

Л.Г. БАРИЛЯК, О.Л. ФУЧКО, І.Ю. РОМАНСЬКИЙ

## **ФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ, ЕНДОКРИННИЙ, ІМУННИЙ І ГЕМОДИНАМІЧНИЙ СТАТУСИ ЖІНОК, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

*Показано, что 2/3 информации об изменениях под влиянием питья биоактивной воды Нафтуса 70 метаболических, эндокринных, иммунных и гемодинамических параметров женщин, больных хроническим бескаменным холециститом с гиперплазией щитовидной железы, конденсируется в 11 главных компонентах - линейных комбинациях взаимосвязанных параметров различных систем.*

\*\*\*

### **ВСТУП**

В переважній більшості попередніх клініко-фізіологічних досліджень відображено вплив на організм хворих бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець, який включає, окрім пиття біоактивної води Нафтуса, аплікації озокериту, мінеральні купелі, фізіотерапію тощо. Тим не менше, ефект лікування, як правило, приписувався Нафтусі, з огляду на виявлені в експериментах на тваринах її фізіологічні властивості, що методологічно некоректно. Застосування ж монотерапії за умов відсутності клініки неможливе ні в юридичному, ні в етичному аспектах. Вихід з методологічного тупика об'явився сам собою, коли контингент пацієнтів курорту Трускавець став поповнюватися в масовому порядку особами з гіперплазією щитовидної залози - наслідком так званого йодного періоду чорнобильської катастрофи, а також гінекологічно-ендокринною патологією (полікістоз яєчників, фіброміома, мастопатія тощо). Позаяк теплові і електро-магнітні чинники за даних станів небажані, з'явилась підстава застосувати монотерапію, а отже, виявити дію на організм саме Нафтусі. Застосувавши такий підхід, вже досліджено вплив біоактивної води Нафтуса на нейроендокринно-імунний комплекс [3,10,11], тироїдний статус [2], обмін ліпідів і електролітів [12]. Метою даного дослідження є інтегральна оцінка впливу Нафтусі на організм. Одним із способів досягнення цієї мети є факторний аналіз інформаційного поля ефектів, що дозволяє сконденсувати їх у обмежене число кластерів [14].

### **МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежено 87 жінок віком 22-54 роки, котрі прибували на курорт Трускавець у перші дні оваріально-менструального циклу для амбулаторного лікування хронічного безкам'яного холециститу в фазі ремісії. З огляду на наявність задекларованої гіперплазії щитовидної залози, бальнеотерапія була обмежена вживанням біоактивної води Нафтуса (по 3 мл/кг за 30 хв до їжі тричі денно) впродовж індивідуального оваріально-менструального циклу.

Предмет дослідження: гормональний, метаболічний, імунний і гемодинамічний статуси та їх зміни під впливом пиття води Нафтуса.

Гормональний статус оцінено за вмістом в плазмі гормонів пітуїтарно-тироїдної, -оваріальної і кортикоадrenalової осей, який визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів реагентів ЗАТ "Алкор Био", РФ, та аналізатора "Tescan", Oesterreich [6].

З метою оцінки обміну електролітів проводили визначення вмісту в плазмі натще в стані спокою: неорганічних фосфатів фосфат-молібдатним методом, хлориду - ртутно-роданідним, кальцію - методом з використанням арсеназо III, магнію - колгаміте, калію - турбідиметричним методом із застосуванням тетрафенілборату натрію, натрію - методом полум'яної фотометрії. Вміст  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  визначали також в еритроцитах, користуючись тим же методом, як це описано в керівництві [4]. З метою оцінки стану катіонного транспорту визначали активність  $\text{Na,K-}$ ,  $\text{Mg-}$ , і  $\text{Ca-ATФаз}$  тіней еритроцитів - за приростом неорганічного фосфату в супернатанті середовища інкубації [8].

Рівень триацилгліцеридів визначали метаперіодатним методом, загального холестерину (ХС) - прямим методом за реакцією Златкіса-Зака, ХС ЛП ВЩ - ензиматичним методом [13]. На основі отриманих даних обчислювали холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова. Окрім того, визначали вміст в плазмі сечової кислоти уриказним методом.

Користувалися вітчизняними приладами "СФ-46", ПФМУ 4.2, а також аналізаторами "Pointe-180" ("Scientific", USA), "Reflotron" (Boehringer Mannheim, BRD) і приданими до них наборами реактивів.

Імунний статус оцінено за тестами I-II рівнів ВООЗ [7].

