

Л.Г. БАРИЛЯК, Н.В. ТЕРТИЧНА, Т.С. ВАПЕНЬКА, Р.Ю. РОМАНСЬКИЙ, О.М. ПАВЕЛКО,  
А.М. ЛІДСЬКА

### СУПУТНІ ЗМІНИ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ ХОЛЕСТЕРИНУ ПЛАЗМИ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ВПЛИВУ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ НА РІВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНУ У ЖІНОК

*Женщины репродуктивного возраста с сочетанной хронической гастроэнтерологической и эндокринно-гинекологической патологией, прибывающие на курорт Трускавец, характеризуются нарушениями липидного спектра холестерина плазмы, значительно коррелирующими с уровнем тестостеронемии. Под влиянием курса бальнеотерапии содержание холестерина в составе липопротеидов высокой плотности изменяется однонаправленно с динамикой тестостеронемии ( $r=0,49$ ), тогда как связь между изменениями холестерина липопротеидов очень низкой плотности и тестостерона инверсная ( $r=-0,50$ ). Не обнаружено связи между динамикой тестостерона и холестерина липопротеидов низкой плотности ( $r=-0,02$ ), а также общего холестерина ( $r=0,11$ ).*

**Ключевые слова:** тестостерон, липидный спектр холестерина плазмы, взаимосвязи, бальнеотерапия, курорт Трускавец, женщины.

\*\*\*

#### ВСТУП

Попередні дослідження впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на атерогенність плазми, оцінену за ліпідним спектром холестерину, дали неоднозначні результати.

Ружи́ло С.В. та ін. [8], обстеживши 44 осіб обох статей з хронічною гастроентерологічною патологією, у 45,5% зареєстрували відчутний антиатерогенний ефект: зниження коефіцієнту атерогенності від 166% середньої статево-вікової норми (ССВН) до 123% ССВН за рахунок підвищення рівня холестерину в складі альфа-ліпопротеїдів від 74,3% ССВН до 90,3% ССВН і зниження його в складі бета-ліпопртеїдів від 97,7% ССВН до 75,9% ССВН за відсутності змін з боку підвищеного рівня холестерину пребета-ліпопротеїдів. У 20,5% осіб з початково нормальним ліпідним спектром холестерину закономірних змін атерогенності не було виявлено. Разом з тим, у 34,0% пацієнтів констатовано підвищення коефіцієнту атерогенності від 115% ССВН до 149% ССВН за рахунок дальшого зниження холестерину альфа-ліпопротеїдів від 86,2% ССВН до 71,8% ССВН.

Фучко О.Л. і Бульба А.Я. [11], досліджуючи супутні зміни показників ліпідного профілю плазми за різних тиротропних ефектів бальнеотерапії у 87 жінок 22-54 років з гіперплазією щитовидної залози в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом, констатували, що активуючий тиротропний ефект, зареєстрований у 25% осіб, супроводжується зниженням коефіцієнта атерогенності від 155% ССВН до 123% ССВН за рахунок протилежних тенденцій у динаміці вмісту холестерину в складі ліпопротеїдів низької густини (зниження від 90% до 76%) і високої густини (підвищення від 77% до 87% ССВН). Натомість гальмівний тиротропний ефект у 15% жінок асоціюється з тенденцією до підвищенням початково нормальної атерогенності (від 100% до 118% ССВН). У більшості ж обстежених (60%) відсутність змін гіпотиреозу супроводжується збереженням підвищеного коефіцієнта атерогенності (151% і 149% ССВН напочатку і наприкінці бальнеотерапії відповідно).

