Т4своб.» осуществляется преимущественно на основе принципа положительной обратной связи; при достижении уровня ТТГ крайней границы физиологической нормы тип регуляции в гормональной системе изменяется на прямо противоположный и осуществляется на основе классического принципа «плюс-минус взаимодействие» (отрицательная обратная связь). На разных участках физиологической шкалы концентраций ТТГ поддержание циркулирующих активных йодтиронинов (Т3своб. и Т4своб.) осуществляется с разной степенью вариабельности; такого рода неоднородность (в виде резкого возрастания значения дисперсии) проявляется на границах физиологической нормы уровня тиреотропного гормона.

Ключевые слова: *гипофизарно-тиреоидная система, гормональные корреляции, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин.*

Характер взаємозв'язку між гормонами гіпофізарно-тиреоїдної системи у людини в нормі та на її межах Т.І.Станішевська, В.І.Соболев

Регуляція в гормональних парах «ТТГ-Т3вільн.» і «ТТГ-Т4вільн.» здійснюється переважно на основі принципу позитивного зворотного зв'язку; при досягненні рівня ТТГ крайньої межі фізіологічної норми тип регуляції в гормональній системі змінюється на прямо протилежний і здійснюється на основі класичного принципу «плюс-мінус взаємодія» (негативний зворотний зв'язок). На різних ділянках фізіологічної шкали концентрацій ТТГ підтримка циркулюючих активних йодтиронинів (Т3вільн. і Т4вільн.) здійснюється з різним ступенем вариабельності; такого роду неоднорідність (у вигляді різкого зростання значення дисперсії) виявляється на межах фізіологічної норми рівня тиреотропного гормону.

Ключові слова: *гіпофізарно-тиреоїдна система, гормональні кореляції, тиреотропний гормон, трийодтиронін, тироксин.*

Character of the interrelation between hormones of human's hypophysis-thyroid system in the norm and at its limits T.I.Stanishevskaya, V.I.Sobolev

The regulation in hormonal pairs «TTH-T3free» and «TTH-T4free» is carried out mainly on the basis of a principle of positive feedback; the regulation type in hormonal system is changed on opposite and carried out on the basis of a classical principle of "plus-minus interaction" (negative feedback) at achievement of the level of TTH of extreme limit of physiological norm. The maintenance of circulating active iodothyronines (T3free and T4free) is carried out with different degree of variability at different sites of a physiological scale of concentration of TTH; such heterogeneity (in the form of sharp increase of dispersion value) is shown at the limits of physiological norm of the thyrotropic hormone level.

Key words: *hypophysis-thyroid system, hormonal correlations, thyrotropic hormone, triiodothyronine, thyroxin.*

Введение

Регуляция секреторной функции в системе «аденогипофиз-щитовидная железа», как принято считать, осуществляется на основе принципа «плюс-минус взаимодействия» (Алешин, Губский, 1983; Larsen, 1982; Abrahamson, Millar, 1986; Falaschi et al., 2004). С точки зрения общих представлений о процессах саморегуляции в системах, в том числе и гормональных, данный принцип является очевидным. Действительно, в целом при состоянии гипертиреоза высокой концентрации тиреоидных гормонов соответствует низкий уровень тиреотропного гормона гипофиза; наоборот, при гипотиреозе – низкой концентрации циркулирующих активных йодтиронинов соответствует высокий уровень тиреотропина (Браверман, 2000; Falaschi et al., 2004). Однако большинство наблюдений сделано в клинике при выраженной патологии щитовидной железы и, вполне возможно, не отражают реальную ситуацию в физиологической норме. В связи с этим возникает вопрос, каким образом

происходит процесс физиологической регуляции в случае необходимости усиления тиреоидной секреции, если предполагается ее жесткая фиксация на заданном уровне? В подобном случае исключается «подстройка» гормональной системы к реальным физиологическим потребностям, что, в самом деле, не происходит (Соболев, Ревякина, 2007; Станишевская, Соболев, 2010; Hansen et al., 2007). Кроме того, принцип «плюс-минус взаимодействие» противоречит функционированию более общего принципа нейрогуморальной регуляции – принципу активной регуляции вегетативных функций, когда постоянство внутренней среды требует высокого уровня эффекторного гормона связанной эндокринной пары, в том числе и гормональной пары «ТТГ-йодтиронин». В качестве рабочей гипотезы выдвигается предположение о существовании различных принципов регуляции тиреоидных гормонов в различных участках физиологической шкалы концентраций тиреотропного гормона.

