

## МУЛЬТИВАРІАНТНІСТЬ ІМУНОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ЗА УМОВ ПИТНОЇ МОНОТЕРАПІЇ

*Показано, что питьевая монотерапия биоактивной водой Нафтуся оказывает разновыраженные и разнонаправленные влияния на показатели иммунитета у женщин с гиперплазией щитовидной железы, как благоприятные, так и неблагоприятные, что требует индивидуального мониторинга и коррекции.*

\* \* \*

### ВСТУП

Імунотропна дія біоактивної води Нафтуся достатньо повно досліджена в експерименті на щурах [1], натомість в клініко-фізіологічних спостереженнях, з огляду на відомі обставини, досі вивчались імунотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу, який включає, окрім пиття Нафтусі, аплікації озокериту, мінеральні купелі, фізіотерапію тощо [5,6,8]. Тому з'ясувати самостійну імунотропну дію Нафтусі у людей можливо лише за обставин, коли інші лікувальні чинники не бажані чи не рекомендуються, зокрема, у випадках наявності гіперплазії щитовидної залози. Скориставшись цим, ми провели спостереження саме за цим контингентом курорту Трускавець.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом клініко-фізіологічних спостережень були 151 жінка репродуктивного віку (20-40 років) з гіперплазією щитовидної залози, задекларованою у санаторно-курортній карті і верифікованою при поступленні методом ехоскопії (ехокамери "Sonoline Elegra", фірма "Siemens", BRD та "Acuson-128 XP/10", USA). При цьому також оцінювали в балах ехогенність залози. Перше обстеження проведене на початку поточного оваріально-менструального циклу, а повторне - на початку наступного циклу, впродовж якого пацієнтки в амбулаторних умовах вживали лише воду Нафтуся за традиційної схемою: по 3 мл/кг за 1 год до їжі тричі денно.

Для оцінки імунного статусу застосовано тести I-II рівнів, рекомендованих ВООЗ [2,4,7]. Т-клітинна ланка імунітету оцінена за вмістом в крові популяції лімфоцитів, що спонтанно утворюють розетки із еритроцитами барана, їх високоактивної субпопуляції (тест "активного" розеткоутворення), теофілінрезистентної ( $E_{ТФР}$ ) і теофілінчутливої ( $E_{ТФч}$ ) 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 [10-13]).

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

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Прелімінарний аналіз виявив широкий спектр як початкових, так і кінцевих параметрів імунограми, тому на наступному етапі було проведено їх кластерний аналіз, з огляду на те, що застосування кластерного аналізу робить можливим **одночасне** врахування **усіх** ознак. Врахування усієї сукупності ознак осіб, взятих у їх взаємозв'язку і зумовленості одних з них (похідних) іншими (основними, визначальними) дає змогу здійснити природну класифікацію, яка відображує 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 [3].

Спочатку методом single linkage (рис. 1) виявлено оптимальну кількість кластерів - п'ять, а потім ітеративним методом k-means clustering ці кластери було сформовано. 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 за середню віддаль від даних точок до решти [9].