Відомо, що обмін ліпідів підлеглий регуляторним нейрогормональним впливам [7,14-17]. Раніше нами і нашими колегами показано, що поліваріантні ефекти бальнеотерапії на курорті Трускавець на рівень тестостерону супроводжуються супутніми змінами рівнів пітуїтарних [1]; стероїдних [4] і тироїдних [9] гормонів та вегетативної регуляції [10]. На іншому жіночому контингенті пацієнток курорту Трускавець було виявлено сильну кореляцію тестостеронемії з рівнем холестерину альфа-ліпопротеїдів ( $r=-0,80$ ), бета-ліпопротеїдів ( $r=0,69$ ) і пребета-ліпопротеїдів ( $r=0,98$ ) [2]. Тому метою даного дослідження став аналіз супутніх змін параметрів ліпідного спектру холестерину плазми за різних варіантів впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на рівень тестостерону у жінок.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 100 жінок віком 20-40 років з поєднаною хронічною гастроентерологічною (гастрит, дуоденіт, холецистит, коліт) і ендокринно-гінекологічною (кістоз яєчників, мастопатія, гіперплазія щитовидної залози) патологією, котрі прибували на курорт Трускавець на 5-7-й день менструального циклу. Концентрацію в плазмі тестостерону визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу (аналізатор “Tecan”, Oesterreich; набори реагентів ЗАО “Алкор Био”, СПб., РФ) [6]. Загальний холестерин визначали прямим методом за реакцією Златкіса-Зака [5], вміст його в складі альфа-ліпопротеїдів (високої густини) – ензиматичним методом Hiller G. [13] після преципітації холестерину інших ліпопротеїдів декстрансульфатом/Mg<sup>2+</sup>. Рівень холестерину пребета-ліпопротеїдів (дуже низької густини) розраховували за триацилгліцеридами, які визначали метаперіодатним методом [5], а холестерину бета-ліпопротеїдів (низької густини) – як різницю між загальним холестерином (ХС) і його вмістом в складі ліпопротеїдів (ЛП) високої і дуже низької густини. Користувались аналізатором „Reflotron”(“Boehringer Mannheim”, BRD) і спектрофотометром „СФ-46” та відповідними наборами реактивів.

На основі отриманого спектру розраховували коефіцієнт атерогенності Клімова (КАГК) [7]:

$$\text{КАГК} = (\text{ХС загальний} - \text{ХС альфа-ЛП}) / \text{ХС альфа-ЛП} = (\text{ХС пребета-ЛП} + \text{ХС бета-ЛП}) / \text{ХС альфа-ЛП}.$$

Повторні аналізи проводили після завершення курсу стандартної бальнеотерапії тривалістю 24-32 дні, синхронізованою з індивідуальним циклом.

Референтні величини запозичені з літератури [3,12].

Цифровий матеріал оброблено методами варіаційного і кореляційного аналізів з використанням пакету програм „Statistica-5”.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з результатів, представлених у табл. 1 згідно з прийнятим у попередніх дослідженнях [1,4,9,10] алгоритмом, початковий нижньопограничний рівень тестостерону супроводжується найвищим коефіцієнтом атерогенності (169% середньої норми, СН для даного контингенту).

**Таблиця 1. Особливості впливу бальнеотерапії на ліпідний спектр плазми у жінок з якісно різними рівнями тестостеронемії**

Початкова тестостеронемія	Параметр	Тестостерон, мкг/л	ХС пребета-ЛП, мМ/л	ХС бета-ЛП, мМ/л	ХС альфа-ЛП, мМ/л	КАГК
Значно підвищена (n=20)	Xi±m	1,50±0,07*	0,54±0,03*	2,91±0,08	1,39±0,07	2,67±0,20
	Xf±m	1,01±0,11*	0,56±0,03*	2,99±0,05	1,35±0,06	2,78±0,18*
	ΔX±m	-0,48±0,09 <sup>#</sup>	+0,02±0,01 <sup>#</sup>	+0,08±0,05	-0,04±0,02 <sup>#</sup>	+0,11±0,05 <sup>#</sup>
Помірно підвищена (n=11)	Xi±m	0,78±0,05*	0,63±0,04*	3,10±0,03*	1,19±0,07*	3,27±0,22*
	Xf±m	0,66±0,10*	0,62±0,04*	3,10±0,04*	1,22±0,07*	3,18±0,22*
	ΔX±m	-0,12±0,08	-0,01±0,01	0,00±0,03	+0,03±0,03	-0,09±0,10
Верхня зона норми (n=13)	Xi±m	0,46±0,02*	0,63±0,03*	3,13±0,04*	1,19±0,06*	3,27±0,19*
	Xf±m	0,59±0,07*	0,60±0,03*	3,13±0,03*	1,25±0,06*	3,08±0,18*
	ΔX±m	+0,13±0,06 <sup>#</sup>	-0,03±0,01 <sup>#</sup>	0,00±0,04	+0,06±0,02 <sup>#</sup>	-0,19±0,07 <sup>#</sup>
Нижня зона норми (n=56)	Xi±m	0,04±0,01*	0,73±0,01*	3,08±0,03*	1,00±0,02*	3,86±0,06*
	Xf±m	0,25±0,03	0,66±0,01*	3,19±0,02*	1,14±0,02*	3,44±0,06*
	ΔX±m	+0,21±0,02 <sup>#</sup>	-0,06±0,01 <sup>#</sup>	+0,11±0,03 <sup>#</sup>	+0,14±0,01 <sup>#</sup>	-0,42±0,04 <sup>#</sup>
Середня норма	X±m	0,28±0,02	0,36±0,01	2,88±0,02	1,42±0,01	2,28±0,03
Діапазон	Mn÷Mx	0,01÷0,55	0,30÷0,42	2,62÷3,13	1,35÷1,50	1,91÷2,66