Целью работы явилось установление характера корреляционных связей между уровнем тиреотропного гормона гипофиза и свободными формами трийодтиронина и тироксина в норме и на ее границах у молодых здоровых мужчин.

Материалы и методы исследования

Обследовано 98 молодых практически здоровых молодых мужчин возрастом 17–21 лет. 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 в медицинском учреждении общепринятым методом: утром, натощак, при температуре комфорта и состоянии относительного покоя. В пробах крови параллельно определялось содержание тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), свободного тироксина (Т4своб.) и свободного трийодтиронина (Т3своб.). Использовался метод конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (анализатор IMMULITE 2000) с наборами (тест-системам) IMMULITE® 2000 Rapid TSH, IMMULITE 2000 Free T4 и IMMULITE 2000 Free T3. Теория и практика иммуноферментного анализа описана в руководствах (Егоров и др., 1991; Tijssen, 1985), а методика определения гормонов приводится в прилагаемых к соответствующим тест-системам инструкциях.

Обследование проводилось в декабре 2008 г. в рамках профилактического осмотра на основании личных заявлений обследованных.

Результаты и обсуждение

Итоговая статистика. Анализ полученных данных показал, что уровни ТТГ, а также свободного тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови обследованных не отличались от значений, характерных для нормы (табл. 1). Так, среднее значение уровня ТТГ составило $2,5 \pm 0,12$ мкМЕ/мл, что было ближе к верхней границе нормы, определяемой использованным методом (0,4–4,0 мкМЕ/мл). Концентрация Т4своб. также соответствовала норме. Обращает на себя внимание факт различия коэффициентов вариации для определяемых гормонов. Видно, что наибольший коэффициент вариации отмечен для тиреотропного гормона (48,7%), а наименьший – для свободного тироксина.

Функциональная связь «ТТГ-Т3своб.» (рис. 1, табл. 2). Между уровнем ТТГ и содержанием свободного трийодтиронина крови имеется выраженная связь, которая описывается полиномиальным кубическим уравнением при достаточно высокой степени достоверности аппроксимации кривой. Коэффициент корреляции Спирмена для целостного ряда «ТТГ-Т3своб.» составил 0,584 ($p < 0,0001$). На кривой зависимости уровня свободной формы трийодтиронина от содержания ТТГ можно выделить два участка, располагающихся в разных диапазонах концентраций ТТГ: 1,0–4,0 мкМЕ/мл (начало шкалы) и 4,0–7,0 мкМЕ/мл (конец шкалы). В этих зонах характер зависимости между членами гормональной пары «ТТГ-Т3своб.» носит прямо противоположный характер с высокими разнонаправленными коэффициентами корреляции, соответственно $+0,707$ ($p = 0,000001$) и $-0,61$ ($p = 0,048$). Различия в коэффициентах регрессии в уравнениях прямых линий также имеют достаточную степень статистической достоверности ($p < 0,05$), а собственно значение коэффициентов соответствовало величинам $+0,46 \pm 0,048$ ($p < 0,01$) и $-0,48 \pm 0,21$ ($p < 0,05$).

Анализ средних величин содержания Т3своб. в 10-ти выделенных классах уровня ТТГ (кластерный анализ Statistica 7) представлен в табл. 2. Видно, что наибольшей величины уровень Т3своб. определялся при концентрации ТТГ, равной $3,61 \pm 0,11$ 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 Т3своб. начинал снижаться.

