

СУПУТНІ ЗМІНИ ІМУННОГО СТАТУСУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ, ЗА РІЗНИХ ТИРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ

Прослежены сопутствующие изменения параметров иммунитета при выявленных ранее разных типах тиротропных эффектов бальнеотерапии на курорте Трускавец. Обнаружена значительная каноническая корреляционная связь ($R=0,54$) между изменениями под влиянием курсового приема биоактивной воды Нафтуся параметров тироидного статуса и иммунитета. Показана возможность прогнозирования типа тиротропного эффекта по совокупности 23 исходных параметров с точностью 77-96%.

ВСТУП

Дана стаття завершує цикл повідомлень про наші дослідження тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся курорту Трускавець та супутні зміни ліпідного і електролітного обмінів, гормонального статусу і гемодинаміки у жінок, хворих на хронічний безкам'яний холецистит з супутньою гіперплазією щитовидної залози [1,3,7-11]. В ній будуть викладені дані про супутні зміни імунного статусу, а також про можливість прогнозування того чи іншого тиротропного ефекту за сукупністю зареєстрованих початкових параметрів жінок.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом спостереження були 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, хворим була призначена монотерапія: пиття біоактивної води Нафтуся (по 3 мл/кг за 30 хв до їжі тричі денно) впродовж індивідуального оваріально-менструального циклу (26-30 днів).

Напочатку і наприкінці курсу оцінювали імунний статус за тестами I-II рівнів ВООЗ. Фенотип лімфоцитів (маркери CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) визначали непрямим варіантом імунофлуоресцентного методу [6], застосовуючи моноклональні антитіла фірми ІКХ "Сорбент" (Московська обл., РФ). Відносний вміст активної, теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів та концентрації імуноглобулінів М, G, А і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали уніфікованими методами [5].

Якісно-кількісна оцінка параметрів проведена за шкалою трускавецької наукової школи бальнеології [12].

Статистична обробка проведена на РС з використанням пакету програм "Statistica".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як вже повідомлялося [8], за характером змін під впливом Нафтусі рівня загального трийодтироніну - ключового гормону тироїдного статусу - обстежений контингент було розділено на три групи-типи тиротропного ефекту (ТЕ): активуючого (підвищення T_3 від $1,34\pm 0,22$ нМ/л до $2,30\pm 0,22$ нМ/л), квазінульового (стабільність T_3 : $1,26\pm 0,08$ нМ/л і $1,27\pm 0,08$ нМ/л напочатку і наприкінці бальнеотерапії) і гальмівного (зниження T_3 від $2,06\pm 0,21$ нМ/л до $1,46\pm 0,20$ нМ/л) тиротропного ефекту.

Імунний супровід. Виявлено (табл. 1), що активуючий ТЕ Нафтусі супроводжується незначним, але закономірним (середня пряма різниця: $+0,24\pm 0,10$ Г/л) підвищенням початково дуже слабо зниженого загального вмісту лейкоцитів до нижньої межі норми; аналогічний нижньопограничний початковий рівень лейкоцитів за квазінульового ТЕ знижується на $0,48\pm 0,19$ Г/л, до зони слабкої лейкопенії, а гальмівний ТЕ асоціюється зі зниженням вмісту лейкоцитів на $0,55\pm 0,21$ Г/л, тобто поглибленням середньої лейкопенії до рівня значної.

В експерименті на здорових щурах-самцях Козьяккіна Н.В. [4] теж виявила зниження вмісту в крові лейкоцитів за гальмівного ТЕ 6-денного курсового напоювання Нафтусею, як і підвищення його – за значно стимульовального ТЕ; разом з тим, ні за помірно стимульовального, ні за нейтрального ТЕ рівень лейкоцитів закономірно не змінювався.

У нашого контингенту ні відносні, ні абсолютні рівні загальних лімфоцитів, як нормальні, так і підвищені чи знижені, значуще не змінюються за жодного ТЕ. Аналогічна нечутливість початково нормального або помірно зниженого абсолютного рівня пан-лімфоцитів до впливу Нафтусі за різних її ТЕ констатована в спостереженні Бульби А.Я. [2] за жінками дещо молодшого віку (20-40 років) з поєднаною хронічною ендокринно-гінекологічною патологією. У щурів значно (але не помірно) стимульовальний ТЕ супроводжується підвищенням абсолютного, але не відносного вмісту пан-лімфоцитів, за нейтрального ТЕ змін не виявлено, а за гальмівного – констатовано зниження як відносного, так і, особливо, абсолютного пан-лімфоцитозу [4].

Таблиця 1. Супутні зміни рівнів лейкоцитів і пан-лімфоцитів за різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

Тиротропний ефект (n)		Активуючий (22)		Квазінульовий (52)		Гальмівний (13)		Референтна величина
Показник Мп±Мх	Параметр	Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець	
Лейкоцити, Г/л 4,3÷7,3 Cv=0,130	X±m	5,20±0,32	5,44±0,41 [#]	5,46±0,22	4,98±0,14 ^{*#}	4,78±0,31*	4,23±0,13 ^{*#}	5,78±0,33
	I _D ±m	0,90±0,06	0,94±0,07	0,94±0,04	0,86±0,02	0,83±0,05	0,73±0,02	1
	d±m	-1,05±0,58	-0,61±0,74	-0,57±0,39	-1,45±0,26	-1,80±0,55	-2,79±0,24	0
Лімфоцити, % 23÷45 Cv=0,162	X±m	41,8±1,6	44,5±0,4*	37,4±1,2	37,8±1,1*	30,0±3,0	32,8±1,9	33,9±1,0
	I _D ±m	1,23±0,05	1,31±0,01	1,10±0,04	1,12±0,03	0,88±0,09	0,97±0,06	1
	d±m	+1,43±0,30	+1,93±0,08	+0,64±0,23	+0,72±0,19	-0,71±0,54	-0,19±0,35	0
Лімфоцити, Г/л 1,48÷2,44 Cv=0,123	X±m	2,15±0,15	2,40±0,17*	2,00±0,10	1,88±0,07	1,48±0,20*	1,42±0,11*	1,96±0,04
	I _D ±m	1,10±0,07	1,22±0,09	1,02±0,05	0,96±0,04	0,75±0,10	0,72±0,06	1
	d±m	+1,01±0,75	+2,34±0,92	+0,20±0,51	-0,40±0,37	-2,58±1,08	-2,89±0,59	0

Примітки. 1. X - середня величина, I_D - частка середньої від нормальної величини, d - сигмальне відхилення середньої від норми.

