

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 616.441 (048):616 (075):616.43 (083):616.4 (075.8)

Н.В. КОЗЯВКІНА

ПОЛІВАРІАНТНІСТЬ ТИРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ ЕНДОКРИННО-ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, ЇХ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ І КЛІНІЧНИЙ СУПРОВОДИ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ

Установлено, що курсовий прием біоактивної води Нафтуса 125 жінками детородного віку з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією оказує поліваріантні ефекти на функцію щитовидної залози, оцінені за зміною сумарного тиреоїдного індексу (СТІ). В 20,7% випадків констатовано помірне зниження функції, в 21,4% - відсутність суттєвих змін СТІ, в 36,5% - помірне і в 21,4% - значне підвищення СТІ. Методом канонічного кореляційного аналізу виявлені значимі зв'язи змін під впливом Нафтуса тиреоїдного статусу з змінами при цьому показателях нейроендокринного ($R=0,67$), імунного ($R=0,57$) і клінічного ($R=0,37$) статусів. Методом дискримінаційного аналізу виявлено 6 нейроендокринних, 9 імунних і 9 клінічних вихідних показателів, за сукупності яких прогнозується ретроспективно з точністю 86,7%, нейтральний – 80,6%, помірно стимулюючий – 86,8% і значно стимулюючий – 93,5% при загальній коректності прогнозу 86,9%.

Ключові слова: біоактивна вода Нафтуса, тиротропні ефекти, прогнозування, нейроендокринне, імунне і клінічне супроводження.

ВСТУП

Вплив біоактивної води Нафтуса на тиреоїдний статус організму тварин і людини є одним із напрямків досліджень трускавецької наукової школи бальнеології. Раніше нами в експерименті на здорових щурах виявлено поліваріантність змін тиреоїдного статусу внаслідок 6-денного напоювання Нафтусею: зниження сумарного тиреоїдного індексу (СТІ) у 18%, відсутність суттєвих змін СТІ у 28%, помірне його підвищення – у 21% і значне підвищення – у 33% тварин [6]. Неоднозначність тиротропного ефекту курсового вживання біоактивної води Нафтуса констатована також і при клініко-фізіологічних спостереженнях. Зокрема, серед 151 жінки 20-40 років з гіперплазією щитовидної залози у 27% випадків виявлено гальмування тиреоїдної функції, у 15% - відсутність суттєвих змін СТІ, у 58% - його зростання [3]. Натомість серед 87 жінки 22-54 років, хворих на хронічний безкам'яний холецистит в поєднанні з гіперплазією щитовидної залози, найчастіше спостерігався квазінульовий тиротропний ефект: у 60% випадків рівень трийодтироніну суттєво не змінювався, частість гальмівного ефекту складала 15%, а активуючого – 25% [18]. Як у щурів [6-8], так і у людей [2,3,16-18] виявлено пов'язані з тиреоїдними параметрами супутні зміни параметрів ліпідного і електролітного обміну та нейроендокринно-імунного комплексу і клінічних симптомів. Дане дослідження проведено в цьому ж руслі, але над іншим контингентом і з іншим арсеналом тестів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом спостереження були 125 жінки віком 20-40 років, котрі прибували на курорт Трускавець для амбулаторного лікування хронічної гінекологічно-ендокринної патології. Методом ультрасонографії (ехокамера "Sonoline Elegra", BRD) у 41% обстежених діагностовано одно- чи двосторонній кистоз яєчників (в т.ч. у 26% - ехонегативний, у 15% - ехопозитивний) вираженістю від

1 до 4 балів, у 23% - одно- чи двосторонню ехонегативну мастопатію, у 18% - міому, у 82% - гіперплазію щитовидної залози (із них у 43% - ехонегативну, у 33% - ехопозитивну, у 24% - ехонейтральну). Наявність виявленої патології стала підставою для обмеження бальнеотерапії вживанням лише біоактивної води Нафтуса (по 3 мл/кг за 30 хв до їжі тричі денно). З метою нівелювання впливу на гормональний і імунний статуси фази оваріально-менструального циклу у вибірку включали лише тих жінок, котрі прибували на курорт у перші дні фолікулінової фази, а тривалість курсу питної бальнеотерапії синхронізували з індивідуальним циклом (26-32 дні).

Напочатку і наприкінці курсу визначали вміст в плазмі тироїдних (ТТГ, загального та вільного тироксину і трийодтироніну), пітуїтарних (ЛГ, пролактину) і стероїдних (прогестерону, альдостерону, тестостерону і кортизолу) гормонів методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів реагентів ЗАТ “Алкор Био”, РФ [4,5,14] та аналізатора “Тесан”, Oesterreich. Стан вегетативної регуляції оцінено методом варіаційної кардіоінтервалометрії [1] (установка „Кардіо”, Київ).

Імунний статус оцінювали за тестами I-II рівнів ВООЗ. При цьому фенотип лімфоцитів (маркери CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) визначали непрямым варіантом імунофлуоресцентного методу [10], застосовуючи моноклональні антитіла фірми ИКХ “Сорбент” (Московська обл., РФ) і люмінесцентний мікроскоп. Відносний вміст активної, теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів та концентрації імуноглобулінів М, G, А і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали уніфікованими методами [9]. Фагоцитарну функцію нейтрофілів оцінювали за поглинанням і кілінгом ними культури *Staphylococcus aureus* [20]. Крім того, в якості маркерів неспецифічної резистентності визначали параметри ацидогенезу шкіри [12,13].

Вираженість клінічних симптомів оцінювали за однобальною шкалою Harrington E.C. [20]: 0 – відсутність симптому; 0,285 – слабо виражений; 0,5 – помірно виражений; 0,715 – сильно виражений; 0,9 – дуже сильно виражений симптом. Натомість настроїв оцінювали за 7-бальною шкалою [3]: норма – 0, депресія: від -1 до -3, дратівливість: від +1 до +3.

Референтні величини отримані при обстеженні 30 здорових жінок аналогічного віку, мешканок м. Трускавця.

Статистична обробка проведена на РС з використанням пакету програм “Statistica 5”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою інтегральної оцінки індивідуальних тироїдних статусів і тиротропних ефектів розраховували індивідуальні сумарні тироїдні індекси (СТІ) за формулою:

$$СТІ = (4 \cdot T_3 / 2,1 + T_4 / 110) / 5, \text{ де}$$

2,1 і 110 – середньонормальні рівні T_3 і T_4 відповідно;

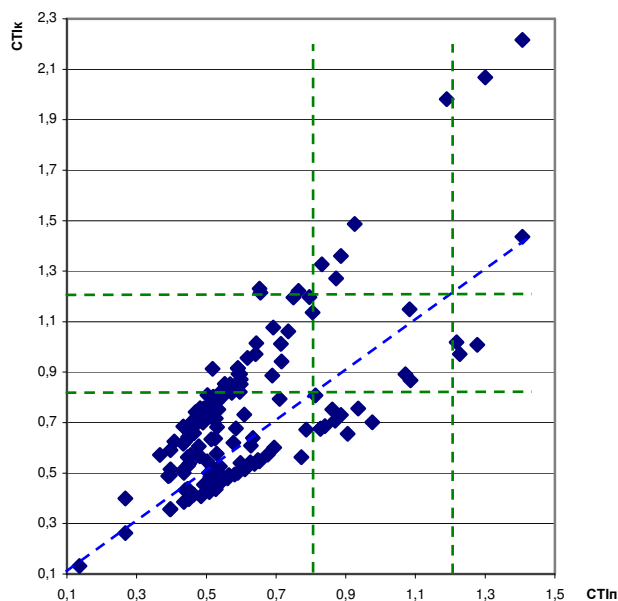
4 – співвідношення фізіологічних активностей еквімолярних концентрацій T_3 і T_4 .

Якщо прийняти за норму СТІ інтервал 0,8÷1,2, то є підстави констатувати (рис. 1), що серед обстеженого контингенту жінок при поступленні на бальнеотерапію у 120 (82,8±3,1%) мав місце гіпотиреоз, у 18 (12,4±2,7%) - евтиреоз, і лише у 7 (4,8±1,8%) – гіпертиреоз.

Після завершення курсу питної бальнеотерапії доля випадків гіпотиреозу зменшилась до 68,3±3,9% ($p < 0,01$), натомість доля евтиреозу зросла до 24,1±3,6% ($p < 0,02$), за відсутності суттєвої зміни долі гіпертиреозу: 7,6±2,2% ($p > 0,1$). Звідси складається враження, що біоактивна вода Нафтуса в цілому чинить активуючий тиротропний ефект. Проте аналіз індивідуальних реакцій на бальнеотерапію свідчить про поліваріантність тиротропних ефектів Нафтусі. Зокрема, у 31 жінки СТІ зростав на 0,81±0,26 од., ще у 53 - на 0,25±0,06 од., натомість у інших 30 жінок зміни СТІ знаходились в діапазоні +0,05±-0,05 од., а у 30 випадках констатовано зниження СТІ на 0,06±0,27 од. Отже, на 21,4% осіб Нафтуса чинить значно стимулюючий тиротропний ефект, на 36,5% - помірно стимулюючий, на 21,4% - нейтральний (квазінульовий) і на 20,7% - гальмівний тиротропний ефект. Як бачимо, частість останнього ефекту практично співпадає з такою, виявленою раніше нами у шурів [6] і Фучко О.Л. та Бульбою А.Я. [18] у жінок. Частість нейтрального ефекту близька до спостережуваної нами в експерименті і Бульбою А.Л. - в клініці [3], ще ближчі цифри, що стосуються частостей стимулюючого ефекту Нафтусі. Разом з тим, в даному спостереженні доля помірно стимулюючого ефекту вища, а значно стимулюючого – нижча порівняно з експериментом. Як видно на рис. 1, поліваріантність тиротропних ефектів має місце за якісно різних початкових рівнів СТІ. Зокрема, серед осіб, котрі відреагували на курс бальнеотерапії зниженням СТІ, його початковий рівень був зниженим у 53,3±4,2%, нормальним – у 36,7±4,0%, підвищеним – у 10,0±2,5%. Наприкінці лікування підвищені СТІ нормалізувались, так що випадків гіпертиреозу не було виявлено, доля

евтиреозу зменшилася до $16,7 \pm 3,1\%$, а гіпотиреозу – зросла до $83,3 \pm 3,1\%$, тобто Нафтуса спричиняла відповідно індукцію і агравацію гіпотиреозу.

Рис. 1. Індивідуальні сумарні тироїдні індекси до (вісь X) та після (вісь Y) курсового вживання біоактивної води Нафтуса



Серед 31 жінки, ареактивних до вживання Нафтусі, у 29 ($93,6 \pm 4,5\%$) констатовано початково знижені СТІ і лише по одному (по $3,2 \pm 3,2\%$) нормальному і підвищеному СТІ. Подібний початковий тироїдний статус мав місце серед жінок, у котрих Нафтуса спричиняла на нього помірно стимулюючий ефект: у $98,1 \pm 1,9\%$ - гіпотиреоз і лише у $1,9 \pm 1,9\%$ - евтиреоз. Наприкінці бальнеотерапії доля евтиреозу зросла до $17,0 \pm 5,2\%$, а доля гіпотиреозу відповідно знизилась до $83,0 \pm 5,2\%$, тобто Нафтуса спричиняла пом'якшення гіпотиреозу. Серед 31 жінки, у котрих Нафтуса спричиняла значно стимулюючий тиротропний ефект, у 3 ($9,7 \pm 5,4\%$) початковий СТІ був підвищений, у 5 ($16,1 \pm 6,7\%$) – нормальний, а у 23 ($74,2 \pm 8,0\%$) – знижений. Після бальнеотерапії у гіпертиреодних жінок СТІ зростав надалі, разом з тим, гіпертиреоз розвивався у всіх евтиреодних і у 2 гіпотиреодних жінок, так що доля його сягала $32,3 \pm 8,5\%$. Ще 20 жінок з гіпотиреозом перейшли у стан евтиреозу, так що доля його зросла до $64,5 \pm 8,7\%$, тоді як випадки гіпотиреозу звелись до одного ($3,2 \pm 3,2\%$).

