

ІМУННИЙ СУПРОВІД ТИРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Изучено состояние иммунитета и влияние на него бальнеотерапии на курорте Трускавец у женщин детородного возраста с гиперплазией щитовидной железы аутоиммунной природы. Констатировано, что сниженная в целом тиреоидная функция сопровождается угнетением Т- и киллерного звеньев иммунитета в сочетании с активацией В-звена. Показано, что как угнетающий, так и стимулирующий тиротропный эффекты бальнеотерапии ассоциированы с повышением концентрации в сыворотке IgGМ и G и снижением относительного содержания теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов, тогда как при отсутствии изменений суммарного тиреоидного индекса перечисленные показатели также существенно не изменяются. Выявлены как активирующие, так и супрессирующие отношения между тиреоидными гормонами и иммунными показателями.

* * *

ВСТУП

У жінок дітородного віку з гіперплазією щитовидної залози нами [9] виявлені три типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець. У 58% випадків констатований ефект, що активує, у 15% - несуттєвий (нульовий) і в 27% - гнітючий. Проаналізовано супровідні зміни показників пітуїтарно-оваріальної, пітуїтарно-кортикоадреналової і вегетативної нервової систем, а також головних клінічних симптомів тиреопатії: слабості, змін настрою, цефалалгії, метеоризму, закріпів і набрякlostі. Виявлено зв'язки між динамікою нейро-гормональних показників і клінічних симптомів. Продемонстровано можливість прогнозування типу тиротропного ефекту з точністю 94% за сукупністю 17 вихідних показників-предикторів, відібраних методом дискримінантного аналізу.

В даному повідомленні приводимо заключні результати дослідження супутніх змін показників імунного статусу у цього ж контингенту. Фрагменти опубліковані раніше [1-8].

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Клінічний та нейро-ендокринний статус обстеженого контингенту детально описаний раніше [9]. Для оцінки імунного статусу застосовано тести I-II рівнів, рекомендованих ВООЗ [10,11].

Т-клітинна ланка імунітету оцінена за наступними параметрами: вміст в крові популяції лімфоцитів, що спонтанно утворюють розетки із еритроцитами барана, їх високоактивної субпопуляції (тест "активного" розеткоутворення), теофілінрезистентної ($E_{TФР}$) і теофілінчутливої ($E_{TФЧ}$) субпопуляцій (тест чутливості розеткоутворення до теофіліну), $CD3^+CD4^+$ -лімфоцитів (гелперів/індукторів). Стан кіллерної ланки оцінено за вмістом $CD3^+CD8^+$ -лімфоцитів (Т-кіллерів) і $CD16$ -лімфоцитів (натуральних кіллерів). Про стан В-ланки судили за вмістом $CD19$ -лімфоцитів і концентрацією в сироватці імуноглобулінів G,A,M та циркулюючих імунних комплексів (СІС). Для ідентифікації субпопуляцій лімфоцитів застосовано метод непрямой імунофлюоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл фірми ІКХ "Сорбент" з візуалізацією під люмінесцентним мікроскопом [10]).

Цифровий матеріал піддано варіаційному, кореляційному і канонікальному аналізам на комп'ютері за програмою Statistica.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В табл. 1 і 2 приведено, згідно з алгоритмом трускавецької накової школи, актуальні величини параметрів імунітету, а також їх долі норми (I_D) і сигмальні відхилення (d) від норми. Візуалізація

останніх дана на рис. 1. Видно, що як напочатку, так і наприкінці бальнеотерапії в цілому по контингенту вміст теофілінрезистентних Т-лімфоцитів, натуральних кіллерів і, меншою мірою, Т-гелперів/індукторів, знижений. Натомість рівні теофілінчутливих Т-лімфоцитів і Т-кіллерів знижені лише у жінок з активуючим і гальмівним тиротропними бальнеоефектами, тоді як у осіб без суттєвих змін сумарного тироїдного індексу вони знаходяться в діапазоні норми. Ще один показник - "активні" Т-лімфоцити - стабільно залишається в межах норми чи ледь виходить за них у всіх досліджуваних групах жінок. Додатковим свідченням дефіцитності Т-ланки є підвищений (до 12÷19% за норми 5÷11%) рівень 0-лімфоцитів, тобто незрілих і/або пошкоджених.