Параметри центральної і інтракардіальної гемодинаміки в стані спокою реєстрували методом двомірної ехокардіографії в М-режимі [9] ехокамерою фірми "Toshiba-140" (Japan). Про фізичну працездатність судили за даними двоступеневої велоергометрії, проведеної на велоергометр фірми "Tunturi" (Finland). Вираховували запропоновані Поповичем І.Л.[1] індекси тахікардійної і тахікардіо-гіпертензивної реакції на навантаження.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Методом головних компонент (ГК) [14] 70 зареєстрованих параметрів гормональної регуляції, метаболізму, гемодинаміки і імунітету сконденсовано у 11 кластерів-ГК (табл. 1).

**Таблиця 1. Факторні навантаження (Equatax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу**

Змінна	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11
Коефіцієнт атерогенності Клімова	<b>-0,91</b>										
Естрадіол	<b>0,87</b>										
Тироксин	<b>0,86</b>										
Холестерин альфа-ліпопротеїдів	<b>0,80</b>		0,27								
Холестерин бета-ліпопротеїдів	<b>-0,77</b>		0,37	0,31							
Фолікулостимулюючий гормон	<b>0,77</b>										
Трийодтиронін	<b>0,74</b>			0,27							
Тироглобулін	0,68										
Холестерин загальний	-0,57			0,48			0,28				
Тестостерон	0,50		-0,46							-0,42	
Кортизол	-0,50		-0,33							-0,38	
Пролактин	0,45		-0,36							-0,31	
Фракція викиду		<b>0,96</b>									
Поштовховий об'єм		<b>0,95</b>									
Серцевий викид (хвилинний об'єм)		<b>0,93</b>									
Загальний периферійний опір судин		<b>-0,88</b>									
Кінцеводіастолічний об'єм		<b>0,86</b>			0,35						
Індекс контрактильної активності міокарда		<b>0,80</b>			0,40						-0,38
Кінцевосистолічний об'єм		<b>-0,76</b>			0,50						
Хлоридемія		0,66									0,31
Триацилгліцериди			<b>-0,93</b>								
Холестерин пребета-ліпопротеїдів			<b>-0,93</b>								
Титр антитіл до тироглобуліну			<b>-0,83</b>		0,27						
Лютеїнізуючий гормон	0,50		-0,61							-0,37	
Тиротропний гормон			-0,41		0,34					-0,41	
Індекс тахікардійної реакції на I навантажен.				<b>0,86</b>							
Інд. тахікард.-гіпертензивної р-ї на I навант.			-0,26	<b>0,85</b>							
Індекс тахікардійної реакції на II навантаж.				<b>0,76</b>					-0,29		
Інд. тахікард.-гіпертензивної р-ї на II навант.				0,59			-0,52				
Натрійгістія еритроцитів				0,56	0,29						0,36
Діастолічний артеріальний тиск в спокої		0,33			<b>0,81</b>						
Систолічний артеріальний тиск в спокої					<b>0,79</b>		0,35				
Кальційемія				0,47	0,51						
Маса тіла		0,33		-0,25	-0,48						
CD <sub>8</sub> -лімфоцити						<b>-0,95</b>					
Теофілінчутливі Т-лімфоцити						<b>-0,92</b>					
Т-лімфоцити загальні						<b>-0,89</b>				0,28	
CD <sub>3</sub> -лімфоцити						<b>-0,84</b>				0,37	
Тироксин вільний						-0,45					
Пан-лімфоцити						0,39		0,36			
АТ систолічний при II навантаженні							<b>0,87</b>				

