

ДІАГНОСТИКА НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ

Р.Г. ЦЕРКОВНЮК

АДАПТАЦІЙНО-ІМУННІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗВ'ЯЗКИ У ОСІБ ІЗ ДИЗАДАПТОЗОМ ТА ІМУНОДИСФУНКЦІЄЮ

Загально визнано, що імунна система, поряд із нервовою і ендокринною, складає триаду головних систем регуляції організму, призначення яких полягає у підтриманні гомеостазу за умов дії несприятливих ендогенних і екзогенних чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Можна говорити за існування триєдиної регуляторної системи організму. Саме тісний і безперервний функціональний взаємозв'язок нервової, гормональної і імунної систем, який базується на існуванні загальних і однотипних рецепторних структур, зумовлює високу адаптаційну здатність організму (V. Chesnokova, S. Melmed, 2002; S. Kopp, 2001; S.B. Pruett, 2001; J.E. Downing, J.A. Miyan, 2000; E. Vizi, 1998). Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. і Уколова М.А. (1990) відкрили існування, окрім класичної загальної адаптаційної реакції напруження (стресу), інших реакцій - тренування, спокійної та підвищеної активації і переактивації, кожна з яких, своєю чергою, характеризується високим чи низьким рівнем реактивності (відсутністю чи наявністю елементів напруження). Згідно з концепцією загальних адаптаційних реакцій організму (ЗАРО), між типами ЗАРО мають місце як кількісні, так і якісні відмінності, які відбиваються на неспецифічній резистентності організму. Одними із найважливіших компонент резистентності є контактні захисні системи: неспецифічний захист, імунна, калікреїн-кінінова та гемостатична (Дранник Г.Н., 1989) Проте автори концепції ЗАРО при характеристиці резистентності цим системам, за винятком гемостазу, не приділили уваги. Дослідженнями Радченко О.М. (2000-2004) концепція ЗАРО суттєво поглиблена і доповнена шляхом включення в спектр аналізованих параметрів даних про стан Т- і В-клітинної ланки імунітету та вегетативного гомеостазу. Однак поза увагою автора залишилися кіллерна і фагоцитарна ланки імунітету. Відсутні дотепер кількісні критерії гармонійності та напруження ЗАРО, а також стану адаптації в цілому. Не з'ясовані патогенетичні зв'язки між параметрами адаптації і імунітету та між адаптогенними, імуномодулюючими і клінічними ефектами лікувальних чинників.

Ми поставили перед собою мету дослідити патогенетичні взаємозв'язки між різними типами загальної адаптаційної реакції організму та показниками специфічного і неспецифічного імунітету у учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (ліквідаторів), які хворіють на піелонефрит, в умовах бальнеотерапії на курорті Трускавець.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження були 78 учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986-1987 рр віком 30-50 років, котрі прибули на курорт Трускавець для лікування хронічного калькульозного піелонефриту (КПН). За даними документів, сумарна ефективна доза опромінення складала від 10 до 25 сГр, що є найбільш характерною для даного контингенту (Алексєєв О.І. та ін., 1996; Баріляк І.Р., Демина Э.А., 2001). Контрольну групу склали 20 донорів аналогічного віку.

Верифікація основного діагнозу проведена на основі даних ультрасонографії (Крюков Н.Н., Дорман Е. С., 2000).

З метою виявлення фази піелонефриту визначали ступінь бактерійурії (методом дворазового секторного посіву), лейкоцитурії, еритроцитурії та протеїнурії (проби Нечипоренка та Каковського-Аддіса), а також ультрасонографічні критерії.

Типування ЗАРО здійснювали за лейкограмою периферійної крові згідно з класичною методикою Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А. (1990), з незначною модифікацією (Попович І.Л. та ін., 2000). Типоутворюючою ознакою є відносний вміст лімфоцитів. Стрес характеризується рівнем лімфоцитів, нижчим від 21%. Діапазон 21-27% свідчить за ЗАРО тренування, 28-33% - спокійної активації, 34-43,5% - підвищеної активації, 44-70% - переактивації. Згідно з авторами концепції, ЗАРО вважається гармонійною чи повноцінною (високих рівнів реактивності, ВРР) при знаходженні еозинофілів та паличкоядерних нейтрофілів в діапазоні 1-6%, моноцитів: 4-7%, лейкоцитів: 4-8 Г/л. Вихід за межі діапазонів розглядається як елемент напруження і свідчить про дизгармонійність (неповноцінність) ЗАРО (низький рівень реактивності, НРР).

В якості характеристик типу ЗАРО розглядали також функціональний стан головних ендокринних залоз: щитовидної, кори наднирників та гонад. Про тиреоїдну функцію судили за вмістом в сироватці крові загального тироксину (T_4), який визначали імуноферментним методом з допомогою набору "EIA (Cobas Core)", глюкокортикоїдну - за добовою екскрецією з сечею сумарних 17-ОКС, андрогенну - сумарних 17-КС, які визначали методом спектрофотометрії (Балаховский И.С., 1987; Шевченко Н.Г., 1994), мінералокортикоїдну - за величиною Na/K -коефіцієнта плазми крові, визначаючи вміст катіонів методом полум'яної фотометрії (Балаховский И.С., 1987).

Імунний статус оцінювали за тестами I і II рівнів згідно з меморандумом ВООЗ (1988), користуючись уніфікованими методиками.

Визначали наступні параметри Т-клітинної ланки: відносний та абсолютний вміст в крові популяції лімфоцитів, що спонтанно утворюють розетки із еритроцитами барана (Е-ПУЛ) за Jondal M. et al. (1972), їх високоактивної субпопуляції - Еа-ПУЛ (за тестом "активного" розеткоутворення за Wybran J., Fudenberg H.H. (1971), а також теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляції (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за Limatibul S. et al., 1978, для функціональної оцінки ставили реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) за Самойловой Н.А. (1970). Паралельно визначали вміст клітин з фенотипами CD3, CD4, CD8 методом непрямой імунофлюоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл (МкАТ) фірми ІКХ "Сорбент" (Московська обл.). В-клітинну ланку імунітету характеризували наступними параметрами: відносний та абсолютний вміст популяції CD19-клітин, сироваткова концентрація імуноглобулінів G, A, M (метод радіальної імунодифузії за Mancini G. et al., 1965) і циркуляційних імунних комплексів (ЦК) (метод преципітації з поліетиленгліколем за Фроловым В.М., Рычневим В.Е., 1986). Природні кіллери ідентифікували шляхом непрямой імунофлюоресцентної реакції з моноклональними антитілами до поверхневих антигенів CD16 з візуалізацією під люмінесцентним мікроскопом. Природну кіллерну активність (ПКА) оцінювали в тесті лізису еритроцитів курки (ЕК) з додаванням до середовища інкубації 10% ембріональної телячої сироватки, антитілозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦ) - в тесті лізису тих же клітин-мішеней з додаванням гіперімунної до ЕК сироватки кролика, як це описано Гордиенко С.М. (1983). Співвідношення клітин-ефекторів і клітин-мішеней та час інкубації в обидвох випадках складала 10:1 і 4 год.