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

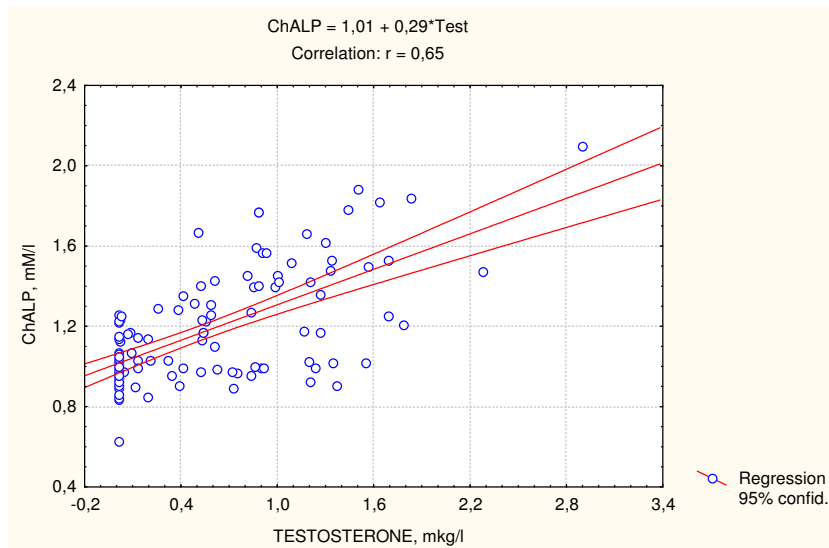
2. Параметри, значуще відмінні від середньонормальних, позначені \*, значущі ефекти (прямі різниці) позначені <sup>#</sup>.

При цьому вміст ХС в складі альфа-ЛП виявляється зниженим до 70% СН, тоді як в складі пребета-ЛП – підвищеним до 203% СН, за нормального рівня ХС бета-ЛП. У жінок з рівнем тестостерону у верхній зоні норми проатерогенність плазми менш виражена (143% СН), за рахунок як меншого дефіциту ХС альфа-ЛП (84% СН), так і меншого надлишку ХС пребета-ЛП (175% СН). Натомість у жінок з помірно

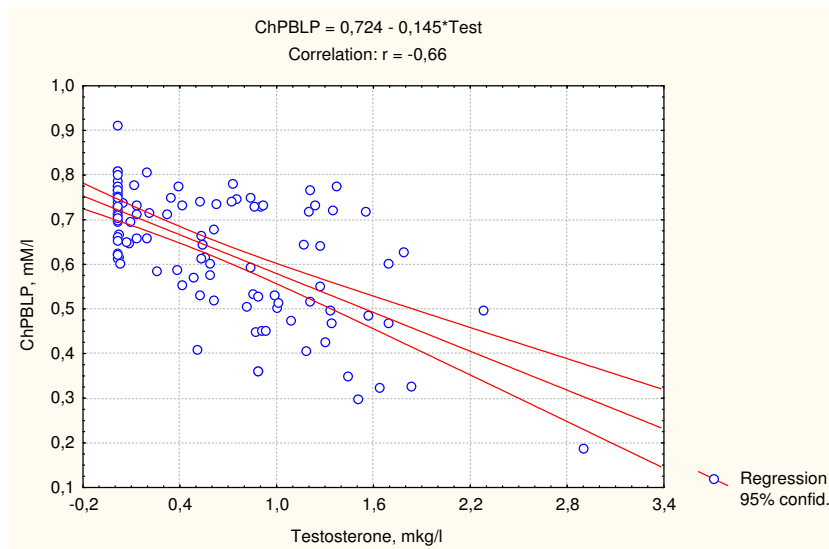
підвищеним рівнем тестостерону параметри ліпідного спектру холестерину виявляються такими ж, як і у жінок попередньої групи. І лише значно підвищений рівень тестостерону асоціюється з середньонормальним вмістом ХС в складі альфа-ЛПП і мінімально підвищеним (150% СН) ХС пребета-ЛПП, що забезпечує зиження коефіцієнта атерогенності до верхньої межі норми.