Отже, **якісний** аналіз тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса свідчить, що вони полягають не лише у зниженні підвищених СТІ і підвищенні знижених за відсутності змін нормальних СТІ, як це передбачається законом „початкового рівня” у випадках нормального стану реактивності і регуляторних систем, а й у дальшому поглибленні гіпотиреозу і посиленні гіпертиреозу та трансформації у гіпертиреоз випадків ев- і гіпотиреозу, що зумовлено порушеннями реактивності і регуляторних систем [20].

Підсумки **кількісного** аналізу динаміки СТІ за різних тиротропних ефектів води Нафтуса відображені у табл. 1. Як бачимо, гальмівний ефект в цілому характеризується дальшим зниженням нижньопограничного рівня СТІ на 18%. За нейтрального ефекту СТІ залишається на вдвічі зниженому відносно норми рівні. Аналогічний початковий рівень СТІ за помірно стимулюючого ефекту Нафтусі зростає на 37%, не досягаючи все ж нижньої межі норми.

Натомість значно стимулюючий ефект Нафтусі характеризується зростанням СТІ, початково вищого від попереднього на 43%, ще на 56%, до верхньої зони норми.

Стосовно окремих параметрів тироїдного статусу відзначимо, що гальмівний тиротропний ефект асоціюється із дальшим зниженням рівня загального трийодтироніну від 75% середньої норми (СН) до 58% СН за відсутності суттєвих змін нормального рівня загального тироксину (97% і 94% СН до і після бальнеотерапії відповідно). При цьому практично не змінюються ні підвищений рівень тиротропного гормону (161% і 164% СН), ні нормальний рівень вільного T_3 (99% і 97% СН), ні знижений рівень вільного T_4 (79% і 79% СН). За нейтрального тиротропного ефекту залишаються

стабільними як значно знижений загальний Т₃ (49% і 47% СН), так і помірно знижений загальний Т₄ (65% і 66% СН). Не змінюються суттєво і решта параметрів тироїдного статусу.

Таблиця 1. Динаміка параметрів тироїдного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Сумарний тироїд. інд.	Загальний Т ₃ , нМ/л	Загальний Т ₄ , нМ/л	ТТГ, мМО/л	Вільний Т ₃ , пМ/л	Вільний Т ₄ , пМ/л
Гальмівний	30	Xi±m	0,79±0,04*	1,57±0,08*	107±7	3,05±0,35*	6,46±0,23	14,2±0,9*
		Xf±m	0,65±0,03*	1,22±0,06*	103±6	3,12±0,22*	6,33±0,19	14,2±0,6*
		ΔX±m	-0,14±0,01 [#]	-0,34±0,03 [#]	-4±3	+0,07±0,25	-0,13±0,16	0,0±0,8
Нейтральний	31	Xi±m	0,52±0,04*	1,02±0,08*	71±5*	4,15±0,56*	6,15±0,26	13,8±1,2*
		Xf±m	0,50±0,04*	0,98±0,09*	73±5*	3,63±0,31*	6,22±0,20	12,5±0,8*
		ΔX±m	-0,01±0,01	-0,04±0,03	+2±2	-0,52±0,46	+0,06±0,23	-1,3±1,1
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	0,51±0,02*	1,00±0,03*	69±3*	4,06±0,36*	6,17±0,15	12,1±0,7*
		Xf±m	0,69±0,02*	1,43±0,04*	81±3*	4,00±0,18*	6,21±0,07	12,9±0,3*
		ΔX±m	+0,19±0,01 [#]	+0,43±0,02 [#]	+12±2 [#]	-0,06±0,21	+0,04±0,14	+0,8±0,5
Значно стимулюючий	31	Xi±m	0,73±0,04*	1,49±0,09*	87±5*	1,91±0,21	5,96±0,27	14,8±1,2*
		Xf±m	1,14±0,07*	2,50±0,16*	103±4	2,85±0,12*	6,26±0,03	14,8±0,3*
		ΔX±m	+0,41±0,03 [#]	+1,01±0,08 [#]	+16±2 [#]	+0,94±0,13 [#]	+0,30±0,26	0,0±1,1
Норма	30	X±m	1	2,10±0,09	110±4	1,90±0,15	6,5±0,2	18,0±0,7

Примітки: 1. Xi - початкові, Xf - кінцеві параметри, ΔX - їх прямі різниці.

2. Параметри, значуще відмінні від нормальних, позначені*, значущі ефекти (прямі різниці) позначені[#].

Помірно стимулюючий тиротропний ефект асоціюється із помірним ростом загальних як Т₃ (від 48% до 68% СН), так і Т₄ (від 63% до 74% СН), знову ж за відсутності суттєвих змін решти параметрів тироїдного статусу. Натомість значний приріст СТІ зумовлений значним підвищенням рівня загального трийодтироніну (від 71% до 119% СН) в поєднанні із помірним приростом загального тироксину (від 79% до 94% СН). При цьому значуще зростає початково нормальний рівень ТТГ (від 100% до 150% СН) і проявляє тенденцію до росту вільний трийодтиронін (від 92% до 96% СН) за стабільного рівня вільного тироксину (82% СН).

На наступному етапі проаналізуємо супутні зміни параметрів нейроендокринної регуляції за різних тиротропних ефектів води Нафтуса.

Стосовно параметрів вегетативного статусу виявлено (табл. 2), що корелят симпатичного тону - амплітуда моди (АМо) варіаційної кардіоінтервалограми - значуще знижується як за гальмівного (на 10%, від 116% до 105% СН), так і за нейтрального (на 14%, від 110% до 95% СН) ефектів.

Таблиця 2. Динаміка параметрів вегетативного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	АМо, %	ΔX, мс	Мо, мс	ІНБ, од	Вегетативна реактивність
Гальмівний	30	Xi±m	23,1±1,3*	104±6	892±22	152±18*	1,58±0,18
		Xf±m	20,9±1,0	116±8	848±20*	126±13	1,84±0,23
		ΔX±m	-2,2±1,1 [#]	+12±8	-44±21 [#]	-26±17	+0,26±0,27
Нейтральний	31	Xi±m	22,0±0,9	108±4	920±18	124±11	1,44±0,15*
		Xf±m	19,0±0,9	126±8	866±18	103±9	1,67±0,19
		ΔX±m	-3,0±1,0 [#]	+18±10	-54±19 [#]	-21±11	+0,24±0,22
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	18,8±0,9	127±6*	902±12	102±10	1,32±0,09*
		Xf±m	19,0±0,9	125±6	867±12*	105±10	1,87±0,14
		ΔX±m	+0,2±1,1	-1±8	-35±15 [#]	+2±13	+0,54±0,17 [#]
Значно стимулюючий	31	Xi±m	19,3±1,3	129±10	866±16	121±19	1,33±0,14*
		Xf±m	18,6±0,8	118±7	824±16*	111±10	2,11±0,22
		ΔX±m	-0,8±1,5	-11±10	-42±19 [#]	-9±21	+0,78±0,21 [#]
Норма	30	X±m	20,0±0,5	113±3	900±10	100±7	1,85±0,11

Натомість початково нижчі величини АМо за обох варіантів стимулюючого ефекту залишаються стабільними (94% і 95% СН та 96% і 93% СН до і після бальнеотерапії). Корелят вагального тонусу – варіаційний розмах (ΔX) варіаційної кардіоінтервалограми – по-перше, початково нижчий за гальмівного і нейтрального ефектів відносно стимулюючих, по-друге, змінюється в протилежному напрямку, проте лише у вигляді тенденції. Мода (Мо) варіаційної кардіоінтервалограми зменшується приблизно однаковою мірою за всіх варіантів тиротропних ефектів. Індекс напруження Баєвського (ІНБ), обчислений за трьома згаданими параметрами варіаційної кардіоінтервалограми, за гальмівного і нейтрального ефектів проявляє тенденцію до зниження, а за стимулюючих ефектів залишається стабільним.

Натомість вегетативна реактивність – співвідношення ІНБ стоячи і лежачи – не змінюючись за гальмівного і нейтрального ефектів, за стимулюючих ефектів зростає, причому більшою мірою за значно стимулюючим порівняно із помірно стимулюючим.

Стосовно параметрів ендокринного статусу виявлено (табл. 3), що за всіх варіантів тиротропних ефектів рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ) залишається стабільно підвищеним, причому у жінок, підлеглих гальмівному ефекту Нафтусі, в 4÷4,4 р, у інших – в 2,5÷1,8 р. Натомість підвищений на 56÷67% рівень пролактину під впливом Нафтусі знижується, але різною мірою. Зокрема, за гальмівного ефекту – лише у вигляді слабкої тенденції (на 12%), за нейтрального і помірно стимулюючого – відчутніше, але не значуще (на 21% і 19% відповідно), тоді як значно стимулюючий тиротропний ефект супроводжується значущим (на 27%) зниженням гіперпролактинемії до верхньої зони норми.

Таблиця 3. Динаміка параметрів ендокринного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуся

Тиротропний ефект	n	Параметр	ЛГ, МО/л	Пролактин, мкг/л	Прогестерон, мкг/л	Тестостерон, мкг/л	Кортизол, мкг/л	Альдостерон, нг/л
Гальмівний	30	$Xi \pm m$	11,2±1,7*	13,7±1,6*	0,78±0,05	0,82±0,15*	221±12*	95±4
		$Xf \pm m$	12,2±1,3*	12,1±0,8*	1,28±0,10*	0,83±0,11*	228±6*	112±9*
		$\Delta X \pm m$	+1,0±0,7	-1,6±1,7	+0,50±0,09 [#]	+0,01±0,07	+7±10	+17±7 [#]
Нейтральний	31	$Xi \pm m$	6,9±1,0*	13,8±1,5*	0,90±0,08*	0,49±0,09*	228±8*	110±4*
		$Xf \pm m$	6,5±1,0*	10,9±1,0*	1,17±0,12*	0,37±0,08	226±4*	116±5*
		$\Delta X \pm m$	-0,4±0,9	-2,9±1,5	+0,27±0,11 [#]	-0,12±0,09	-2±7	+7±6
Помірно стимулюючий	53	$Xi \pm m$	6,4±0,8*	14,0±1,4*	0,87±0,06*	0,42±0,07	217±4*	98±3
		$Xf \pm m$	6,6±0,6*	11,3±0,6*	1,13±0,07*	0,45±0,05*	204±3*	112±6*
		$\Delta X \pm m$	+0,2±0,6	-2,7±1,5	+0,26±0,07 [#]	+0,03±0,06	-13±3 [#]	+15±5 [#]
Значно стимулюючий	31	$Xi \pm m$	5,1±1,0*	13,1±1,8*	0,85±0,06*	0,29±0,08	213±8*	108±4*
		$Xf \pm m$	4,7±0,7*	9,5±0,3	1,13±0,14*	0,40±0,06	165±7	116±4*
		$\Delta X \pm m$	-0,4±0,7	-3,6±1,8 [#]	+0,28±0,10 [#]	+0,11±0,04 [#]	-48±8 [#]	+9±6
Норма	30	$X \pm m$	2,8±0,2	8,4±0,5	0,66±0,05	0,28±0,02	165±8	85±7

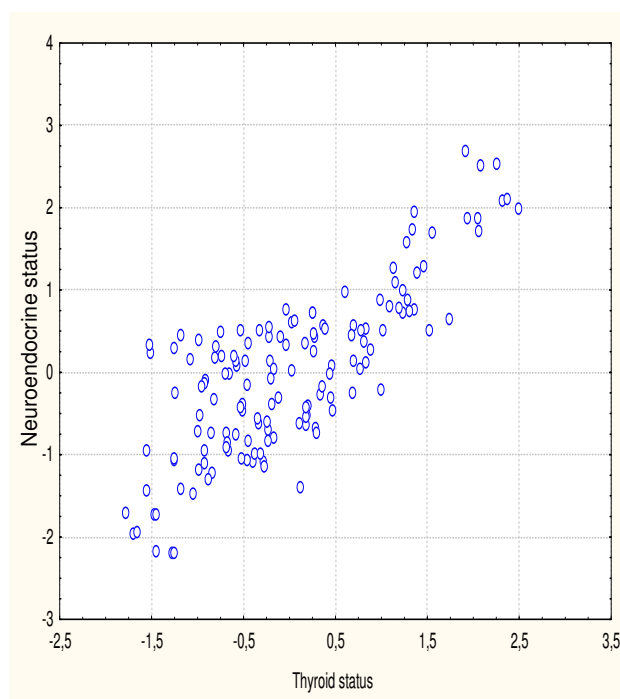
Рівень прогестерону, початково підвищений в усіх групах жінок, під впливом Нафтусі продовжував зростати. Зокрема, за гальмівного ефекту – на 64% (від 118% до 194% СН), за нейтрального – на 30% (від 136% до 177% СН), за помірно стимулюючого – теж на 30% (від 132% до 171% СН), за значно стимулюючого – на 33% (від 129% до 171% СН). Рівень тестостерону, втричі підвищений у жінок, підлеглих гальмівному ефекту, не реагував на Нафтусю. Не виявлено закономірних змін менш вираженої гіпертестостеронемії і у випадках нейтрального і помірно стимулюючого тиротропних ефектів Нафтусі. Натомість початково нормальний рівень тестостерону за значно стимулюючого ефекту зростає на 38%. Рівень кортизолу, початково підвищений на 29÷38%, за гальмівного і нейтрального тиротропних ефектів закономірно не змінювався, натомість за помірно стимулюючого ефекту Нафтусі знижувався закономірно на 6%, а за значно стимулюючого – на 23%. Стосовно альдостерону виявлено, що нормальні його рівні зростали надалі значуще, тоді як помірно підвищені – лише у вигляді тенденції. Зокрема, за гальмівного ефекту приріст склав 18% (від 112% до 132% СН), за помірно стимулюючого – 15% (від 115% до 132% СН), тоді як за нейтрального і значно стимулюючого – лише 6% і 8% відповідно.

