

616.441:616.379-008.64

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ СОЧЕТАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА С ГИПОТИРЕОЗОМ У ЖЕНЩИН В ИРАКЕ

**А.Х.А.А. Аль Зубаиди<sup>\*,\*\*</sup>, Н.П. Канунникова<sup>\*</sup>**

*\*Учреждение образования “Гродненский государственный университет имени Янки Купалы” (Беларусь)*

*\*\*Diwaniyah Teaching Hospital Laboratory (Iraq)*

*Окислительный стресс и дислипидемия являются обязательными компонентами патогенеза осложненной сахарного диабета 2 типа (СД2) и могут усугубляться при сочетании СД2 с тиреоидной дисфункцией.*

*Цель исследования – сравнительный анализ нарушений липидного обмена и окислительно-восстановительного баланса у женщин при сочетании СД2 и гипотиреоза в Ираке.*

**Материал и методы.** *В работе использованы данные лабораторных анализов показателей липидного обмена и окислительного стресса, полученные в клинической лаборатории Diwaniyah Teaching Hospital Laboratory (Diwaniya, Iraq) у 88 женщин с СД2, гипотиреозом, сочетанием СД2+гипотиреоз, а также у женщин без гормональной патологии (условный контроль).*

**Результаты и их обсуждение.** *Установлено, что и при гипотиреозе, и при СД2 наблюдаются выраженная дислипидемия и явления окислительного стресса. При сочетании СД2+гипотиреоз отклонения показателей липидного обмена, но не окислительного стресса, усиливаются. Изучение корреляционных взаимосвязей и дискриминантный анализ данных свидетельствуют, что нарушения липидного обмена обусловлены в первую очередь изменениями триглицеридов при дефиците как инсулина, так и тиреоидных гормонов, в то время как при сочетании СД2+гипотиреоз механизмы регуляции метаболических путей включают изменения холестерина и ЛПВП.*

**Заключение.** *Нарушения липидного обмена и сдвиг окислительно-восстановительного баланса в сторону окисления и при СД2, и при гипотиреозе играют важную роль в патогенезе данных гормональных патологий, но решающее значение в усугублении метаболических нарушений при сочетании СД2+гипотиреоз имеет липидный дисбаланс, но не окислительный стресс. Выявление наиболее значимых факторов метаболических нарушений при сочетанной гормональной патологии может способствовать разработке более направленной коррекции сдвигов метаболических путей и повышению эффективности лечения.*

**Ключевые слова:** *сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, дислипидемия, окислительный стресс.*

## THE STUDY OF THE CONNECTION BETWEEN LIPID METABOLISM AND OXIDATION STRESS PARAMETERS WHEN TYPE 2 DIABETES IS COMBINED WITH IRAQ WOMEN HYPOTHYROIDISM

**A.H.A.A. Al Zubaidi<sup>\*,\*\*</sup>, N.P. Kanunnikova<sup>\*</sup>**

*\*Education Establishment “Yanka Kupala State University of Grodno” (Belarus)*

*\*\*Diwaniyah Teaching Hospital Laboratory (Iraq)*

*Oxidation stress and dislipidemia are obligatory components of pathogenesis of type 2 diabetes complications (DM2); they can become more complicated when DM2 is combined with thyroid dysfunction.*

*The research purpose is a comparative analysis of Iraq women lipid metabolism and oxidation and restore balance dysfunction when DM2 is combined with hypothyroidism since DM2 women patients have hypothyroidism far more often than men.*

**Material and methods.** Laboratory analyses data of lipid metabolism and oxidation stress parameters which were obtained in the clinical laboratory of Diwanayah Teaching Hospital Laboratory (Diwaniya, Iraq) were used in the study. 88 women with DM2, hypothyroidism, the combination of DM2+hypothyroidism as well as women without hormone pathology (control group) were studied.

**Findings and their discussion.** It was found out that hypothyroidism and DM2 exhibit clear dislipidemia as well as oxidation stress. When DM2 is combined with hypothyroidism deviations of lipid metabolism parameters, but not those of oxidation stress, increase. The study of correlation links and the discriminant analysis of the data testify to the fact that lipid metabolism disfunction is conditioned first of all by the transformations of triglycerides with the deficiency of both insulin and thyroid hormones, while in DM2+hypothyroidism combination mechanisms of metabolism regulation include cholesterol and HDL transformations.