Наші дані узгоджуються з даними Smeets L. et Legros J.J. [15], що знижений рівень тестостерону у жінок асоціюється із проатерогенним ліпідним профілем – зниженням ХС альфа-ЛПП і підвищенням ХС пребета-ЛПП і триацилгліцеридів. Разом з тим, Trolle V. et Lauszus F.F. [17] у жінок з синдромом полікістозу яєчників виявили поєднання підвищеного рівня тестостерону з підвищеним рівнем загального холестерину і триацилгліцеридів, а отже, і ХС пребета-ЛПП.

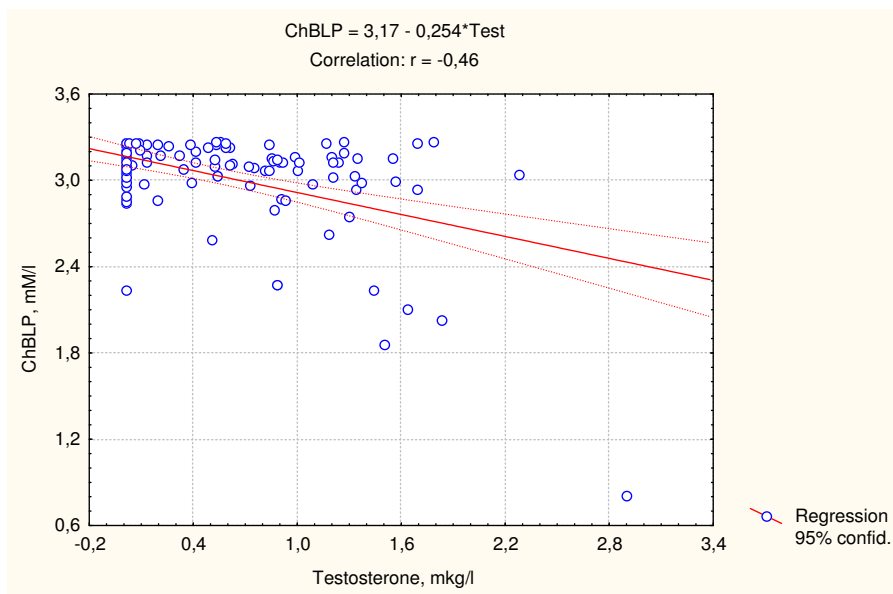
Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок значної сили ( $r=0,65$ ) між початковими рівнями тестостерону і ХС альфа-ЛПП (рис. 1), який зберігається і після бальнеотерапії ( $r=0,66$ ).



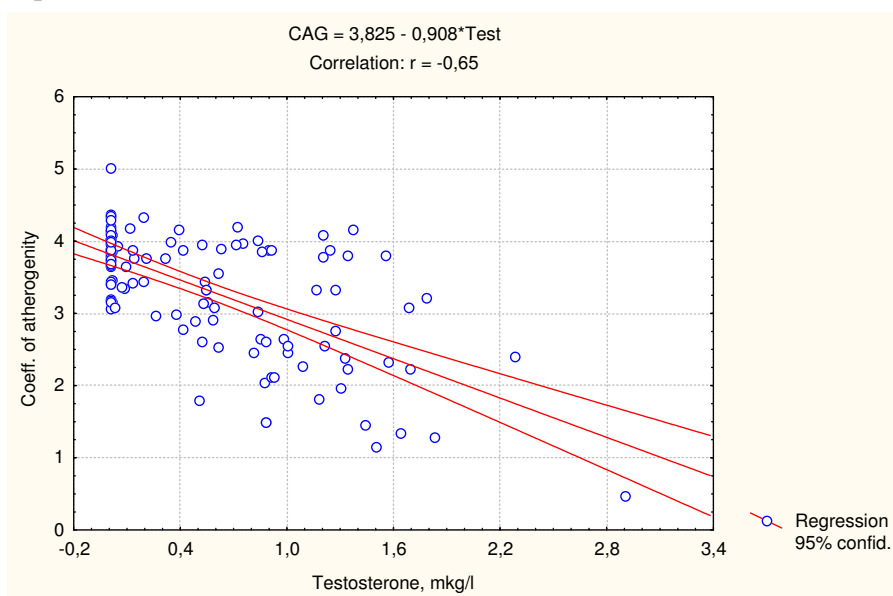
**Рис. 1. Кореляційний зв'язок між початковими рівнями тестостерону (вісь X) і холестерину в складі альфа-ліпопротеїдів (вісь Y).**