2. Показники, значуще відмінні від середньонормальних, позначені*.

3. Значущі прямі різниці між кінцевими і початковими показниками позначені #.

З-поміж субпопуляцій Т-лімфоцитів значуще змінюються лише “активні” Т-лімфоцити (табл. 2), рівень яких зростає як за активуючого ТЕ (на 3,5±1,0%), так і за гальмівного (на 4,2±1,3%), при цьому в першому випадку зменшується дефіцит субпопуляції (від Па до Іа ст.), а другому – відбувається переміщення її рівня з нижньої зони норми у верхню. Натомість за квазінульового ТЕ початково підвищений рівень “активних” Т-лімфоцитів залишається без суттєвих змін. Бульба А.Я.[2] ж констатувала нормальний вміст даної субпопуляції, не підлеглий впливу Нафтусі за жодного типу ТЕ.

Таблиця 2. Супутні зміни показників Т- і кілерної ланок імунітету за різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

Тиротропний ефект (n)		Активуючий (22)		Квазінульовий (52)		Гальмівний (13)		Референтна величина
Показник Мп±Мх	Параметр	Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець	
E _A -PUL, % 21÷38 Cv=0,144	X±m	19,8±0,9*	23,3±0,7 ^{*#}	32,1±1,7*	30,8±1,5*	25,7±2,2	29,8±3,1 ^{*#}	26,9±0,8
	I _D ±m	0,73±0,03	0,86±0,02	1,19±0,06	1,15±0,06	0,95±0,08	1,11±0,11	1
	d±m	-1,85±0,24	-0,94±0,17	+1,34±0,44	+1,02±0,39	-0,32±0,58	+0,76±0,80	0
E _{TФP} -PUL, % 20÷46 Cv=0,196	X±m	20,5±0,6*	20,0±0,6*	25,2±1,3*	24,7±1,0*	24,8±2,1*	24,5±1,8*	33,2±1,2
	I _D ±m	0,62±0,02	0,60±0,02	0,76±0,04	0,74±0,03	0,75±0,06	0,74±0,05	1
	d±m	-1,95±0,10	-2,03±0,09	-1,23±0,19	-1,30±0,15	-1,29±0,32	-1,34±0,28	0
E _{TФQ} -PUL, % 17÷25 Cv=0,096	X±m	15,5±1,0*	16,8±0,9*	20,4±1,4	21,6±1,2	15,2±2,6*	15,5±2,0*	20,9±0,4
	I _D ±m	0,74±0,05	0,80±0,04	0,97±0,07	1,03±0,06	0,73±0,12	0,74±0,10	1
	d±m	-2,69±0,51	-2,06±0,47	-0,25±0,69	+0,35±0,60	-2,86±1,30	-2,69±1,01	0
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , % 18÷40 Cv=0,189	X±m	23,8±0,4*	23,5±0,3*	25,2±0,7*	24,7±0,5*	25,9±1,3*	25,8±0,9*	29,1±1,0
	I _D ±m	0,82±0,01	0,81±0,01	0,87±0,02	0,85±0,02	0,89±0,04	0,89±0,03	1
	d±m	-0,97±0,08	-1,02±0,05	-0,70±0,12	-0,79±0,08	-0,58±0,23	-0,60±0,17	0
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , % 20÷30 Cv=0,100	X±m	19,8±0,7*	19,2±0,6*	23,8±1,1	25,0±1,0	20,2±1,7*	19,8±1,5*	24,8±0,5
	I _D ±m	0,80±0,03	0,77±0,02	0,96±0,04	1,01±0,04	0,81±0,07	0,80±0,06	1
	d±m	-2,03±0,27	-2,27±0,23	-0,40±0,43	+0,06±0,39	-1,86±0,69	-2,01±0,61	0
CD16 ⁺ , % 8÷25 Cv=0,259	X±m	12,9±0,3*	12,6±0,2*	12,1±0,2*	11,7±0,2*	12,4±0,5*	12,4±0,6*	16,4±0,8
	I _D ±m	0,79±0,02	0,77±0,01	0,74±0,01	0,71±0,01	0,75±0,03	0,75±0,04	1
	d±m	-0,82±0,06	-0,91±0,04	-1,02±0,05	-1,10±0,06	-0,95±0,11	-0,95±0,14	0

Рівні інших субпопуляцій Т-лімфоцитів закономірно не змінюються за жодного ТЕ, залишаючись тією чи іншою мірою зниженими. Натомість у іншого контингенту, за аналогічної ареактивності більшості субпопуляцій, було виявлено супутнє з активацією тироїдної функції дальше зниження нижньопограничного рівня CD4-лімфоцитів і поглиблення дефіциту теофілінрезистентних Т-лімфоцитів [2]. У щурів, навпаки, зниження останньої субпопуляції супроводжує гальмівний ТЕ, а рівень теофілінчутливих Т-лімфоцитів однаковою мірою знижувався як за активації, так і за гальмування вивільнення Т₃ [4].

Рівень натуральних кілерів в наших спостереженнях залишається стабільно дуже слабо зниженим за всіх ТЕ, на відміну від даних Бульби А.Я. [2] про дальше поглиблення їх дефіциту за гальмівного ТЕ, та даних Козявкіної Н.В. [4] про зниження рівня НК у щурів за стимулювального і нейтрального ТЕ.

