

УДК 616 (075) + 612.017

**Н.В. ТЕРТИЧНА, Т.С. ВАПЕНСЬКА, Л.М. ВЕЛИЧКО, О.В. ГРЕБІНЮК, О.М. ШАЦЬКА, М.М. БУРКОВСЬКА**

## **СУПУТНІ ЗМІНИ ІМУННОГО СТАТУСУ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ВПЛИВУ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ НА РІВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНУ У ЖІНОК**

*У 100 жєницин 20-40 лет с сочетанной хронической гастроэнтерологической (гастрит, дуоденит, холецистит, колит) и эндокринно-гинекологической (кистоз яичников, мастопатия, гиперплазия щитовидной железы) патологией, разделенных на четыре группы, существенно различающиеся по исходному уровню тестостеронемии, прослежены связи между тестостеронемией и параметрами иммунного статуса, а также между их изменениями под влиянием курса бальнеотерапии на курорте Трускавец. Выявлена умеренная корреляционная связь между исходным уровнем тестостерона и титром антител против тиреоглобулина ( $r=0,44$ ), трансформирующаяся до уровня незначительной ( $r=0,14$ ) после бальнеотерапии, и сильная связь ( $r=0,81$ ) между изменениями этих параметров под влиянием бальнеотерапии. Следует отметить связи на грани достоверности между тестостеронемией и IgA, а также  $CD8^+CD3^+$ -лимфоцитами до лечения, тестостеронемией и лейкоцитозом, IgM,  $CD16^+$ -лимфоцитами после лечения, а также между динамикой тестостеронемии и IgG.*

**Ключевые слова:** тестостерон, иммунный статус, взаимосвязи, бальнеотерапия, курорт Трускавец, женщины.

\*\*\*

### **ВСТУП**

В циклі попередніх публікацій показано, що курс бальнеотерапії на курорті Трускавець жінок з поєднаною хронічною гастроентерологічною і ендокринно-гінекологічною патологією чинить відчутний вплив на тестостеронемію, характер якого залежить від початкового рівня тестостерону, відстежено особливості супутніх змін рівнів пітуїтарних [1]; стероїдних [4] і тироїдних [14] гормонів та вегетативної регуляції [15].

Відомо, що нейроендокринна і імунна системи активно взаємодіють між собою [11,12]. Тому метою даного дослідження став аналіз супутніх змін параметрів імунного статусу у цього ж контингенту жінок.

### **МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежено 100 жінок віком 20-40 років з поєднаною хронічною гастроентерологічною (гастрит, дуоденіт, холецистит, коліт) і ендокринно-гінекологічною (кистоз яйників, мастопатія, гіперплазія щитовидної залози) патологією, котрі прибували на курорт Трускавець на 5-7-й день менструального циклу.

Гінекологічний статус оцінювали за розмірами матки і яйників, наявністю в яйниках, а також в молочних залозах кист, застосували метод ехоскопії [5] (ехокамери "Sonoline Elegra", фірма "Siemens", BRD та "Acuson-128 XP/10", USA). Гіпертрофію щитовидної залози верифікували цим же методом.

Концентрацію в плазмі тестостерону і титр антитіл проти тироглобуліну визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (аналізатор "Tecan", Oesterreich; набори реагентів ЗАО "Алкор Био", СПб., РФ) [7,8]. Імунний статус оцінено за набором тестів I-II рівнів, рекомендованих ВООЗ, застосовуючи уніфіковані методики [6,9,16]. Фенотипування субпопуляцій лімфоцитів проведено непрямим варіантом імунофлуоресцентного методу [10], з використанням моноклональних антитіл фірми ИКХ "Сорбент" (Москов. обл., РФ). Повторні аналізи проводили після завершення курсу стандартної бальнеотерапії тривалістю 24-32 дні, синхронізованою з індивідуальним циклом.

Референтні величини запозичені з літератури [2,3,13].

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

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як і в попередніх повідомленнях [1,4,14,15], спостережуваний контингент ретроспективно було розподілено на 4 групи (табл. 1), з якісно різними початковими рівнями тестостеронемії. Виявлено, що підвищення рівня тестостерону від нижньої межі норми до її середини супроводжується зниженням на 8% загального лейкоцитозу – від 92% середньої норми (СН) до 84% СН, тоді як абсолютний вміст в крові загальних лімфоцитів залишається в середній зоні норми. Отже, зниження відбувається за рахунок нейтрофілів і/або моноцитів.