Наші дані досить добре узгоджуються з даними Бульби А.А. [3], отриманими від подібного контингенту. Пізніше Фучко О.Л. [16] в спостереженні за іншим контингентом жінок було виявлено, що активуючий тиротропний ефект Нафтусі супроводжується нормалізацією помірно зниженого початково рівня ФСГ, тоді як за відсутності суттєвих змін T_3 залишається стабільним аналогічний

рівень ФСГ. Гальмівний тиротропний ефект асоціюється із збереженням початково помірно підвищеного рівня цього гормону. Верхньопограничний початковий рівень пролактину за активуючого тиротропного ефекту трансформується у гіперпролактинемію, тоді як за квазінульового ефекту залишається біля верхньої межі норми. Максимально виражена гіперпролактинемія за гальмівного тиротропного ефекту проявляє лише тенденцію до зниження. Гальмівний тиротропний ефект Нафтусі супроводжується тенденцією до зниження підвищеного рівня ЛГ, тоді як активуючий тиротропний ефект асоціюється з тенденцією до його підвищення, а квазінульовий - характеризується стабільністю і ЛГ. Гіпертестостеронемія, прямо тісно пов'язана з гіпер-ЛГ-емією, демонструє також і аналогічну з ЛГ динаміку. Натомість рівень кортизолу, знаходячись при поступленні у верхній зоні норми, демонстрував динаміку, протилежну такій Т₃: знижувався за активуючого і підвищувався за гальмівного тиротропного ефектів, не змінюючись за квазінульового. Рівень альдостерону, початково нормальний в усіх групах, таким і залишався наприкінці бальнеотерапії, суттєво не змінюючись. Як бачимо, мають місце як узгодження, так і розходження результатів, що можна пояснити відмінностями вікового складу і нозологічної характеристики.

Аналіз кореляційних зв'язків між початковими параметрами тироїдного статусу – з одного боку, та вегетативного і ендокринного статусів – з іншого боку, виявив наступні пари із значущими коефіцієнтами (для вибірки із 145 осіб критична величина $|r|$ складає 0,165). Найтісніші і водночас найчисленніші зв'язки з тироїдними гормонами виявлено для тестостерону і ЛГ. Тестостерон значуще пов'язаний із загальним Т₄ ($r=0,67$), ТТГ ($r=0,45$), загальним Т₃ ($r=0,27$) і вільним Т₄ ($r=0,21$). Для ЛГ відповідні коефіцієнти становлять: 0,76; 0,31; 0,24 і 0,26. Індекс напруження Баєвського однаковою мірою корелює із загальними Т₄ і Т₃ ($r=0,29$). При цьому симпатичний тонус дещо сильніше пов'язаний з Т₄ ($r=0,28$), ніж з Т₃ ($r=0,22$), вагальний тонус – лише з Т₄ ($r=-0,21$), а гуморальний канал (мода) – лише з Т₃ ($r=-0,27$). Заслугує уваги також зв'язок моди з ТТГ ($r=0,16$). Кортизол корелює із Т₄ прямо ($r=0,27$), а із Т₃ інверсно ($r=-0,18$). Прогестерон і альдостерон значуще корелюють лише з ТТГ ($r=0,23$ і $-0,19$ відповідно). Процедура канонічного (всеохоплюючого) кореляційного аналізу засвідчує наявність сильного зв'язку між тироїдним і нейроендокринним статусами: $R=0,79$; $R^2=0,63$; $\chi^2_{(32)}=177$; $p<10^{-6}$ (рис. 2).

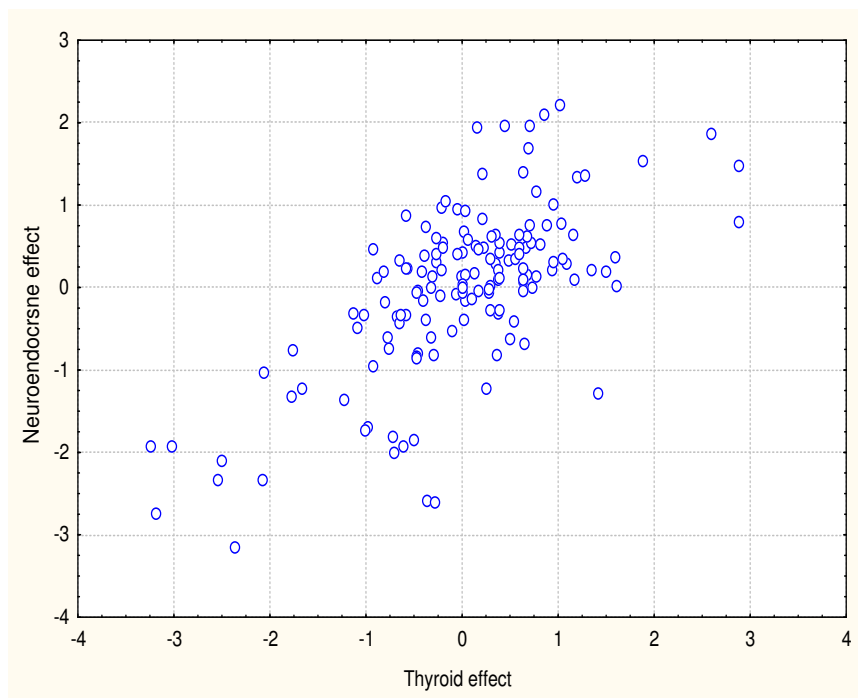
Рис. 2. Канонічна залежність між тироїдним та нейроендокринним статусами



Фучко О.Л. [16] виявлено кореляцію загального Т₃ з кортизолом ($r=-0,68$) і ФСГ ($r=0,39$); загального Т₄ - з ФСГ ($r=0,77$), ЛГ ($r=0,64$) і тестостероном ($r=0,57$); ТТГ - з пролактином ($r=0,48$), тестостероном ($r=0,41$) і ФСГ ($r=-0,30$); а також тироглобуліну - з пролактином ($r=0,47$), кортизолом

($r=-0,32$) і тестостероном ($r=0,30$). Автором теж констатовано дуже сильну канонічну кореляцію між тиреоїдним і ендокринним статусами ($R=0,985$).

Рис. 3. Канонічна залежність між ефектами води Нафтуса на тиреоїдний та нейроендокринний статуси



Знаменно, що в наших експериментах над щурами-самцями [7] теж була виявлена пряма кореляція кортикостерону із загальним тироксином ($r=0,47$) і інверсна – із загальним трийодтироніном ($r=-0,28$), а також останнього з модою ($r=-0,28$). До слова, тироксинемія корелює і з товщиною медулярної зони кори наднирників – джерела циркулюючих катехоламінів ($r=0,28$).

Аналіз кореляційних зв'язків між зміними параметрів тиреоїдного і вегетативного та ендокринного статусів показав, що зміни ТТГ корелюють із змінами тестостерону ($r=0,61$), ЛГ ($r=0,57$), пролактину ($r=0,22$) і вегетативної реактивності ($r=0,17$), динаміка загального тироксину значуще пов'язана з динамікою ЛГ ($r=0,60$), тестостерону ($r=0,57$) і симпатичного тонуусу ($r=0,17$), а зміни під впливом Нафтусі загального трийодтироніну – зі змінами кортизолу ($r=-0,49$). Канонічна залежність між ефектами води Нафтуса на тиреоїдний та нейроендокринний статуси, візуалізована на рис. 3, виявляється вельми сильною: $R=0,67$; $R^2=0,45$; $\chi^2_{(16)}=137$; $p<10^{-6}$.

Вельми цікаво, що в уже згаданому нашому експерименті коефіцієнт канонічної кореляції між тиреоїдним і нейроендокринним та електролітним статусами склав 0,657 [].

За даними Фучко О.Л. [16], за подібних умов динаміка загального T_3 пов'язана з динамікою кортизолу ($r=-0,75$), ФСГ ($r=0,38$) і тестостерону ($r=0,32$); загального T_4 - з динамікою ФСГ ($r=0,73$), ЛГ ($r=0,69$), тестостерону ($r=0,61$), пролактину ($r=0,38$) і кортизолу ($r=-0,36$); ТТГ - зі змінами тестостерону ($r=0,68$), пролактину ($r=0,53$) і ЛГ ($r=0,40$); тироглобуліну – з динамікою кортизолу ($r=-0,42$), ФСГ ($r=0,39$) і пролактину ($r=0,36$).

Тепер проаналізуємо супутні зміни параметрів імунного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса. Передовсім відзначимо, що абсолютний вміст в крові лімфоцитів в цілому залишається стабільним. Це стосується також відносного вмісту популяції натуральних кілерів ($CD16^+$ -лімфоцитів) і субпопуляцій Т-кілерів та теофілінчутливих Т-лімфоцитів. Натомість відносний вміст інших субпопуляцій Т-лімфоцитів значуще змінюється (табл. 4). Зокрема, вміст „активних” Т-лімфоцитів значуще зростає на 8% (від 93% до 101% СН) за гальмівного ефекту Нафтусі. Початково знижений рівень теофілінрезистентних Т-лімфоцитів ще більше знижується як за гальмівного (на 17%), так і за помірної (на 9%) та значної (на 18%) стимулювальних тиротропних ефектів, тоді як мінімальний рівень у жінок, непілеглих тиротропному ефекту Нафтусі, залишається без змін. Подібний паттерн спостерігається і стосовно субпопуляції Т-гелперів/індукторів, проте зниження менш виражене: 8%, 5% і 10% відповідно.