**Conclusion.** Lipid metabolism disfunction and oxidation and restore balance shift in the direction of oxidation in both DM2 and hypothyroidism play an important role in the pathogenesis of these hormone pathologies; however, lipid disbalance but not oxidation stress has a decisive role in worsening of metabolic disfunctions in the combination of DM2+hypothyroidism. Identification of most significant factors of metabolic disfunctions in the combined hormone pathology can provide the elaboration of a more directed correction of metabolic way shifts and more efficient cure.

**Key words:** type 2 diabetes, hypothyroidism, dislipidemia, oxidation stress.

**Д**исфункция щитовидной железы и сахарный диабет (СД) являются двумя наиболее частыми хроническими эндокринными заболеваниями среди различных групп населения. Распространенность гипо- и гипертиреозов в Европе и США составляет около 6,6% взрослого населения; она увеличивается с возрастом и выше у женщин, чем у мужчин [1–3]. Частота дисфункции щитовидной железы среди пациентов с сахарным диабетом составляет не менее 11–17% [4; 5]. Тиреоидные гормоны стимулируют большинство метаболических путей и обеспечивают как анаболический, так и катаболический эффект. Гормоны щитовидной железы оказывают выраженное влияние на регуляцию метаболизма глюкозы, изменяя уровни инсулина и гормонов-антагонистов в крови, поступление глюкозы из кишечника в кровь, распад гликогена в печени и потребление ее периферическими, в первую очередь, жировой и мышечной, тканями [6]. Возникновение инсулинорезистентности при гипотиреозе связано с ослаблением транспорта глюкозы из кишечника в кровь, снижением действия лептина на гипоталамус, ухудшением поступления глюкозы из крови в ткани, повышением уровня циркулирующих свободных жирных кислот [7]. С другой стороны, при гипотиреозе торможение глюконеогенеза, приводящее к уменьшению отщепления глюкозы из молекул гликогена в печени, в определенной мере компенсируется недостаточной утилизацией глюкозы мышцами и другими периферическими тканями [6; 7].

Ишемия и гипоксия тканей, наблюдаемая при сахарном диабете, являются основными факторами, способствующими повышенному образованию продуктов свободнорадикального окисления и приводящими к развитию метаболических нарушений в тканях [8]. Окислительный стресс сопровождается различной степенью выраженности дефицита инсулина и инсулинорезистентности, являющимися обязательными компонентами патогенеза осложнений диабета [9; 10]. Связь между СД2 и дисфункцией щитовидной железы, вклад окислительного стресса в метаболический дисбаланс при сочетанной гормональной патологией рассмотрены пока недостаточно, но их изучение может помочь найти ответы на различные аспекты метаболических нарушений и обосновать новые подходы к их коррекции [12].

Нами были проанализированы нарушения липидного обмена и окислительно-восстановительного баланса у женщин с СД2 и гипотиреозом в Ираке, так как известно, что распространенность заболеваний щитовидной железы среди женщин-пациентов с СД2 гипотиреоз встречается значительно чаще (31,4%), чем у мужчин (6,9%) [4; 5].

Цель исследования – сравнительный анализ нарушений липидного обмена и окислительно-восстановительного баланса у женщин при сочетании СД2 и гипотиреоза в Ираке.

**Материал и методы.** В работе были использованы данные лабораторных анализов показателей липидного обмена и окислительного стресса, полученные в клинической лаборатории Diwanayah Teaching Hospital Laboratory (Diwaniya, Ирак) у 88 женщин с установленными диагнозами СД2 (группа 1), гипотиреоз (группа 2), сочетание СД2 + гипотиреоз (группа 3). В группе условного контроля (группа 4) нашли применение данные лабораторных анализов у женщин без гормональной патологии. В каждой группе было обследовано по 22 женщины. Возраст исследуемых составил 42(41/44) года в группе 1, 42(40/44) года – в группе 2, 42,5(41/44) года – в группе 3, 42(41/43) года – в группе 4 пациенток.

Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли с использованием наборов для химического анализа “Ruby” на модульном анализаторе Cobas 6000 (“Roche Diagnostics”, Швейцария) с применением биохимического модуля (Modular P800, Cobas 501) в плазме венозной крови, взятой после 12-часового голодания. Общую антиоксидантную активность (ОАОА) измеряли по методу ELISA с использованием набора Human Total Antioxidant Capacity ELISA Kit Bioassay Technology Lab. (Шанхай, Китай), содержание тиобарбитурат-реагирующих соединений (ТБКРС) – Human thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) Elisa Kit фирмы SunLong Biotech Co., LTD (Китай) и содержание восстановленного глутатиона (GSH) – Human Reduced glutathione ELISA Kit Bioassay Technology Lab. (Шанхай, Китай).