**Таблиця 1. Особливості впливу бальнеотерапії на лейкоцитоз та показники Т- і кілерної ланок імунітету у жінок з якісно різними рівнями тестостеронемії**

Початкова тестостеронемія	Параметр	Тестостерон, мкг/л	Лейкоцити, Г/л	Пан-лімфоцити, Г/л	Е <sub>ТФР</sub> -ПУЛ, %	Е <sub>ТФЧ</sub> -ПУЛ, %
Значно підвищена (n=20)	Xi±m	1,50±0,07*	5,34±0,32	1,81±0,16	27,7±2,1*	17,4±1,7
	Xf±m	1,01±0,11*	4,82±0,17*	1,72±0,12	23,2±1,8*	18,9±1,3
	ΔX±m	-0,48±0,09 <sup>#</sup>	-0,51±0,30	-0,09±0,16	-4,6±1,9 <sup>#</sup>	+1,4±1,8
Помірно підвищена (n=11)	Xi±m	0,78±0,05*	5,03±0,52	1,65±0,21	26,3±2,3*	17,1±3,3
	Xf±m	0,66±0,10*	5,00±0,35	1,66±0,20	23,3±2,1*	18,1±3,0
	ΔX±m	-0,12±0,08	-0,04±0,30	0,00±0,23	-3,1±1,8	+1,1±3,0
Верхня зона норми (n=13)	Xi±m	0,46±0,02*	4,91±0,39	1,67±0,14	22,1±2,2*	18,1±2,4
	Xf±m	0,59±0,07*	5,17±0,31	1,87±0,17	22,0±2,3*	22,7±2,1
	ΔX±m	+0,13±0,06 <sup>#</sup>	+0,25±0,18	+0,19±0,17	-0,2±1,8	+4,7±1,7 <sup>#</sup>
Нижня зона норми (n=56)	Xi±m	0,04±0,01*	5,29±0,15	1,93±0,06	25,6±1,4	16,7±1,2*
	Xf±m	0,25±0,03	4,84±0,15*	1,80±0,06*	23,0±1,2*	16,7±1,1*
	ΔX±m	+0,21±0,02 <sup>#</sup>	-0,44±0,14 <sup>#</sup>	-0,12±0,07	-2,7±0,9 <sup>#</sup>	0,0±1,1
Середня норма	X±m	0,28±0,02	5,78±0,33	1,96±0,04	33,2±1,2	20,9±0,4
Діапазон	Mn÷Mx	0,01÷0,55	4,3÷7,3	1,48÷2,44	20÷40	17÷25

### Продовження таблиці 1.

Початкова тестостеронемія	Параметр	Е <sub>А</sub> -ПУЛ, %	CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	CD8 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	CD16 <sup>+</sup> -лімфоцити, %
Значно підвищена (n=20)	Xi±m	27,3±2,3	27,0±1,2	21,8±1,1*	12,1±0,3*
	Xf±m	28,2±2,3	24,6±0,9*	22,2±1,1*	12,1±0,3*
	ΔX±m	+0,8±1,5	-2,4±1,1 <sup>#</sup>	+0,3±1,2	0,0±0,3
Помірно підвищена (n=11)	Xi±m	30,0±2,6	26,3±1,4	21,6±2,3	12,9±0,5*
	Xf±m	31,2±2,6	24,6±1,1*	22,4±2,1	12,5±0,4*
	ΔX±m	+1,2±2,8	-1,8±1,2	+0,8±2,0	-0,4±0,3
Верхня зона норми (n=13)	Xi±m	24,7±1,8*	24,2±1,4*	21,4±1,8	12,5±0,5*
	Xf±m	29,8±2,3	23,2±1,1*	25,9±1,7	11,8±0,6*
	ΔX±m	+5,2±1,4 <sup>#</sup>	-1,1±0,9	+4,5±1,3 <sup>#</sup>	-0,6±0,5
Нижня зона норми (n=56)	Xi±m	31,2±1,6	26,1±0,7*	21,2±1,0*	12,4±0,2*
	Xf±m	29,8±1,4	24,8±0,6*	20,8±0,9*	12,1±0,2*
	ΔX±m	-1,5±1,2	-1,3±0,5 <sup>#</sup>	-0,3±0,8	-0,3±0,2
Середня норма	X±m	29,6±0,8	29,1±1,0	24,8±0,5	16,4±0,8
Діапазон	Mn÷Mx	21÷38	18÷40	20÷30	8÷25

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>.