Таблиця 4. Динаміка параметрів Т- і кілерної ланок імунного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Пан-лімфоцити, Г/л	E _A -РУЛ, %	E _{TФФ} -РУЛ, %	E _{TФЧ} -РУЛ, %	CD4 ⁺ CD3 ⁺ , %	CD8 ⁺ CD3 ⁺ , %	CD16 ⁺ , %
Гальмівний	30	Xi±m	1,59±0,11*	27,6±1,8	26,5±1,5*	19,4±1,8	26,0±0,9*	23,3±1,3	13,0±0,3*
		Xf±m	1,76±0,09	29,8±1,6	22,2±1,2*	19,5±1,8	24,0±0,6*	22,9±1,2	12,5±0,3*
		ΔX±m	+0,16±0,12	+2,3±1,1 [#]	-4,4±1,5 [#]	+0,2±1,6	-2,1±0,9 [#]	-0,3±1,2	-0,4±0,3
Нейтральний	31	Xi±m	1,95±0,10	34,2±2,0*	24,4±1,7*	22,5±2,0	24,4±0,9*	25,6±1,5	11,9±0,3*
		Xf±m	1,85±0,07	33,3±1,8	24,9±1,4*	21,6±1,6	24,8±0,7*	24,8±1,2	11,1±0,3*
		ΔX±m	-0,09±0,12	-0,9±1,7	+0,5±1,1	-0,9±2,0	+0,4±0,7	-0,8±1,5	-0,8±0,3 [#]
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	1,88±0,07	27,7±1,4	26,0±1,3*	16,5±0,9*	26,4±0,7*	20,6±0,7*	12,4±0,2*
		Xf±m	1,86±0,08	29,1±1,4	23,7±1,1*	17,8±1,0*	25,0±0,6*	22,1±0,8*	12,4±0,2*
		ΔX±m	-0,03±0,08	+1,5±1,4	-2,3±1,1 [#]	+1,4±1,0	-1,3±0,5 [#]	+1,5±0,8	+0,1±0,2
Значно стимулюючий	31	Xi±m	1,95±0,12	25,5±1,5*	25,3±1,7*	14,7±1,3*	26,2±1,0*	20,1±0,9*	12,5±0,3*
		Xf±m	1,83±0,10	27,2±1,4	20,8±1,4*	16,8±1,4*	23,6±0,8*	21,1±1,1*	12,2±0,3*
		ΔX±m	-0,11±0,10	+1,8±1,3	-4,6±1,2 [#]	+2,0±1,1	-2,6±0,6 [#]	+0,9±0,9	-0,3±0,3
Норма	30	X±m	1,96±0,04	29,6±0,8	33,2±1,2	20,9±0,4	29,1±1,0	24,8±0,5	16,4±0,8

Стосовно параметрів В-ланки імунного статусу (табл. 5) констатовано стабільність початково підвищених на 6÷18% рівнів В-лімфоцитів за всіх варіантів тиротропних ефектів. Не змінювались закономірно і рівні циркулюючих імунних комплексів, теж початково підвищених на 9÷28%. Вміст в сирватці імуноглобулінів М за нейтрального ефекту зростав на 17% (від 138% до 163% СН), а за значно стимулювального – на 14% (від 111% до 127% СН), тобто мало місце посилення гіперімуноглобулінемії, тоді як за інших двох варіантів тиротропних ефектів початково нормальні рівні IgM суттєво не зростали. Верхньопограничні рівні IgA, залишаючись без закономірних змін за гальмівного і значно стимулюючого ефектів Нафтусі, за нейтрального тиротропного ефекту зростають ще на 16% (від 118% до 137% СН), натомість за помірно стимулюючого – нормалізуються, знижуючись від 119% до 105% СН, тобто на 12%. Рівні IgG, початково максимально підвищені за нейтрального і значно стимулюючого ефектів, залишаються без суттєвих змін, натомість будучи підвищені меншою мірою, за помірно стимулюючого ефекту зростають на 18% (від 117% до 137% СН), а за гальмівного – на 10% (від 125% до 136% СН).

Таблиця 5. Динаміка параметрів В-ланки імунного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	CD19 ⁺ , %	IgM, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	ЦІК, од.
Гальмівний	30	Xi±m	25,0±0,6*	1,22±0,08	14,4±0,9*	2,18±0,15	59±6
		Xf±m	24,3±0,7*	1,35±0,09	15,7±0,7*	2,17±0,16	69±7
		ΔX±m	-0,6±0,4	+0,12±0,09	+1,4±0,8	-0,02±0,15	+9±5
Нейтральний	31	Xi±m	25,6±0,7*	1,59±0,09*	16,0±1,3*	2,24±0,12*	67±9
		Xf±m	24,9±0,6*	1,87±0,09*	16,3±1,1*	2,60±0,15*	63±8
		ΔX±m	-0,7±0,6	+0,27±0,10 [#]	+0,4±1,0	+0,35±0,14 [#]	-3±6
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	22,9±0,4	1,22±0,06	13,4±0,7*	2,26±0,14*	64±5
		Xf±m	23,2±0,4	1,27±0,06	15,8±0,8*	1,99±0,13	67±5
		ΔX±m	+0,3±0,3	+0,04±0,06	+2,4±0,7 [#]	-0,27±0,14	+3±4
Значно стимулюючий	31	Xi±m	24,4±0,6*	1,28±0,10	17,7±0,8*	2,24±0,17	69±9
		Xf±m	24,2±0,6*	1,46±0,09*	17,2±0,9*	2,14±0,19	67±6
		ΔX±m	-0,3±0,4	+0,18±0,08 [#]	-0,4±0,7	-0,11±0,11	-3±7
Норма	30	X±m	21,7±0,8	1,15±0,05	11,5±0,4	1,90±0,06	54±5

Вміст 0-лімфоцитів, розрахований балансным методом (норма: 5÷11%), в усіх групах виявився початково підвищеним до 12,5÷17,7%. Гальмівний тиротропний ефект супроводжувався дальшим підйомом їх рівня на 28%, нейтральний – лише на 15%, за помірно стимулювального ефекту зміни відсутні (-2%), проте значно стимулюючий ефект знову поєднувався з приростом 0-лімфоцитів на 13%.

При аналізі параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів виявлено (табл. 6), що активність фагоцитозу, оцінена за фагоцитарним індексом, початково помірно знижена, за всіх варіантів тиротропних ефектів зростає до середньої норми. Зокрема, за гальмівного ефекту – на 7% (від 93% до 100% СН), за нейтрального – на 6% (від 96% до 101% СН), за помірно стимулюючого – на 10% (від 93% до 102% СН), а за значно стимулюючого – на 13% (від 91% до 103% СН). Інтенсивність фагоцитозу, оцінена за кількістю мікробів, поглинутих одним мікрофагом, теж зростає, але різною мірою: що нижчий початковий рівень, то відчутніший приріст. Так, за гальмівного і нейтрального ефектів нормальні рівні зростають відповідно на 8% (від 94% до 101% СН) і 6% (від 99% до 105% СН), тоді знижена інтенсивність фагоцитозу за помірно стимулюючого ефекту зростає на 12% (від 85% до 95% СН), за значно стимулюючого – на 22% (від 80% до 98% СН).

Таблиця 6. Динаміка параметрів фагоцитарної функції нейтрофілів за різних тиротропних ефектів води Нафтуся

Тиротропний ефект	n	Параметр	Лейкоцити загальні, Г/л	Нейтрофіли, %	Фагоцитарний індекс, %	Мікробне число, мікр./фаг.	Індекс кілінгу, %	БЦЗН, 10 ⁹ мікр/л
Гальмівний	30	Xi±m	4,92±0,18*	57,7±1,3	71,1±1,1*	7,5±0,3	60,5±2,4*	9,8±1,0*
		Xf±m	4,95±0,28*	55,2±1,5	76,3±1,0	8,1±0,3	55,9±2,1*	9,9±1,0*
		ΔX±m	+0,03±0,20	-2,5±1,7	+5,2±1,0 [#]	+0,6±0,2 [#]	-4,6±1,1 [#]	+0,1±0,8
Нейтральний	31	Xi±m	4,87±0,30*	57,2±1,5	73,6±0,9	7,9±0,3	57,7±1,6*	9,4±0,9*
		Xf±m	4,88±0,17*	56,5±1,6	77,7±0,7	8,4±0,3	61,2±1,6*	11,2±0,8
		ΔX±m	+0,01±0,27	-0,7±1,3	+4,1±0,9 [#]	+0,5±0,1 [#]	+3,5±0,3 [#]	+1,8±0,6 [#]
Помірно стимулюючий	53	Xi±m	4,74±0,15*	58,5±0,8	70,6±0,5*	6,8±0,1*	49,7±0,8*	6,6±0,3*
		Xf±m	5,18±0,16*	57,3±0,6	77,5±0,3	7,6±0,1	57,6±0,7*	9,9±0,3*
		ΔX±m	+0,45±0,15	-1,2±0,9	+6,9±0,5 [#]	+0,8±0,1 [#]	+7,9±0,2 [#]	+3,3±0,2 [#]
Значно стимулюючий	31	Xi±m	5,11±0,23*	58,9±1,1	69,6±1,2*	6,4±0,2*	43,8±1,9*	5,9±0,4*
		Xf±m	5,54±0,27	56,0±1,4	78,6±1,1	7,8±0,3	59,5±2,0*	11,5±1,1
		ΔX±m	+0,43±0,20 [#]	-2,9±1,2 [#]	+9,0±0,8 [#]	+1,4±0,3 [#]	+15,7±1,0 [#]	+5,6±0,9 [#]
Норма	30	X±m	5,78±0,18	57,8±1,5	76,1±1,4	8,0±0,4	69,1±3,2	14,0±1,2

Натомість завершеність фагоцитозу, оцінена індексом кілінгу, тобто відсотком убитих мікробів серед поглинутих, проявляє цілком інший паттерн. Передовсім, її початковий рівень мінімально знижений у осіб, підлеглих гальмівному тиротропному ефекту, і регресує в кожній наступній групі. Далі, якщо гальмування тироїдної активності супроводжується дальшим зниженням індексу кілінгу на 8% (від 88% до 81% СН), то за відсутності змін СПІ спостерігаються мінімальні зміни (+6%) останнього, а стимуляція тироїдної активності асоціюється із суттєвим посиленням бактерицидності нейтрофілів – на 16% (від 72% до 83% СН) за помірного варіанту і на 36% (від 63% до 86% СН) – за значного варіанту стимуляції.

Інтегральний параметр – бактерицидна здатність нейтрофілів (БЦЗН), розрахована за формулою:

$$\text{БЦЗН} = \text{Лейкоцити} * \text{Нейтрофіли} * \text{ФІ} * \text{МЧ} * \text{ІК},$$

яка відображує кількість мікробів, знешкоджених нейтрофілами, що містяться в 1 л крові [20], будучи мінімально зниженою у осіб, підлеглих гальмівному тиротропному ефекту, залишається без змін. Аналогічний початковий рівень БЦЗН за нейтрального ефекту зростає на 19%. Натомість за обидвох варіантів стимулюючого ефекту при мінімальних стартових позиціях має місце суттєвий приріст БЦЗН – на 50% і 94% відповідно. Видно, що суттєвий внесок у приріст БЦЗН вносить як посилення фагоцитарної функції окремих нейтрофілів, так і збільшення їх абсолютної кількості. Це підтверджується коефіцієнтами кореляції БЦЗН як із ФІ ($r=0,35$), МЧ ($r=0,66$) і ІК ($r=0,50$), так і з лейкоцитозом ($r=0,53$).

Як же співвідносяться наші дані з отриманими іншими авторами за аналогічних умов, а також нами в експерименті на щурах? У спостереженні Фучко О.Л. [17] ні відносні, ні абсолютні рівні загальних лімфоцитів, як нормальні, так і підвищені чи знижені, значуще не змінювалися за жодного тиротропного ефекту. Аналогічна нечутливість початково нормального або помірно зниженого абсолютного рівня пан-лімфоцитів до впливу Нафтусі за різних її тиротропних ефектів констатована в спостереженні Бульби А.Я. [2]. У щурів значно (але не помірно) стимулювальний тиротропний ефект супроводжувався підвищенням абсолютного, але не відносного вмісту пан-лімфоцитів, за нейтрального ефекту змін не виявлено, а за гальмівного – констатовано зниження як відносного, так і, особливо, абсолютного пан-лімфоцитозу [8].

За даними Фучко О.Л. [17] з-поміж субпопуляцій Т-лімфоцитів значуще змінюються лише “активні” Т-лімфоцити, рівень яких зростає як за активуючого, так і за гальмівного ефектів, при цьому в першому випадку зменшується дефіцит субпопуляції, а другому – відбувається переміщення її рівня з нижньої зони норми у верхню. Натомість за квазінульового ефекту початково підвищений рівень “активних” Т-лімфоцитів залишається без суттєвих змін. Натомість Бульба А.Я.[2] констатувала нормальний вміст даної субпопуляції, не підлеглий впливу Нафтусі за жодного типу тиротропного ефекту.

Рівні інших субпопуляцій Т-лімфоцитів, за одними даними [17], закономірно не змінювалися за жодного тиротропного ефекту, залишаючись тією чи іншою мірою зниженими. Натомість у іншого контингенту, за аналогічної ареактивності більшості субпопуляцій, було виявлено супутнє з активацією тироїдної функції дальше зниження нижньопограничного рівня CD4-лімфоцитів і поглиблення дефіциту теофілінрезистентних Т-лімфоцитів [2]. У щурів, навпаки, зниження останньої субпопуляції супроводжує гальмівний тиротропний ефект, а рівень теофілінчутливих Т-лімфоцитів однаковою мірою знижувався як за активації, так і за гальмування вивільнення T_3 [8].