Статистическую обработку данных проводили с применением непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса. Количественные показатели представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Статистически значимыми считали отклонения при  $p < 0,05$  (Bootstrap t-test). Для определения взаимосвязи использовали метод корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции  $r$  и достоверности различия  $p$  (Bootstrapped-Pearson correlations). Оценку влияния отдельных факторов осуществляли с помощью дискриминантного анализа [12].

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов лабораторных исследований показал, что в группах пациенток и с СД2, и с гипотиреозом уровень холестерина, ЛПНП и особенно триглицеридов был выше, а ЛПВП – ниже, чем в группе условного контроля (табл. 1). Соответственно индекс атерогенности в группе СД2 был в 3,5 раза, а в группе гипотиреоза в 4 раза больше, чем в контрольной группе. При сочетании же СД2+гипотиреоз отклонения всех показателей обмена липидов от уровня контроля оказались еще более выраженными. Так, индекс атерогенности в данной группе в 5,5 раза превысил таковые значения в контрольной группе, что свидетельствует об усилении дислипидемии и повышении риска развития атеросклероза при сочетанной гормональной патологии.

Содержание ТБКРС в группах СД2, гипотиреоза и СД2+гипотиреоз оказалось почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе, тогда как ОАОА была в этих же группах ниже на 21–24–24% соответственно, а содержание глутатиона ниже на 43–41–44%, что является показателем выраженного сдвига окислительно-восстановительного баланса в сторону окисления как при СД2, так и при гипотиреозе. Однако в случае сочетанной гормональной патологии усиления явлений окислительного стресса не наблюдалось.

Таблица 1

**Показатели липидного обмена и окислительного стресса у женщин с диабетом 2 типа и гипотиреозом**

Показатели	Контроль	СД2	Гипотиреоз	Гипотиреоз+СД2
Холестерол, ммоль/л	4,36 (4,21/4,82)	6,02 (5,81/6,17)*	6,06 (5,87/6,33)*	6,69 (6,31/6,84)**‡
Триглицериды, ммоль/л	2,03 (1,39/2,17)	3,7 (3,32/4,01)*	4,01 (3,47/4,14)*	4,12 (3,71/4,33)**†
ЛПВП, ммоль/л	1,69 (1,19/1,94)	0,80 (0,68/0,89)*	0,75 (0,59/0,85)*	0,59 (0,53/0,69)**‡
ЛПНП, ммоль/л	3,67 (3,14/4,15)	4,82 (4,61/5,01)*	4,92 (4,74/5,14)*	5,11 (4,99/5,27)**‡
ИА	1,88 (1,37/2,37)	6,51 (5,66/7,69)*	7,14 (5,95/10,61)*	10,4 (8,73/11,6)**‡
ТБКРС, пг/мл	0,023 (0,019/0,029)	0,046 (0,041/0,051)*	0,044 (0,041/0,053)*	0,048 (0,043/0,057)*
ОАОА, ед/мл	2 (1,97/2,13)	1,58 (1,39/1,74)*	1,53 (1,48/1,79)*	1,52 (1,44/1,7)*
GSH, мкмоль/мл	962 (801/1018)	547 (522/610)*	564 (514/618)*	534 (507/560)*

**Примечание.** \* –  $P < 0,05$  по отношению к контролю; † –  $P < 0,05$  по отношению к СД2; ‡ –  $P < 0,05$  по отношению к гипотиреозу (на основании теста Муды).

Исследование корреляционных взаимоотношений между изменениями отдельных показателей продемонстрировало наличие в группе контроля только отрицательной корреляционной взаимосвязи между изменениями пар ЛПВП/ТГ ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Аналогичная взаимосвязь прослеживалась

в группах и СД2, и гипотиреоза, но не при сочетании СД2+гипотиреоз. При гипотиреозе обнаружена также положительная корреляционная взаимосвязь между изменениями ЛПНП/ТГ ( $p < 0,05$ ), тогда как при СД2+гипотиреоз наблюдалась положительная корреляционная взаимосвязь только между изменениями ЛПВП/ХС ( $p < 0,05$ ). По-видимому, это может быть связано с тем, что сдвиги показателей липидного обмена сходны по направлению и обусловлены в первую очередь изменениями триглицеридов при дефиците как инсулина, так и тиреоидных гормонов, в то время как при сочетанной гормональной патологии формируются новые механизмы регуляции липидного обмена с активным участием холестерина и ЛПВП.