Таблиця 1. Супутні зміни під впливом бальнеотерапії показників Т-ланки імунітету за різних типів тиротропних ефектів

Показник min÷max	Параметр	Кластер (n) Норма (30)	Активация (88)		Без суттєвих змін (22)		Інгібіція (41)	
			Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець
Лімфоцити загальні 1,48÷2,44 Г/л Cv=0,123	X±m	1,96±0,04	1,92±0,06	1,84±0,06	2,00±0,15	1,90±0,10	1,69±0,08*	1,85±0,08
	I _D ±m	1	0,98±0,03	0,94±0,03*	1,02±0,08	0,97±0,05	0,86±0,04*	0,95±0,04
	d±m	0	-0,18±0,26	-0,50±0,23*	+0,18±0,62	-0,25±0,42	-1,08±0,34*	-0,44±0,32
CD3 ⁺ -лімфоцити 40÷70% Cv=0,143	X±m	54,9±1,4	44,8±0,7*	43,8±0,7*	48,4±1,5*	47,2±1,4*	47,2±0,9*	45,4±1,1*
	I _D ±m	1	0,82±0,01*	0,80±0,01*	0,88±0,03*	0,86±0,03*	0,86±0,02*	0,83±0,02*
	d±m	0	-1,29±0,09*	-1,41±0,09*	-0,83±0,19*	-0,98±0,18*	-0,98±0,12*	-1,22±0,14*
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лімфоцити 18÷40% Cv=0,195	X±m	29,1±1,0	26,2±0,6*	24,4±0,5*#	24,4±1,1*	24,6±0,6*	25,7±0,8*	25,1±0,6*
	I _D ±m	1	0,90±0,02*	0,84±0,02*#	0,84±0,04*	0,84±0,02*	0,88±0,03*	0,86±0,02*
	d±m	0	-0,51±0,10*	-0,82±0,08*#	-0,84±0,19*	-0,80±0,11*	-0,60±0,14*	-0,71±0,11*
E _{TФР} -лімфоцити 20÷46% Cv=0,195	X±m	33,2±1,2	25,7±1,0*	22,6±0,9*#	24,4±1,8*	24,0±1,0*	26,0±1,3*	24,4±1,2*
	I _D ±m	1	0,77±0,03*	0,68±0,03*#	0,73±0,06*	0,72±0,03*	0,78±0,04*	0,74±0,04*
	d±m	0	-1,16±0,16*	-1,64±0,14*#	-1,40±0,28*	-1,41±0,16*	-1,12±0,21*	-1,36±0,18*
E _{TФЧ} -лімфоцити 17÷25% Cv=0,103	X±m	20,9±0,4	16,3±0,8*	17,7±0,8*	22,1±2,7	20,8±1,9	19,9±1,4	19,1±1,3
	I _D ±m	1	0,78±0,04*	0,85±0,04*	1,06±0,13	0,99±0,09	0,95±0,07	0,91±0,06
	d±m	0	-2,16±0,37*	-1,47±0,39*	+0,57±1,24	-0,04±0,90	-0,46±0,63	-0,83±0,59
Ea-лімфоцити 21÷38% Cv=0,152	X±m	29,6±0,8	27,5±1,0	28,6±1,0	31,3±2,4	30,1±2,3	29,5±1,7	30,3±1,4
	I _D ±m	1	0,93±0,03*	0,97±0,03	1,06±0,08	1,02±0,08	0,99±0,06	1,02±0,05
	d±m	0	-0,47±0,23*	-0,23±0,22	+0,38±0,52	+0,11±0,52	-0,03±0,38	+0,16±0,32