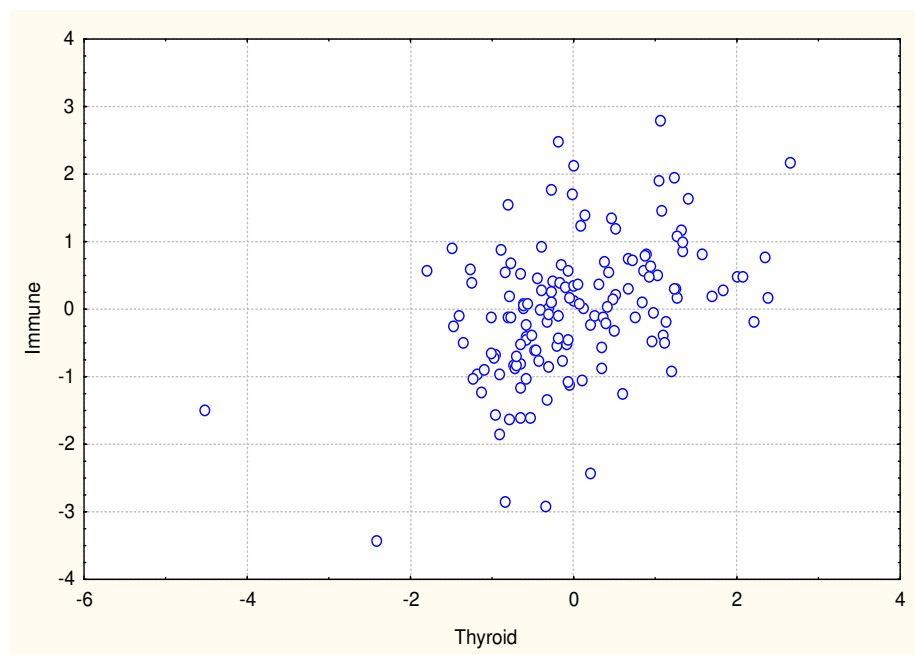
Рівень натуральних кілерів в спостереженнях Фучко О.Л. [17] залишався стабільно слабо зниженим за всіх тиротропних ефектів, на відміну від даних Бульби А.Я. [2] про дальше поглиблення їх дефіциту за гальмівного ефекту, та наших даних [8] про зниження рівня NK у щурів за стимулюючого і нейтрального ефектів.

Рівень В-лімфоцитів, початково підвищений у контингенту, спостережуваному Фучко О.Л. [17], за активуючого ефекту знижувався значуще, а за інших ефектів – лише у вигляді тенденції. Натомість як у жінок іншого контингенту [2], так і у щурів [8] він залишався стабільно нормальним. Початково підвищені рівні імуноглобулінів всіх класів проявляли тенденцію до дальшого росту (частіше) або залишалися стабільними (рідше) незалежно від типу тиротропного ефекту [17]. Подібну, але дещо чіткішу картину виявила і Бульба А.Я. [2]. У щурів рівні імуноглобулінів всіх класів залишалися стабільними, за винятком помірного зниження IgM за гальмівного ефекту [8].

Початково нормальні рівні ЦК, за даними Фучко О.Л. [17], за активуючого ефекту зростали помірно, а за гальмівного – значно. Подібні зміни, але менш чіткі, виявлені також Бульбою А.Я. [2] в спостереженні за іншим контингентом жінок і нами [8] в експерименті на щурах.

В спостереженнях Фучко О.Л. [17] вміст 0-лімфоцитів, початково підвищений, залишався на цьому ж рівні за гальмівного і квазінульового ефектів, а за активуючого - зростав надалі. У щурів же приріст цих незрілих форм мав місце за всіх варіантів тиротропних ефектів [8].

Рис. 4. Канонічна залежність між тироїдним та імунним статусами



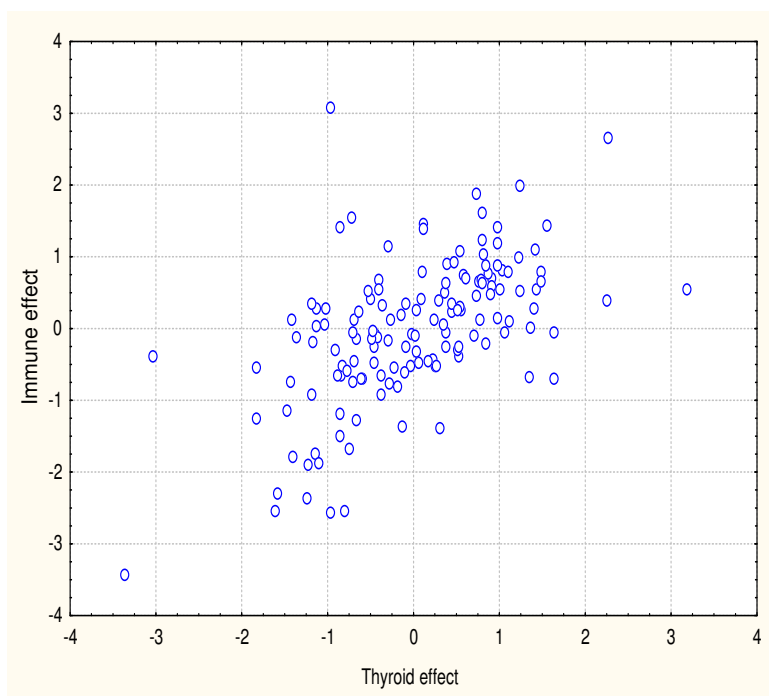
Динаміка фагоцитарної функції нейтрофілів цитованими авторами не вивчалась, тому ми можемо порівняти наші дані з нашими ж, отриманими в експерименті [8]. У щурів гальмівний тиротропний ефект теж супроводжується зниженням індексу кілінгу, а нейтральний – відсутністю

суттєвих змін, проте, на відміну від людей, змін не виявлено і за обох варіантів стимулюючого ефекту. Натомість БЦЗН щурів за гальмівного ефекту знижувалась на 12%, за нейтрального – залишалась без змін (+2%), а за значно стимулюючого – зростала на 9%, правда, знижуючись на 9% за помірно стимулюючого ефекту. Такий паттерн зумовлений значною мірою динамікою абсолютного вмісту нейтрофілів.

Кореляційні зв'язки між параметрами тироїдного і імунного статусів виявились малочисельними і вельми слабкими. Зокрема, рівень загального T_4 корелює з мікробним числом ($r=0,20$), індексом кілінгу ($r=0,18$), IgA ($r=0,17$) та певною мірою з E_A -РУЛ ($r=-0,13$), а вільного T_4 – з IgG ($r=0,19$). Загальний T_3 дуже слабо пов'язаний лише з IgG ($r=0,15$) і IgA ($r=0,13$), а вільний T_3 – з IgM ($r=0,14$) і $E_{TФФ}$ -РУЛ ($r=-0,14$). Рівень ТТГ корелює слабо лише з IgG ($r=-0,18$) і $E_{TФФ}$ -РУЛ ($r=0,15$). Проте канонічний кореляційний зв'язок між тироїдним і імунним статусами виявляється помірної сили (рис. 4): $R=0,44$; $R^2=0,19$; $\chi^2_{(50)}=65$; $p=0,07$.

Тіснішими виявились зв'язки між змінами тироїдних і імунних параметрів (рис. 5). Зокрема, динаміка загального T_3 корелює з динамікою завершеності ($r=0,50$), активності ($r=0,27$) і інтенсивності ($r=0,24$) фагоцитозу. Для загального тироксину відповідні коефіцієнти складають 0,45; 0,26 і 0,19.

Рис. 5. Канонічна залежність між ефектами води Нафтуса на тироїдний та імунний статуси



Зміни вільного тироксину пов'язані зі змінами Т-кілерів ($r=0,22$) і теофілінчутливих Т-лімфоцитів ($r=0,21$), а ТТГ – з динамікою активних Т-лімфоцитів ($r=-0,23$). У підсумку канонічна кореляція між динамікою тироїдного і імунного статусів сягає значної сили: $R=0,57$; $R^2=0,32$; $\chi^2_{(32)}=80$; $p<10^{-5}$.

У щурів нами [8] були виявлені значущі прямі зв'язки T_3 з лейкоцитозом ($r=0,37$), БЦЗН ($r=0,30$) і IgM ($r=0,23$) та інверсні – з рівнем натуральних кілерів ($r=-0,31$) і моноцитів ($r=-0,29$) та їх мікробним числом ($r=-0,29$). Міра тироїдно-імунної детермінації виявилась суттєво більшою ($R=0,759$). Проте в експерименті реєструвались імунні параметри не лише крові, а й тимуса і селезінки, що, мабуть, й зумовило тісніші зв'язки.

Фучко О.Л. [17] виявила прямі зв'язки вільного трийодтироніну з лейкоцитозом ($r=0,29$), абсолютним ($r=0,40$) і відносним ($r=0,24$) вмістом пан-лімфоцитів та інверсні – з рівнями ЦІК ($r=-0,22$), CD16-лімфоцитів ($r=-0,21$) і популяції Т-лімфоцитів ($r=-0,16$). Рівень вільного тироксину значуще пов'язаний з “активними” Т-лімфоцитами ($r=0,25$), IgA ($r=0,23$), IgG ($r=0,18$), а також з ЦІК ($r=-0,19$). Автором виявлена значна канонічна кореляція між тироїдним і імунним статусами ($R=0,54$). Показано, що зміни рівня вільного трийодтироніну значуще пов'язані зі змінами рівнів “активних” ($r=0,33$), теофілінрезистентних ($r=0,18$) і CD4- ($r=0,17$) лімфоцитів та абсолютного вмісту пан-лімфоцитів ($r=0,18$). Проте численніші і сильніші зв'язки має динаміка вільного тироксину: прямі – з

динамікою CD8- $(r=0,37)$ і теофілінчутливих $(r=0,37)$ Т-лімфоцитів; інверсні – зі змінами IgA $(r=-0,23)$, ЦІК $(r=-0,22)$ і CD4-лімфоцитів $(r=-0,21)$. Рівень ТТГ змінюється, як правило, різноскеровано зі змінами “активних” Т-лімфоцитів $(r=-0,28)$ і односкеровано – з динамікою ЦІК $(r=-0,19)$. Канонічна кореляція між тиротропними і імунотропними ефектами Нафтусі знову констатована значною $(R=0,54)$. Бульбою А.Я. [2] тироїдно-імунні зв’язки обчислювались на основі середньогрупових, а не індивідуальних показників, тому їх значно вищі значення не зовсім коректні.

Вважається, що параметри ацидогенезу шкіри характеризують загальну резистентність організму [11,15], що і стало підставою для включення їх в батарею застосованих нами тестів. Виявлено (табл. 7), що резистентність шкіри до ерозування під впливом аплікації розчину лугу у жінок трьох груп знаходиться в межах норми і суттєво не змінюється під впливом бальнеотерапії. Водночас у жінок другої групи початково знижена алкалорезистентність шкіри значуще підвищується до нижньої зони норми. Час нейтралізації шкірою нанесеного на неї лужного розчину у жінок цієї ж групи, будучи початково суттєво вкороченим, наприкінці бальнеотерапії значно подовжується понад норму. Натомість початково нормальна алкалонейтралізація прискорюється приблизно однаковою мірою як за гальмівного, так і за значно стимулюючого тиротропних ефектів Нафтусі, залишаючись стабільною за помірно стимулюючого ефекту.