АТ діастолічний при II навантаженні				0,26			0,68				
Фосфатемія							0,67				
АТ систолічний при I навантаженні				-0,42			0,66				
Калійгістія еритроцитів			0,39				0,43		-0,32		
CD <sub>16</sub> -лімфоцити								<b>-0,75</b>		-0,25	
CD <sub>19</sub> -лімфоцити								<b>-0,71</b>			
В-лімфоцити								-0,65			
Пан-лімфоцити, абсолютний вміст						0,38		0,60			
Лейкоцити в цілому								0,50			
Імуноглобуліни М								0,47			
Циркулюючі імунні комплекси								0,37			
Імуноглобуліни А						0,23		0,24			
Альдостерон									<b>-0,79</b>		0,26
Натрійемія									<b>-0,77</b>		0,29
Калійемія							0,27		<b>-0,70</b>		
Магнійемія									0,64		
Na,K-АТФ-аза еритроцитів					0,26				0,64		0,26
Mg-АТФ-аза еритроцитів		-0,26		-0,29					0,48		
Теофілінрезистентні Т-лімфоцити										<b>0,77</b>	
CD <sub>4</sub> -лімфоцити										<b>0,74</b>	
Трийодтиронін вільний										0,43	
"Активні" Т-лімфоцити										0,39	
Прогестерон										-0,33	
Імуноглобуліни G										-0,17	
Час вигнання				0,30							<b>0,79</b>
Час вигнання, % належного				0,27					<b>-0,29</b>		<b>0,74</b>
Ca-АТФ-аза еритроцитів		-0,28									0,54
Урикемія		-0,34	0,43		0,29						-0,49
Доля відтворюваної дисперсії (%)	<b>12,5</b>	<b>9,9</b>	<b>8,4</b>	<b>7,4</b>	<b>5,7</b>	<b>5,2</b>	<b>4,2</b>	<b>4,1</b>	<b>3,8</b>	<b>3,4</b>	<b>3,2</b>
Кумулятивна доля відтворюваної дисперсії (%)	<b>12,5</b>	<b>22,4</b>	<b>30,7</b>	<b>38,1</b>	<b>43,8</b>	<b>48,9</b>	<b>53,1</b>	<b>57,3</b>	<b>61,1</b>	<b>64,5</b>	<b>67,7</b>

З'ясовано, що перша ГК, яка поглинає, за означенням, максимальну долю дисперсії інформаційного поля (12,5%), отримує максимальне факторне навантаження від динаміки холестеринового коефіцієнта атерогенності Клімова (КАК); включені в її структуру і елементи цього коефіцієнту - холестерин ліпопротеїдів високої і низької густини (з протилежними знаками). При цьому факторне навантаження від змін загального холестерину значно їм поступається. З огляду на від'ємний знак кореляції цієї ГК з КАК вона (ГК) інтерпретується як антиатерогенний ефект біоактивної води Нафтуса. Виходячи з одного із засадничих положень теорії факторного аналізу про приналежність до ГК змінних, які пов'язані між собою, можна припустити, що антиатерогенна дія бальнеотерапії асоціюється зі змінами рівнів естрадіолу, тироксину, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), трийодтироніну, тироглобуліну, тестостерону і пролактину, тоді як динаміка кортизолу є маркером проатерогенного ефекту. Це припущення цілком підтверджується наявністю інверсних кореляційних зв'язків між змінами КАК і ФСГ ( $r=-0,85$ ), естрадіолу ( $r=-0,74$ ), тироксину ( $r=-0,76$ ), трийодтироніну ( $r=-0,52$ ), тироглобуліну ( $r=-0,51$ ), пролактину ( $r=-0,45$ ), тестостерону ( $r=-0,45$ ) та прямої кореляції з динамікою кортизолу ( $r=0,33$ ). Маркером антиатерогенної дії слід вважати також динаміку лютеїнізуючого гормону ( $r=-0,50$ ), який дає значне факторне навантаження на першу ГК, але входить до складу третьої ГК, з якою корелює ще тісніше. Згадана ГК об'єднує, з одного боку, динаміку триацилгліцеридів і холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини, а з іншого - пов'язану з ними ( $r=0,66$  і  $0,67$  відповідно) динаміку титру антитіл до тироглобуліну (ТАТ), яка, своєю чергою, корелює зі змінами ТТГ ( $r=0,77$ ). Зміни ЛГ корелюють зі змінами як ліпідів ( $r=0,54$  і  $0,53$  відповідно), так і ТАТ ( $r=0,57$ ) і ТТГ ( $r=0,40$ ).

Друга ГК відображує зміни параметрів центральної і інтракардіальної гемодинаміки в спокої, які корелюють зі змінами хлоридемії: кінцеводіастолічного ( $r=0,57$ ), кінцевосистолічного ( $r=-0,34$ ), поштовхового ( $r=0,57$ ) і хвилинного ( $r=0,56$ ) об'ємів, фракції викиду ( $r=0,56$ ), контрактильності міокарда ( $r=0,47$ ) та загального периферійного опору судин ( $r=-0,47$ ). Помірні навантаження дають урикемія і Ca-АТФаза, зміни яких також помірно корелюють зі змінами гемодинамічних параметрів. Динаміка артеріального тиску локалізована в п'ятій ГК, яка отримує факторні навантаження і від низки гемодинамічних параметрів попередньої ГК, а також від змін рівнів кальцію в плазмі і натрію в еритроцитах. Динаміка кальційемії пов'язана зі змінами артеріального тиску, як систолічного ( $r=0,46$ ), так і діастолічного ( $r=0,34$ ), а натрійгістії - лише діастолічного