Рівень В-лімфоцитів (табл. 3), початково підвищений в цілому по контингенту, за активуючого ТЕ знижується значуще (на 1,3±0,3%), а за інших ТЕ – лише у вигляді тенденції. Натомість як у жінок іншого контингенту [2], так і у щурів [4] він залишався стабільно нормальним.

Таблиця 3. Супутні зміни показників В-ланки імунітету за різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

Тиротропний ефект (n)		Активуючий (22)		Квазінульовий (52)		Гальмівний (13)		Референтна величина
Показник Mn÷Mx	Параметр	Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець	
CD19 ⁺ , % 13÷30 Cv=0,196	X±m	26,8±0,5*	25,5±0,8**	25,5±0,5*	24,8±0,5*	23,9±0,9*	23,3±0,8	21,7±0,8
	I _p ±m	1,23±0,02	1,18±0,04	1,17±0,02	1,14±0,02	1,10±0,04	1,07±0,04	1
	d±m	+1,20±0,11	+0,90±0,18	+0,88±0,12	+0,72±0,11	+0,51±0,21	+0,38±0,19	0
IgG, г/л 7,0÷16,0 Cv=0,196	X±m	15,2±0,7*	17,5±1,0*	14,2±0,9*	15,3±0,8*	15,7±1,3*	15,2±0,7*	11,5±0,4
	I _p ±m	1,32±0,06	1,52±0,09	1,23±0,08	1,33±0,07	1,37±0,11	1,32±0,06	1
	d±m	+1,64±0,30	+2,65±0,44	+1,20±0,41	+1,68±0,34	+1,88±0,58	+1,64±0,32	0
IgA, г/л 1,20÷2,60 Cv=0,184	X±m	2,40±0,24*	2,22±0,13*	2,34±0,12*	2,33±0,11*	2,70±0,20*	2,53±0,32	1,90±0,06
	I _p ±m	1,26±0,13	1,17±0,07	1,23±0,06	1,23±0,06	1,42±0,10	1,33±0,17	1
	d±m	+1,43±0,70	+0,93±0,36	+1,25±0,35	+1,24±0,32	+2,29±0,56	+1,81±0,92	0
IgM, г/л 0,60÷1,70 Cv=0,239	X±m	1,35±0,11	1,31±0,08	1,51±0,06*	1,61±0,08*	1,43±0,13	1,40±0,15	1,15±0,05
	I _p ±m	1,17±0,10	1,14±0,07	1,31±0,05	1,40±0,07	1,25±0,11	1,22±0,13	1
	d±m	+0,73±0,40	+0,76±0,37	+1,32±0,23	+2,15±0,37	+1,03±0,48	+1,18±0,69	0
ЦІК, од 5÷105 Cv=0,463	X±m	48±7	54±9 [#]	58±6	54±5	56±10	80±12 [#]	54±5
	I _p ±m	0,88±0,13	1,00±0,16	1,08±0,11	1,00±0,09	1,04±0,20	1,48±0,23	1
	d±m	-0,26±0,27	-0,01±0,34	+0,16±0,23	0,00±0,21	+0,09±0,44	+1,04±0,51	0

Початково підвищені рівні імуноглобулінів всіх класів проявляють тенденцію до дальшого росту (частіше) або залишаються стабільними (рідше) незалежно від типу ТЕ. Подібну, але дещо чіткішу картину виявила і Бульба А.Я. [2]. У щурів рівні імуноглобулінів всіх класів залишались стабільними, за винятком помірного зниження IgM за гальмівного ТЕ [4].

Початково нормальні рівні ЦІК за активуючого ТЕ зростають на 6±2 од, а за гальмівного – аж на 24±3 од. Подібні зміни, але менш чіткі, виявили також Бульба А.Я. [2] в спостереженні за іншим контингентом жінок і Козявкіної Н.В. [4] в експерименті на щурах.

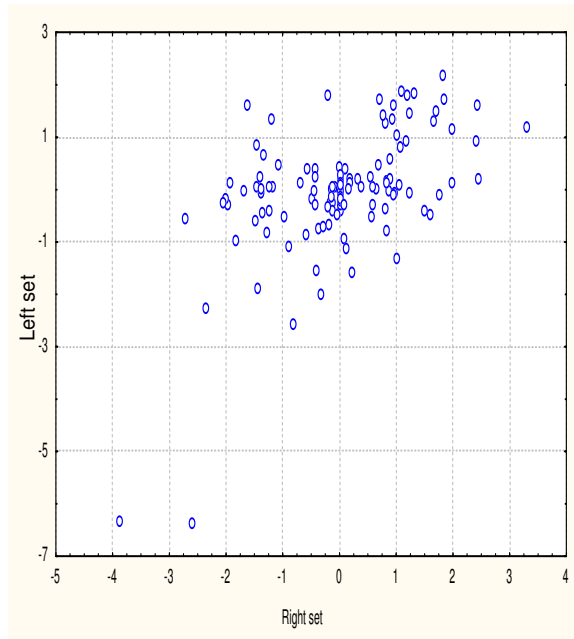
Початковий рівень 0-лімфоцитів, розрахований балансным методом, виявляється підвищеним до 13÷18% проти 5÷11% в нормі і залишається на цьому ж рівні за гальмівного і квазінульового ТЕ, а за активуючого ТЕ надалі зростає на 2,5%. У щурів же приріст цих незрілих форм складав аж 11÷20% [4].

Тироїдно-іmunні взаємозв'язки. Скринінг кореляційних зв'язків між параметрами тироїдного і іmunного статусів виявив помірні чи слабкі, але значущі (критична величина |r| для нашої вибірки складає 0,16) прямі зв'язки вільного трийодтироніну з лейкоцитозом (r=0,29), абсолютним (r=0,40) і відносним (r=0,24) вмістом пан-лімфоцитів, IgA (r=0,14) та інверсні – з рівнями ЦІК (r=-0,22), CD16-лімфоцитів (r=-0,21), популяції Т-лімфоцитів (r=-0,16) та їх теофілінчутливої субпопуляції (r=-0,14). Рівень вільного тироксину значуще пов'язаний з “активними” Т-лімфоцитами (r=0,25), IgA (r=0,23), IgG (r=0,18), а також з ЦІК (r=-0,19). Слід відзначити і кореляцію ТТГ з популяцією Т-лімфоцитів (r=0,16).