Таблиця 7. Динаміка параметрів ацидогенезу шкіри за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Алкалорезистентність, ерозій/15 хв	Алкалонейтралізація, с	pH шкіри
Гальмівний	30	$Xi \pm m$	$3,2 \pm 0,6$	76 ± 3	$5,78 \pm 0,06^*$
		$Xf \pm m$	$3,6 \pm 0,5$	$59 \pm 3^*$	$5,79 \pm 0,07^*$
		$\Delta X \pm m$	$+0,4 \pm 0,8$	$-17 \pm 4^\#$	$+0,02 \pm 0,07$
Нейтральний	31	$Xi \pm m$	$4,9 \pm 0,6^*$	$62 \pm 2^*$	$5,82 \pm 0,08^*$
		$Xf \pm m$	$3,8 \pm 0,4$	$83 \pm 3^*$	$5,71 \pm 0,05^*$
		$\Delta X \pm m$	$-1,1 \pm 0,4^\#$	$+21 \pm 2^\#$	$-0,12 \pm 0,09$
Помірно стимулюючий	53	$Xi \pm m$	$3,9 \pm 0,6$	68 ± 3	$5,60 \pm 0,05^*$
		$Xf \pm m$	$3,4 \pm 0,4$	68 ± 3	$5,63 \pm 0,04^*$
		$\Delta X \pm m$	$-0,5 \pm 0,4$	0 ± 3	$+0,03 \pm 0,05$
Значно стимулюючий	31	$Xi \pm m$	$2,9 \pm 0,2$	79 ± 4	$5,68 \pm 0,08^*$
		$Xf \pm m$	$3,4 \pm 0,4$	64 ± 4	$5,50 \pm 0,07$
		$\Delta X \pm m$	$+0,5 \pm 0,4$	$-15 \pm 6^\#$	$-0,17 \pm 0,08^\#$
Норма	30	$X \pm m$	$3,0 \pm 0,2$	74 ± 3	$5,43 \pm 0,05$

Активна реакція шкіри при поступленні була дещо зміщена в бік алкалозу і суттєво не змінювалась після бальнеотерапії, за винятком її значно стимулюючого тиротропного ефекту, який супроводжувався нормалізацією pH шкіри.

З-поміж клінічних симптомів для напівкількісного аналізу нами вибрані характерні для гіпотиреозу. Виявлено (табл. 8), що при поступленні загальна слабкість виражена мінімальною мірою у жінок, підлеглих гальмівному тиротропному ефекту, а максимально – у підлеглих значно стимулюючому ефекту бальнеотерапії, тоді як жінки двох інших груп посідають однакові проміжні позиції. Під впливом вживання Нафтусі вираженість слабості зменшувалась в усіх групах, то більшою мірою, що вираженішою була слабкість при поступленні. Майже аналогічний паттерн як початкового стану, так і його динаміки виявлено стосовно виразності головних болей.

Метеоризм і закрепи в цілому виражені дуже незначною мірою, як і їх динаміка. Натомість початково мінімальна виразність одутлості вірогідно наростає як за гальмівного, так і за значно стимулюючого тиротропних ефектів, тоді як у жінок двох інших груп із вищою стартовою одутлістю її дальший приріст статистично незначущий.

Стосовно настрою та його змін під впливом бальнеотерапії виявлена значна строкатість. Зокрема, жінки, підлеглі гальмівному чи помірно стимулюючому тиротропним ефектам, в цілому не схильні ні до депресії, ні до дратівливості, а після бальнеотерапії настрої їх суттєво не змінюється. Натомість як нейтральному, так і значно стимулюючому ефектам передують виражені пригнічені настрої, який під впливом Нафтусі практично цілком нормалізується.

Таблиця 8. Динаміка параметрів клінічного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Слабкість, б	Головні болі, б	Метеоризм, б	Закрепи, б	Одуглість, б	Настрій, б
Гальмівний	30	$Xi \pm m$	0,13±0,04*	0,05±0,028	0,09±0,038	0,11±0,03	0,06±0,03	-0,10±0,28
		$Xf \pm m$	0,05±0,02*	0,04±0,02	0,07±0,038	0,10±0,03	0,17±0,04*	+0,20±0,16
		$\Delta X \pm m$	-0,09±0,03 [#]	-0,01±0,02	-0,02±0,02	-0,01±0,02	+0,11±0,03 [#]	+0,30±0,17
Нейтральний	31	$Xi \pm m$	0,26±0,04	0,28±0,04*	0,20±0,048	0,15±0,04	0,26±0,04*	-0,42±0,25*
		$Xf \pm m$	0,11±0,03	0,12±0,03*	0,11±0,038	0,14±0,03	0,33±0,04*	0,00±0,15
		$\Delta X \pm m$	-0,15±0,03 [#]	-0,16±0,03 [#]	-0,09±0,02 [#]	-0,02±0,02	+0,07±0,04	+0,42±0,15 [#]
Помірно стимулюючий	53	$Xi \pm m$	0,24±0,03	0,28±0,03*	0,21±0,048	0,19±0,04	0,19±0,04*	-0,23±0,21
		$Xf \pm m$	0,12±0,03	0,13±0,03*	0,13±0,038	0,15±0,04	0,24±0,04*	-0,06±0,10
		$\Delta X \pm m$	-0,13±0,03 [#]	-0,15±0,03 [#]	-0,08±0,02 [#]	-0,05±0,02 [#]	+0,05±0,03	+0,17±0,15
Значно стимулюючий	31	$Xi \pm m$	0,42±0,10	0,46±0,10*	0,19±0,058	0,24±0,05	0,10±0,04*	-0,68±0,27*
		$Xf \pm m$	0,20±0,03	0,18±0,03*	0,11±0,048	0,14±0,04	0,17±0,04*	-0,13±0,17
		$\Delta X \pm m$	-0,22±0,0 [#]	-0,28±0,09 [#]	-0,08±0,02 [#]	-0,10±0,03 [#]	+0,07±0,02 [#]	+0,55±0,15 [#]

Остання констеляція показників визначалась лише при поступленні, без оцінки їх динаміки. Виявлено (табл. 9), що жінки, підлеглі гальмівному тиротропному ефекту, характеризуються в цілому верхньопограничним розміром матки, відсутністю міоми, дещо збільшеним правим і нормального об'єму лівим яйником, враженими відчутним ехонегативним кистозом, значно вираженішим справа, двосторонньою слабовираженою мастопатією та помірною гіперплазією щитовидної залози квазінульової ехогенності.

Таблиця 9. Початкові показники гінекологічного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротроп. ефект	Об'єм матки, см ³	Міома, балів	Об'єм яйника, см ³		Кистоз яйника, балів		Мастопатія, балів		Щитовидна залоза	
			Справа	Зліва	Справа	Зліва	Справа	Зліва	Об'єм, см ³	Ехоген.
T- n=30	70 ±10	0,10 ±0,07	12,2 ±2,1	7,2 ±0,7	-1,37 ±0,38*	-0,64 ±0,34	-0,40 ±0,17*	-0,47 ±0,18*	23,7 ±1,1*	+0,07 ±0,28
T+ n=31	81 ±7*	0,53 ±0,19*	11,4 ±2,1	9,2 ±2,2	-0,77 ±0,38*	-0,45 ±0,32	-0,50 ±0,19*	-0,48 ±0,21*	25,5 ±1,2*	-0,30 ±0,28
T+ n=53	82 ±5*	0,51 ±0,14*	8,9 ±1,6	7,1 ±0,9	-0,25 ±0,18	-0,15 ±0,16	-0,28 ±0,13*	-0,49 ±0,15*	23,1 ±0,9*	-0,19 ±0,20
T++ n=31	81 ±6*	0,35 ±0,17	8,1 ±1,1	7,1 1,1±	-0,48 ±0,27	-0,19 ±0,21	-0,55 ±0,24*	-0,65 ±0,27*	26,0 ±1,1	-0,35 ±0,28
$X \pm m$ $Mn \div Mx$	53±4 32÷74	0	9,1±0,8 3,7÷14,4	6,5±0,8 2,7÷10,3	0	0	0	0	13,5±0,4 9÷18	0

Жінки, непідлеглі змінам тироїдного статусу під впливом Нафтусі, характеризуються збільшеною в 1,5 р маткою, помірною міомою, верхньопограничними розмірами обох яйників, приблизно однаковою мірою вражених помірним кистозом, і знову ж двосторонньою слабовираженою мастопатією та помірною гіперплазією щитовидної залози зі схильністю до ехонегативності. Жінки, підлеглі помірно стимулюючому тиротропному ефекту, мають аналогічні з попередніми характеристики матки, лівосторонньої мастопатії і щитовидної залози, разом з тим виділяються цілком нормальними розмірами обидвох яйників, рідко вражених кистозом. Жінки, підлеглі значно стимулюючому тиротропному ефекту, відрізняються від попередніх більшою вираженістю мастопатії і меншою – міоми.

Скринінг кореляційних зв'язків між початковими параметрами тироїдного статусу – з одного боку, та параметрами, відображеними в табл. 7-9, з іншого боку, дав наступні знахідки. Рівень загального тироксину значуще корелює з вираженістю закрепів ($r=-0,20$) і одуглістості ($r=-0,19$), а трийодтироніну – з вираженістю мастопатії справа ($r=0,24$) і зліва ($r=0,18$) та міоми ($r=-0,16$), кількістю ерозій в тесті на алкалорезистентність ($r=-0,18$), часом алкалонейтралізації ($r=0,16$) та pH шкіри ($r=0,16$). Рівень вільного тироксину корелює з вираженістю міоми ($r=-0,17$), вільного трийодтироніну – з вираженістю метеоризму ($r=-0,16$), а ТТГ – з одуглістю ($r=0,20$). Канонічний кореляційний зв'язок між тироїдним і клінічним статусами виявляється помірної сили: $R=0,46$; $R^2=0,22$; $\chi^2_{(50)}=69$; $p=0,04$ (рис. 6).

Рис. 6. Канонічна залежність між тироїдним та клінічним статусами

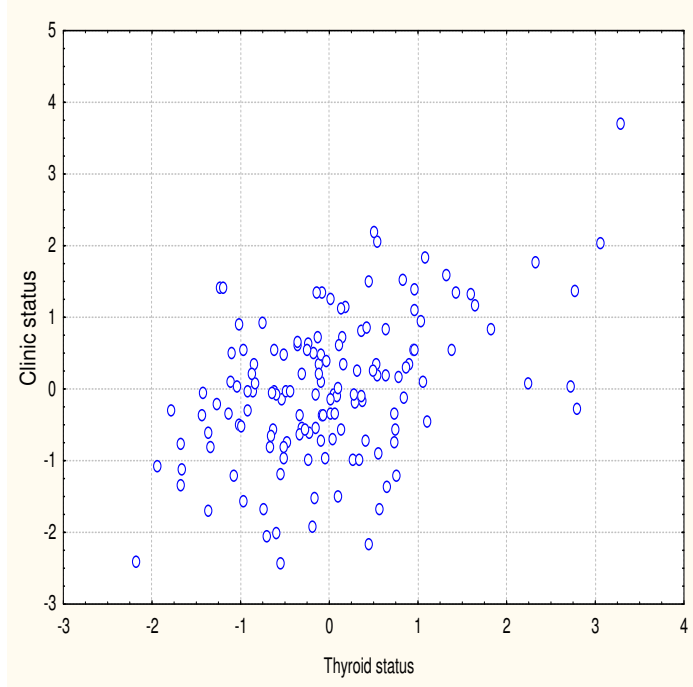
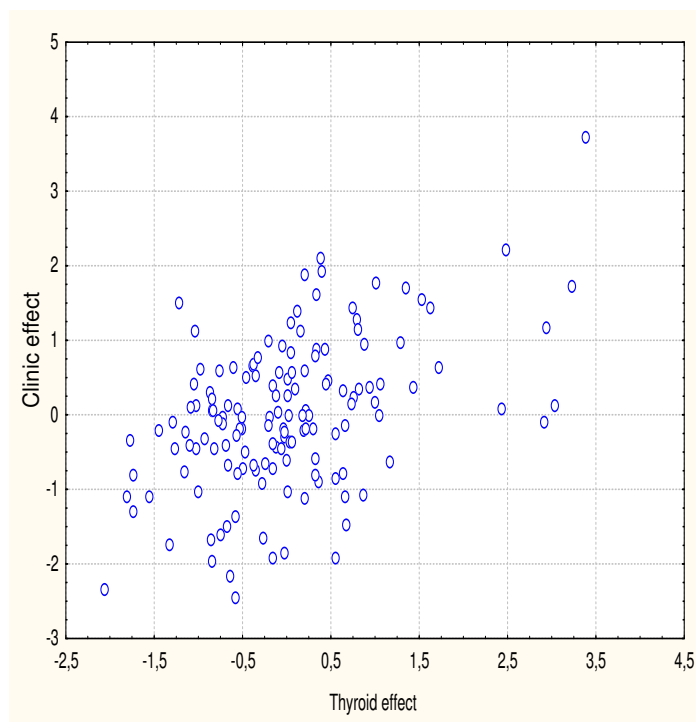


Рис. 7. Канонічна залежність між ефектами води Нафтуса на тироїдний та клінічний статуси



Зі змінами під впливом бальнеотерапії рівня загального трийодтироніну значуще пов'язана динаміка головних болей ($r=-0,26$) і закріпів ($r=-0,23$), з останніми корелює також динаміка загального тироксину ($r=-0,18$). Динаміка вільного трийодтироніну на межі значущості пов'язана з динамікою настрою прямо ($r=0,15$), а з динамікою вираженості одутлості – інверсно ($r=-0,15$). До слова, остання значно корелює з динамікою прогестерону ($r=0,47$), що узгоджується з даними Фучко О.Л. та ін. [19]. Канонічна кореляційна залежність між тиротропними і клінічними ефектами води Нафтуса оцінена як помірна: $R=0,37$; $R^2=0,14$; $\chi^2_{(25)}=38$; $p=0,04$ (рис. 7).