Про стан фагоцитарної ланки імунітету та неспецифічного захисту судили за наступними параметрами: активністю лізоциму сироватки, оцінюваною в тесті бактеріолізу *Micrococcus lysodeikticus*, і комплемента, оцінюваною за 50%-ним гемолізом, вмістом в крові нейтрофілів з експресованими поверхневими рецепторами до FcIgG і C3b (за реакцією розеткоутворення із зимозаном, навантаженим відповідно анти-Fc-антитілами і комплементом), фагоцитарним індексом, мікробним числом, індексами кіллінгу та бактерицидності, активністю мієлопероксидази, спонтанним і активованим зимозаном НСТ-тестом, лізосомально-катіонним тестом, фагоцитарною і мікробною ємністю та бактерицидною здатністю стосовно *Staph. aureus*, окремо для мікрофагів (нейтрофілів) та макрофагів (моноцитів). (Фримель Г., 1987; Соловьев Г.М. и др., 1987., Вихоть Н.Е., Пастер Е.У., 1989; Шубик В.М., 1987).

Користувалися аналізаторами "Pointe-180" ("Scientific", USA) та "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD).

Цифровий матеріал піддано варіаційному, кореляційному, регресивному, кластерному, дисперсійному, канонікальному, дискримінантному і факторному аналізам на комп'ютері за програмами Excell і Statistica.

Стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець включає: щоденне пиття біоактивної води Нафтуса (12-13 мл/кг за добу, 18-20°C, тричі на день, за 1 год до їжі); мінеральні купелі (концентрація $Cl-SO_4-Na-Mg$ солі 20-30 г/л, t° - 36-37° C, тривалість 8-10 хв) через день, 8 процедур; аплікації озокериту на поперекову ділянку (45°C, експозиція 30 хв, через день, 8-10 процедур); дієта №5, ЛФК (РР - II-III). Термін лікування складає 24 дні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Шляхом клініко-лабораторних досліджень у хворих констатовано наявність клінічних синдромів: енцефалопатії, больового, дизуричного та диспептичного, прояви яких у більшості спостережень були легкої та середньої важкості. У 58% хворих діагностовано фазу ремісії, у 28% - фазу латентного процесу, а у 14% - активну фазу хронічного пієлонефриту.

В проведених нами комплексних клініко-лабораторних дослідженнях 78 ліквідаторів, хворих на КПН, було виявлено різний ступінь адаптаційних можливостей, котрі були розділені, в залежності від типу ЗАРО, на 7 груп. Було виявлено лише 27 із 78 хворих в стані гармонійних ЗАРО спокійної і підвищеної активації та тренування, а 51 хворий знаходився в стані дизадаптозу, точніше в стані дизгармонійних типів ЗАРО та переактивації.

Все це узгоджується з тими клінічними симптомами, які були виявлені у хворих, а також з наявністю у цих хворих різних фаз пієлонефриту. Співставлення різних типів ЗАРО виявило, що для гармонійних ЗАРО високих рівнів реактивності характерна лейкограма без суттєвих відхилень окремих елементів (індекс напруження в межах 0,1-0,155), тоді як для дизгармонійних ЗАРО та переактивації характерні значні 2-3-разові відхилення показників лейкограми, які віддзеркалюють зміни в загальній адаптації організму до існуючої у хворих патології.

Для уточнення причин впливу на показники було досліджено стан деяких адаптивних ендокринних залоз, що дозволило виявити дизбаланс у рівнях 17-КС і 17-ОКС та тироксину в плазмі, причому не було виявлено односпрямованих змін, а мало місце як підвищення вище норми на 20-40%, так і зниження до 40-70% від норми. Це може свідчити про різноспрямований вплив існуючої патології, а саме КПН, та клінічного стану хворих на адаптивні ендокринні залози. Отримані дані співпадають з даними, отриманими іншими авторами, що детально приведено в огляді літератури.

З метою кількісного виразу гармонійності нами проведено аналіз кореляційних зв'язків між параметрами функціонального стану залоз і вмістом лімфоцитів при гармонійних і дизгармонійних ЗАРО підвищеної активації.

Констатовано, що при гармонійних ЗАРО відносний вміст лімфоцитів тісно корелює із роботою адаптивних залоз, при цьому кореляція із мінералокортикоїдною активністю пряма ($r=0,92$), а глюкокортикоїдною, андрогенною та тиреоїдною - інверсна ($r=-0,94$; $-0,98$ і $-0,99$ відповідно). Наявність елементів напруження в лейкограмі асоціюється із ослабленням зв'язку лімфоцитозу з тироксинемією ($r=-0,73$) і зниженням - з рівнем екскреції мінералокортикоїдів ($r=0,14$) і глюкокортикоїдів ($r=0,24$). Для кількісного виразу гармонійності нами вираховано середню величину коефіцієнту детермінації R (а не кореляції r , як рекомендують, з огляду на наявність різних знаків). Для гармонійних ЗАРО цей показник склав 0,918 проти 0,333 для дизгармонійних.

Між роботою окремих адаптивних залоз у випадках відсутності в лейкограмі елементів напруження виявлено тісну узгодженість, мірою якої є величина середнього коефіцієнта детермінації 0,863. Наявність елементів напруження асоціюється із ослабленням взаємозв'язків між функціями клубочкової зони кори наднирників і щитоподібної залози (від $r=-0,91$ до $r=-0,73$) та між екскрецією мінералокортикоїдів і андрогенів (від $r=-0,86$ до $r=-0,54$), а також із сходженням нанівель - між глюкокортикоїдами і тироксином (від $r=0,96$ до $r=0,47$) та глюкокортикоїдами і андрогенами (від $r=0,93$ до $r=0,26$). Кількісним виразом цієї дизгармонії є зниження середньої величини R до 0,462.