На тлі стабільного абсолютного вмісту лімфоцитів відбувається дальше зниження відносного вмісту теофілінрезистентної субпопуляції Т-лімфоцитів (від 77% СН до 69% СН) та субпопуляції Т-гелперів (від 90% СН до 85% СН), за відсутності значущих змін теофілінчутливої субпопуляції, активних Т-лімфоцитів та Т-кілерів (CD8<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>), як і натуральних кілерів (CD16<sup>+</sup>).

Проте аналогічний паттерн змін перелічених імунних параметрів спостерігається і за протилежної за початковим рівнем і динамікою тестостеронемії – значно підвищеної, яка під впливом бальнеотерапії знижується. Помірно підвищена тестостеронемія залишається без значущих змін, що супроводжується і

відсутністю закономірної динаміки імунних параметрів. Натомість приріст тестостерону в межах верхньої зони норми супроводжується значущим приростом вмісту трьох субпопуляцій Т-лімфоцитів: теофілінчутливої – від 87% СН до 109% СН, активної – від 83% СН до 101% СН, Т-кілерів – від 86% СН до 104% СН.

Стосовно параметрів В-ланки імунітету виявлено (табл. 2.), що у жінок усіх груп відносний вміст В-лімфоцитів та рівні IgA і циркулюючих імунних комплексів залишаються стабільними у верхній зоні норми. При цьому рівні імуноглобулінів М і G проявляють тенденцію до підвищення в межах верхньої зони норми.

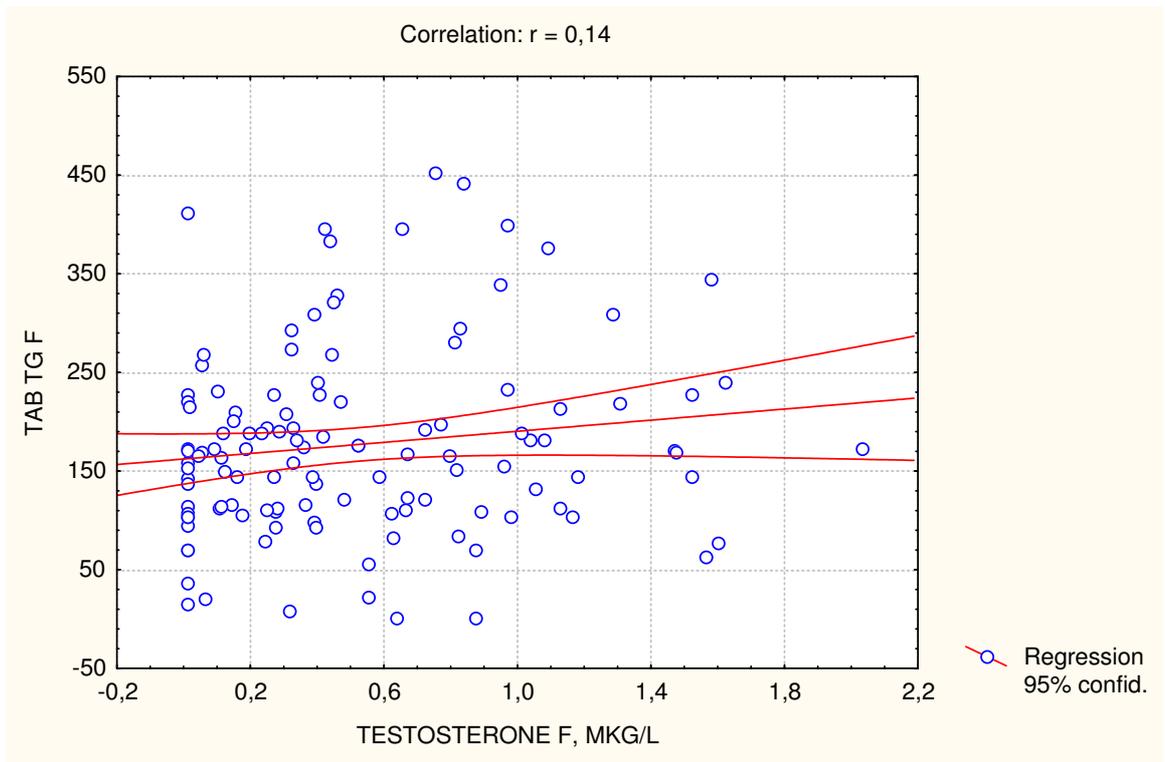
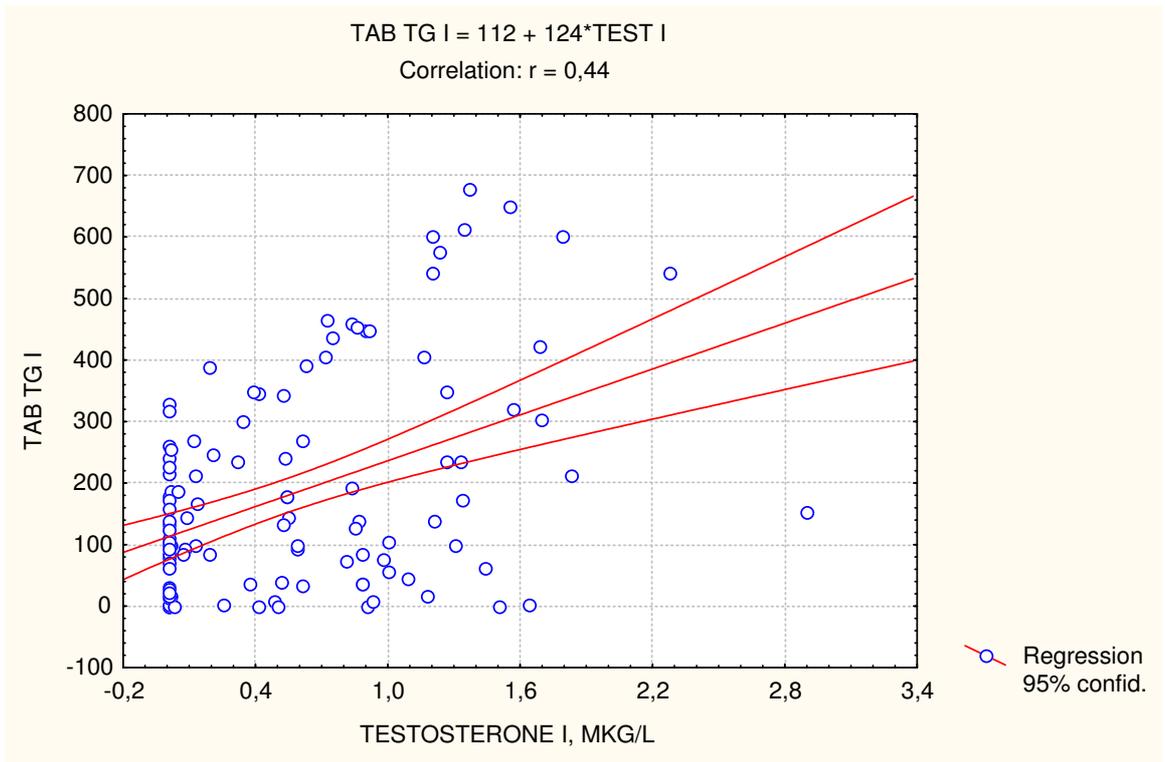
**Таблиця 2. Особливості впливу бальнеотерапії на показники В-ланки імунітету у жінок з якісно різними рівнями тестостеронемії**