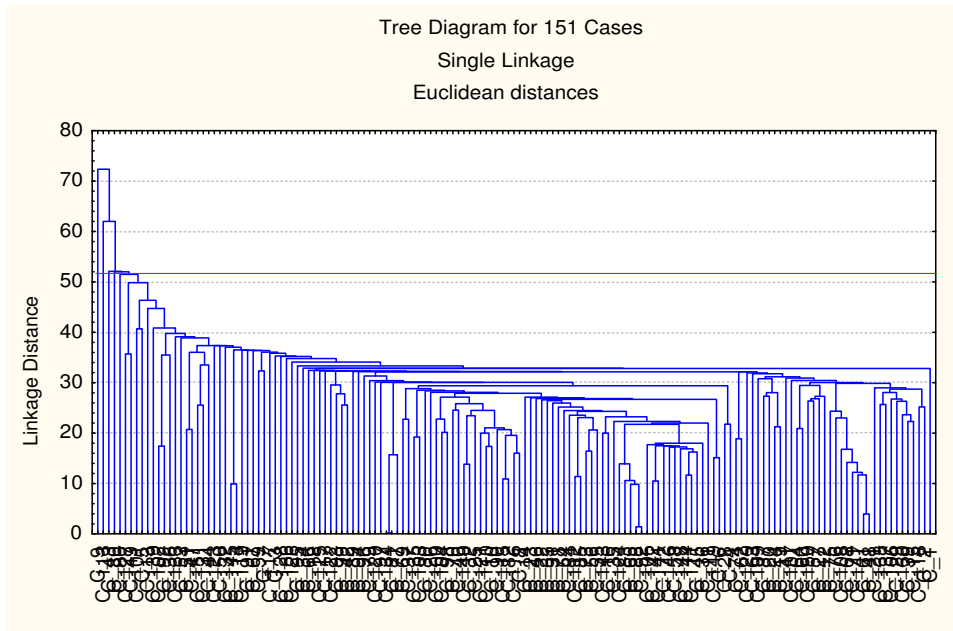


Рис. 1. Деревовидна діаграма зв'язків між членами вибірки для визначення оптимальної кількості кластерів (над розділяючою лінією)

Евклідові віддалі параметрів 33 членів I кластеру до його респективного центру склали  $3,2 \div 8,9$ ; 37 членів II кластеру -  $3,0 \div 9,1$ ; 38 членів III кластеру -  $3,4 \div 9,7$ ; 35 членів IV кластеру -  $4,7 \div 9,2$  і 8 членів V кластеру -  $5,8 \div 17,3$ . Натомість дистанції між центрами I-II - 7,3; I-III - 11,9; I-IV - 9,7; I-V - 28,7; II-III - 11,8; II-IV - 9,8; II-V - 26,4; III-IV - 20,2; III-V - 17,1 і IV-V - 35,9.

Внесок у розподіл на кластери характеризує коефіцієнт  $\eta^2$  - доля міжгрупової дисперсії у загальній дисперсії:

$$\eta^2 = SS_B / (SS_B + SS_W), \text{ де}$$

$SS_B$  - міжгрупова дисперсія

$SS_W$  - внутрішньогрупова дисперсія.

Мірою розбіжності між кластерами за окремими ознаками є коефіцієнт F, який відображує відношення дисперсій кластерних середніх до внутрішньокластерної дисперсії:

$$F = SS_B (n - k) / SS_W (k - 1), \text{ де}$$

n - кількість осіб (151)

k - кількість кластерів (5).

Головним кластероутворювальним показником виявився (табл. 1) рівень ЦІК, далі, значно поступаючись, ідуть CD8-, E<sub>ТФЧ</sub>-, E<sub>А</sub>-, CD16-, CD4-, CD19-лімфоцити та IgG, натомість не відіграють суттєвої ролі у розподілі на кластери E<sub>ТФР</sub>-лімфоцити та імуноглобуліни класів M і A.

Таблиця. 1. Величини показників імунітету та їх динаміка під впливом бальнеотерапії

	Показник	ЦІК, од		CD16 <sup>+</sup> , %		E <sub>ТФч</sub> -ПУЛ, %		CD19 <sup>+</sup> , %		CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %		E <sub>A</sub> -ПУЛ, %		CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	
	Сv	0,458		0,509		0,103		0,204		0,195		0,152		0,103	
Кластер	Параметр	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К
I n=33	X m	42 2*	75 2*#	13,1 0,2	11,7 0,3*#	15,7 1,4*	15,5 1,2*	25,2 0,5*	24,4 0,5*	27,6 1,1	25,1 0,6*	28,5 2,0	28,2 1,7	21,1 1,1*	19,9 0,9*
II n=37	X m	68 2*	49 2#	12,2 0,2*	11,4 0,2*#	21,1 1,5	20,6 1,3	23,6 0,4	23,6 0,4	24,2 0,5*	23,8 0,6*	24,5 1,2*	27,1 1,5	24,2 1,1	24,4 0,9
III n=38	X m	97 3*	104 3*	12,1 0,2*	12,2 0,2*	16,3 1,6	16,5 1,3	23,1 0,5	23,6 0,5	27,0 1,0	25,4 0,8*	30,5 1,5	31,1 1,3	20,7 1,1*	20,7 0,9*
IV n=35	X m	21 2*	28 2*#	12,5 0,2*	12,4 0,3*	18,5 1,4	20,1 1,4	24,9 0,7*	23,8 0,6	24,7 0,8*	24,0 0,6*	29,4 2,0	29,8 1,9	22,7 1,1	23,5 1,3
V n=8	X m	183 14*	127 15*#	11,8 0,8*	10,9 1,0*	20,4 1,2	22,5 2,6	24,8 1,8	26,6 1,5*	25,4 1,1*	26,0 1,6	34,8 3,2	32,2 2,6	21,2 1,2*	25,5 1,9
	η <sup>2</sup>	0,867	0,782	0,065	0,097	0,058	0,077	0,061	0,042	0,073	0,033	0,067	0,029	0,043	0,087
	F	239	131	2,54	3,93	2,27	3,05	2,39	1,59	2,86	1,25	2,63	1,10	1,62	3,47
	p	<10 <sup>-6</sup>	<10 <sup>-6</sup>	0,04	0,005	0,06	0,02	0,05	0,18	0,025	0,29	0,04	0,36	0,17	0,01
Норма	X m	54 5	5÷ 105	16,4 1,5	8÷ 25	20,9 0,4	17÷ 25	21,7 0,8	13÷ 30	29,1 1,0	18÷ 40	29,6 0,8	21÷ 38	24,8 0,5	20÷ 30