Отже, загальні адаптаційні реакції різних типів та рівнів реактивності відрізняються між собою величинами параметрів, їх дисперсією та скорельованістю, які можуть бути оцінені кількісно.

З метою порівняльної оцінки різних параметрів імунітету останні піддавалися спеціальній обробці за алгоритмом Трускавецької наукової школи бальнеології (Попович І.Л. та ін., 2003; Прокопович Л.Н., Бульба А.Я., 2004).

Нами вперше було детально проаналізовано 48 показників системи специфічного та неспецифічного імунітету за різних типів ЗАРО, що дозволило виявити різний ступінь порушень.

Порушення виявлялись в системі фагоцитів - нейтрофілів і моноцитів. Причому при гармонійних ЗАРО частіше виявлялись показники фагоцитозу в межах норми, рідше близько до норми, тоді як в стані дизгармонійних реакцій - в межах Іа-Іаа ступенів імунної недостатності.

При визначенні вмісту субпопуляцій лімфоцитів виявлялась така ж тенденція, а саме - дизбаланс в складі різних субпопуляцій більш виражений за дизгармонійних ЗАРО.

Функціональні імунні показники, такі як антитілозалежна цитотоксична активність та природна цитотоксична активність, бласттрансформуюча здатність Т-клітин були також суттєво знижені порівняно з нормою. Було найбільше зниження за ЗАРО переактивації та тренування, як гармонійного так і дизгармонійного, де виявлено зниження ПКА до 3-5% при нормі 28-30%, а АЗЦ - до 8-10% при нормі 33-35%. Пригнічення бласттрансформації було на 20-30% і виявлено за всіх типів ЗАРО, крім гармонійної спокійної активації.

Показники гуморального імунітету також були змінені, але на відміну від Т-лімфоцитів, було виявлено практично 1,2-1,4 разове збільшення кількості В-лімфоцитів, за винятком гармонійної ЗАРО тренування, де було відмічено 2-кратне зниження рівня CD19-клітин, що рівнялось $0,21 \pm 0,01$ Г/л при нормі $0,4 \pm 0,02$ Г/л.

Стосовно окремих класів імуноглобулінів було виявлено, що рівень IgG був знижений за всіх без винятку типів ЗАРО, хоча найбільше його зниження було за реакції тренування та переактивації - до 7,0-8,5 г/л при нормі $13,0 \pm 0,6$ г/л, в той час як рівні IgA та IgM були збільшені на 20-40% в порівнянні з нормою. Практично у всіх групах виявлене підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів.

Таким чином, проведені дослідження виявили, що у ліквідаторів, хворих на КПН, мають місце порушення в усіх ланках імунітету, в активності щитовидної, статевих та надниркових залоз, яке взаємопов'язується з певними типами гармонійних та дизгармонійних ЗАРО. В той же час складно зробити узагальнюючий висновок, виходячи з різнонаправлених та різнокількісних змін в досліджуваних показниках.

Кластерний аналіз параметрів адаптації та імунітету. В той час як рутинний методичний підхід дозволяє лише **почергово** аналізувати **ту чи іншу** ознаку статистичної вибірки, застосування кластерного аналізу робить можливим **одночасне** врахування **усіх** ознак. Врахування усієї сукупності ознак осіб, взятих в їх взаємозв'язку і зумовленості одних з них іншими дає змогу здійснити природну класифікацію, яка відображає природу речей, їх суть. Вважається, що пізнання суті об'єкта зводиться до виявлення тих його якісних властивостей, котрі власне і визначають даний об'єкт, відрізняють його від інших (Aldenderfer M.S., Blashfield R.K., 1985).

Кластеризація параметрів імунітету реалізована ітеративним методом k-means. В даному методі об'єкт відносять до того класу, евклідова віддаль до якого мінімальна. Головний принцип структурного підходу до виділення однорідних груп полягає в тім, що об'єкти одного класу близькі, а різних – віддалені. Іншими словами, кластер (образ) – таке нагромадження точок в n-мірному геометричному просторі, в якому середня міжточкова віддаль менша ніж середня віддаль від даних точок до решти.

Із врахованих 45 параметрів семи типів ЗАРО створено 10 кластерів. До першого кластеру увійшло 3 параметри, евклідові віддалі до яких від респективного центру кластера знаходяться в інтервалі $0,15 \div 0,37$; до другого - 3 ($0,27 \div 0,49$); до третього - 5 ($0,22 \div 0,47$); до четвертого - 7 ($0,14 \div 0,61$); до п'ятого - 5 ($0,13 \div 0,30$); до шостого - 8 ($0,13 \div 0,26$); до сьомого - 2 ($0,42$); до восьмого - 3 ($0,46 \div 1,05$); до дев'ятого - 4 ($0,18 \div 0,42$) і до десятого - 5 ($0,11 \div 0,31$). Отже, кластеризація проведена цілком коректно. Це підтверджується також дисперсійним аналізом. Долі різних типів ЗАРО в дисперсії, пояснюваній розподілом параметрів на кластери, знаходяться в діапазоні $94,8 \div 87,5\%$, за винятком гармонійної реакції спокійної активації, яка складає лише $61,5\%$. Коефіцієнти канонічної кореляції: $0,974 \div 0,935$ і $0,784$ відповідно.

У перший кластер включено абсолютний вміст Т-гелперів/індукторів, теофілінчутливих Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів. Другий кластер об'єднує абсолютний вміст популяції Т-лімфоцитів і їх теофілінчутливої субпопуляції, а також фагоцитарний індекс моноцитів-макрофагів Третій кластер включає в себе відносний вміст теофілінчутливих Т-лімфоцитів і Т-кіллерів, а також абсолютний вміст пан-нейтрофілів, долю в них нейтрофілів, які експресують FcIgG-рецептори, і абсолютний вміст фагоцитуючих нейтрофілів. Четвертий кластер об'єднує відносний вміст В-лімфоцитів і Т-гелперів/індукторів - з одного боку, фагоцитарні числа макрофагів і мікрофагів та параметри кисеньзалежних механізмів бактерицидності останніх - з іншого боку. У п'ятому кластері увійшли параметри кіллерної ланки імунітету, а також концентрація IgG і абсолютний вміст "активних" Т-лімфоцитів. Найчисленніший за кількістю параметрів шостий кластер об'єднує CD3-лімфоцити і їх ТФР-субпопуляцію, комплемент, вміст моноцитів і їх фагоцитарну ємність, а також мікробну ємність і бактерицидну здатність нейтрофілів. У сьомому кластері виявилось лише два параметри В-ланки - рівень IgM та крупномолекулярних ЦІК, а у восьмому кластері - ще три (IgA та ЦІК середніх і дрібних розмірів). Дев'ятий кластер об'єднує лізоцим і функціональні параметри Т-ланки (Еа-РУЛ, РБТЛ, 0-лімфоцити). Нарешті, параметри десятого кластера стосуються виключно фагоцитозу нейтрофілів.