Початкова тестостеронемія	Параметр	Тестостерон, мкг/л	Пан-лімфоцити, %	CD19 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	IgM, г/л	IgG, г/л
Значно підвищена (n=20)	Xi±m	1,50±0,07*	33,0±1,8	24,9±0,9*	1,46±0,11*	14,7±1,3*
	Xf±m	1,01±0,11*	36,0±2,0	24,1±0,9	1,47±0,12*	14,7±1,1*
	ΔX±m	-0,48±0,09 <sup>#</sup>	+3,0±2,2	-0,9±0,7	+0,01±0,09	+0,1±1,0
Помірно підвищена (n=11)	Xi±m	0,78±0,05*	32,4±3,4	25,1±1,0*	1,24±0,11	14,7±1,7
	Xf±m	0,66±0,10*	35,7±2,8	24,8±1,1*	1,41±0,12	16,1±2,0*
	ΔX±m	-0,12±0,08	+3,4±3,1	-0,4±0,7	+0,16±0,11	+1,5±1,4
Верхня зона норми (n=13)	Xi±m	0,46±0,02*	35,6±3,1	24,7±0,8*	1,39±0,14	14,8±1,3*
	Xf±m	0,59±0,07*	36,8±2,3	24,8±0,7*	1,57±0,13*	18,5±1,8*
	ΔX±m	+0,13±0,06 <sup>#</sup>	+0,3±3,5	+0,2±0,6	+0,17±0,14	+3,8±2,3
Нижня зона норми (n=56)	Xi±m	0,04±0,01*	37,1±0,9*	23,9±0,4*	1,26±0,07	15,5±0,8*
	Xf±m	0,25±0,03	37,9±0,8*	23,5±0,4*	1,43±0,08*	16,4±0,7*
	ΔX±m	+0,21±0,02 <sup>#</sup>	+0,8±0,9	-0,4±0,3	+0,16±0,07 <sup>#</sup>	+1,0±0,5
Середня норма Діапазон	X±m	0,28±0,02	33,9±1,0	21,7±0,8	1,15±0,05	11,5±0,4
	Mn÷Mx	0,01÷0,55	23÷45	17÷30	0,60÷1,70	7,0÷16,0