Продовження таблиці 1

	Показник	IgG, г/л		E <sub>ТФч</sub> -ПУЛ, %		IgM, г/л		IgA, г/л		0-лімфоцити, %		Лімфоцити, Г/л	
	Сv	0,190		0,195		0,239		0,181		0,200		0,123	
Кластер	Параметр	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К
I n=33	X m	14,9 0,8*	16,0 1,3*	28,5 1,9*	22,8 1,2*#	1,16 0,06	1,15 0,18	2,19 0,18	2,00 0,17	13,1 1,0*	17,9 0,9*#	1,67 0,10*	1,81 0,09
II n=37	X m	15,2 0,8*	16,5 0,9*	23,3 0,9*	22,6 1,2*	1,37 0,08*	1,67 0,09*#	2,10 0,17	2,18 0,14	16,3 1,1*	17,3 1,2*	1,89 0,11	1,95 0,09
III n=38	X m	16,3 0,9*	17,8 0,7*	27,2 1,6*	24,3 1,3*	1,28 0,09	1,38 0,09*	2,12 0,12	2,15 0,16	17,7 1,0*	18,6 1,0*	1,90 0,09	1,78 0,07
IV n=35	X m	13,8 1,1	13,7 0,8*	23,6 1,6*	22,7 1,3*	1,39 0,08*	1,39 0,09*	2,57 0,15*	2,52 0,15*	16,5 1,2*	17,4 1,4*	1,91 0,09	1,83 0,09
V n=8	X m	13,3 2,7	18,8 3,2*	24,4 2,1*	27,4 2,8*	1,52 0,23*	1,96 0,27*	2,06 0,14	2,48 0,41	16,7 2,7*	13,0 2,3*	2,22 0,28	1,91 0,17
	η <sup>2</sup>	0,029	0,073	0,057	0,023	0,041	0,054	0,043	0,036	0,062	0,025	0,045	0,016
	F	1,09	2,86	2,21	0,86	1,53	2,12	1,64	1,35	2,42	0,95	1,71	0,63
	p	0,36	0,026	0,07	0,49	0,20	0,08	0,17	0,25	0,05	0,43	0,15	0,64
Норма	X m	11,5 0,4	7,0÷ 16,0	33,2 1,2	21÷ 45	1,15 0,05	0,60÷ 1,70	1,90 0,06	1,20÷ 2,60	8,0 0,3	5÷ 11	1,96 0,04	1,48÷ 2,44

Примітки: 1. Показники, значуще відмінні від нормальних, позначені \*.