**Рис. 2. Кореляційний зв'язок між початковими рівнями тестостерону (вісь X) і холестерину в складі пребета-ліпопротеїдів (вісь Y).**



**Рис. 3. Кореляційний зв'язок між початковими рівнями тестостерону (вісь X) і холестерину в складі бета-ліпопротеїдів (вісь Y).**



**Рис. 4. Кореляційний зв'язок між початковими рівнями тестостерону (вісь X) і коефіцієнту атерогенності (вісь Y).**

Натомість з ХС пребета-ЛП (рис. 2) тестостерон пов'язаний з такою ж силою, але протилежним чином ( $r=-0,66$ ). Після бальнеотерапії ситуація не змінюється ( $r=-0,68$ ).

Кореляція тестостерону з ХС бета-ЛП (рис. 3) до бальнеотерапії виявилася лише помірною ( $r=-0,46$ ), а після лікування – ще слабшою ( $r=-0,31$ ).

У підсумку ж коефіцієнт кореляції між початковими рівнями тестостерону і коефіцієнтом атерогенності (рис. 4) виявляється значним ( $r=-0,65$ ), залишаючись таким і після бальнеотерапії ( $r=-0,66$ ).

Разом з тим, із загальним рівнем холестерину тестостеронемія корелює вельми слабо до ( $r=-0,22$ ) і зовсім ні ( $r=-0,01$ ) після бальнеотерапії.

Повертаючись до табл. 1, відзначаємо, що нормалізація під впливом бальнеотерапії зниженого рівня тестостерону супроводжується зниженням коефіцієнта атерогенності на 11% (до 151% СН) за рахунок як

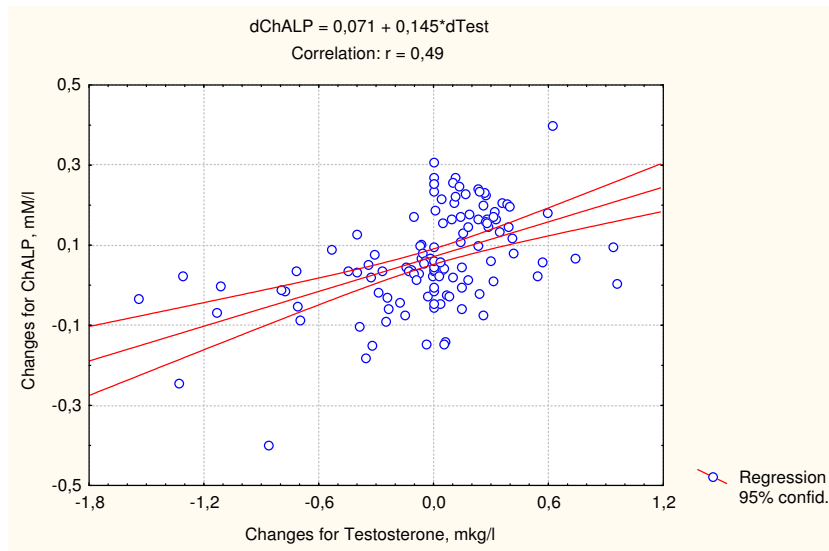
підвищення рівня ХС альфа-ЛПП на 14% (до 80% СН), так і зниження його на 8% в складі пребета-ЛПП (до 183% СН).

Натомість у жінок наступної групи зниження атерогенності на 6% (до 135% СН) відбувається виключно за рахунок аналогічного підвищення вмісту ХС в складі альфа-ЛПП (до 88% СН).