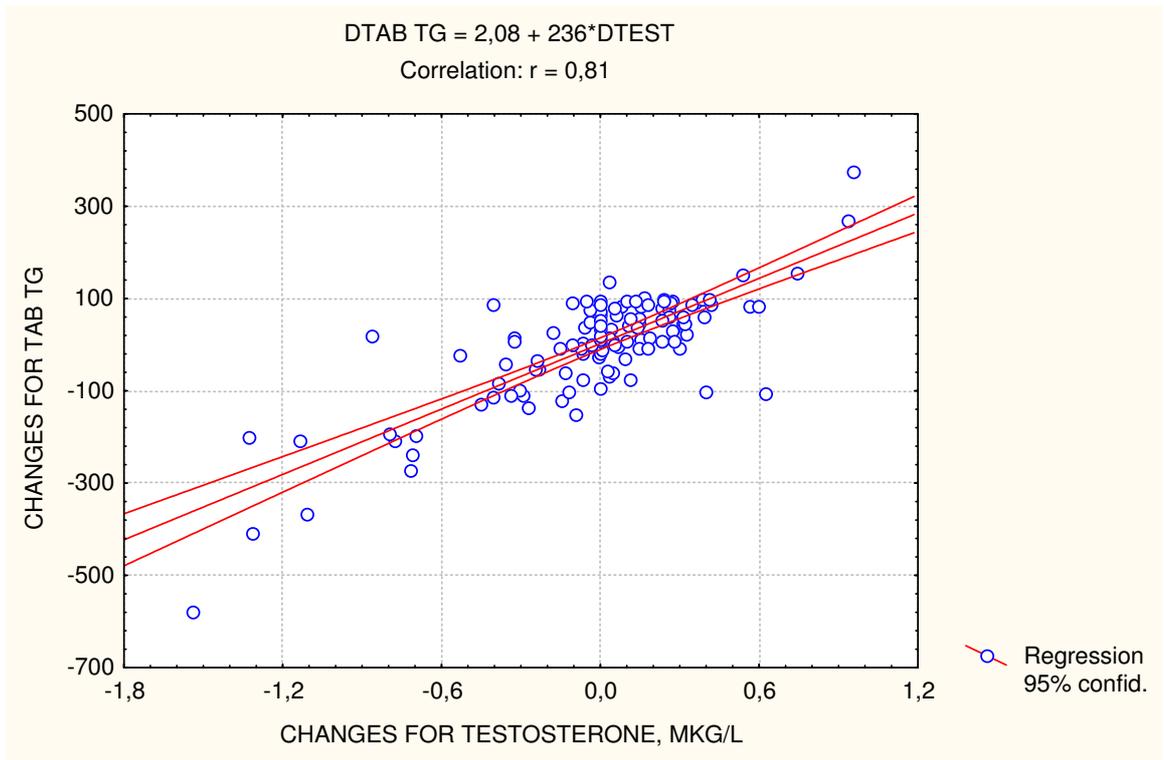
**Продовження таблиці 2.**

Початкова тестостеронемія	Параметр	IgA, г/л	ЦіК, од.	Титр антитіл до тироглобуліну
Значно підвищена (n=20)	Xi±m	2,34±0,23	69±10	327±51*
	Xf±m	2,15±0,20	74±7*	230±26*
	ΔX±m	-0,20±0,22	+6±8	-97±32 <sup>#</sup>
Помірно підвищена (n=11)	Xi±m	2,53±0,36	57±7	258±27*
	Xf±m	2,23±0,31	58±8	234±38*
	ΔX±m	-0,31±0,26	+1±8	-24±30
Верхня зона норми (n=13)	Xi±m	1,82±0,19	80±19	154±41*
	Xf±m	2,09±0,28	73±10	173±23*
	ΔX±m	+0,26±0,25	-8±14	+19±22
Нижня зона норми (n=56)	Xi±m	2,17±0,10*	62±6	109±13*
	Xf±m	2,05±0,13	67±5	154±10*
	ΔX±m	-0,13±0,10	+5±3	+45±10 <sup>#</sup>
Середня норма Діапазон	X±m	1,90±0,06	54±5	33±3
	Mn÷Mx	1,20÷2,60	5÷105	0÷65