Таблица 2

**Корреляционные взаимосвязи  
между показателями обмена липидов и окислительного стресса  
у женщин с диабетом 2 типа и гипотиреозом ( $r, * - P < 0,05$ )**

Показатели	Контроль	СД2	Гипотиреоз	Гипотиреоз + СД2
ЛПВП – Холестерол	0,28	0,0762	0,295	0,678*
ЛПВП – Триглицериды	-0,62*	-0,65*	-0,526*	-0,215
ЛПНП – Триглицериды	0,249	0,417	0,625*	0,28

Анализ дискриминантных функций дает возможность оценить взаимосвязь между изменениями показателей липидного статуса и окислительного стресса на основании значений критерия Фишера. Чем больше значение критерия Фишера (F-искл.), тем более весомым является вклад данного показателя в общую дисперсию. По нашим данным (табл. 3), в исследуемых группах пациенток наиболее существенным оказалось влияние холестерина (F-искл.=16,37) и ЛПВП (F-искл.=12,13), что подтверждает данные табл. 2 о корреляционных взаимосвязях при сочетанной гормональной патологии. Значения коэффициента Фишера у других показателей были более низкими, однако во всех случаях они продемонстрировали высокодостоверную дискриминацию.

Таблица 3

**Результаты анализа дискриминантных функций  
между показателями обмена липидов и окислительного стресса**

	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда Уилкса	хи-квадрат	F-искл. (3,80)	p
Холестерол	0,07399404	0,6195731	214,8	16,373723	< 0,00001
Триглицериды	0,05400332	0,8489240	240,8	4,745647	< 0,00001
ЛПВП	0,06669739	0,6873539	223,4	12,129455	< 0,00001
Глутатион	0,05705250	0,8035532	236,3	6,519272	< 0,0001
ТБКРС	0,05216734	0,8788010	243,6	3,677708	< 0,015

Дискриминантный анализ также позволяет спроецировать распределение на плоскости двух главных компонент исследуемых параметров (рис.). В соответствии с данным рисунком 1-й корень обуславливает 99,3% общей дисперсии, а 2-й – лишь 0,6%. Выраженные расхождения показателей отмечаются между контрольной группой и группами с гормональной патологией, о чем свидетельствуют значения квадрата расстояния Махаланобиса между ними, равные 73,93 ( $p < 0,0001$ ) для группы СД2 и 85,62 ( $p < 0,0001$ ) для группы гипотиреоза. Более высокое значение квадрата расстояния Махаланобиса 114,46 ( $p < 0,0001$ ) для группы гипотиреоз+СД2 отражает сдвиг области расположения показателей данной группы на плоскости еще дальше от контрольной группы (рис.).