Виявилось, що лише гармонійна ЗАРО спокійної активації супроводжується нормальними параметрами імунітету і неспецифічного захисту, тоді як стосовно інших станів адаптації дійти однозначних висновків на основі проведеного аналізу неможливо. Це спонукало продовжити аналіз з використанням інших методичних підходів.

Факторний аналіз інформаційного поля параметрів адаптації та імунітету. Графічним методом Scree-test Cattell - за моментом виходу графіка величин власних чисел на плато - відібрано для подальшого аналізу вісім ГК, кумулятивна доля котрих у поясненні сумарної дисперсії поля 68 параметрів складає 76,7%.

Перша ГК, за означенням, відтворює максимальну долю варіабельності інформаційного поля - 23,0%. Вона пов'язана із 16 параметрами, в тому числі суттєво ($r > 0,70$) - із 10. Всі вони стосуються виключно здатності нейтрофілів фіксувати, поглинати і знешкоджувати мікроби. Окрім того, тут виявлено показник інтенсивності фагоцитозу моноцитів та активність комплемента - одного із опсонінів. Із переліченими параметрами антибактеріального захисту поєднані індекс адаптації Поповича та мінералокортикоїдна активність. Друга ГК пояснює 14,5% дисперсії і пов'язана із 9 параметрами, які стосуються абсолютного вмісту загальних лімфоцитів та їх Т- і В-популяцій, а також лейкоцитів в цілому. Третя ГК поглинає 10,5% дисперсії і стосується, з одного боку, вмісту нейтрофілів та В-лімфоцитів, а з іншого - глюкокортикоїдної функції. Натомість четверта ГК (8,1% дисперсії) пов'язана з параметрами кіллерної ланки імунітету та андрогенною і тиреоїдною функціями адаптивних залоз. П'ята ГК (6,7% дисперсії) стосується так званих імунорегуляторних індексів, разом з котрими виявилися фагоцитарний індекс моноцитів та індекс напруження еозинофілів лейкограми. Решта параметрів моноцитів-макрофагів, а також індекс кілінгу нейтрофілів-мікрофагів об'єднані у шостій ГК, яка пояснює 5,8% дисперсії. Сьома ГК поглинає 4,7% дисперсії, об'єднуючи, по-перше, параметри відносного вмісту та активності субпопуляцій Т-лімфоцитів, по-друге, гуморальних факторів антибактеріального захисту, джерелами яких є В-лімфоцити (IgG M і G) та нейтрофіли і моноцити (лізоцим). Нарешті, восьма ГК (3,4% дисперсії) об'єднує решту параметрів В-ланки, а також індекси напруження двох компонент лейкограми.

Отже, понад 3/4 дисперсії інформації про стан пристосувально-захисних механізмів обстеженого контингенту, яка міститься у 68 параметрах-змінних, конденсується у восьми головних компонентах, тобто може бути пояснений обмеженим числом їх лінійних комбінацій.

Дискримінантний аналіз функціональних параметрів, які характеризують тип ЗАРО. З метою виявлення параметрів лейкограми, адаптивних залоз та імунітету, констеляція яких характерна для кожного із семи типів ЗАРО, наявне інформаційне поле із 68 параметрів було піддано дискримінантному аналізу (метод forward stepwise). Для включення в модель відібрано 26 параметрів (в порядку зниження критерію Λ): вміст в крові лімфоцитів, тироксину, індекс бактерицидності нейтрофілів, Na/K-коефіцієнт плазми, антитілазалежна цитотоксичність, вміст нейтрофілів, реакція бласттрансформації лімфоцитів, вміст еозинофілів і моноцитів, екскреція з сечею 17-ОКС та 17-КС, вміст CD16-лімфоцитів, індекс напруження еозинофілів, вміст теофілінрезистентних і "активних" Т-лімфоцитів, фагоцитарне число моноцитів, бактерицидна здатність мікрофагів, вміст лейкоцитів, CD4-лімфоцитів, теофілінчутливих Т-лімфоцитів, В- і 0-лімфоцитів, індекс напруження моноцитів, активність лізоциму, індекс напруження лейкоцитів та вміст паличкоядерних нейтрофілів.

За сукупністю відібраних змінних стани пристосувально-захисних систем осіб усіх семи груп суттєво відрізняються між собою: міжгрупові віддалі Mahalanobis складають 4,7-19,0 ($p < 10^{-4}$).

Перша дискримінантна функція характеризує відносний вміст лімфоцитів в лейкоцитограмі, тобто кардинальний типотворюючий параметр ЗАРО. Друга функція найтісніше інверсно пов'язана із параметрами бактерицидності нейтрофілів і сироватки та вмістом натуральних кіллерів - з одного боку, та мінералокортикоїдної (інверсно) і глюкокортикоїдної (прямо) функціями - з іншого. Третя функція теж пов'язана із індексом бактерицидності, але прямо, що асоціюється з інверсною кореляцією з мінералокортикоїдною функцією та прямою - з тиреоїдною і глюкокортикоїдною функціями. Четверта функція, як і перша, негативно корелює із лімфоцитами лейкоцитограми, разом з тим, має місце зв'язок також з моноцитами, індексом їх напруження і фагоцитарним числом; проте найтісніше вона пов'язана з тиреоїдною функцією, в меншій мірі - з андрогенною, що асоціюється із антитілазалежною цитотоксичністю. Останній параметр, разом з нейтрофілізмом, в найбільшій мірі характеризують п'яту функцію, котра, своєю чергою, прямо корелює із тиреоїдною і андрогенною функціями. Натомість остання, шоста функція не корелює суттєво з жодним параметром.