Таблица 1.
Содержание тиреотропного гормона и некоторых тиреоидных гормонов у молодых здоровых мужчин (n=98)

Статистический показатель	Концентрация гормонов крови		
	Тиреотропный гормон гипофиза, мкМЕ/мл	Трийодтиронин свободный, пг/мл	Тироксин свободный, пмоль/л
Среднее (границы нормы)	2,505 (0,4–4,0)	3,79 (1,9–4,2)	17,3 (10,3–24,1)
Стандартная ошибка	0,123	0,058	0,22
Медиана	2,31	3,785	17,1
Мода	1,6	4,25	17,2
Стандартное отклонение	1,222	0,575	2,22
Дисперсия выборки	1,493	0,33	4,91
Коэффициент вариации	48,7%	15,1%	12,8%

Примечание: в круглых скобках приведены значения концентрации циркулирующих гормонов в состоянии физиологической нормы человека по техническим характеристикам тестов для анализатора IMMULITE 2000.

Таким образом, анализ характера корреляционных связей в системе «ТТГ-Т3своб.» с достаточной степенью вероятности указывает на существование в рамках физиологических колебаний уровня ТТГ крови человека как положительных, так и отрицательных обратных связей с циркулирующим свободным трийодтиронином.

Функциональная связь «ТТГ-Т4своб.». Вторым гормоном щитовидной железы, определяемым в наших исследованиях, был свободный тироксин. Как показал анализ, зависимость в гормональной паре «ТТГ-Т4своб.» в целостном вариационном ряду описывалась квадратным уравнением (рис. 2) при значении достоверности величины аппроксимации кривой $R^2=0,375$.

Использование непараметрического метода анализа связи показало, что коэффициент корреляции Спирмена для целостного ряда «ТТГ-Т4своб.» был статистически недостоверным и составлял $-0,097$ ($p=0,343$). Следовательно, в отличие от гормональной пары «ТТГ-Т3своб.», в паре «ТТГ-Т4своб.» в рамках всего исследованного диапазона какая-либо статистически достоверная связь отсутствовала.

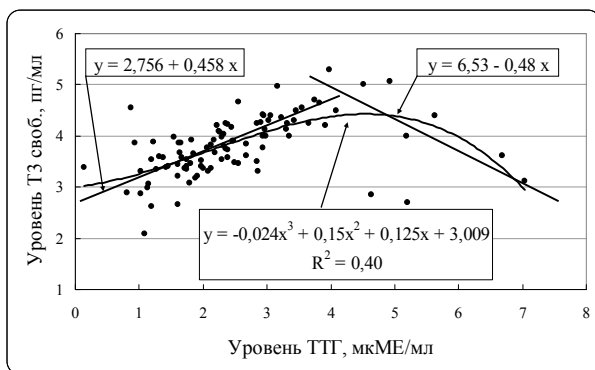


Рис. 1. Зависимость уровня свободного трийодтиронина крови от уровня тиреотропного гормона у молодых мужчин (n=98)

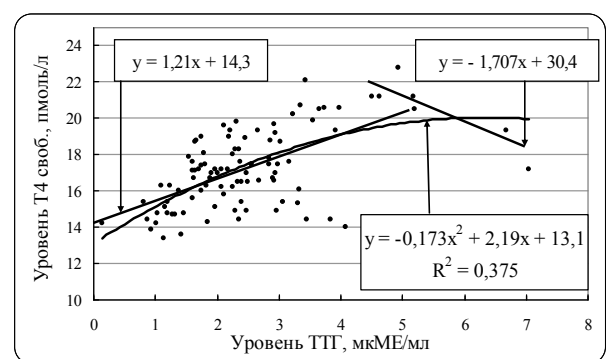


Рис. 2. Зависимость уровня свободного тироксина от уровня тиреотропного гормона у молодых мужчин (n=98)

Однако характер такой зависимости был сложен. Так, при детальном анализе характера рассеивания точек в вариационном ряду «ТТГ-Т4своб.» (рис. 2) обращает на себя внимание факт их группировки в несколько совокупностей. Так, в начале шкалы концентраций ТТГ содержание в крови Т4своб. быстро нарастало, а затем начинало падать. Детальный анализ этой зависимости показал,

что в диапазоне физиологических концентраций ТТГ (от 0,4 до 4,0 мкМЕ/мл) процесс может быть описан уравнением прямой линии. Собственно уравнение имело следующий вид: $[T4_{своб}] = 1,21 [ТТГ] + 14,13$. Коэффициент регрессии составил $+1,21 \pm 0,20$ при $P=3,96E-08$ при положительном коэффициенте корреляции $r=+0,53 \pm 0,085$ ($P<0,01$) и ранговом коэффициенте корреляции Спирмена $+0,47$, $p=0,00002$.