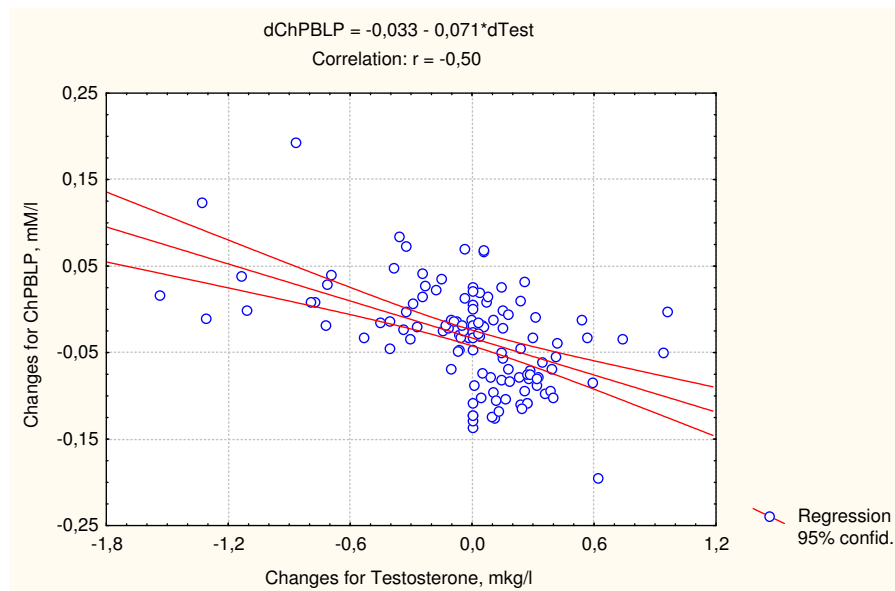
Відсутність значущої динаміки у жінок з помірно підвищеною тестостеронемією поєднується з відсутністю закономірних змін параметрів ліпідного спектру.

Нарешті, зниження значно підвищеної тестостеронемії супроводжується незначним, але закономірним підвищенням коефіцієнту атерогенності за рахунок реципрокних змін анти- і проатерогенних фракцій.

В цілому має місце пряма кореляція на межі між помірно і значною ( $r=0,49$ ) між змінами внаслідок бальнеотерапії рівня тестостеронемії і вмісту ХС в складі альфа-ЛПП (рис. 5). Натомість динаміка вмісту ХС в складі пребета-ЛПП пов'язана з динамікою тестостеронемії протилежним чином ( $r=-0,50$ ) (рис. 6).

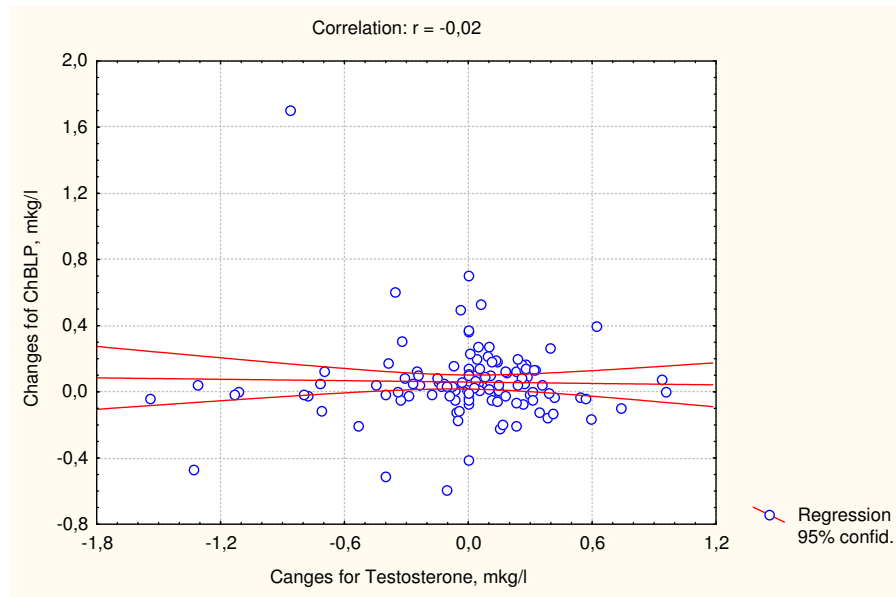


**Рис. 5. Кореляційний зв'язок між змінами рівнів тестостерону (вісь X) і холестерину в складі альфа-ліпопротеїдів (вісь Y) внаслідок бальнеотерапії.**