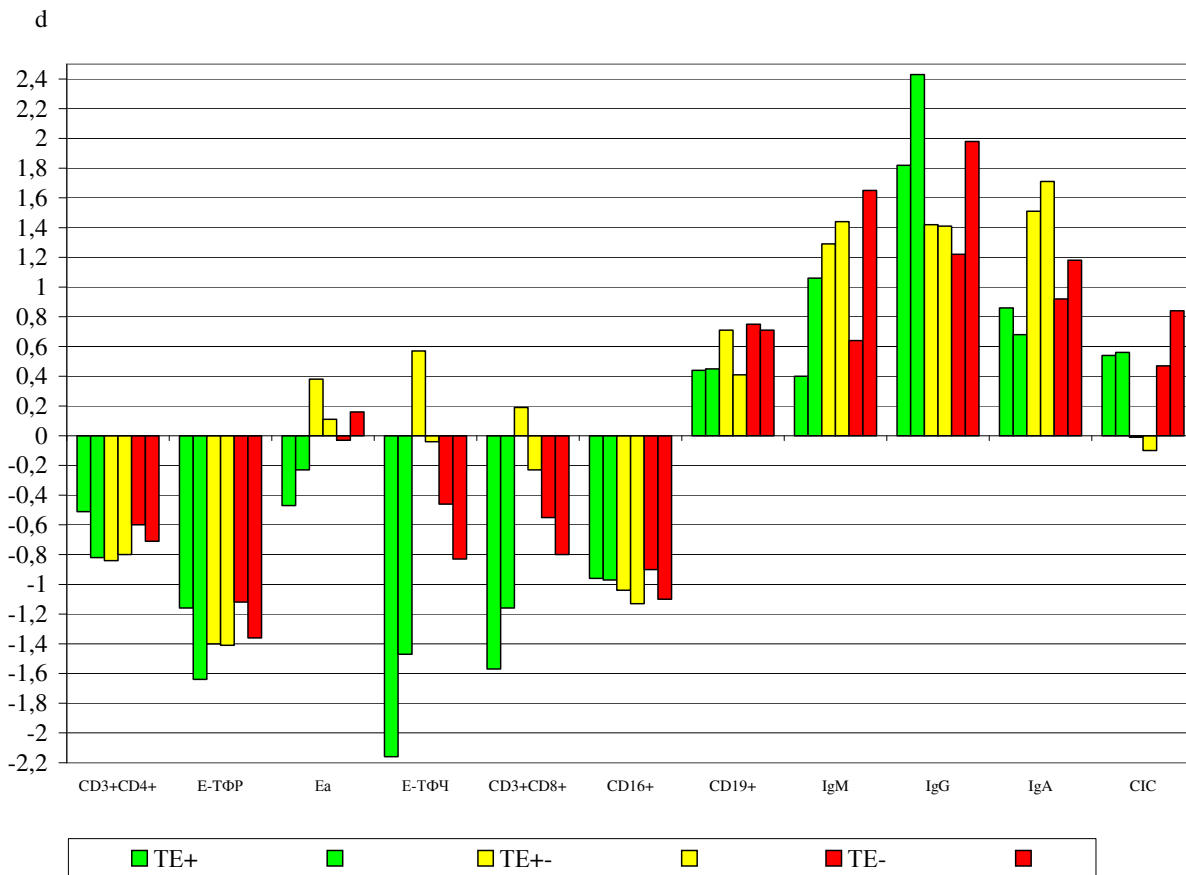
Примітки. 1. Показники, вірогідно відмінні від нормальних, позначені *.

2. Вірогідна розбіжність між кінцевими і початковими показниками позначена #.

Таблиця 2. Супутні зміни під впливом бальнеотерапії показників кіллерної і В-ланок імунітету за різних типів тиротропних ефектів