Попри вельми слабкі попарні кореляційні зв'язки канонічна кореляція між тироїдним і іmunним статусами виявляється значною (рис. 1): R=0,54; chi²₍₃₀₎=112; Lambda Prime=0,51; p<10⁻⁶. При цьому тироїдний канонічний радикал отримує суттєві факторні навантаження від трийодтироніну (r=0,94) і ТТГ (r=0,27), а факторна структура іmunного канонічного радикалу

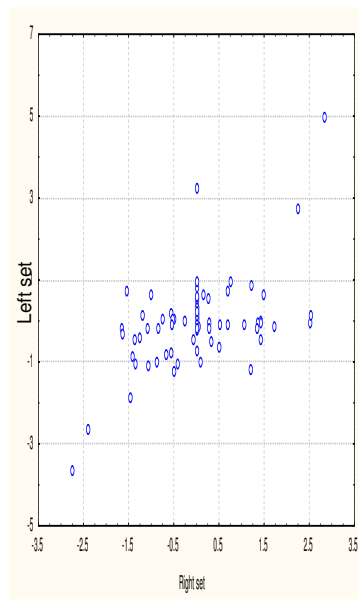
формується лейкоцитозом ($r=0,60$), абсолютним ($r=0,76$) і відносним ($r=0,42$) лімфоцитозом, натуральними кілерами ($r=0,39$), Т-лімфоцитами ($r=0,36$) і ЦІК ($r=0,32$).

Рис. 1. Канонічний зв'язок між тирорідним (вісь X) та імунним (вісь Y) статусами жінок



Аналіз зв'язків між тиротропними і імунотропними ефектами Нафтусі виявляє, що зміни рівня вільного трийодтироніну значуще пов'язані зі змінами рівнів “активних” ($r=0,33$), теофілінрезистентних ($r=0,18$) і CD4- ($r=0,17$) лімфоцитів та абсолютного вмісту пан-лімфоцитів ($r=0,18$). Проте численніші і сильніші зв'язки має динаміка вільного тироксину: прямі – з динамікою CD8- ($r=0,37$) і теофілінчутливих ($r=0,37$) Т-лімфоцитів та Т-популяції в цілому ($r=0,29$); інверсні – зі змінами IgA ($r=-0,23$), ЦІК ($r=-0,22$) і CD4-лімфоцитів ($r=-0,21$). Рівень ТТГ змінюється, як правило, різноскеровано зі змінами “активних” Т-лімфоцитів ($r=-0,28$) і односкеровано – з динамікою ЦІК ($r=-0,19$). Виявлено також слабку кореляцію між змінами тироглобуліну і IgM ($r=-0,16$).

Рис. 2. Канонічний зв'язок між тиротропними (вісь X) і імунотропними (Y) ефектами бальнеотерапії



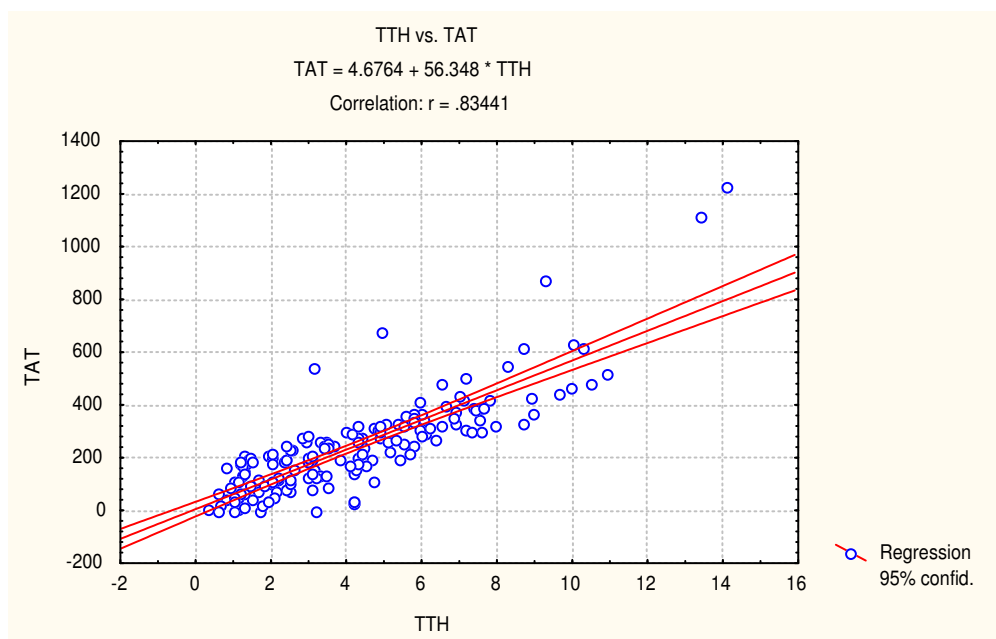
Канонічна кореляція між тиротропними і імунотропними ефектами Нафтусі знову виявляється значною (рис. 2): $R=0,54$; $\chi^2_{(40)}=55$; Λ Prime=0,50; $p=0,05$. При цьому факторна структура канонічного радикалу тиротропних ефектів представлена динамікою тироксину ($r=0,98$), тироглобуліну ($r=0,27$) і ТТГ ($r=-0,21$), а імунотропні ефекти репрезентують зміни Т-

кілерів ($r=0,69$), теофілінчутливих ($r=0,68$) і загальних ($r=0,55$) Т-лімфоцитів – прямим чином, та ІgА ($r=-0,44$), ЦІК ($r=-0,44$), CD4-лімфоцитів ($r=-0,38$) і ІgМ ($r=-0,30$) – інверсним чином.