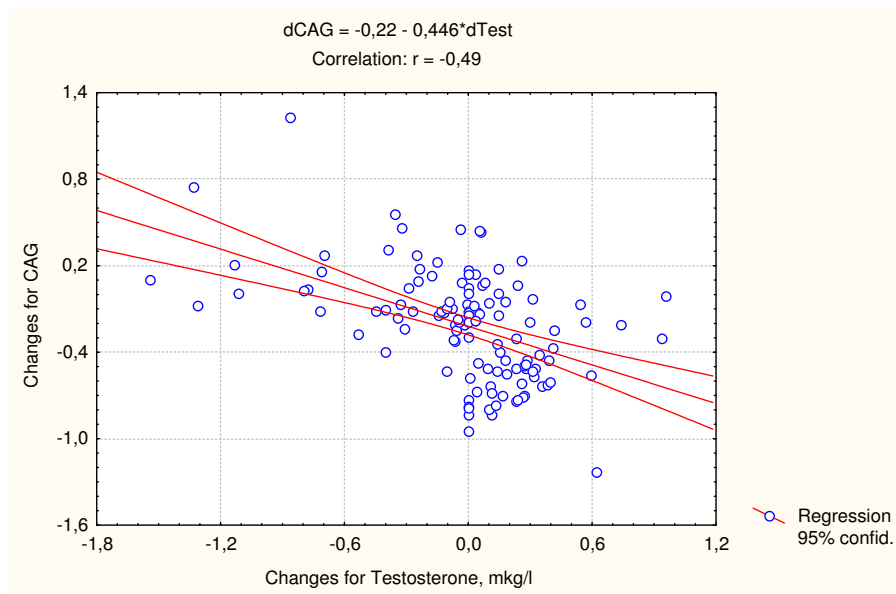
**Рис. 6. Кореляційний зв'язок між змінами рівнів тестостерону (вісь X) і холестерину в складі пребета-ліпопротеїдів (вісь Y) внаслідок бальнеотерапії.**

Разом з тим, зміни тестостерону і ХС бета-ЛПІ абсолютно незалежні (рис. 7). Це стосується і загального холестерину ( $r=0,11$ ).



**Рис.7. Кореляційний зв'язок між змінами рівнів тестостерону (вісь X) і холестерину в складі бета-ліпопротеїдів (вісь Y) внаслідок бальнеотерапії.**

У підсумку кореляція між змінами внаслідок бальнеотерапії тестостеронемії і коефіцієнта атерогенності плазми виявляється інверсною за характером і проміжною між помірною і значною за силою (рис. 8).



**Рис. 8. Кореляційний зв'язок між змінами рівнів тестостерону (вісь X) і коефіцієнту атерогенності (вісь Y) внаслідок бальнеотерапії.**

Слід відзначити, що окремі автори у постменопаузальних жінок, котрі отримували замісну терапію препаратами тестостерону, констатували зниження рівнів як триацилгліцеридів, а отже і ХС пребета-ЛПІ, так і ХС альфа-ЛПІ [14,16]. Це не цілком суперечить нашим даним, адже при аналізі індивідуальних змін такі поєднання теж зустрічаються (рис. 5 і 6).