Таблица 2.

Зависимость концентрации свободного трийодтиронина от уровня циркулирующего тиреотропного гормона (кластерный анализ)

Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	Статистический показатель				
	Среднее для Т3своб., 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

После достижения кривой крайней правой границы шкалы физиологических концентраций тиреотропного гормона гипофиза величина Т4своб. начинала снижаться (рис. 2) по закону уравнения прямой линии: $[T4_{своб}] = -1,707 [ТТГ] + 30,4$. Коэффициент регрессии составил $-1,707 \pm 0,61$ при $p=0,043$ и отрицательном коэффициенте корреляции $r=-0,686 \pm 0,094$ ($p<0,01$). Об этом же свидетельствует и непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена ($-0,52$, $p=0,016$).

Цифровой материал, отражающий зависимость уровня Т4своб. от концентрации циркулирующего ТТГ, представлен в табл. 3. В частности, видно, что в самом начале шкалы концентраций ТТГ при уровне гормона $0,94 \pm 0,097$ мкМЕ/мл содержание Т4своб. составляло $14,65 \pm 0,26$ пмоль/л, а в середине шкалы при уровне ТТГ $2,77 \pm 0,046$ мкМЕ/мл достигло уровня $17,8 \pm 0,35$ пмоль/л, что было на 21% больше ($p<0,01$). На границе физиологической нормы в конце шкалы концентраций ТТГ, начиная с уровня $2,77 \pm 0,35$ мкМЕ/мл, содержание Т4своб. в крови вплоть до конца диапазона оставалось уже без изменений (соответственно $17,92 \pm 0,35$ и $20,11 \pm 0,98$ мкМЕ/мл, $p>0,05$).

Таблица 3.

Зависимость концентрации свободного тироксина от уровня циркулирующего тиреотропного гормона (кластерный анализ)

Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	Статистический показатель				
	Среднее для Т4своб., пмоль/л	Ошибка средней	Стандартное отклонение	Дисперсия	Кол-во измерений
0,94±0,097	14,65	0,26	0,82	0,68	10
1,40±0,047	15,81	0,44	1,40	2,01	10
1,69±0,019	17,46	0,37	1,17	1,38	10
1,94±0,031	16,45	0,32	1,02	1,04	10
2,22±0,023	17,81	0,54	1,71	2,94	10
2,41±0,019	16,62	0,45	1,40	2,06	10
2,77±0,046	17,92	0,35	1,10	1,24	10
3,09±0,047	17,59	0,56	1,79	3,23	10
3,61±0,072	19,16	0,93	2,80	7,85	10
5,19±0,323	20,01	0,98	2,95	8,74	10

На рис. 2 видно, что в конце физиологической шкалы концентраций ТТГ полиномиальная кривая уровня Т4своб. «выходит» на плато, хотя при детальном анализе точек рассеивания в узком конечном фрагменте кривой, как говорилось выше, имеет место даже определенная отрицательная зависимость ($r=-0,686\pm 0,094$).

Таким образом, зависимость между свободным тироксином и уровнем ТТГ крови носит сложный характер и в разных участках шкалы концентраций ТТГ описывается уравнениями прямой линии, имеющими прямо противоположную направленность.

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 трийодтиронина и тироксина. 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 и тироксина 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 Т3своб. и Т4своб., относящиеся к разным частям шкалы концентраций «Х».

Прежде всего, была проведена визуальная оценка характера варибельности значений свободного трийодтиронина (рис. 1). Из графика рассеивания видно, что для вариационного ряда характерен существенный разброс точек, и особенно – в конце шкалы концентраций ТТГ (шкала «Х»). При анализе весь массив чисел вариационного ряда «Т3своб.» был разделен на 10 участков (классов, множеств) по 10 вариантов в каждом, после чего для каждой средней величины в классе рассчитывалось среднее квадратическое отклонение.

Результаты такого анализа иллюстрированы в табл. 2 и на рис. 3. 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 Т3своб. колебались приблизительно на одном уровне.