Сума добутоків нестандартизованих коефіцієнтів на значення дискримінантних змінних разом із константою дають значення дискримінантної функції для кожної особи. Значення дискримінантних функцій визначають точку в їх просторі. Дані візуалізовані на площині перших трьох функцій (радикалів), котрі в сумі містять 87,4% дискримінантних можливостей (рис. 1).

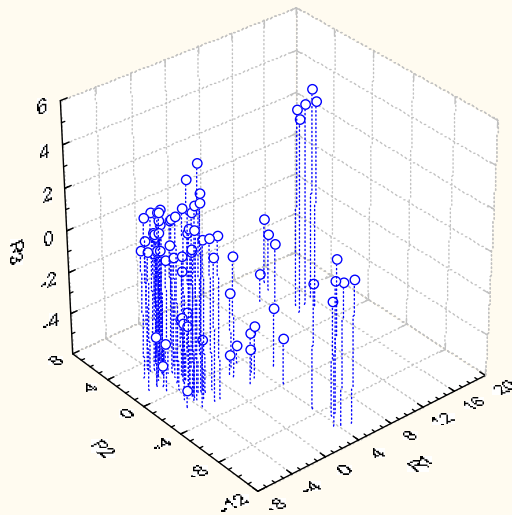


Рис. 1. Діаграма розсіювання нестандартизованих канонікальних величин перших трьох коренів інформаційного поля обстеженого контингенту осіб.

Отже, розбіжності між типами ЗАРО вичерпно пояснюються 26 параметрами, з-поміж яких 8 стосуються лейкоцитограми, 4 - ендокринних залоз, 5 - фагоцитарної ланки імунітету, 6 - Т-клітинної, 2 - кіллерної та 1 - В-клітинної ланок імунітету. Інформація, що міститься в цих параметрах, може бути сконденсована у шести, а по суті - у трьох функціях-радикалах.

Відібрані параметри можуть бути використані для ідентифікації того чи іншого типу ЗАРО. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій - особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп.

Канонікальний аналіз кореляційних зв'язків між параметрами адаптації та імунітету. На першому етапі канонікального кореляційного аналізу було з'ясовано зв'язки між констеляцією чотирьох маркерів функціонального стану адаптивних залоз, з одного боку, та набором десяти параметрів лейкограми периферійної крові - з іншого. Коефіцієнт канонікальної кореляції (r^*) між першими радикалами, добутими із параметрів функціонального стану адаптивних залоз і лейкоцитограми периферійної крові, складає 0,961 ($\chi^2=217$; Λ Prime=0,044; $p<10^{-6}$). Отже, функціональний стан головних адаптивних залоз на 92% детермінує лейкоцитограму. Іншими словами, остання є адекватним відображенням ЗАРО.

Наступний етап було присвячено дослідженню зв'язків ІАП як кількісного виразу ЗАРО із функціональним станом адаптивних залоз та лейкограмою. Величина r^* складає 0,871 ($\chi^2=65$; Λ Prime=0,39; $p<10^{-6}$). Радикал даного інформаційного поля корелює із моноцитами ($r=-0,72$); ІН моноцитів ($r=0,66$); лімфоцитами ($r=0,42$); 17-КС ($r=-0,41$) та ІН еозинофілів ($r=0,29$) і детермінує величину ІАП на 61%.

Рівняння регресії для обчислення ІАП має вигляд:

$$\text{ІАП} = 0,454 + 0,474 \cdot \text{М} - 1,733 \cdot \text{ІНМ} + 0,06 \cdot (17\text{-КС}) - 0,043 \cdot \text{Лф}$$

$$R^2 = 0,448; F(4,73) = 14,9; p < 10^{-5}$$

Далі досліджено зв'язки ІАП з вісьмома параметрами В-ланки імунітету. Виявлено його інверсну кореляцію із вмістом в сироватці ЦІК середніх ($r=-0,53$) і дрібних ($r=-0,49$) розмірів та ІgА ($r=-0,40$). У підсумку величина ІАП визначається станом В-ланки імунітету на 51% ($r^*=0,714$; $\chi^2=51$; Λ Prime=0,49; $p<10^{-4}$).

З-поміж 20 параметрів кіллерної та Т-ланок імунітету суттєві зв'язки з ІАП констатовано стосовно рівня натуральних кіллерів ($r=0,48$), зумовленої ними природної кіллерної активності ($r=0,46$), а також антитілазалежної цитотоксичності ($r=0,34$) - з одного боку, і вмістом "активних" Т-лімфоцитів ($r=0,32$) та 0-лімфоцитів ($r=-0,35$) - з іншого. Міра детермінації ІАП ($r^*=0,665$; $\chi^2=38,6$; Λ Prime=0,56; $p=0,008$).

З-поміж 23 параметрів фагоцитарної ланки імунітету ІАП значуще корелює із 18, в тому числі тісно із індексами кіллінгу ($r=0,76$) і бактерицидності ($r=0,84$) нейтрофілів та їх бактерицидною здатністю ($r=0,71$); посередньо - із мікробною ємністю моноцитів ($r=0,60$), їх фагоцитарним числом

($r=0,55$) та кількістю моноцитів ($r=0,51$), активністю лізоциму сироватки ($r=0,54$), фагоцитарним індексом нейтрофілів ($r=0,51$), вмістом нейтрофілів, які експресують C_{3b} -рецептори ($r=0,51$); слабо - із вмістом нейтрофілів, які експресують FcIgG-рецептори ($r=0,49$), активністю в нейтрофілах мілопероксидази ($r=0,50$), лізосомально-катіонного тесту ($r=0,50$) та тестів з нітросинім тетразолієм, причому з активованим - прямо ($r=0,445$), а із спонтанним - інверсно ($r=-0,47$), а також похідним від двох останніх показником функціонального резерву мікрофагів ($r=0,49$). До переліку параметрів із слабким зв'язком із ІАП належать також вміст в крові макрофагів ($r=0,47$), фагоцитарне (мікробне) число нейтрофілів ($r=0,44$) та їх мікробна ємність ($r=0,38$).

ІАП детермінується даною захисною системою на 78% ($r^*=0,881$; $\chi^2=96$; Λ Prime=0,22; $p<10^{-6}$).