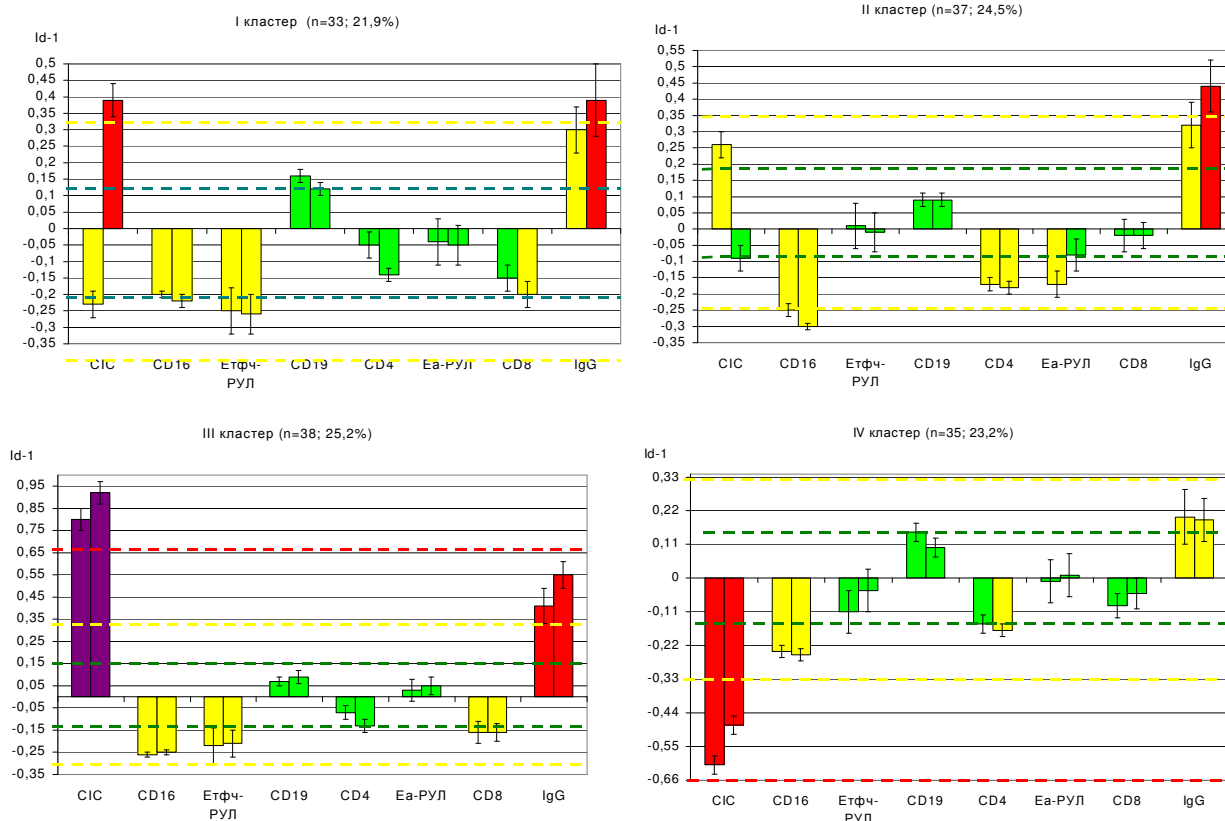
2. Значущі відмінності між кінцевими (К) та початковими (П) показниками, позначені #.

Перший кластер (21,9% вибірки) характеризується, передовсім, пареміщенням рівня ЦІК від 77±4% середньої норми (СН) до 139±5% СН, асоційованим із тенденцією до дальшого підвищення IgG від 130±7% СН до 139±11% СН та дальшим зниженням CD4 від 95±4% СН до 86±2% СН за відсутності закономірних змін інших показників імунограми.

В другому кластері (24,5%), навпаки, рівень ЦІК нормалізується, знижуючись від 126±4% СН до 91±4% СН, разом із дальшим поглибленням дефіциту CD16 від 75±2% СН до 70±1% СН) в поєднанні із нормалізацією E<sub>A</sub>-ПУЛ внаслідок підйому від 83±4% СН до 92±5% СН) і дальшим наростанням гіпер-IgG-емії (від 132±7% СН до 144±8% СН).

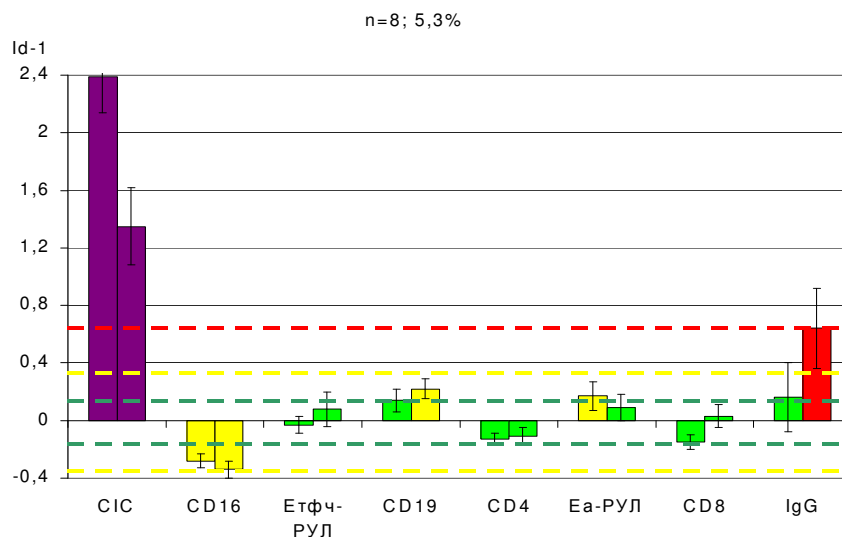
Натомість в третьому кластері (25,2%) гіпер-ЦІК-емія дещо посилюється (від 180±5% СН до 192±5% СН) разом із гіпер-IgG-емією (від 141±8% СН до 155±6% СН), що асоціюється із виникненням дефіциту CD4, рівень яких знижується від 93±3% СН до 87±3% СН.