Таким образом, варибельность поддержания уровня Т3своб. 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 Т3своб. 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 (табл. 2) 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»). Аналогично, массив значений трийодтиронина в конце шкалы «Х» статистически достоверно ($P<0,0043$) отличался от массива середины шкалы концентраций ТТГ.

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.

Аналогичный анализ был осуществлен и в отношении вариационного ряда, образованного значениями уровня свободного тироксина (табл. 3 и рис. 4). Видно, что, как и в предыдущем случае, наиболее высокая варибельность значений концентрации Т4своб. отмечается в конце шкалы физиологических колебаний уровня ТТГ. Действительно, в последних правых двух классах значений свободного тироксина множества отличались высокими величинами стандартного отклонения. Использование двухвыборочного F-теста для дисперсии показало, что множества значений свободного тироксина в классах 9 и 10 (последние два справа на рис. 4) с высокой степенью статистической достоверности отличаются от всех остальных множеств (от $P=0,00044$ до $P=0,0043$).

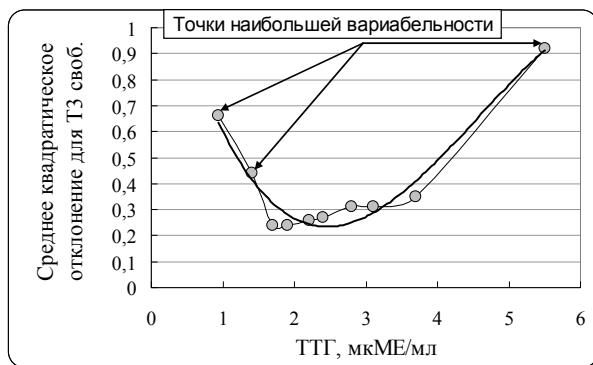


Рис. 3. Зависимость величины среднего квадратического отклонения (для средних значений Т3 своб.) от уровня тиреотропного гормона (n=98)

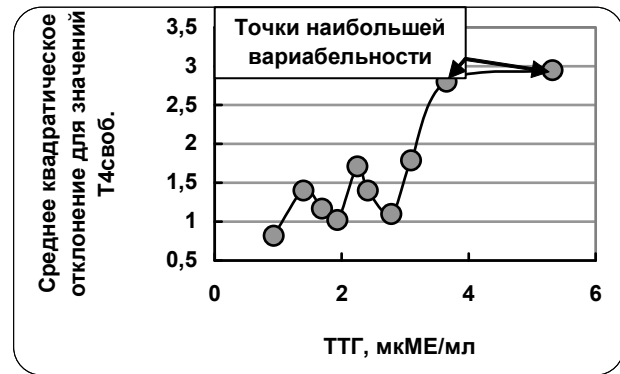


Рис. 4. Зависимость величины среднего квадратического отклонения (для средних значений Т4 своб.) от уровня тиреотропного гормона (n=98)

Таким образом, результаты исследований показали, что в состоянии физиологической нормы регуляция уровня свободных форм трийодтиронина и тироксина осуществляется согласно принципу положительной обратной связи, и лишь на крайних участках диапазона физиологических колебаний уровня ТТГ регуляторная система «ТТГ-йодтиронин» переходит в нестабильное состояние. Это может служить признаком приближающегося момента переключения системы (в случае развития патологии) на противоположный принцип саморегуляции. В крайнем правом участке физиологической шкалы концентраций тиреотропного гормона характер зависимости между гормонами пары «ТТГ-йодтиронины» переходит на другой принцип регуляции – принцип положительной обратной связи. Именно такой принцип регуляции и получил название принципа «плюс-минус взаимодействия» (Larsen, 1982; Abrahamson, Millar, 1986). Однако применимость данного классического принципа, как следует из наших данных, ограничена и распространяется лишь на участок шкалы концентраций тиреотропного гормона в области крайней правой границы физиологической нормы.

Объяснение данного феномена может быть связано со многими факторами, в частности особенностями чувствительности рецепторов ТТГ к высоким (пограничным) концентрациям свободного трийодтиронина и тироксина, пулом белков-переносчиков, константой диссоциации комплексов «гормон-рецептор» в эффекторных тканях и многими другими параметрами, отражающими весь сложный механизм саморегуляции гипофизарно-тиреоидной системы (Jonklaas, 2009; Hansen et al., 2004, 2007; Hulbert, 2000).