Базуючись на отриманих результатах канонічного аналізу, на заключному етапі було сформовано констеляцію із параметрів кожної із систем, які найтісніше корелюють із величиною ІАП, а саме (в порядку зменшення модуля коефіцієнта кореляції із радикалом ІАП): індекс бактерицидності нейтрофілів ($r=-0,96$), їх бактерицидна здатність ($r=-0,81$), мікробна ємність моноцитів ($r=-0,69$), відносний вміст моноцитів ($r=-0,65$), активність лізоциму ($r=-0,62$), вміст ЦК середніх розмірів ($r=0,61$), індекс напруження моноцитів ($r=0,60$), вміст натуральних кіллерів ($r=-0,55$), IgA ($r=0,46$), 0-лімфоцитів ($r=0,41$), пан-лімфоцитів ($r=0,38$), Ea-ПУЛ ($r=-0,36$) та екскреція 17-КС ($r=-0,36$).

У підсумку величина r^* склала 0,871 ($\chi^2=98$; Λ Prime=0,24; $p<10^{-6}$). Іншими словами, величина ІАП на 76% детермінується констеляцією 13 параметрів пристосувально-захисних систем. Обмежившись вісьмома із них, ми склали рівняння множинної регресії для обчислення ІАП:

$$\text{ІАП} = 0,02 - 0,119 * \text{ІБЦН} - 0,034 * \text{БЦЗН} + 0,331 * \text{МСМ} - 0,008 * \text{Ліз} - 2,42 * \text{ЦКсер} + 1,78 * \text{ЦКдр} + 0,092 * \text{CD16} + 0,05 * \text{ФЧН}$$
$$R^2 = 0,744; F_{(8,69)} = 25; p < 10^{-5}$$

Отже, індекс адаптації Поповича адекватно відображує стан пристосувально-захисних систем організму за різних типів його загальних адаптаційних реакцій.

Інший аспект канонічного аналізу стосується зв'язків 15 параметрів ЗАРО (4 - маркерів стану адаптивних залоз, 10 - елементів лейкоцитограми і індексів їх напруження, а також ІАП) - з одного боку, та параметрів окремих ланок імунітету - з іншого боку. Стосовно В-ланки r^* складає 0,986 ($\chi^2=413$; Λ Prime=0,002; $p<10^{-6}$); об'єднаної Т- і кіллерної ланок: 0,988 ($\chi^2=702$; Λ Prime=10⁻⁵; $p<10^{-6}$); фагоцитарної ланки імунітету: 0,997 ($\chi^2=1187$; $p<10^{-6}$).

Отже, параметри ЗАРО тісно корелюють із параметрами антибактеріальних захисних систем, детермінуючи їх на 97-99%, відображує патогенетичні зв'язки між станом адаптації і резистентності організму.

Ефективність стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець.

Лікування хворих покращило, як і слід було очікувати, їх стан здоров'я, а також ЗАРО, що в цілому узгоджується з даними багатьох авторів, які також констатували позитивний вплив бальнеотерапії на стан здоров'я хворих з різною патологією (Алексеев О.І. та ін., 1994, 1995; Бажан К.В., 1998; Бульба А.Я., 2002; Прокопович Л.Н., 2006).

В проведених нами спостереженнях за хворими на калькульозний пієлонефрит ліквідаторів було встановлено, що по закінченню курсу лікування на курорті Трускавець оздоровчий ефект в значній мірі залежав від клінічного синдрому, а саме найбільший був ефект при больовому синдромі, який під впливом бальнеотерапії знижався в 3,8 рази за шкалою Harrington у хворих на активну форму КПН. У хворих на активну форму КПН з дизуричним та сечовим синдромом спостерігалось зменшення клінічних проявів за шкалою Harrington в 1,5-2 рази, тоді як у хворих з диспептичним та енцефалопатичним синдромами клінічні прояви захворювання не зменшувались після лікування на курорті Трускавець. У хворих з латентною формою КПН та хворих в фазі ремісії, де клінічні прояви були слабо виражені, під час лікування виявилось незначне покращення по шкалі Harrington, це складало 10-25% від величини індекса при поступленні на лікування, тобто цей показник вкладається у відомі клінічні критерії „без змін" та „незначне покращення".

Пострадіаційний енцефалопатичний синдром має максимальну часткову вираженість і він в найменшій мірі зменшувався після лікування на курорті Трускавець, тоді як дизуричний та сечовий синдром в значній мірі (в два і більше разів) зменшувався.

Сумарно виявлено значне покращення у 25% хворих, покращення - у 70% і лише у 5% - незначне покращення, що свідчить про позитивний вплив на клінічну картину захворювання. Клінічне покращення підтверджується даними дослідження сечі, де виявлено зменшення лейкоцитурії та бактерійурії. Так, у хворих в активній фазі захворювання лейкоцитурія при поступленні складала $32,8 * 10^6$ /л, а по закінченні лікування - всього $3,6 * 10^6$ /л, тобто в 7-8 разів

знижувалась лейкоцитурія. При інших формах КПН зниження було меншим, хоча і сама лейкоцитурія була незначна - від 1 до $5 \cdot 10^9$ /л. Особливо показове зменшення бактерійурії, яке при активній формі КПН складало в 10 разів - з $1065 \cdot 10^6$ до $103 \cdot 10^6$ КУО/л, тоді як в латентній формі зменшення було менш значним - з $217 \cdot 10^6$ до $12 \cdot 10^6$ КУО/л. Таким чином, під впливом бальнеологічного лікування відбувалось суттєве зменшення запального та інфекційного процесу при калькульозному пієлонефриті, що свідчить про позитивний вплив води Нафтуса на всі форм КПН. Було відмічено покращення і парціальних функцій нирок, про що свідчить зростання денного та нічного діурезу, глумерулярної фільтрації, каналцевої реабсорбції у всіх обстежених хворих.

Дослідженням функції ендокринних залоз було встановлено, що глюкокортикоїдна функція наднирників, до лікування знижена у всіх хворих, наприкінці лікування суттєво не змінюється у хворих у фазі ремісії та латентній фазі, а у хворих в активній фазі КПН гіпофункція дещо поглиблюється: від $10,5 \pm 0,4$ до $7,5 \pm 0,4$ мкМ/добу при нормі $12,0 \pm 0,7$ мкМ/добу. Рівень андрогенів у сечі був близький до показників донорів і практично не змінювався в процесі лікування. Рівень тироксину у плазмі крові був вищим від такого донорів і зберігався на підвищеному рівні, а рівень тиротропного гормону був незмінним і таким, як у донорів. Таким чином, нами не виявлено суттєвого достовірного впливу лікування на стан адаптивних залоз, крім подальшого зниження глюкокортикоїдної функції у хворих в активній фазі КПН.