## Варіанти-кластери початкового імунного статусу та його динаміки під впливом біоактивної води Нафтуса



Четвертий кластер (23,2%) характеризується, на відміну від попередніх, зниженим рівнем ЦІК ( $39 \pm 3\%$  СН), який внаслідок бальнеотерапії підвищується, але лише до  $52 \pm 3\%$  СН. При цьому дещо знижується підвищений рівень CD19 - від  $115 \pm 3\%$  СН до  $110 \pm 3\%$  СН та дещо підвищується знижений рівень Етфч-РУЛ - від  $89 \pm 7\%$  СН до  $96 \pm 7\%$  СН.

### П'ятий кластер початкового імунного статусу та його динаміки під впливом біоактивної води Нафтуса



Нарешті, п'ятий кластер, у який увійшли лише 5,3% жінок, характеризується драстично підвищеним рівнем ЦІК -  $339 \pm 25\%$  СН, який внаслідок вживання Нафтусі знижується до  $235 \pm 27\%$  СН. Це супроводжується дальшим наростанням рівнів ІgG (від  $116 \pm 24\%$  СН до  $164 \pm 28\%$  СН) і CD19 (від  $114 \pm 8\%$  СН до  $122 \pm 7\%$  СН) та ліквідацією дефіциту CD8 (СН -  $24,8 \pm 0,5\%$ ), рівень яких зростав від  $85 \pm 5\%$  СН до  $103 \pm 8\%$  СН, в поєднанні із нормалізацією  $E_A$ -РУЛ (дрейф від  $117 \pm 10\%$  СН до  $109 \pm 9\%$  СН), проте із поглибленням дефіциту CD16 ( $72 \pm 5\%$  СН до  $66 \pm 6\%$  СН).

## ВИСНОВОК

Курсове вживання біоактивної води Нафтуса спричиняє різновиражені і різноскеровані впливи на показники імунітету, як сприятливі, так і несприятливі, що вимагає індивідуального моніторингу та корекції.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Білас В.Р., Попович І.Л. Роль мікрофлори та органічних речовин води Нафтуса у її модулювальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №1.- С. 68-102.
2. Лаповець Л.С., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.- Львів, 2002.- 173 с.
3. Мандель І.Д. Кластерний аналіз.- М.: Финансы и статистика, 1988.- 176 с.
4. 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.
5. Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Киенко В.М. Імунотропна дія бальнеочинників курорту Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №1.- С. 4-12.
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. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология.- М.:Изд-во ВНИРО, 1995.- 219 с.
8. Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л. та ін. Реабілітація захисно-присосувальних систем на курорті Трускавець.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2004.- 432 с.
9. Aldenderfer M.S., Blashfield R.K. Cluster analysis (Second printing, 1985) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 139-214.
10. Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells // J. Exp. Med.- 1972.- 136, № 2.- P. 207-215.
11. Limatibul S., Shore A., Dosch H.M., Gelfand E.W. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation // Clin. Exp. Immunol.- 1978.- 33, № 3.- P. 503-513.
12. Mancini G., Carbonasa A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion // Immunochemistry.- 1965.- №1.- P. 235-264.
13. Wybran J., Fudenberg H.H. Rosette formation, a test for cellular immunity // Trans. Assoc. Am. Physicians.- 1971.- 84.- P. 239-247.

## STRUK Z.D.

### MULTIALTERNATIVENESS OF IMMUNOTROPIC EFFECTS OF BIOACTIVE WATER NAFTUSSYA IN CONDITIONS OF DRINKING MONOTHERAPY

Is shown, that the drinking monotherapy by bioactive water Naftussya renders various influence on parameters of immunity at the women with hyperplasia of thyreoid glands, both favorable, and adverse, that requires individual monitoring and correction.

Лабораторія клінічної патофізіології ДП "НДІ медицини транспорту" МОЗ України, Трускавець

Центральна районна лікарня, м Перемишляни

Дата поступлення: 05.05. 2009 р.