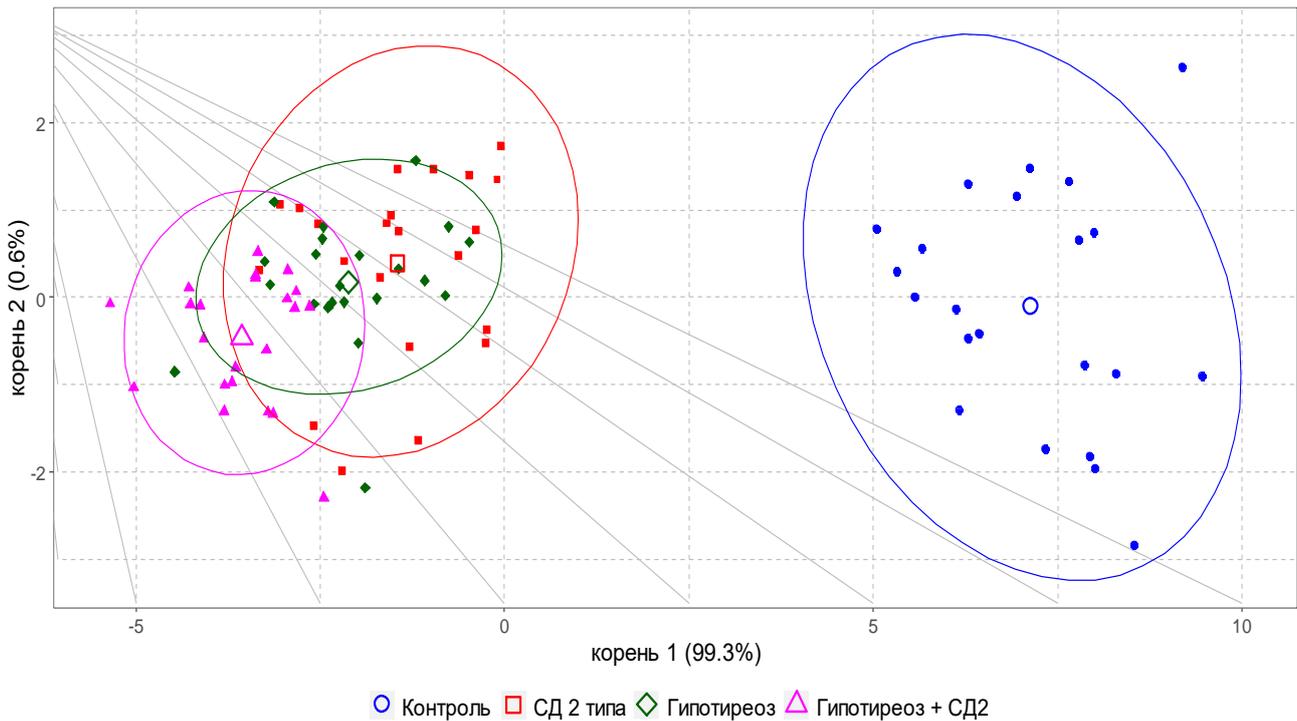


Рис. Проекция исследованных групп на плоскость двух главных компонент

Очевидно, это свидетельствует о том, что дислипидемия и сдвиг окислительно-восстановительного баланса, развивающиеся и при СД2, и при гипотиреозе, обусловлены сходными механизмами, но решающий вклад в усугубление метаболических нарушений при сочетанной гормональной патологии вносят нарушения липидного обмена, тогда как влияние окислительно-восстановительного дисбаланса хотя и имеет место, но не столь значимо.

**Заключение.** Проведенное нами изучение нарушений липидного обмена и показателей окислительного стресса у иракских женщин с гипотиреозом, СД2 и сочетанием СД2+гипотиреоз показало, что в группах и с гипотиреозом, и с СД2 наблюдаются выраженная дислипидемия и явления окислительного стресса. При сочетании СД2+гипотиреоз отклонения показателей липидного обмена усугубляются, тогда как окислительный стресс не усиливается. Анализ корреляционных взаимосвязей свидетельствует, что нарушения липидного обмена обусловлены в первую очередь изменениями триглицеридов при дефиците как инсулина, так и тиреоидных гормонов, в то время как при сочетании СД2+гипотиреоз механизмы регуляции метаболических путей включают изменения холестерина и ЛПВП. Степень выраженности окислительного стресса практически равная в группах СД2, гипотиреоза и СД2+гипотиреоз.

Результаты дискриминантного анализа данных в исследуемых группах пациенток подтверждают, что наиболее существенный вклад в усиление дислипидемии при сочетанной гормональной патологии вносят изменения уровней холестерина и ЛПВП. Нарушения липидного обмена и сдвиг окислительно-восстановительного баланса в сторону окисления и при СД2, и при гипотиреозе, обусловлены сходными механизмами, но решающее значение в усугубление метаболических нарушений при сочетанной гормональной патологии имеет липидный дисбаланс, но не окислительный стресс.