В той же час бальнеотерапія суттєво впливала на ЗАРО. Так, в групах дизгармонійного стану ЗАРО відмічалось зменшення кількості хворих незалежно від фази КПН, а саме - після бальнеотерапії група хворих в стані переактивації зменшилась з 15,0 % до 2,5 % в фазі ремісії, а хворих в активній фазі - з 20 % до 10 % від загальної кількості хворих. З іншого боку, відмічено перехід хворих в гармонійний тип ЗАРО, особливо в реакцію підвищеної активації. Наприклад, на початку лікування хворих в латентній та активній фазі із цим типом ЗАРО не було жодного хворого, а в кінці його виявилось зростання кількості хворих до 20 % від загальної кількості. Адаптогенна дія бальнеотерапії більше проявлялась у хворих в латентну фазу, ніж у хворих з активним КПН, що може свідчити про найбільш сприятливі зміни в адаптаційних реакціях у хворих в латентній формі запалення.

Аналіз впливу бальнеотерапії на параметри лейкограми в групах дизгармонійної адаптації виявив зменшення еозинофілії та збільшення рівня моноцитів, що свідчить за зменшення міри напруження елементів лейкограми та сприятливий перебіг адаптаційних реакцій в порівнянні з початком лікування. Подібна картина адаптаційних змін спостерігалась і серед показників неспецифічного та специфічного імунітету. Так, у хворих з дизгармонійними ЗАРО відмічалось після лікування збільшення рівня лейкоцитів на 5-10%, підвищення рівня лізоциму на 20-30 нМ/л, бактерицидної здатності нейтрофілів - на 30-40%. В той же час показники активності лімфоцитів були більш стійкі до впливу бальнеотерапії, зокрема проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) практично не змінювалась внаслідок лікування і складала 47-48%, чим суттєво відрізнялась від даних здорових людей (60-65%). Антитілозалежна цитотоксичність (АЗЦ) змінювалась різнонаправлено. За деяких типів ЗАРО вона підвищувалась: так, в стані переактивації та тренування АЗЦ складала до лікування 8-10%, а після лікування - 18-21%, в той час в стані спокійної активації, де початкова АЗЦ складала $33,1 \pm 1,5\%$, після лікування вона стала $23,9 \pm 3,5\%$. Під впливом бальнеотерапії змінювались показники субпопуляційного складу лімфоцитів, а саме зменшувався на 10-15 % рівень В-лімфоцитів (CD19), який був вище норми, збільшувався в деяких групах рівень природних кілерів, в той же час практично не змінювався рівень Т-лімфоцитів і Т-лімфоцитів-супресорів, що свідчить про певну стійкість субпопуляцій лімфоцитів до адаптивного впливу бальнеотерапії і ознаки імунної недостатності легкого та середнього ступеню тяжкості. Отже виявлені дисфункції різних клітин імунної системи та неспецифічного імунітету під впливом бальнеотерапії і в залежності від типу ЗАРО мінімізувались, про що свідчать і дані аналізу за допомогою шкали Harrington та індексу адаптації Поповича, канонічного та інших методів статистичного аналізу.

В роботі виявлена залежність порушень в системі імунітету від фази КПН. Встановлено, що найбільші зміни виявляються в активній фазі захворювання на тлі активного запального процесу і, особливо, в показниках фагоцитарних реакцій, де індекс Harrington складав понад 0,565 бала, тоді як кіллерна ланка мала лише 0,223 бала. Проведення бальнеотерапії практично при всіх формах КПН спричиняло позитивну динаміку в різних ланках імунітету, особливо фагоцитарної та В-клітинної, де відмічалось 2-кратне покращення показників у хворих в латентній та активній фазі КПН. Узагальнюючи зміни різних ланок імунітету при різних формах КПН за допомогою індексу

Harrington, який показує ступінь відхилення окремого показника від норми, можна сказати, що лише показники кіллерної та фагоцитарної ланок змінюються в 1,5-2,0 рази в процесі лікування всіх форм пієлонефриту, тоді як Т- та В-клітинні ланки змінювались значно менше під впливом бальнеотерапії.

Таким чином, проведені дослідження та їх аналіз за допомогою різних шкал і індексів та статистичних методів канонікального, факторного та дискримінантного аналізів дозволили виявити та пов'язати між собою дані клінічних і лабораторних обстежень хворих, стану відповідальних за адаптацію ендокринних залоз та неспецифічного і специфічного імунітету. Співставлення різних клініко-імунологічних показників із типом ЗАРО дозволило виділити різні групи хворих та більш детально проаналізувати вплив бальнеотерапії і визначити нові сторони адаптивної і оздоровчої дії лікування та значення типу ЗАРО в прояві захворювання на пієлонефрит у ліквідаторів та можливості їх корекції в умовах лікування на курорті Трускавець.

Отримані дані поглиблюють уявлення про патогенез КПП та стан ендокринної та імунної систем у ліквідаторів, які мають це захворювання, а також вони узгоджуються з даними інших цитованих раніше авторів про позитивний вплив бальнеотерапії у значній частини хворих. Використання показників загальної адаптаційної реакції в клінічній практиці дозволяє більш диференційовано судити як про стан здоров'я хворого, так і прогнозувати результати лікування.

ВИСНОВКИ

В дослідженні вирішено важливе завдання - встановлені патогенетичні взаємозв'язки між параметрами загальних адаптаційних реакцій організму і імунітету та між адаптогенним і імуномодулюючим ефектами бальнеочинників курорту Трускавець у ліквідаторів аварії ЧАЕС, які хворіють на хронічний калькульозний пієлонефрит.

1. Використані критерії загальної адаптаційної реакції організму для оцінки стану адаптації у ліквідаторів, хворих на калькульозний пієлонефрит, дозволили виявити 7 типів ЗАРО, які були розділені на гармонійні та дизгармонійні реакції (високих та низьких рівнів реактивності відповідно).

2. Ліквідатори аварії на ЧАЕС, хворі на калькульозний пієлонефрит, нерівномірно розділялись в залежності від стану адаптації - гармонійну адаптацію мали 34,5%, а дизгармонійну адаптацію - 65,5% хворих.