Отже, в нашому спостереженні тиреоїдний статус детермінує імунний статус на 29%, і такою ж мірою тиротропні ефекти Нафтусі детермінують її імунотропні ефекти. У здорових щурів міра тиреоїдно-імунної детермінації виявлена суттєво більшою: $R=0,759$; $R^2=0,577$ [4]. Проте в експерименті реєструвались імунні параметри не лише крові, а й тимуса і селезінки, а також фагоцитоз, що, мабуть, й зумовило тісніші зв'язки. Ще тісніші тиреоїдно-імунні зв'язки показані Бульбою А.Я. [2], проте вони обчислювались на основі середньогрупових, а не індивідуальних показників, що не зовсім коректно.

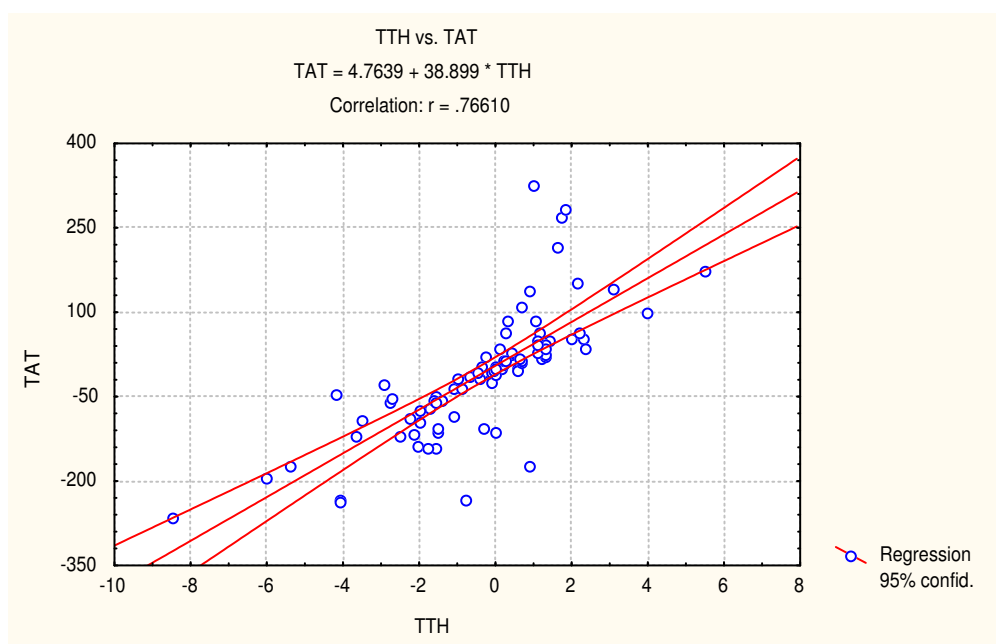
Окремо нами проаналізовано зв'язки титру антитіл до тироглобуліну і виявлено його сильну пряму кореляцію з рівнем ТТГ (рис. 3), тоді як з самим тироглобуліном вона вельми слабка ($r=0,24$). Крім того, він корелює інверсно з рівнями загальних T_4 ($r=-0,47$) і T_3 ($r=-0,27$).

Рис. 3. Зв'язок між рівнем тиротропного гормону і титром антитіл до тироглобуліну



Натомість динаміка титру антитіл до тироглобуліну корелює лише з динамікою ТТГ (рис. 4).

Рис. 4. Зв'язок між змінами рівня тиротропного гормону і титру антитіл до тироглобуліну



Прогнозування типу тиротропного ефекту. З метою з'ясування можливості передбачення того чи іншого типу ТЕ, спричиненого біоактивною водою Нафтуса, констеляцію зареєстрованих при поступленні тироїдних, інших гормональних, метаболічних, гемодинамічних і імунних параметрів жінок, а також їх вік піддано дискримінантному аналізу (метод forward stepwise [13]).

Програмою відібрано 23 (із 99 зареєстрованих) початкові параметри (один гормональний, два імунні, 8 гемодинамічних, 11 метаболічних та вік), за сукупністю яких три групи (типи ТЕ) суттєво

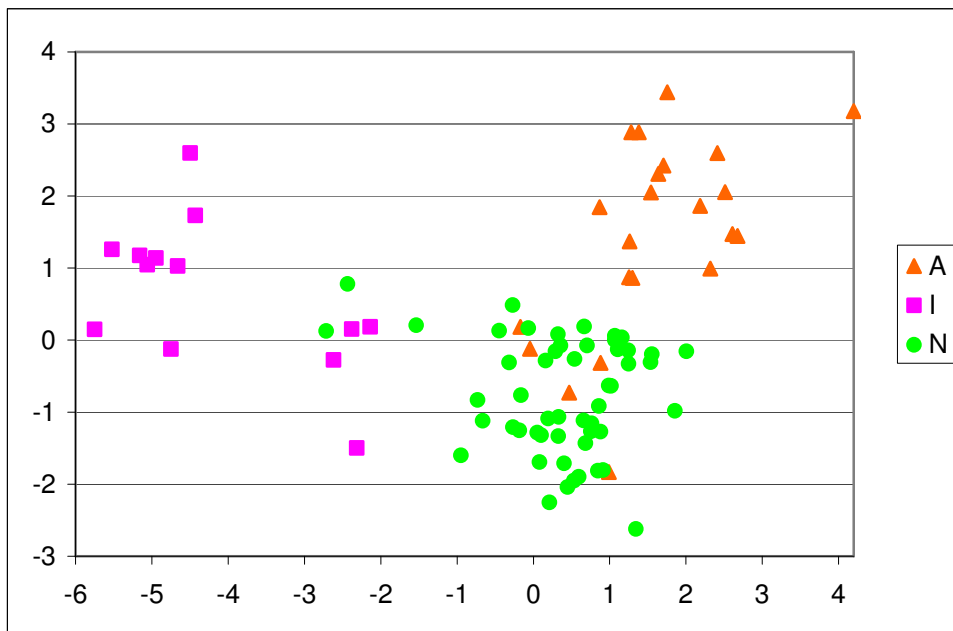
відрізняються одна від одної. Квадрат віддалі Mahalanobis як міра відмінності складає між групами активуючого (А) і нейтрального (N) ТЕ 6,6 ($F=3,2$; $p=10^{-4}$), А і інгібиторного (I) – 35,0 ($F=8,6$; $p<10^{-6}$), N і I – 23,5 ($F=7,3$; $p<10^{-6}$). Потужність дискримінації (розпізнавання) за критерієм Wilks' Lambda: 0,11 (approx. $F_{(46)}=5,3$; $p<10^{-4}$).