Выводы

1. Регуляция в гормональных парах «ТТГ-Т3своб.» и «ТТГ-Т4своб.» осуществляется преимущественно на основе принципа положительной обратной связи; при достижении уровня ТТГ крайней границы физиологической 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).

2. На разных участках физиологической шкалы концентраций ТТГ поддержание циркулирующих активных йодтиронинов (Т3своб. и Т4своб.) осуществляется с разной степенью вариабельности; такого рода неоднородность (в виде резкого возрастания значения дисперсии) проявляется на границах физиологической нормы 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

- Алешин Б.В., Губский В.И. Гипоталамус и щитовидная железа. – М.: Медицина, 1983. – 184с. /Aleshin B.V., Gubskiy V.I. Gipotalamus i shchitovidnaya zheleza. – M.: Meditsina, 1983. – 184s./
 Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. – Москва: Медицина, 2000. – 250с. /Braverman L.I. Bolezni shchitovidnoy zhelezy. – Moskva: Meditsina, 2000. – 250s./

- Егоров А.М., Осипов А.П., Дзантиев Б.Б., Гаврилова Е.М. Теория и практика иммуноферментного анализа. – Москва: Высшая школа, 1991. – 288с. /Yegorov A.M., Osipov A.P., Dzantiyev B.B., Gavrilova Ye.M. Teoriya i praktika immunofermentnogo analiza. – Moskva: Vysshaya shkola, 1991. – 288s./
- Соболев В.И., Ревякина Т.Г. Влияние острого охлаждения на реакцию гипофизарно-тиреоидной системы у белых крыс // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – Т.7, №4. – С. 693–696. /Sobolev V.I., Revyakina T.G. Vliyaniye ostrogo okhlazhdeniya na reaktsiyu gipofizarno-tireoidnoy sistemy u belykh kryс // Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny. – 2007. – T.7, №4. – S. 693–696./
- Станишевская Т.И., Соболев В.И. Характеристика уровня основного обмена у белых крыс за пределами верхней границы нормы циркулирующего трийодтиронина // Ученые записки Таврического университета им. В.И.Вернадского. – 2010. – Серия «Биология, химия». – Т.23 (62), №1. – С. 105–112. /Stanishevskaya T.I., Sobolev V.I. Kharakteristika urovnya osnovnogo obmena u belykh kryс za predelami verkhney granitsy normy tsirkuliruyushchego triyodtironina // Uchenyye zapiski Tavricheskogo universiteta im. V.I.Vernadskogo. – 2010. – Seriya «Biologiya, khimiya». – T.23 (62), №1. – S. 105–112./
- Abrahamson M.I., Millar R.P. Regulation of thyrotropin secretion // S. Afr. Med. J. – 1986. – Vol.70, №8. – P. 476–478.
- Falaschi P., Martocchia A., Proietti A. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in subjects with subclinical thyroid diseases: The impact of the negative feedback mechanism // Neuroendocrinol. Lett. – 2004. – Vol.25, №4. – P. 292–296.
- Hansen P.S., Brix T., Iachine I. Genetic and environmental interrelations between measurements of thyroid function in a healthy Danish twin population // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol.292. – E765–E770.
- Hansen P.S., Heiberg T.B., Thorkild I.A. et al. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol.89, №3. – P. 1181–1187.
- Hulbert A.J. Thyroid hormones and their effects: a new perspective // Biological review of the Cambridge Philosophical Society. – 2000. – Vol.75, №4. – P. 519–631.
- Jonklaas J. Correlations of free thyroid hormones measured by tandem mass spectrometry and immunoassay with thyroid-stimulating hormone across 4 patient populations // Clinical Chemistry. – 2009. – Vol.55. – P. 1380–1388.
- Larsen P.R. Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones // N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol.306, Issue 1. – P. 23–32.
- Tijssen P. Practice and theory of enzyme immunoassays. – Amsterdam: Elsevier, 1985. – 549p.

Представлено: А.П.Енглезі / Presented by: A.P.Englezi
Рецензент: В.В.Мартиненко / Reviewer: V.V.Martynenko
Подано до редакції / Received: 05.04.2011.