Показник min÷max	Параметр	Кластер (n) Норма (30)	Активация (88)		Без суттєвих змін (22)		Інгібіція (41)	
			Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лімфоцити 20÷30% Cv=0,103	X±m	24,8±0,5	20,8±0,6*	21,8±0,7*	25,3±2,0	24,2±1,5	23,4±1,0	22,8±1,0
	I _D ±m	1	0,84±0,02*	0,88±0,03*	1,02±0,08	0,98±0,06	0,94±0,04	0,92±0,04*
	d±m	0	-1,57±0,23*	-1,16±0,26*	+0,19±0,78	-0,23±0,59	-0,55±0,40	-0,80±0,38*
CD16 ⁺ -лімфоцити 8÷25% Cv=0,509	X±m	16,4±1,5	12,4±0,2*	12,3±0,2*	12,0±0,3*	11,7±0,3*	12,6±0,2*	11,8±0,3*#
	I _D ±m	1	0,76±0,02*	0,75±0,02*	0,73±0,04*	0,71±0,04*	0,77±0,01*	0,72±0,02*#
	d±m	0	-0,96±0,07*	-0,97±0,08*	-1,04±0,16*	-1,13±0,16*	-0,90±0,06*	-1,10±0,07*#
CD19 ⁺ -лімфоцити 13÷30% Cv=0,204	X±m	21,7±0,8	23,6±0,4*	23,7±0,4*	24,8±0,7*	23,5±0,4*	25,0±0,5*	24,9±0,6*
	I _D ±m	1	1,09±0,02*	1,09±0,02*	1,14±0,03*	1,08±0,02*	1,15±0,02*	1,15±0,03
	d±m	0	+0,44±0,08*	+0,45±0,08*	+0,71±0,16*	+0,41±0,09*	+0,75±0,12*	+0,71±0,14
IgM 0,60÷1,70 г/л Cv=0,239	X±m	1,15±0,05	1,26±0,06	1,44±0,08*	1,51±0,10*	1,55±0,12*	1,33±0,07*	1,60±0,09*#
	I _D ±m	1	1,10±0,05*	1,25±0,07*	1,31±0,09*	1,35±0,10*	1,15±0,06*	1,39±0,08*#
	d±m	0	+0,40±0,20*	+1,06±0,30*	+1,29±0,38*	+1,44±0,42*	+0,64±0,25*	+1,65±0,34*#
IgG 7,0÷16,0 г/л Cv=0,190	X±m	11,5±0,4	15,5±0,8*	16,8±0,7*	14,6±1,4*	14,6±1,2*	14,2±0,9*	15,8±0,7*
	I _D ±m	1	1,35±0,05*	1,46±0,06*	1,27±0,12*	1,27±0,11*	1,23±0,07*	1,38±0,06*
	d±m	0	+1,82±0,27*	+2,43±0,31*	+1,42±0,63*	+1,41±0,57*	+1,22±0,40*	+1,98±0,34*
IgA 1,20÷2,60 г/л Cv=0,181	X±m	1,90±0,16	2,20±0,10	2,13±0,11	2,42±0,22	2,49±0,20*	2,22±0,13	2,30±0,14
	I _D ±m	1	1,16±0,05*	1,12±0,06*	1,27±0,12*	1,31±0,10*	1,17±0,07*	1,21±0,07*
	d±m	0	+0,86±0,29*	+0,68±0,31*	+1,51±0,65*	+1,71±0,57*	+0,92±0,38*	+1,18±0,40*
CIC 5÷105 од. Cv=0,458	X±m	54±5	67±5	68±3	54±8	52±7	66±6	75±6*
	I _D ±m	1	1,25±0,09*	1,26±0,07*	1,00±0,15	0,96±0,13	1,22±0,12	1,38±0,12*
	d±m	0	+0,54±0,19*	+0,56±0,14*	-0,01±0,32	-0,10±0,28	+0,47±0,25	+0,84±0,26*

Рис.1. Супутні зміни під впливом бальнеотерапії показників імунітету за різних тиротропних ефектів (ТЕ)



З іншого боку, показники В-ланки меншою (рівень В-лімфоцитів і циркулюючих імунних комплексів) чи більшою (імуноглобуліни всіх реєстрованих класів) мірою підвищені. Отже, спостережуваний контингент жінок характеризується, в цілому, пригніченням Т- і кіллерної ланок імунітету в поєднанні із активізацією В-ланки, що, в сукупності із виявленим раніше значним підвищенням титру антитіл до тироглобуліну і рівня тиротропного гормону [9], свідчить за аутоімунну природу гіперплазії щитовидної залози.