Розпізнавальна (а отже, і прогностична) інформація, що міститься у відібраних 23 предикторах (провісниках), може бути сконденсована у двох канонічних дискримінантних функціях (радикалах). При цьому перший радикал містить 77,8% прогностичних можливостей, а другий – решту 22,2%. Коефіцієнт канонічної кореляції (r^*) між групами і першим радикалом складає 0,88 (Wilks' Lambda=0,11; $\chi^2=159$; $p<10^{-6}$), другим радикалом – 0,70 (Wilks' Lambda=0,50; $\chi^2=50$; $p<10^{-3}$). Тобто, доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи, складає 0,77 і 0,49 відповідно.

Перший радикал (табл. 4) значуще інверсно корелює з тироксином, холестеринемією альфа-ліпопротеїнів і серцевим викидом та прямо – з активністю Са-АТФази, часом вигнання і калійемією, а другий радикал (табл. 5) – прямо з віком, питомим периферійним опором судин, активністю Mg-АТФази та інверсно - з часом вигнання, натрійемією, індексом тахікардійно-гіпертензивної реакції на велоергометричне навантаження 0,5 Вт/кг.

Обчислення, шляхом сумування добутків індивідуальних величин початкових параметрів на нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF) та їх констант (ConCF), індивідуальних нестандартизованих величин канонічних радикалів початкових параметрів-предикторів уможлиблює їх візуалізацію у 2D-просторі (рис. 5).

Рис. 5. Індивідуальні нестандартизовані величини першого (вісь X) і другого (вісь Y) канонічних радикалів початкових параметрів-предикторів жінок, підлеглих активуючому (А), квазінульовому (N) і інгібиторному (I) тиротропним ефектам бальнеотерапії



Добре видно, що величини першого радикалу жінок, у яких Нафтуса спричиняє інгібиторний ТЕ, знаходяться в інтервалі: $-6 \div -2$. Квазінульовому ТЕ відповідає квазінульове значення першого радикалу ($-1 \div +2$), тоді як активуючому ТЕ передують позитивні величини першого радикалу ($1 \div 4$). В середньому, центроїд радикалу інгібиторного ефекту ($-4,2$) значно віддалений від центроїдів квазінульового і активуючого ефектів, які між собою досить близькі ($+0,4$ і $+1,6$ відповідно).

Такий паттерн початкового стану відображує (табл. 4) максимальні для контингенту підвищені чи верхньопограничні рівні тироксину, холестерину альфа-ліпопротеїдів, серцевого викиду, фосфатемії, натрійгистії і гіпертензивної реакції на друге велоергометричне навантаження – з одного боку, та мінімальні для контингенту знижені рівні Са-АТФази, калійемії, пан-лімфоцитів, холестерину бета-ліпопротеїдів, а також мінімально підвищену активність Na,K-АТФаза – з іншого боку, у осіб, підлеглих гальмівному ТЕ.

Таблиця 4. Предиктори тиротропних ефектів, зв'язані з першим радикалом

N _λ r	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект	Активуючий	Квазінульовий	Гальмівний	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=22	n=52	n=13		
1. -0,27	Тироксин загальний, 110±4 нМ/л	X±m	81±8	82±4	131±11	Λ	0,786
		RCCDF1	0,0016	0,0016	0,0016	F	11,5
		RCCDF2	-0,0194	-0,0194	-0,0194	P	<10 ⁻⁴
		CoeCF	-2,32	-2,28	-2,31		
23. -0,24	Холестерин альфа-ліпопротеїдів, 1,47±0,02 мМ/л	X±m	1,16±0,08	1,17±0,04	1,54±0,09	Λ	0,114
		RCCDF1	-2,98	-2,98	-2,98	F	5,3
		RCCDF2	3,12	3,12	3,12	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	335	332	350		
4. -0,13	Серцевий викид, 4,55±0,10 л/хв	X±m	4,31±0,36	5,02±0,09	5,43±0,21	Λ	0,504
		RCCDF1	1,150	1,150	1,150	F	8,3
		RCCDF2	0,185	0,185	0,185	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	440	439	434		
7. -0,11	Фосфатемія, 0,97±0,06 мМ/л	X±m	0,85±0,05	0,96±0,05	1,05±0,10	Λ	0,393
		RCCDF1	2,51	2,51	2,51	F	6,6
		RCCDF2	4,27	4,27	4,27	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-432	-444	-450		
18. -0,09	Натрій еритроцитів, 17,6±0,8 мМ/л	X±m	24,6±0,7	25,4±0,8	27,2±1,8	Λ	0,156
		RCCDF1	-0,336	-0,336	-0,336	F	5,7
		RCCDF2	0,214	0,214	0,214	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-51,3	-51,4	-49,6		
10. -0,03	Систолічний АТ після навантаження 1,5 Вт/кг, мм Hg	X±m	143±3	143±3	146±5	Λ	0,295
		RCCDF1	-0,085	-0,085	-0,085	F	6,3
		RCCDF2	-0,077	-0,077	-0,077	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	6,26	6,54	6,81		
6. 0,20	Са-АТФаза, 1,59±0,14 М/л*г	X±m	1,19±0,09	1,24±0,06	0,69±0,12	Λ	0,428
		RCCDF1	5,42	5,42	5,42	F	7,0
		RCCDF2	-0,68	-0,68	-0,68	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	120	115	90		
16. 0,12	Калійемія, 4,37±0,17 мМ/л	X±m	4,36±0,18	4,53±0,08	3,85±0,17	Λ	0,186
		RCCDF1	2,70	2,70	2,70	F	5,7
		RCCDF2	0,98	0,98	0,98	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	182	176	166		
17. 0,12	Холестерин бета-ліпопротеїдів, 3,11±0,04 мМ/л	X±m	2,92±0,20	3,08±0,05	2,57±0,23	Λ	0,167
		RCCDF1	1,80	1,80	1,80	F	5,8
		RCCDF2	-0,30	-0,30	-0,30	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	124	122	114		
5. 0,09	Пан-лімфоцити, 1,96±0,04 Г/л	X±m	2,15±0,15	2,00±0,10	1,48±0,20	Λ	0,463
		RCCDF1	1,097	1,097	1,097	F	7,5
		RCCDF2	-0,159	-0,159	-0,159	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	34,4	33,4	28,2		
20. 0,03	Na,K-АТФаза, 0,76±0,04 М/л*г	X±m	0,99±0,05	1,02±0,06	0,93±0,08	Λ	0,134
		RCCDF1	3,62	3,62	3,62	F	5,6
		RCCDF2	-1,47	-1,47	-1,47	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	411	410	391		
12. -0,03	Калій еритроцитів, 87±2 мМ/л	X±m	74±3	77±3	77±4	Λ	0,261
		RCCDF1	-0,157	-0,157	-0,157	F	5,8
		RCCDF2	-0,023	-0,023	-0,023	P	<10 ⁻⁶
		CoeCF	-6,63	-6,38	-5,70		