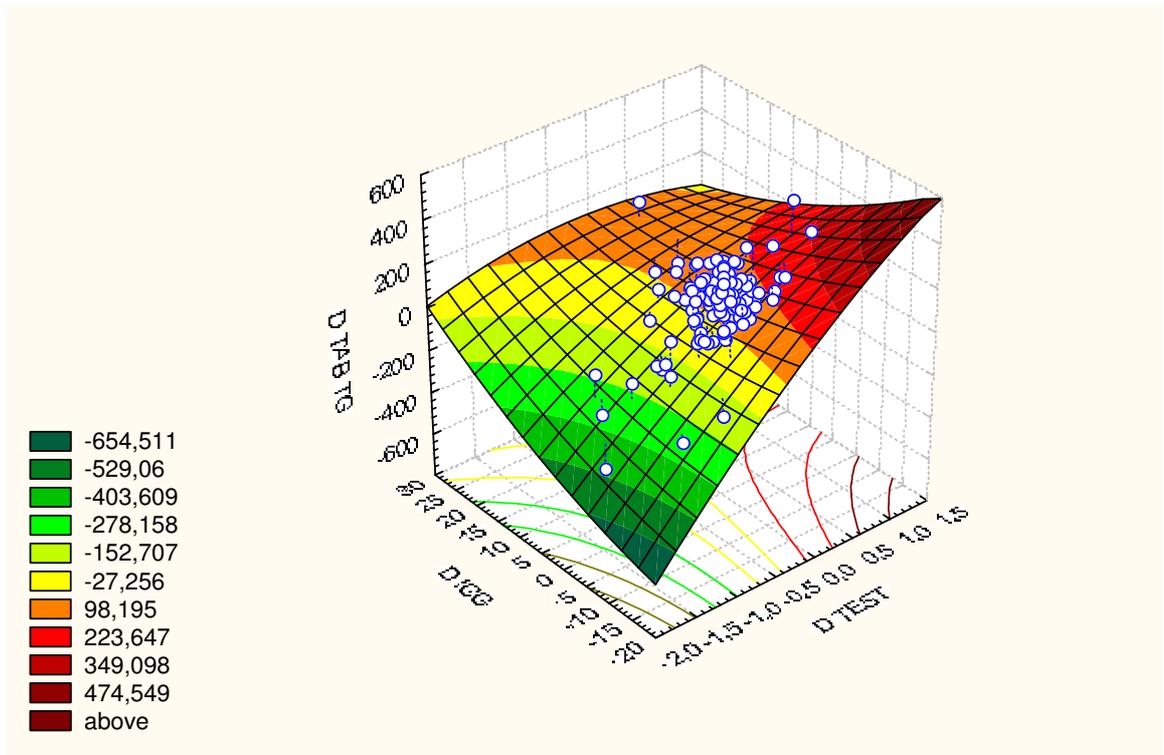
Значущі зміни під впливом бальнеотерапії виявлено лише стосовно титру антитіл до тироглобуліну. Зокрема, зниження максимального початкового рівня тестостерону (у 5,36 р вищого від СН), поєданого з максимальним початковим титром антитіл (у 9,91 р вищим від СН), супроводжується зниженням титру на 30%. З іншого боку, підвищення початково нижньопограничного рівня тестостерону супроводжується підвищенням на 41% титру, початково підвищеного найменшою мірою. Крім того, протилежні тенденції динаміки титру антитіл до тироглобуліну у жінок решти двох груп асоціюються з аналогічними змінами рівнів тестостерону.



**Рис. 1. Кореляційні зв'язки між тестостеронемією (вісь X) і титром антитіл до тироглобуліну (вісь Y) напочатку (I) і наприкінці (F) бальнеотерапії.**