Рис. 2. Зв'язки між змінами сумарного тиреоїдного індексу (СТІ) та імунними показниками

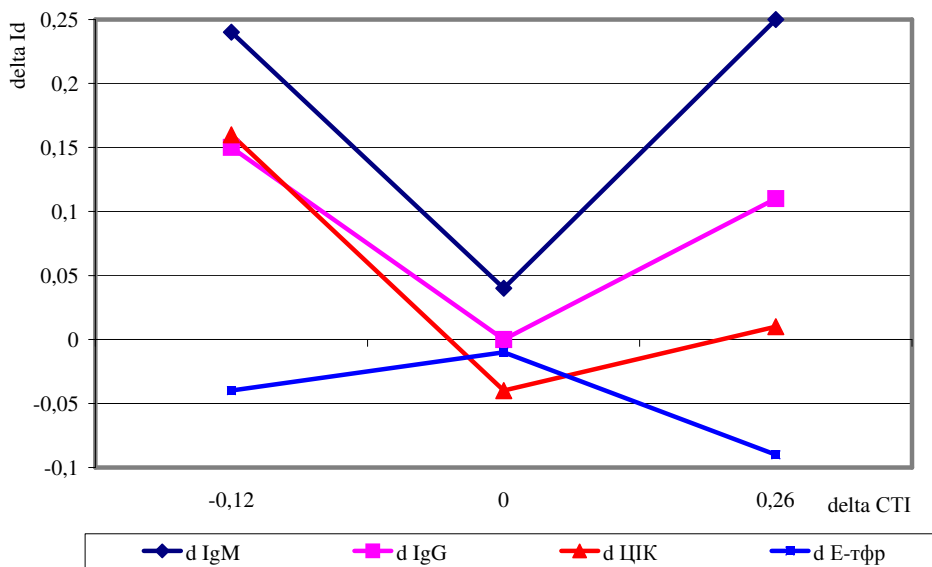


Рис. 3. Канонікальний зв'язок між загальним трийодтироніном (вісь X) та стимульованими (зліва) і супресованими (справа) показниками імунітету (вісь Y)

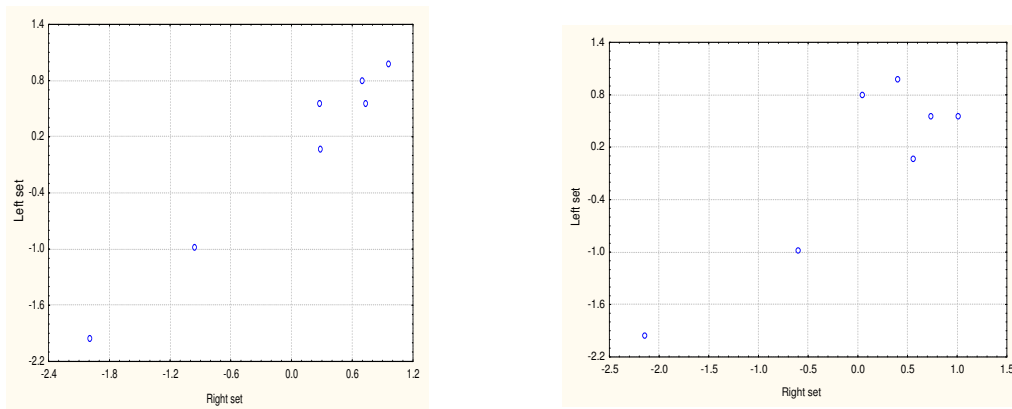


Рис. 4. Канонікальний зв'язок між вільним трийодтироніном (вісь X) та стимульованими (зліва) і супресованими (справа) показниками імунітету (вісь Y)