## ВИСНОВКИ

Жінки репродуктивного віку з поєднаною хронічною гастроентерологічною і ендокринно-гінекологічною патологією, які прибувають на курорт Трускавець, характеризуються порушеннями ліпідного спектра холестерину плазми, які значно корелюють з рівнем тестостеронемії. Під впливом курсу бальнеотерапії вміст холестерину в складі ліпопротеїдів високої щільності змінюється однонаправлено з динамікою тестостеронемії, тоді як зв'язок між змінами холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності і тестостерону інверсний. Не виявлено зв'язку між динамікою тестостерону і холестерину ліпопротеїдів низької щільності, а також загального холестерину.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Барияк Л.Г., Горковенко Н.Л., Тимочко О.Б. та ін. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на рівень тестостерону та його пітуїтарний супровід у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №1.-С. 60-66.
2. Бульба А.Я., Барияк Л.Г., Гучко Б.Я. Взаємозв'язки між параметрами ліпідного та ендокринного статусів у жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибувають на курорт Трускавець. Повідомлення 2. Дискримінантний аналіз // Медична гідрологія та реабілітація.-2006.-4, №3.-С. 46-64.
3. Бульба А.Я., Гучко Б.Я., Барияк Л.Г. та ін. Взаємозв'язки між параметрами ліпідного та ендокринного статусів у жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибувають на курорт Трускавець. Повідомлення 1. Факторний аналіз // Медична гідрологія та реабілітація.-2006.-4, №2.-С. 75-81.
4. Горковенко Н.Л., Барияк Л.Г., Мартинюк О.І. та ін. Супутні зміни рівнів в плазмі стероїдних гормонів за різних варіантів впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на рівень тестостерону у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №1.-С. 67-71.
5. Горячковский А.М. Методы исследования липидного обмена // Клиническая биохимия.-Одесса: Астропринт, 1998.-С. 347-373.
6. Инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в крови человека. - СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
7. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.-СПб.: Питер Прес.-1995.-304 с.
8. Ружилю С.В., Матішин Г.Й., Барияк Л.Г. Кластеризація типів ефектів курсу бальнеотерапії на атерогенність плазми // Бальнеокардіоангіологія / За ред. І.Л. Поповича, С.В. Ружилю, С.В. Івасівки, Б.І. Аксентійчука.- К.: Комп'ютерпрес, 2005.-С. 178-182.
9. Тимочко О.Б., Горковенко Н.Л., Величко Л.М. та ін. Супутні зміни тироїдного статусу за різних варіантів впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на рівень тестостерону у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №1.-С. 76-79.
10. Флонт І.С., Гребінюк О.В., Горковенко Н.Л. та ін. Супутні зміни вегетативної регуляції за різних варіантів впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на рівень тестостерону у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №1.-С. 72-75.
11. 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.
12. Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии.- К.: Здоров'я, 1987.- 160 с.
13. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron // Klin. Chem.-1987.-33.-P. 895-898.
14. Penotti M., Sironi L., Cannata L. et al. Effects of androgen supplementation of hormone replacement therapy on the vascular reactivity of cerebral arteries // Fertil Steril.-2001.-76 (2).-P. 235-240.
15. Smeets L., Legros J.J. Heart and androgens // Rev Med Liege.-2004.-59 (7-8).-P. 439-444.
16. Somboonporn W. Testosterone therapy for postmenopausal women: efficacy and safety // Semin Reprod Med.-2006.-24 (2).-P. 115-124.
17. Trolle B., Lauszus F.F. Risk factors for glucose intolerance in Danish women with polycystic ovary syndrome // Acta Obstet Gynecol Scand.-2005.-84 (12).-P. 1192-1196.

**L.G. BARYLYAK, N.V. TERTYCHNA, T.S. VAPENS'KA, R.Yu. ROMANS'KYI, O.M. PAVELKO, A.M. LIDS'KA**

### **CONCOMITANT CHANGES OF LIPOPROTEIN CHOLESTEROL PLASMA SPECTRUM AT DIFFERENT VARIANTS OF INFLUENCE OF BALNEOTHERAPY ON SPA TRUSKAVETS ON LEVEL OF TESTOSTERONE FOR WOMEN**

Women of reproductive age with concomitant chronic gastroenterological and endocrine-gynecological pathology, arriving at the spa Truskavets, characterized by impaired lipid profile of plasma cholesterol levels significantly correlated with the plasma level of testosterone. Under the influence of the course of balneotherapy, cholesterol in the HDL changes with the dynamics of testosterone unidirectionally ( $r=0,49$ ), whereas the relationship between changes in very low density lipoprotein cholesterol and testosterone is inverted ( $r=-0,50$ ). No relation was found between changes in testosterone and low density lipoprotein cholesterol ( $r=-0,02$ ), and total cholesterol ( $r=,11$ ).

**Keywords:** testosterone, lipid profile cholesterol plasma, interaction, balneotherapy, spa Truskavets, women.

ЗАТ "Трускавецькурорт", м. Трускавець

ЗАТ СГК „Дніпро-Бескид”, м. Трускавець

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Трускавець

Дата поступлення: 20.05.2012 р.