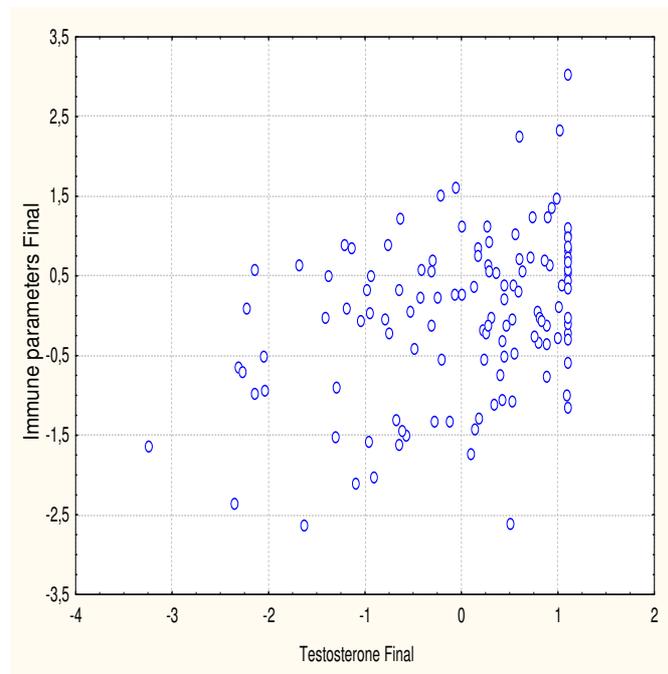
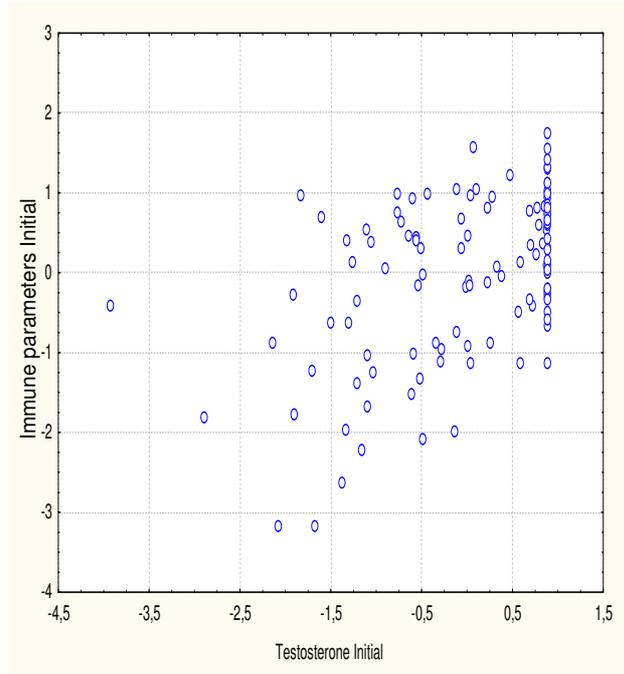
**Рис. 2.** Кореляційні зв'язки між змінами тестостеронемії (вісь X) і титру антитіл до тироглобуліну (вісь Y) внаслідок бальнеотерапії.



**Рис. 3.** Сумісні зміни внаслідок бальнеотерапії тестостеронемії (вісь X), IgG (Y) і титру антитіл до тироглобуліну (вісь Z).

Шляхом кореляційного аналізу виявлено, що напочатку бальнеотерапії між рівнем тестостерону і титром антитіл до тироглобуліну мав місце прямий зв'язок за силою на межі між помірним і значним (рис. 1), який наприкінці бальнеотерапії зійшов нанівець.

Між змінами внаслідок бальнеотерапії обох параметрів кореляція виявилась сильною (рис. 2). При цьому виявлено також слабку, але статистично значущу ( $r=0,22$ ;  $p<0,05$ ) кореляцію між динамікою тестостерону і IgG. Сумісні зміни внаслідок бальнеотерапії тестостеронемії, IgG і титру антитіл до тироглобуліну візуалізовані на рис. 3.



**Рис. 4.** Канонічні кореляційні зв'язки між тестостеронемією (вісь X) і параметрами імунітету (вісь Y) напочатку і наприкінці бальнеотерапії.

Скринінг кореляційних зв'язків між тестостеронемією і параметрами імунітету виявив також близькі до значущих (критичний  $|r|=0,20$ ) зв'язки початкової тестостеронемії з IgA ( $r=0,19$ ) і CD8<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>-лімфоцитами ( $r=0,18$ ). У підсумку, з врахуванням помірної кореляції між тестостероном і титром антитіл (ТАТ) до тироглобуліну ( $r=0,44$ ), загальна (так звана канонічна) кореляція між тестостероном і імунним статусом напочатку бальнеотерапії виявляється вже значною:  $R=0,53$ ;  $\chi^2_{(8)}=32$ ;  $p<10^{-4}$  (рис. 4, зверху). З іншого боку, наприкінці бальнеотерапії, попри нівелювання зв'язку тестостерон-ТАТ ( $r=0,14$ ), завдяки появі зв'язків тестостеронемії з лейкоцитозом ( $r=-0,19$ ), IgM ( $r=-0,18$ ) і CD16<sup>+</sup>-лімфоцитами ( $r=0,18$ ), канонічна кореляція залишається значущою:  $R=0,39$ ;  $\chi^2_{(8)}=16,2$ ;  $p=0,025$  (рис. 4, знизу).