3. Стан загальної адаптаційної реакції організму у хворих залежав від показників лейкограми, стану наднирників, гонад, щитоподібної залози та показників імунореактивності. Найбільш значимі зміни виявлені у рівнях 17-ОКС сечі та тироксину плазми, тоді як рівень 17-КС сечі та Na/K-коефіцієнт менше залежали від стану адаптації.

4. Показники імунної системи, а саме неспецифічної імунореактивності, кіллерної активності лімфоцитів, рівень CD16-лімфоцитів були найбільше знижені при дизгармонійних станах адаптації, тоді як рівень В-лімфоцитів в крові був вірогідно підвищений у цій групі хворих. Гармонійні ЗАРО супроводжувались нормальними або несуттєво відхиленими параметрами імунітету та неспецифічного захисту.

5. Аналіз 68 досліджуваних показників стану адаптації і імунітету ліквідаторів, хворих на калькульозний пієлонефрит, методами факторного та дискримінантного аналізу виявив, що розбіжності між окремими типами загальної адаптаційної реакції зв'язані з 26 параметрами, з поміж яких - 8 показників лейкограми, 4 - ендокринних залоз, 5 - фагоцитарної, 6 - клітинної, 2 - кіллерної та 1 - В-клітинної ланок імунітету. На основі факторного аналізу всі 68 параметрів були конденсовані у 10 головних компонент, кожна з яких об'єднує взаємопов'язані показники адаптації і імунітету.

6. Встановлено методом канонікального аналізу, що функціональний стан наднирників, щитовидної та статевих залоз на 92% визначає лейкограму периферійної крові та тип загальної адаптаційної реакції.

7. Бальнеологічне лікування хворих на калькульозний пієлонефрит приводить до покращення загального стану та зменшення проявів дизуричного та сечового синдромів, особливо у хворих в активній фазі. Під впливом лікування, в залежності від фази пієлонефриту, зменшується на 15-20% частка хворих, які були в дизгармонічному стані адаптації.

8. Виявлено суттєве покращення показників фагоцитарної та кіллерної активності клітин крові та нормалізацію рівня В-лімфоцитів, що свідчить, особливо у осіб в активній фазі захворювання,

про опосередкованість імунотропної дії бальнеотерапії адаптогенною дією цього методу лікування.

9. Використання критеріїв загальної адаптаційної реакції організму у хворих на пієлонефрит поглиблює наші уявлення як про патогенез захворювання, так і про компенсаторно-приспосувальні реакції та стан адаптаційних можливостей організму при існуючій патології. Указані критерії адаптації можуть бути використані як показники ефективності лікування та прогнозу подальшого розвитку хвороби у конкретно взятого хворого.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується застосовувати індекс адаптації для кількісної оцінки стану пристосувально-захисних систем організму та ефективності реабілітації осіб із дизадаптозом і імунодисфункцією.

2. З метою здешевлення діагностики дизадаптозу та імунодисфункції без зниження інформативності можна обмежитися визначенням 8 параметрів лейкоцитограми, 4 - ендокринних залоз і 14 - імунітету, відібраних методом дискримінантного аналізу

ПУБЛІКАЦІЇ ЗА ТЕМОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Реабілітація захисно-приспосувальних систем на курорті Трускавець / Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Церковнюк Р.Г., Попович І.Л., Алексєєв О.І., Києнко В.М.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2004.- 448 с.
2. Попович І.Л., Костюк П.Г., Церковнюк Р.Г. Особливості стану імунітету у осіб з різними типами загальних адаптаційних реакцій організму // Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 7-35.
3. Костюк П.Г., Церковнюк Р.Г. Аналіз інформаційного поля параметрів адаптації та імунітету // Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 36-42.
4. Костюк П.Г., Церковнюк Р.Г., Гучко Б.Я. Аналіз функціональних параметрів, які характеризують тип загальної адаптаційної реакції організму // Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 43-52.
5. Церковнюк Р.Г., Попович І.Л. Адаптаційні фактори імунодисфункції // Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 56-66.
6. Попович І.Л., Флюнт І.С., Зав'ялова О.Р., Церковнюк Р.Г. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан пристосувально-захисних систем // Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С.99-124.
7. Церковнюк Р.Г., Ніцета І.В. Адаптогенна природа стимулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на фагоцитарну ланку імунітету // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 3.- С. 63-66.
8. Флюнт І.С., Попович І.Л., Церковнюк Р.Г. Взаємозв'язки між станом адаптації та окремими ланками імунної системи у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- № 3 (31).- С. 13-15.
9. Попович І.Л., Церковнюк Р.Г., Флюнт І.С. Детермінація рівнем адаптації імунного статусу, сечового синдрому та функціонального стану нирок у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- № 4.- С. 44-47.
10. Церковнюк Р.Г. Адаптогенний механізм модулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан імунітету і неспецифічного захисту // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, № 3.- С. 10-15.
11. Попович І.Л., Церковнюк Р.Г., Гучко Б.Я. Факторний і дискримінантний аналіз інформаційного поля параметрів адаптації та імунітету і неспецифічного захисту // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №4.- С. 25-41.
12. Церковнюк Р.Г. Канонікальний аналіз інформаційного поля параметрів адаптації та імунітету і неспецифічного захисту // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С. 15-25.
13. Церковнюк Р.Г. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на індекс адаптації ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Учені Трускавця - жертвам Чорнобиля: Тези доп. членів Асоціації учених м. Трускавця на конф., присвяч. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю відділу експериментальної бальнеології (Трускавець, 3 травня 2001 р.)- Трускавець, 2001.- С. 37-38.
14. Ніцета І.В., Церковнюк Р.Г. Новий підхід до ранжування та квантифікації загальних адаптаційних реакцій організму // Учені Трускавця - жертвам Чорнобиля: Тези доп. членів Асоціації учених м. Трускавця на конф., присвяч. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю відділу експериментальної бальнеології (Трускавець, 3 травня 2001 р.)- Трускавець, 2001.- С. 39-41.
15. Церковнюк Р.Г., Флюнт І.С. Патогенетичні зв'язки параметрів загальної адаптаційної реакції та імунітету у осіб, підданих дії малих доз радіації та психо-емоційного стресу: Медична реабілітація - сучасна система відновлення здоров'я: III національний конгрес фізіотерапевтів та курортологів (Ялта, 3-6 жовтня 2006 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2006.- №3 (дод.)- С. 138-139.

Відділ експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Трускавець

Дата поступлення: 5.03 2008 р.