( $r=0,39$ ). З останнім ефектом корелює і зміна маси тіла ( $r=-0,38$ ). Натомість четверта ГК відображає вплив Нафтусі на параметри двоступеневої велоергометрії, які теж пов'язані зі згаданими метаболічними параметрами, що дають навантаження як на п'яту, так і на четверту ГК. Зокрема, динаміка індексу тахікардійної реакції на навантаження 0,5 Вт/кг найтісніше корелює з динамікою кальційемії ( $r=0,56$ ), тахікардійно-гіпертензивної реакції - зі змінами натрійгистії ( $r=0,53$ ) і маси тіла ( $r=-0,33$ ), аналогічної реакції на навантаження 1,5 Вт/кг - з ними ж ( $r=0,59$  і  $-0,37$  відповідно). Динаміка гіпертензивної реакції на навантаження формує сьому ГК, де локалізовані також зміни фосфатемії і калійгистії еритроцитів, пов'язані зі змінами АТ при першому ( $r=0,32$  і  $0,27$  відповідно) і другому ( $r=0,50$  і  $0,29$  відповідно) навантаженнях. Характеристика впливу Нафтусі на механізми трансмембранного обміну катіонів відображена у дев'ятій ГК, де локалізовані зміни альдостерону, з якими пов'язані зміни вмісту натрію ( $r=0,90$ ), калію ( $r=0,60$ ) і магнію ( $r=-0,40$ ) в плазмі (а отже, і в екстрацелюлярному просторі), а також натрію ( $r=0,45$ ) і калію ( $r=0,28$ ) - в еритроцитах (а отже, і в інтрацелюлярному просторі), мабуть, через посередництво магнієвої ( $r=-0,58$ ) і натрій-калієвої ( $r=-0,27$ ) АТФаз клітинних мембран, в тому числі міокардіоцитів. Про останнє припущення свідчить помірне навантаження на цю ГК змін нормованого часу вигнання шлуночків, які теж пов'язані з динамікою альдостеронемії ( $r=0,45$ ).

Блок імунотропних ефектів Нафтусі складається з шостої, восьмої і десятої ГК. Перша з них відображає динаміку субпопуляцій Т-кілерів і Т-популяції в цілому, асоційовану зі змінами рівня вільного тироксину ( $r$  коливається від  $0,29$  до  $0,37$ ). Восьма ГК відображає динаміку натуральних кілерів, В-лімфоцитів і продукованих ними імуноглобулінів М і А, а також вмісту лімфоцитів в цілому, тоді як десята ГК - IgG та субпопуляцій теофілінрезистентних, гелперних і "активних" Т-лімфоцитів. Зміни перших трьох параметрів пов'язані з динамікою рівня прогестерону ( $r=0,26$ ;  $-0,28$  і  $-0,27$  відповідно), а останнього - з такою вільного триодтироніну ( $r=0,33$ ).

Нарешті, одинадцята ГК містить інформацію про зміну під впливом Нафтусі часу вигнання крові шлуночками, як актуального, так і нормованого за тривалістю серцевого циклу. Цей ефект, мабуть, опосередкований регуляторними параметрами, які не є елементами цієї ГК, проте дають на неї помірні факторні навантаження. На користь припущення свідчать коефіцієнти кореляції змін обох параметрів з динамікою альдостерону ( $r=0,31$  і  $0,45$ ), натрійемії ( $r=0,34$  і  $0,48$ ), натрійгистії ( $r=0,36$  і  $0,43$ ), Mg-АТФази ( $r=-0,25$  і  $-0,33$ ), а також урикемії ( $r=-0,26$  і  $-0,28$ ) - елемента ГК. З іншого боку, зміна часу вигнання пов'язана зі змінами індексу контрактильної активності міокарда в спокої ( $r=-0,35$  і  $-0,27$ ). Останній параметр, своєю чергою, корелює з активністю Са-АТФ-ази ( $r=-0,30$ ) - ще одного елемента ГК. Слабке навантаження має місце і на четверту ГК, що пояснюється кореляцією між змінами часу вигнання і індексу тахікардійної реакції на навантаження 1,5 Вт/кг ( $r=0,41$  і  $0,37$ ) - маркера фізичної працездатності.