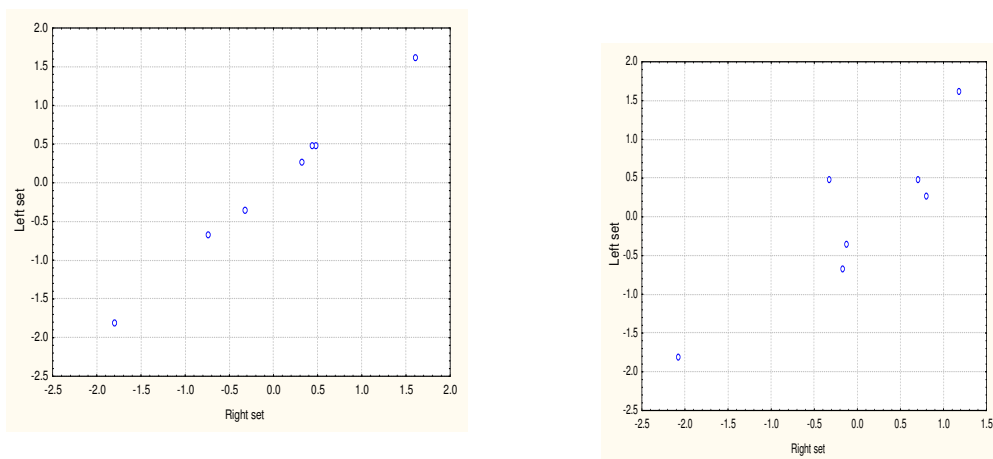
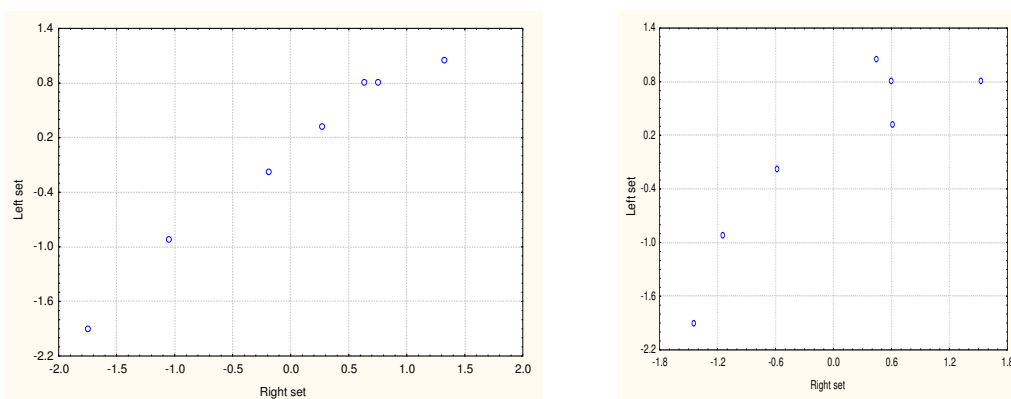
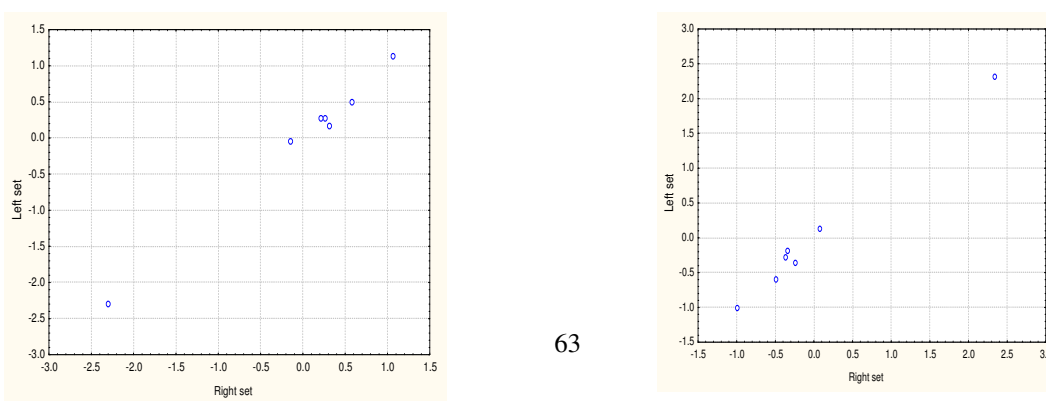


Рис. 5. Канонікальний зв'язок між загальним тироксином (вісь X) та стимульованими (зліва) і



супресованими (справа) показниками імунітету (вісь Y)

Рис. 6. Канонікальний зв'язок між вільним тироксином (вісь X) та стимульованими (зліва) і супресованими (справа) показниками імунітету (вісь Y)



Скринінг супутніх змін імунних показників за різних тиротропних бальнеоефектів не виявив жодного паттерна, який би був конкордантним чи дискордантним стосовно паттерна сумарного тироїдного індексу (СТІ). Разом з тим, виявлено (рис. 1 і 2), що як за інгібіторного, так і за активуючого тиротропного ефектів зростають початково нормальні чи дещо підвищені рівні IgM та й без того значно підвищені рівні IgG. Помірно підвищений рівень ЦІК продовжує зростати за гальмівного тиротропного ефекту суттєво, тоді як за активуючого - лише у вигляді тенденції. Натомість за відсутності змін СТІ внаслідок бальнеотерапії ні початково підвищені рівні IgM і G, ні нормальні рівні ЦІК теж практично не змінюються. З іншого боку, має місце інверсний стосовно попередніх паттерн рівня теофілінрезистентних Т-лімфоцитів: дальше поглиблення E_{TФР}-лімфопенії за наявності змін СТІ та стабільна лімфопенія - за стабільного гіпотиреозу. Можливий механізм описаних ефектів буде розглянено в наступній публікації.