Примітки.

1. N_λ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.
2. r – коефіцієнт канонічної кореляції змінної з радикалом (повний структурний коефіцієнт).
3. X±m - середнє значення змінної та його стандартна похибка.
4. RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).
5. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

Натомість у осіб двох інших груп перелічені параметри, по-перше, суттєво не відрізняються між собою, а по-друге, нижчі чи вищі від таких першої групи.

Величини другого радикалу (табл. 5), як правило, максимальні (центроїд:+1,44) у жінок, підлеглих активуючому ТЕ, мінімальні (центроїд:-0,77) – у випадках наступного квазінульового ТЕ, тоді як гальмівному ТЕ передують проміжні величини цього радикалу. Такий паттерн відображує, з одного боку, максимальний вік жінок та максимальні підвищені рівні загального периферійного опору судин і активності Mg-АТФази, а також максимальні нормальні рівні параметрів артеріального тиску в спокої і хлоридемії, а з іншого боку – мінімальні натрійемію, індекс тахікардійно-гіпертензивної реакції на перше велоергометричне навантаження та рівень ЦК (але не час вигнання) у осіб з майбутнім активуючим ТЕ. Середні величини перелічених провісників групи, підлеглої гальмівному ТЕ, як правило, посідають проміжну позицію, тоді як для квазінульового ТЕ характерні мінімальні чи максимальні (в тому числі часу вигнання) величини предикторів.

Таблиця 5. Предиктори тиротропних ефектів, зв'язані з другим радикалом

N _Λ r	Дискримінантна змінна та її норма	Ефект Параметр	Активуючий	Квазінульовий	Гальмівний	Критерії Wilks'	
			n=22	n=52	n=13		
3. 0,40	Вік, років	X±m	43,7±2,2	35,1±1,2	40,2±2,5	Λ	0,565
		RCCDF1	0,038	0,038	0,038	F	9,0
		RCCDF2	0,121	0,121	0,121	P	<10 ⁻⁶
8. 0,21	Загальний периферійний опір судин, 93÷107% належного	X±m	123±11	86±3	92±6	Λ	0,363
		RCCDF1	0,048	0,048	0,048	F	6,3
		RCCDF2	0,027	0,027	0,027	P	<10 ⁻⁶
19. 0,20	Mg-АТФаза, 0,84±0,04 М/л*г	X±m	1,02±0,05	0,80±0,03	0,98±0,05	Λ	0,145
		RCCDF1	7,27	7,27	7,27	F	5,7
		RCCDF2	-3,14	-3,14	-3,14	P	<10 ⁻⁶
9. 0,15	Систолічний АТ в спокої, 93÷107% належного	X±m	98±2	91±1	95±4	Λ	0,328
		RCCDF1	0,250	0,250	0,250	F	6,3
		RCCDF2	0,572	0,572	0,572	P	<10 ⁻⁶
13. 0,09	Середньодинамічний АТ в спокої, 94±1 мм Hg	X±m	94±2	90±2	93±3	Λ	0,246
		RCCDF1	-0,173	-0,173	-0,173	F	5,6
		RCCDF2	-1,172	-1,172	-1,172	P	<10 ⁻⁶
21. 0,07	Діастолічний артеріальний тиск в спокої, 81±1 мм Hg	X±m	79±1	77±2	79±2	Λ	0,125
		RCCDF1	-0,236	-0,236	-0,236	F	5,6
		RCCDF2	0,757	0,757	0,757	P	<10 ⁻⁶
14. 0,07	Хлоридемія, 102,5±0,7 мМ/л	X±m	99,9±2,2	97,1±1,1	99,0±2,0	Λ	0,229
		RCCDF1	0,137	0,137	0,137	F	5,5
		RCCDF2	0,080	0,080	0,080	P	<10 ⁻⁶
2. -0,22	Час вигнання, 259±3 мс	X±m	282±5	308±4	259±6	Λ	0,674
		RCCDF1	0,0012	0,0012	0,0012	F	9,1
		RCCDF2	-0,0042	-0,0042	-0,0042	P	<10 ⁻⁵
11. -0,21	Натрійемія, 139±2 мМ/л	X±m	134±3	155±4	136±5	Λ	0,276
		RCCDF1	0,106	0,106	0,106	F	6,1
		RCCDF2	-0,097	-0,097	-0,097	P	<10 ⁻⁶
15. -0,13	Індекс ТКГТ реакції на навантаження 0,5 Вт/кг	X±m	39,6±1,6	44,3±1,2	42,6±2,0	Λ	0,210
		RCCDF1	-0,045	-0,045	-0,045	F	5,5
		RCCDF2	-1,717	-1,717	-1,717	P	<10 ⁻⁶
22. -0,04	Циркуючі імунні комплекси, 54±5 од	X±m	48±7	58±6	56±10	Λ	0,119
		RCCDF1	-0,0086	-0,0086	-0,0086	F	5,4
		RCCDF2	0,0028	0,0028	0,0028	P	<10 ⁻⁶
		ConDF1	-31,1	-31,1	-31,1		
		ConDF2	3,60	3,60	3,60		
		ConCF	-4160	-4127	-3991		
		Root1	+1,59	+0,37	-4,17		
		Root2	+1,44	-0,77	+0,66		

Примітки.