Использование дискриминантного анализа для интерпретации результатов исследования с оценкой дискриминантных функций Уилкса, квадрата расстояния Махаланобиса, построением расположения на плоскости двух главных компонент, определяющих наибольший процент различий между группами, дает возможность наглядно выявить степень различия между группами и направление метаболических нарушений при сочетании действия двух значимых факторов гормонального дисбаланса, а также их отличия от группы контроля. Это помогает определить наиболее важные точки, регулирующие метаболические потоки при сочетанной гормональной патологии, и может способствовать разработке более направленной коррекции сдвигов метаболических путей, развивающихся в этих условиях.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Shun, C.B. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis / C.B. Shun, K.C. Donaghue, H. Phelan, S.M. Twigg, M.E. Craig // *Diabet Med.* – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 126–135.
2. Han, C. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / C. Han, X. He, X. Xia [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 8: e0135233.
3. Chaker, L. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study / L. Chaker, S. Ligthart, T.I. Korevaar [et al.] // *BMC Med.* – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 150–154.
4. Kadiyala, R. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies / R. Kadiyala, R. Peter, O.E. Okosieme // *Int. J. Clin. Practice.* – 2010. – Vol. 64, № 8. – P. 1130–1139.
5. Perros, P. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening / P. Perros, R.J. McCrimmon, G. Shaw, B.M. Frier // *Diabetic Medicine.* – 1995. – Vol. 12, № 7. – P. 622–627.
6. Brenta, G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? / G. Brenta // *J. Thyroid Res.* – 2011; 2011:152850.
7. Biondi, B. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders / B. Biondi, G.J. Kahaly, R.P. Robertson // *Endocr. Rev.* – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 789–824.
8. Evans, J.L. Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 / J.L. Evans, E.D. Goldfine, B.A. Maddux, G.M. Grodsky // *Diabetes Endocrine Reviews.* – 2002. – Vol. 23. – P. 599–622.
9. Занозина, О.В. Окислительный стресс: особенности при сахарном диабете, источники образования, характеристика составляющих, патогенетические механизмы токсичности (обзор) / О.В. Занозина // *Уральский мед. журнал.* – 2010. – № 1(66). – С. 79–87.
10. Paşaoğlu, H. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus / H. Paşaoğlu, B. Sancak, N. Bukan // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 203. – P. 211–218.
11. Черданцев, Д.В. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета / Д.В. Черданцев, Л.П. Николаева, А.В. Степаненко, В.Ю. Дятлов // *Международ. журнал прикладных и фундамент. исследований.* – 2010. – № 5. – С. 127–130.
12. Crichtlow, D.E. On distribution-free multiple comparisons in the one-way analysis of variance / D.E. Crichtlow, M.A. Fligner // *Communications in Statistics: Theory and Methods.* – 1991. – Vol. 20, № 1. – P. 127–154.

**REFERENCES**

1. Shun, C.B. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis / C.B. Shun, K.C. Donaghue, H. Phelan, S.M. Twigg, M.E. Craig // *Diabet Med.* – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 126–135.
2. Han, C. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / C. Han, X. He, X. Xia [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 8: e0135233.
3. Chaker, L. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study / L. Chaker, S. Ligthart, T.I. Korevaar [et al.] // *BMC Med.* – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 150–154.
4. Kadiyala, R. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies / R. Kadiyala, R. Peter, O.E. Okosieme // *Int. J. Clin. Practice.* – 2010. – Vol. 64, № 8. – P. 1130–1139.
5. Perros, P. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening / P. Perros, R.J. McCrimmon, G. Shaw, B.M. Frier // *Diabetic Medicine.* – 1995. Vol. 12, № 7. – P. 622–627.
6. Brenta, G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? / G. Brenta // *J. Thyroid Res.* – 2011; 2011:152850.
7. Biondi, B. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders / B. Biondi, G.J. Kahaly, R.P. Robertson // *Endocr. Rev.* – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 789–824.
8. Evans, J.L. Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 / J.L. Evans, E.D. Goldfine, B.A. Maddux, G.M. Grodsky // *Diabetes Endocrine Reviews.* – 2002. – Vol. 23. – P. 599–622.
9. Zanozina O.V. *Uralski med. zhurnal* [Ural Medical Journal], 2010, 1(66), p. 79–87.
10. Paşaoğlu, H. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus / H. Paşaoğlu, B. Sancak, N. Bukan // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 203. – P. 211–218.
11. Cherdantsev D.V., Nikolayeva L.P., Stepanenko A.V., Diatlov V.Yu. *Mezhdunar. zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovani* [International Journal of Applied and Fundamental Research], 2010, 5, p. 127–130.
12. Crichtlow, D.E. On distribution-free multiple comparisons in the one-way analysis of variance / D.E. Crichtlow, M.A. Fligner // *Communications in Statistics: Theory and Methods.* – 1991. – Vol. 20, № 1. – P. 127–154.

Поступила в редакцию 11.02.2022

Адрес для корреспонденции: e-mail: Ali605783@gmail.com – Зубаиди А.Х.А.А.