А на завершення проаналізуємо зв'язки між зареєстрованими показниками тироїдного і імунного статусів. Скринінг попарних кореляційних зв'язків виявляє позитивну сильну чи значну кореляцію загального трийодтироніну із натуральними кіллерами ($r=0,83$), Т-гелперами/індукторами ($r=0,65$) і теофілінрезистентними Т-лімфоцитами ($r=0,65$) та негативну - із IgA ($r=-0,83$), В-лімфоцитами ($r=-0,75$), логарифмом титру антитіл до тироглобуліну ($r=-0,73$) та IgM ($r=-0,64$). Канонікальний аналіз засвідчує (рис. 3), що рівень в плазмі загального трийодтироніну детермінує першу констеляцію імунних показників прямо на 97%, а другу констеляцію - інверсно на 89%.

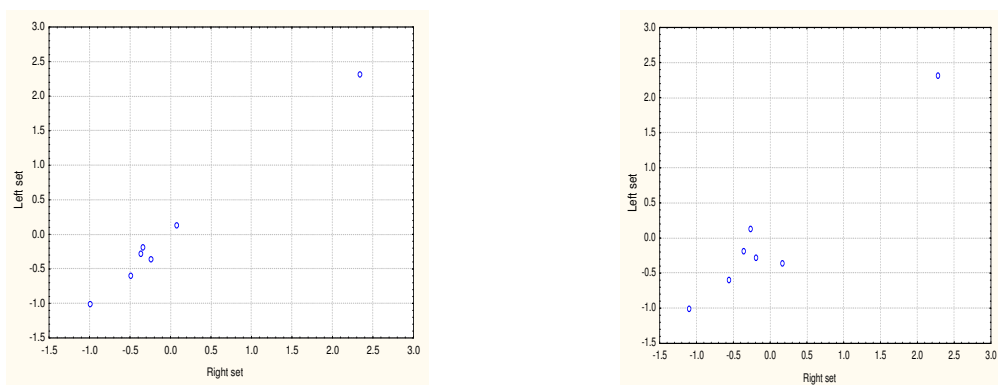
Вільна ж форма трийодтироніну (рис. 4) прямо пов'язана із Т-кіллерами ($r=0,76$), теофілінчутливими ($r=0,74$) і "активними" ($r=0,63$) Т-лімфоцитами та IgA ($r=0,54$) і інверсно - із ЦІК ($r=-0,88$) та IgG ($r=-0,44$), детермінуючи ці групи показників на 97% і 81% відповідно.

Загальний тироксин (рис.5) прямо корелює із E_{TФР}- ($r=0,72$), CD₁₆⁺ ($r=0,70$), CD₃⁺CD₄⁺ ($r=0,61$) і CD₃⁺CD₈⁺ ($r=0,57$) лімфоцитами, детермінуючи їх сукупність на 98%, та інверсно - із 0-лімфоцитами ($r=-0,86$), титром антитироглобулінових антитіл ($r=-0,78$), IgG ($r=-0,73$) і IgA ($r=-0,51$), що визначає рівень цих показників на 79%.

Такий же сильний вплив на ці ж показники чинить і вільний тироксин (рис. 6). Відповідні коефіцієнти складають: 0,92; 0,96 і 0,89 для першої констеляції та -0,88; -0,92 і -0,85 - для другої за 98%-ної міри детермінації.