Одним із критеріїв закономірності (невипадковості) того чи іншого ефекту є його передбачуваність. Тому для з'ясування можливості передбачення виявлених тиротропних ефектів, спричинених біоактивною водою Нафтуса, констеляцію зареєстрованих при поступленні нейро-

ендокринних, імунних та клінічних параметрів жінок, а також їх вік було піддано дискримінантному аналізу (метод forward stepwise [21]).

Програмою відібрано 24 (із 70 зареєстрованих) початкових параметри (6 нейро-ендокринних, 9 імунних і 9 клінічних), за сукупністю яких всі чотири групи жінок, підлеглі різним тиротропним ефектам, суттєво відрізняються одна від одної. Квадрат віддалі Mahalanobis як міра відмінності складає між групами гальмівного (Т-) і нейтрального (Т+-) ефектів 13,7 (F=6,9; p<10⁻⁶), Т- і помірно стимулюючого (Т+) – 9,6 (F=6,2; p<10⁻⁶), Т- і значно стимулюючого (Т++) – 10,8 (F=5,5; p<10⁻⁶), Т+- і Т+ – 7,7 (F=5,0; p<10⁻⁶), Т+- і Т++ – 14,8 (F=7,6; p<10⁻⁶), Т+ і Т++ – 7,0 (F=4,7; p<10⁻⁶). Потужність дискримінації за критерієм Wilks' Lambda: 0,097 (approx. F₍₇₂₎=5,7; p<10⁻⁶).

Розпізнавальна (прогностична) інформація, що міститься у відібраних 24 провісниках (предикторах), конденсується у трьох канонічних дискримінантних радикалах. При цьому перший радикал містить 45,5% прогностичних можливостей, другий – 34,9%, а третій – решту 19,6%. Коефіцієнт канонічної кореляції (r*) між групами і першим радикалом складає 0,79 (Wilks' Lambda=0,10; $\chi^2=301$; p<10⁻⁶), другим радикалом – 0,75 (Wilks' Lambda=0,26; $\chi^2=175$; p<10⁻⁶), третім радикалом – 0,65 (Wilks' Lambda=0,59; $\chi^2=69$; p=10⁻⁶). Долі дисперсії, що пояснюються розподілом на групи, складають 0,62; 0,56 і 0,42 відповідно.

Факторна структура першого радикалу (табл. 10) формується позитивними навантаженнями від загального трийодтироніну (r=0,43) і натуральних кілерів (r=0,15) та негативними навантаженнями від одутлості (r=-0,26), ТТГ (r=-0,25), активної субпопуляції Т-лімфоцитів (r=-0,21), інтенсивності фагоцитозу (r=-0,19), Т-кілерів (r=-0,16) і моди (r=-0,13).

Таблиця 10. Підсумки дискримінантного аналізу предикторів тиротропних ефектів води Нафтуса, пов'язаних з першим радикалом

N _Δ	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект	Гальмівний	Нейтральний	Помірно стимулюючий	Значно стимулюючий	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=30	n=31	n=53	n=31		
2.	T ₃ загальний, нМ/л 2,10±0,09	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	1,57±0,08 2,10 1,30 0,87 33,3	1,02±0,08 2,10 1,30 0,87 25,7	1,00±0,03 2,10 1,30 0,87 26,3	1,49±0,09 2,10 1,30 0,87 31,1	Λ F P	0,479 20,6 <10 ⁻⁶
7.	CD16 ⁺ -Л, % 16,4±0,8	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	13,0±0,3 0,244 -0,022 -0,371 8,608	11,9±0,3 0,244 -0,022 -0,371 7,468	12,4±0,2 0,244 -0,022 -0,371 8,572	12,5±0,3 0,244 -0,022 -0,371 8,282	Λ F P	0,243 11,7 <10 ⁻⁶
4.	Одутлість, балів 0	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	0,06±0,03 -3,088 -0,184 -0,770 -16,95	0,26±0,04 -3,088 -0,184 -0,770 -7,66	0,19±0,04 -3,088 -0,184 -0,770 -11,42	0,10±0,04 -3,088 -0,184 -0,770 -18,15	Λ F P	0,336 15,4 <10 ⁻⁶
13.	ТТГ, мМО/л 1,90±0,15	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	3,05±0,35 -0,075 0,102 -0,156 2,280	4,15±0,56 -0,075 0,102 -0,156 2,209	4,06±0,36 -0,075 0,102 -0,156 2,235	1,91±0,21 -0,075 0,102 -0,156 1,765	Λ F P	0,156 8,49 <10 ⁻⁶
15.	E _Δ -РУЛ, % 29,6±0,8	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	27,6±1,8 -0,029 0,016 0,002 0,709	34,2±2,0 -0,029 0,016 0,002 0,781	27,7±1,4 -0,029 0,016 0,002 0,708	25,5±1,5 -0,029 0,016 0,002 0,655	Λ F P	0,140 7,84 <10 ⁻⁶
14.	Мікробне число нейтрофілів 8,0±0,4	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	7,5±0,3 -0,301 0,057 0,104 1,490	7,9±0,3 -0,301 0,057 0,104 2,481	6,8±0,1 -0,301 0,057 0,104 1,709	6,4±0,2 -0,301 0,057 0,104 1,371	Λ F P	0,148 8,13 <10 ⁻⁶
8.	CD3 ⁺ CD8 ⁺ -Л, % 24,8±0,5	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	23,3±1,3 -0,055 0,023 0,033 0,381	25,6±1,5 0,244 -0,022 -0,371 0,558	20,6±0,7 0,244 -0,022 -0,371 0,377	20,1±0,9 0,244 -0,022 -0,371 0,339	Λ F P	0,221 11,0 <10 ⁻⁶
23.	Мода ВКІМ, мс 900±10	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	892±22 -0,00066 0,0027 0,00074 0,140	920±18 -0,00066 0,0027 0,00074 0,139	902±12 -0,00066 0,0027 0,00074 0,134	866±16 -0,00066 0,0027 0,00074 0,133	Λ F P	0,101 5,92 <10 ⁻⁶

Примітки:

1. N_{Δ} - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.
2. $X \pm m$ - середні значення змінних та їх стандартні похибки.
3. RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).
4. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

З другим радикалом (табл. 11) пов'язані прямо індекс кілінгу ($r=0,56$), об'єм правого яйника ($r=0,14$) і рівень вільного трийодтироніну ($r=0,10$) та інверсно – головні болі ($r=-0,42$), вагальний тонус ($r=-0,21$), кистоз правого ($r=-0,19$) і лівого ($r=-0,11$) яйників і закрепи ($r=-0,15$).

Таблиця 11. Підсумки дискримінантного аналізу предикторів тиротропних ефектів води Нафтуса, пов'язаних з другим радикалом

N_{Δ}	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект	Гальмівний	Нейтральний	Помірно стимулюючий	Значно стимулюючий	Критерії Wilks'			
		Параметр	n=30	n=31	n=53	n=31				
1.	Індекс кілінгу нейтрофілів, % 69,7±3,2	$X \pm m$	60,5±2,4	57,7±1,6	49,7±0,8	43,8±1,9	Λ	0,688		
		RCCDF1	-0,006	-0,006	-0,006	-0,006			F	21,1
		RCCDF2	0,072	0,072	0,072	0,072			P	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,013	-0,013	-0,013	-0,013				
		CoeCF	0,777	0,682	0,609	0,547				
17.	Об'єм правого яйника, см ³ 9,1±0,8	$X \pm m$	12,2±2,1	11,4±2,1	8,9±1,6	8,1±1,1	Λ	0,128		
		RCCDF1	-0,0503	-0,0503	-0,0503	-0,0503			F	7,22
		RCCDF2	-0,0049	-0,0049	-0,0049	-0,0049			P	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	0,0248	0,0248	0,0248	0,0248				
		CoeCF	0,508	0,701	0,576	0,539				
16.	Т ₃ вільний, пМ/л 6,5±0,2	$X \pm m$	6,46±0,23	6,15±0,26	6,17±0,15	5,96±0,27	Λ	0,133		
		RCCDF1	0,174	0,174	0,174	0,174			F	7,54
		RCCDF2	0,134	0,134	0,134	0,134			P	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,170	-0,170	-0,170	-0,170				
		CoeCF	7,873	6,947	7,392	7,310				
3.	Головні болі, балів 0	$X \pm m$	0,05±0,02	0,28±0,04	0,28±0,03	0,46±0,10	Λ	0,383		
		RCCDF1	-0,566	-0,566	-0,566	-0,566			F	18,0
		RCCDF2	-2,553	-2,553	-2,553	-2,553			P	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	2,675	2,675	2,675	2,675				
		CoeCF	6,115	14,38	11,68	16,87				
11.	Вагусний тонус, мс 113±3	$X \pm m$	104±6	108±4	127±6	129±10	Λ	0,174		
		RCCDF1	0,007	0,007	0,007	0,007			F	9,41
		RCCDF2	-0,003	-0,003	-0,003	-0,003			P	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002				
		CoeCF	0,112	0,091	0,111	0,121				
18.	Кистоз правого яйника, Балів 0	$X \pm m$	-1,37±0,38	-0,77±0,38	-0,25±0,18	-0,48±0,27	Λ	0,123		
		RCCDF1	-0,377	-0,377	-0,377	-0,377			F	6,95
		RCCDF2	-0,056	-0,056	-0,056	-0,056			P	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,027	-0,027	-0,027	-0,027				
		CoeCF	2,768	4,022	3,483	2,803				
9.	Закрепи, балів 0	$X \pm m$	0,11±0,03	0,15±0,04	0,19±0,04	0,24±0,05	Λ	0,201		
		RCCDF1	2,400	2,400	2,400	2,400			F	10,5
		RCCDF2	-0,186	-0,186	-0,186	-0,186			P	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,890	-0,890	-0,890	-0,890				
		CoeCF	-7,01	-15,34	-9,39	-6,92				
21.	Кистоз лівого яйника, балів 0	$X \pm m$	-0,64±0,34	-0,45±0,32	-0,15±0,16	-0,19±0,21	Λ	0,109		
		RCCDF1	0,216	0,216	0,216	0,216			F	6,28
		RCCDF2	0,049	0,049	0,049	0,049			P	<10 ⁻⁶
		RCCDF3	-0,180	-0,180	-0,180	-0,180				
		CoeCF	-1,922	-2,872	-2,237	-2,232				

Третій дискримінантний радикал (табл. 12) отримує факторні навантаження від рівнів В-лімфоцитів ($r=0,33$) і альдостерону ($r=0,28$) та об'єму щитовидної залози ($r=0,23$). Паттерн предикторів має непевний зигзагоподібний вигляд.