1. ConDF - константи дискримінантних функцій.
2. ConCF - константи класифікуючих функцій.
3. Root - середні величини канонічних змінних.

Кінцева мета дискримінантного аналізу – прогнозування типу ТЕ Нафтусі для конкретної особи – досягається з допомогою класифікуючих (прогностичних) дискримінантних функцій – особливих лінійних комбінацій для кожного типу ТЕ, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині групи. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, яке обчислюється шляхом сумування добутків індивідуальних змінних-предикторів на коефіцієнти класифікуючих функцій (СоєСF) та їх константи (СонСF).

Як видно на рис. 5, інгібіторний ТЕ ретроспективно прогнозується з точністю 92,3% (1 помилка на 13 осіб), нейтральний ТЕ – 96,2% (2 помилки на 52 особи), а активуючий ТЕ – лише 77,3% (5 помилок на 22 жінки). Загальна точність прогнозу становить 90,8%. Аналогічна (94%) точність прогнозу ТЕ Нафтусі показана Бульбою А.Я. [2] для жінок з ендокринно-гінекологічною патологією за 17 початковими параметрами ендокринного, імунного, гінекологічного та клінічного статусів.

Отже, характер впливу біоактивної води Нафтуса на функціональний стан щитовидної залози зумовлюється індивідуальною реактивністю організму, конкретними проявами якої є низка біохімічних і функціональних параметрів, а також вік.

ВИСНОВКИ

1. Поліваріантні тиротропні ефекти біоактивної води Нафтуса в умовах її курсового вживання жінками, хворими на хронічний холецистит в поєднанні з гіперплазією щитовидної залози, супроводжуються закономірними змінами низки параметрів імунного статусу.

2. Виявлено значні канонічні кореляційні зв'язки як між тироїдним і імунним статусами, так і між їх змінами під впливом питної бальнеотерапії.

3. Показана можливість надійного прогнозування типу тиротропного ефекту за сукупністю початкових параметрів організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барилія Л.Г., Фучко О.Л., Романський І.Ю. Факторний аналіз впливу біоактивної води Нафтуса на метаболічний, ендокринний, імунний і гемодинамічний статуси жінок, хворих на хронічний холецистит в поєднанні з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.-8, №2.- С. 30-34.
2. Бульба А.Я., Фучко О.Л. Ефекти бальнеотерапії на курорті Трускавець у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.-6, №3.- С. 60-65.
3. Бульба А.Я., Фучко О.Л. Ефекти бальнеотерапії на курорті Трускавець на тироїдний статус та ліпідний і електролітний спектри плазми // Біохімічні маркери діагностики, вибору лікування та прогнозу серцево-судинних хвороб і хвороб органів травлення: Наук.-практ. конф., присвячена 90-річчю з дня народження проф. С.Ф. Олійника та пам'яті проф. М.В. Панчишин (Львів, 2-3 жовтня 2008 р.)- Львів: Ліга-Прес, 2008.- С. 12-13.
4. Козявкіна Н.В. Імунний аккомпанемент поліваріантних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.-7, №2.- С. 27-39.
5. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.-Львів, 2002.- 173 с.
6. Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии.- К.: Наук. думка, 1990.- 230 с.
7. Фучко О.Л., Бульба А.Я., Киенко В.М. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець та супутні зміни ліпідного спектру плазми: V національний Конгрес патологіологів України "Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів" (Запоріжжя, 17-19 вересня 2008 р.) // Патологія.- 2008.- 5, №3.- С. 122.
8. 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.
9. Фучко О.Л., Бульба А.Я. Тироїдний статус, ліпідний і електролітний спектри плазми та фізична працездатність у жінок з гіперплазією щитоподібної залози // Мат. 1-ї наук.-практ. конф. "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 6-7 листопада 2008 р.)- Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2008.-№2(9).-С.152.
10. Фучко О.Л., Бульба А.Я. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець, їх нейроендокринні супутники та предиктори у жінок з гіперплазією щитоподібної залози // Мат. 2-ї наук.-практ. конф. "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 5-6 листопада 2009 р.)- Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2009.-№2(11).-С.143.
11. Фучко О.Л. Гемодинамічний супровід тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.- 8, №2.- С. 35-39.
12. Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація / За ред. П.Г. Костюка, І.Л. Поповича, С.В. Івасівки.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.-348 с.
13. Klecka W.R. Discriminant analysis (Seventh printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Перю с англ. / Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.

O.L. FUCHKO

**THE ACCOMPANYING CHANGES OF IMMUNE STATUS AT THE WOMEN PATIENTS
CHRONIC CHOLECYSTITIS BY VARIOUS THYREOTROPIC EFFECTS OF BIOACTIVE
WATER NAFTUSSYA AND OPPORTUNITY OF THEIR FORECASTING**

It is investigated accompanying changes of immune parameters at revealed before different types of thyreotropic effects of balneotherapy on spa Truskavets' at the women with hyperplasia of thyroide gland. The considerable canonical correlation ($R=0,54$) between caused by bioactive water Naftussya changes of thyreoid and immune statuses is found out. It is shown opportunity of forecasting different types of thyreotropic effects by using discriminant analysis of initial parameters with total correctly 90,8%.

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

Дата поступлення 11.09.2010 р.