Рівень тиротропного гормону (рис. 7) тісно чи сильно прямо пов'язаний із титром антитіл до тироглобуліну ($r=0,92$), 0-лімфоцитами ($r=0,90$), IgG ($r=0,88$) та значно - із В-лімфоцитами ($r=0,68$) і обернено - із теофілінрезистентними Т-лімфоцитами ($r=-0,94$), натуральними кіллерами ($r=-0,88$), Т-гелперами/індукторами ($r=-0,86$) та Т-кіллерами ($r=-0,54$), детермінуючи першу констеляцію на 98%, а другу - на 93%.

Рис. 7. Канонікальний зв'язок між тиротропним гормоном (вісь X) та стимульованими (зліва) і супресованими (справа) показниками імунітету (вісь Y)



ВИСНОВКИ

Вивчено стан імунітету і вплив на нього бальнеотерапії на курорті Трускавець у жінок дітородного віку з гіперплазією щитовидної залози аутоімунної природи. Констатовано, що знижена в цілому тироїдна функція супроводжується пригніченням Т- і кіллерної ланок імунітету в поєднанні з активацією В-ланки. Показано, що як гнітючий, так і стимулюючий тиротропний

ефекти бальнеотерапії асоційовані з підвищенням концентрації в сироватці IggM і G і зниженням відносного вмісту теофілінрезистентних Т-лімфоцитів, тоді як за відсутності змін сумарного тироїдного індексу перераховані показники також істотно не змінюються. Виявлені як активуючі, так і супресуючі відносини між тироїдними гормонами й імунними показниками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бульба А.Я. Типи сумісних реакцій на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець тироїдного статусу і В-ланки імунітету жінок із гіперплазією щитовидної залози // Укр. бальнеол. журн.-2002.-№4.- С. 35-39.
2. Бульба А.Я. Взаємозв'язки між проявами "синдрому хронічної втоми та імунодисфункції" і вплив на них курсу бальнеотерапії на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн. -2002. -№2. - С.41-44.
3. Бульба А.Я. Клініко-тироїдно-імунні кореляції під впливом бальнеотерапії на курорті Трускавець у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, № 1.- С. 48-51.
4. Бульба А.Я. Оцінка деяких показників імунологічної реактивності за наявності гіперплазії щитовидної залози // Укр.бальнеол.журн.-1999.-№1.- С. 67-68.
5. Бульба А.Я. Регіональні особливості імунного статусу жінок з гіперплазією щитоподібної залози // Укр.бальнеол.журн.-2001.- №1.- С. 48-54.
6. Бульба А.Я. Типи реакцій параметрів В-клітинної ланки імунітету на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн.-2002.-№1.- С. 45-48 .
7. Бульба А.Я. Типи реакцій параметрів Т-клітинної ланки імунітету на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // Експер. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 3 (19).- С. 39-44.
8. Бульба А.Я., Бульба Т.В. Кластерний аналіз тироїдного та імунного статусу жінок з гіперплазією щитовидної залози та його динаміки під впливом бальнеотерапії на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн.-2003.-№1.- С. 27-32.
9. 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.
10. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.- Львів, 2002.- 173 с.
11. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений.- К.: Здоров'я, 1995.- 211 с.

А. Ya. BUL'BA

THE IMMUNE ACCOMPANIMENT OF THYROTROPIC EFFECTS OF BALNEOTHERAPY ON SPA TRUSKAVETS' IN WOMEN WITH HYPERPLASIA OF TYROID GLAND

The condition of immunity and influence on it balneotherapy on spa Truskavets' at the women of child-bearing age with hyperplasia of tyroid gland of autoimmune nature is investigated. It is established, that reduced as a whole thyroide function is accompanied by an oppression of T- and killer links of immunity in a combination to activation of B-link. Is shown, that both oppressing, and stimulating thyrotropic effects of balneotherapy are associated with increase of serum concentration IggM and G and decrease of the relative contents of theophylline resistant T-lymphocytes, whereas at absence of changes total thyroide index the listed parameters also essentially do not change. Are revealed both activating, and supressing relation between thyroide hormones and parameters by immunity .

Діагностичний центр Алли Бульби, м. Дрогобич;
санаторій "Дніпро" ЗАТ СГК "Дніпро-Бескид", м. Трускавець;
група клінічної бальнеології та фітотерапії відділу експериментальної бальнеології
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Трускавець

Дата поступлення: 10.09. 2008 р.