Окремої уваги потребує динаміка урикемії, яка дає факторні навантаження зразу на чотири (!) ГК, що узгоджується з концепцією про медіаторну роль урикемії в механізмі дії Нафтусі на організм [5], і буде предметом окремого дослідження.

На заключному етапі факторного аналізу виділено два загальні (вторинні) фактори, які пояснюють загальну (розподілену) дисперсію інформаційного поля, тобто містять інформацію про загальний вплив біоактивної води Нафтуся. Перший загальний фактор отримує навантаження, з одного боку, від змін параметрів катіонного обміну та його регуляції: альдостерону ( $r=0,56$ ), екстрацелюлярного ( $r=0,54$ ) і інтрацелюлярного ( $r=0,40$ ) натрію, екстрацелюлярного калію ( $r=0,36$ ) та мембранної Mg-АТФази ( $r=-0,43$ ), а з іншого боку, від змін параметрів гемодинаміки: нормованого ( $r=0,49$ ) та актуального ( $r=0,43$ ) часу вигнання, фракції вигнання ( $r=0,33$ ), кінцеводіастолічного ( $r=0,43$ ), поштовхового ( $r=0,41$ ) і хвилинного ( $r=0,39$ ) об'ємів, загального периферійного опору судин ( $r=-0,31$ ) в спокої, а також індексу тахікардійної реакції на друге фізичне навантаження ( $r=0,34$ ). Другий загальний фактор суттєво корелює зі змінами систолічного ( $r=0,55$ ) і діастолічного ( $r=0,44$ ) артеріального тиску, контрактильної активності міокарда ( $r=0,35$ ) і кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка ( $r=0,30$ ) - з одного боку, та кальційемії ( $r=0,42$ ), урикемії ( $r=0,36$ ) і калійгистії ( $r=0,29$ ) - з іншого.

## ВИСНОВОК

Інформація про вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуся на 70 гормональних, метаболічних, імунних і гемодинамічних параметрів може бути сконденсована у 11 головних компонентах - лінійних комбінаціях взаємозв'язаних параметрів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бальнеокардіоангіологія. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на серцево-судинну систему та фізичну працездатність / Попович І.Л., Ружило С.В., Івасівка С.В. та ін. - К.: Комп'ютерпрес, 2005.- 239 с.
2. 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.
3. Вісьтак Г.І. Поліваріантність вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса та їх гемодинамічний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №2.- С. 88-91.
4. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 608 с.
5. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуса.- К.: Комп'ютерпрес, 2004.- 163 с.
6. Інструкції по примененію набору реагентів для імуноферментного определения гормонів в крові человека. - СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
7. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.- Львів, 2002.- 173 с.
8. Макаренко Е.В. АТФазная активность эритроцитов при хронических заболеваниях печени и желудка // Лаб. дело.- 1987.- № 2.- С. 14-17.
9. Мухарлямов Н.М., Беликов Ю.Н., Атьков О.Ю., Соболь Ю.С. Исследование функции желудочков и предсердий сердца // Клиническая ультразвуковая диагностика.- М.: Медицина, 1987.- С. 142-158.
10. Попович І.Л., Бариляк Л.Г. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуса на рівень стресу у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №3.- С. 100-118.
11. Струк З.Д. Мультиваріантність імунотропних ефектів біоактивної води Нафтуса за умов питної монотерапії // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №2.- С. 92-96.
12. 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.
13. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron // Klin. Chem.- 1987.-33.- P. 895-898.
14. Kim J.O., Mueller Ch.W. Factor analysis: statistical methods and practical issues (Elevent printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С.Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С.5-77.

**L.G. BARYLYAK, O.L. FUCHKO, I.Yu. ROMANS'KYI**

### **THE FACTOR ANALYSIS OF INFLUENCE OF BIOACTIVE WATER NAFTUSSYA ON METABOLIC, ENDOCRINE, IMMUNE AND HEMODYNAMIC STATUSES IN WOMEN PATIENTS CHRONIC CHOLECYSTITIS ASSOCIATED WITH HYPERPLASIA OF THYREOID GLAND**

Is shown, that 2/3 information on changes under influence drinking of bioactive water Naftussya of 70 metabolic, endocrine, immune and hemodynamic parameters of the women, patients chronic stoneless cholecystitis with hyperplasia of thyreoid gland, are condensed in 11 principal components - linear combinations of the interconnected parameters of various systems.

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Трускавець  
Філія "БОЛ-2" ЗАТ "Трускавецькурорт"

Дата поступлення: 04.05.2010 р.