Натомість канонічна кореляція між тестостеронемією, з одного боку, і параметрами гінекологічного статусу та об'ємом і ехогенністю щитовидної залози – з іншого боку, виявилась слабкою і незначущою:  $R=0,24$ ;  $p=0,23$ .

## ВИСНОВКИ

Жінки віком 20-40 років з поєднаною хронічною гастроентерологічною (гастрит, дуоденіт, холецистит, коліт) і ендокринно-гінекологічною (кістоз яйників, мастопатія, гіперплазія щитовидної залози) патологією, котрі прибувають на курорт Трускавець, характеризуються відхиленнями від середньої норми низки параметрів імунітету: зниженням Т-гелперів і натуральних кілерів та підвищенням В-лімфоцитів, IgM і IgG та, особливо, титру антитіл проти тироглобуліну. Виявлено помірний зв'язок між початковим рівнем тестостерону і титром антитіл проти тироглобуліну та сильний зв'язок між змінами цих параметрів під впливом бальнеотерапії. Канонічна кореляція між тестостеронемією і імунним статусом, характеризується різною факторною структурою напочатку і наприкінці бальнеотерапії, за приблизно однакової сили в обох випадках.

## 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. Вісьтак Г.І. Ендокринний та імунний супровід поліваріантних вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 81-85.
3. Вісьтак Г.І., Маркевич Р.О. Поліваріантність ефектів біоактивної води Нафтуса на вегетативну реактивність, їх ендокринний і імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 43-50.
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. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. - М.: Медицина, 1990. - 224 с.
6. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М.- К.: Здоров'я, 1995.- 211 с.
7. Иммунохимическая диагностика в акушерстве и гинекологии.-НПП " мТм".-26 с.
8. Инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в крови человека. - СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
9. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.-Львів, 2002.- 173 с.
10. Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии.- К.: Наук. думка, 1990.- 230 с.
11. Попович І.Л. Функціональні взаємозв'язки між параметрами нейроендокринно-імунного комплексу у щурів-самців // Здобутки клінічної експериментальної медицини.- 2008.- №2 (9).- С. 80-87.
12. Попович І.Л. Концепція нейро-ендокринно-імунного комплексу (обзор) // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 9-18.
13. Справочное пособие по интерпретации данных лабораторных диагностических исследований / Чеботарев Э.Д., Яковлев А.А., Старчак Н.М., Пуцева Т.А.-К., 1998.-16 с.
14. Тимочко О.Б., Горковенко Н.Л., Величко Л.М. та ін. Супутні зміни тиреоїдного статусу за різних варіантів впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на рівень тестостерону у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №1.-С. 76-79.
15. Флонт І.С., Гребінок 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.
16. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов К.И. Экологическая иммунология.- М.- Из-во ВНИРО, 1995.- 219 с.

**N.V. TERTYCHNA, T.S. VAPENS'KA, L.M. VELYCHKO, O.V. HREBINYUK, O.M. SHATS'KA, M.M. BURKOV'S'KA**

**CONCOMITANT CHANGES OF IMMUNE STATUS AT DIFFERENT VARIANTS OF INFLUENCE OF BALNEOTHERAPY ON SPA TRUSKAVETS ON LEVEL OF TESTOSTERONE FOR WOMEN**

At 100 females 20-40 years with combined chronic gastroenterological (gastritis, duodenitis, cholecystitis, colitis), and endocrine-gynecological (cystic ovaries, breast, hyperplasia of the thyroid gland) disorders, divided into four groups significantly different at baseline testosterone, traced the correlation between testosterone and parameters of immune status, as well as between their changes under the influence of the course of balneotherapy at the spa Truskavets. Revealed moderate correlation between baseline testosterone and titer of antibodies against thyroglobulin ( $r = 0,44$ ), transforming to a level negligible ( $r = 0,14$ ) after balneotherapy, and a strong relationship ( $r = 0,81$ ) between changes in these parameters under the influence balneotherapy. It should be noted due to the point of credibility between the testosterone and IgA, as well as  $CD8^+CD3^+$ -lymphocytes before balneotherapy, and leukocytosis testosterone, IgM,  $CD16^+$ -lymphocytes after balneotherapy, as well as between the dynamics of testosterone and IgG.

**Keywords:** testosterone, immune status, relationships, balneotherapy, spa Truskavets, women.

ЗАТ СГК „Дніпро-Бескид”, м. Трускавець  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
Санаторій „Женева”, м. Трускавець

Дата поступлення: 30.05.2012 р.