Таблиця 12. Підсумки дискримінантного аналізу клінічних предикторів тиротропних ефектів води Нафтуса, пов'язаних з третім радикалом чи не пов'язаних з жодним з них

N _Δ	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект	Гальмівний	Нейтральний	Помірно стимулюючий	Значно стимулюючий	Критерії Wilks'			
		Параметр	n=30	n=31	n=53	n=31				
5.	CD19 ⁺ -Л, % 21,7±0,8	X±m	25,0±0,6	25,6±0,7	22,9±0,4	24,4±0,6	Λ	0,295		
		RCCDF1	0,002	0,002	0,002	0,002			F	13,9 <10 ⁻⁶
		RCCDF2	0,102	0,102	0,102	0,102				
		RCCDF3	0,218	0,218	0,218	0,218				
		CoeCF	2,512	2,592	2,090	2,476			P	
6.	Альдостерон, нг/л 85±7	X±m	95±4	110±4	98±3	108±4	Λ	0,268		
		RCCDF1	-0,013	-0,013	-0,013	-0,013			F	12,6 <10 ⁻⁶
		RCCDF2	0,003	0,003	0,003	0,003				
		RCCDF3	0,019	0,019	0,019	0,019				
		CoeCF	0,241	0,301	0,241	0,254			P	
12.	Об'єм щитовидної залози, см ³ 13,5±0,4	X±m	23,7±1,1	25,5±1,2	23,1±0,9	26,0±1,1	Λ	0,165		
		RCCDF1	-0,023	-0,023	-0,023	-0,023			F	8,93 <10 ⁻⁶
		RCCDF2	-0,039	-0,039	-0,039	-0,039				
		RCCDF3	0,078	0,078	0,078	0,078				
		CoeCF	-0,133	0,080	-0,051	0,074			P	
22.	Пан-лімфоцити, Г/л 1,96±0,04	X±m	1,59±0,11	1,95±0,10	1,88±0,07	1,95±0,12	Λ	0,104		
		RCCDF1	-0,351	-0,351	-0,351	-0,351			F	6,12 <10 ⁻⁶
		RCCDF2	-0,458	-0,458	-0,458	-0,458				
		RCCDF3	-0,019	-0,019	-0,019	-0,019				
		CoeCF	9,83	11,58	11,54	11,08			P	
10.	Мастопатія справа, балів 0	X±m	-0,40±0,17	-0,50±0,19	-0,28±0,13	-0,55±0,24	Λ	0,185		
		RCCDF1	0,103	0,103	0,103	0,103			F	9,98 <10 ⁻⁶
		RCCDF2	-0,056	-0,056	-0,056	-0,056				
		RCCDF3	-0,650	-0,650	-0,650	-0,650				
		CoeCF	-0,726	-1,666	-0,272	-1,331			P	
20.	Мастопатія зліва, балів 0	X±m	-0,47±0,18	-0,48±0,21	-0,49±0,15	-0,65±0,27	Λ	0,133		
		RCCDF1	-0,275	-0,275	-0,275	-0,275			F	6,48 <10 ⁻⁶
		RCCDF2	-0,103	-0,103	-0,103	-0,103				
		RCCDF3	0,417	0,417	0,417	0,417				
		CoeCF	-1,166	0,301	-0,791	-0,419			P	
19.	ЦІК, од. 54±5	X±m	59±6	67±9	64±5	69±9	Λ	0,118		
		RCCDF1	0,0028	0,0028	0,0028	0,0028			F	6,71 <10 ⁻⁶
		RCCDF2	-0,0032	-0,0032	-0,0032	-0,0032				
		RCCDF3	0,0062	0,0062	0,0062	0,0062				
		CoeCF	0,087	0,089	0,087	0,105			P	
24.	IgA, г/л 1,90±0,06	X±m	2,18±0,15	2,24±0,12	2,26±0,14	2,24±0,17	Λ	0,097		
		RCCDF1	-0,118	-0,118	-0,118	-0,118			F	5,75 <10 ⁻⁶
		RCCDF2	-0,263	-0,263	-0,263	-0,263				
		RCCDF3	-0,134	-0,134	-0,134	-0,134				
		CoeCF	-0,462	0,146	0,489	0,128			P	
		ConDF1	0,858	0,858	0,858	0,858				
		ConDF2	-9,12	-9,12	-9,12	-9,12				
		ConDF3	-6,13	-6,13	-6,13	-6,13				
		ConCF	-276,9	-273,3	-247,9	-256,6				
		Root1	+1,15	-2,04	-0,31	+1,41				
		Root2	+1,89	+0,48	-0,70	-1,09				
		Root3	-0,23	+0,84	-0,93	+1,00				

Примітки:

1. ConDF - константи дискримінантних функцій.
2. ConCF - константи класифікуючих функцій.
3. Root - середні величини канонічних змінних.

Шляхом сумування добутоків індивідуальних величин предикторів на нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF) та їх констант (ConCF) були обчислені індивідуальні нестандартизовані величини канонічних радикалів цих предикторів, що уможливило їх візуалізацію у 2D-просторі (рис. 8).

Добре видно, що вздовж осі першого радикалу крайню ліву позицію займає кластер жінок, у яких Нафтуса спричиняє нейтральний тиротропний ефект (величина центроїду: -2,0). Проміжну позицію (центроїд: -0,3) посідають жінки, підлеглі помірно стимулюючому тиротропному ефекту, натомість в крайній правій зоні осі локалізовані кластери жінок, підлеглих екстремальним ефектам – гальмівному і значно стимулюючому, проте з практично однаковими центроїдами (+1,1 і +1,4).

Рис. 8. Індивідуальні нестандартизовані величини радикалів початкових показників жінок з різними тиротропними ефектами води Нафтуса



Такий паттерн початкового стану відображує ситуацію, що нейтральному тиротропному ефекту передують мінімальні величини позитивних провісників і максимальні - негативні, а як гальмівний, так і значно стимулюючий ефекти провіщають приблизно однакові максимальні позитивні і мінімальні негативні предиктори, за проміжного становища провісників помірно стимулюючого ефекту. (табл. 10).

Проте кластери гальмівного і значно стимулюючого ефектів чітко розмежовуються вздовж осі другого радикалу (центроїди: +1,9 і -1,1 відповідно), а між ними розташовані кластери нейтрального і помірно стимулюючого ефектів (центроїди: +0,5 і -0,7 відповідно). Такий паттерн відображує ранжування предикторів, пов'язаних з цим радикалом (табл. 11): для гальмівного тиротропного ефекту позитивні провісники максимальні, а для значно стимулюючого – мінімальні, відповідно негативні провісники змінюються протилежним чином.

Вздовж осі третього радикалу розмежування кластерів нечітке, що зумовлено його слабкою прогностичною здатністю.

Кінцева мета дискримінантного аналізу – прогнозування варіанту тиротропного ефекту Нафтусі для конкретної особи – досягається з допомогою класифікуючих (прогностичних) дискримінантних функцій. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, яке обчислюється шляхом сумування добутків індивідуальних величин предикторів на коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) та їх константи (ConCF).

Як видно на рис. 8, гальмівний тиротропний ефект ретроспективно прогнозується з точністю 86,7% (4 помилки на 30 жінок), нейтральний – 80,6% (6 помилок на 31 особу), помірно стимулюючий – 86,8% (7 помилок на 53 жінки), значно стимулюючий – 93,5% (2 помилки на 31 жінку). Загальна точність прогнозу становить 86,9%.

Аналогічна точність прогнозу показана Бульбою А.Я. [3] і Фучко О.Л. [17] – 90,6% і 94% відповідно, причому за дещо іншими предикторами. Отже, той чи інший варіант впливу біоактивної води Нафтуса на функціональний стан щитовидної залози має закономірний характер і зумовлений індивідуальною реактивністю організму, яка проявляється особливостями стану нейроендокринно-імунного комплексу.

ВИСНОВКИ

1. Курсове вживання біоактивної води Нафтуса жінками з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією чинить поліваріантні тиротропні ефекти, які супроводжуються закономірними змінами низки параметрів нейроендокринного, імунного і клінічного статусів.
2. Виявлено значні канонічні кореляційні зв'язки між спричиненими бальнеотерапією змінами тироїдного статусу, з одного боку, та нейроендокринного, імунного і клінічного статусів – з інших.
3. Показана можливість надійного прогнозування варіантів тиротропних ефектів за сукупністю початкових параметрів-провісників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.-М.: Наука, 1984.- 221 с.
2. Бульба А.Я. Імунний супровід тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.-6, №3.- С. 60-65.
3. Бульба А.Я. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець, їх нейро-ендокринні і клінічні супутники та предиктори у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №2.- С. 30-45.
4. Иммунохимическая диагностика в акушерстве и гинекологии.-НПП "МТМ".-26 с.
5. Инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в крови человека. - СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
6. Козьяквіна Н.В. Варіанти тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх ліпідний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С. 115-122.
7. Козьяквіна Н.В. Нейро-ендокринний та електролітний аккомпанемент поліваріантних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.-7, №1.- С. 51-55.
8. Козьяквіна Н.В. Імунний аккомпанемент поліваріантних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.-7, №2.- С. 27-39.
9. Лаповець Л.С., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.-Львів, 2002.- 173 с.
10. Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии.- К.: Наук. думка, 1990.- 230 с.
11. Скороход Н.І. Функціональний стан шкіри - органу периферичної імунної системи, шокового та бар'єрного при бронхіальній астмі // Проблеми патології в експерименті та клініці.- Т.ХVІІІ.-Львів: Світ,1997.-С.71-89.
12. Сидоренко В.А., Зайченко А.И. Усовершенствованный аппарат, предназначенный для определения алкалонейтрализации кожи.- Удост. на рац. предлож. № 826. Выдано Львовским ГМИ 07.12.1975.
13. Сидоренко В.А., Зайченко А.И. Усовершенствованный аппарат, предназначенный для постановки пробы алкалорезистентности кожи.- Удост. на рац. предлож. № 970. Выдано Львовским ГМИ 03.12.1976.
14. Справочное пособие по интерпретации данных лабораторных диагностических исследований / Чеботарев Э.Д., Яковлев А.А., Старчак Н.М., Пуцева Т.А.-К., 1998.-16 с.
15. Струк З.Д., Барияк Л.Г., Величко Л.М. Зв'язки між показниками ацидогенезу шкіри та нейроендокринно-імунного комплексу у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №3.- С. 65-68.
16. Фучко О.Л. Гормональний супровід тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2010.-№2 (13).- С. 104-107.
17. Фучко О.Л. Супутні зміни імунного статусу у жінок, хворих на хронічний холецистит, за різних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса та можливість їх прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.-8, №3.- С. 69-78.
18. Фучко О.Л., Бульба А.Я. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець у жінок з гіперплазією щитовидної залози та супутні зміни параметрів ліпідного і електролітного обмінів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С. 51-59.
19. Фучко О.Л., Богдан М.Ф., Флюнт В.Р. та ін. Гормональні механізми поліваріантного впливу біоактивної води Нафтуса на одутлість // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 33-36.
20. Чернобыль, пристоосуально-захисні системи, реабілітація / За ред. П.Г. Костюка, І.Л. Поповича, С.В. Івасівки.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.-348 с.
21. Klecka W.R. Discriminant analysis (Seventh printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Перю с англ. / Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.

N.V. KOZYAVKINA

POLYALTERNATIVENESS OF THYROTROPIC EFFECTS OF BIOACTIVE WATER NAFTUSSYA AT THE WOMEN WITH CHRONIC ENDOCRINE AND GYNAECOLOGICAL PATHOLOGY, NEUROENDOCRINE, IMMUNE AND CLINIC ACCOMPANIMENTS AND POSSIBILITIES FORECASTING

It is set that course drinking of bioactive water Naftusya the women of genital age with chronic endocrine-gynaecological pathology renders multivalent effects on the function of thyroid. The method of

canonical cross-correlation analysis is expose meaningful connections of changes under influence of Naftusya of thyroid status with changes here of parameters of neuroendocrine, immune and clinical statuses. It is exposed the method of discriminant analysis 24 initial parameters, on the aggregate of which the thyrotropic effect of Naftusya is forecast with correctly 86,9%.

Key words: bioactive water Naftussya, thyrotropic effects, forecasting, neuroendocrine, immune and clinic accompaniments .

Міжнародна клініка відновлювального лікування, м. Трускавець;
Група відновлювального лікування працівників транспорту ДП „НДІ медицини транспорту МОЗ України”, м. Трускавець

Дата поступлення: 03.05.2011 р.