

І.Л. ПОПОВИЧ, Н.В. КОЗЯВКІНА

МЕТАБОЛІЧНИЙ СУПРОВІД ТИРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

В клинко-физиологическом наблюдении за 29 женщинами 29-67 лет с гиперплазией щитовидной железы подтверждена выявленная ранее поливариантность тиреотропных эффектов трехнедельного курса питьевой бальнеотерапии биоактивной водой Нафтуса курорта Трускавец. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между изменениями суммарного тиреоидного индекса и содержания холестерина в составе α -липопротеидов плазмы и умеренная инверсная связь относительно холестерина β -липопротеидов. Обнаружены также существенные связи между тиреоидным статусом и отдельными параметрами обмена электролитов, а также между их изменениями под влиянием бальнеотерапии. Методом дискриминантного анализа показано, что по совокупности отобранных восьми исходных параметров организма возможно безошибочное прогнозирование тормозного и нейтрального тиреотропных эффектов, а стимулирующий тиреотропный эффект прогнозируем с точностью 93,3%.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, липопротеиды, электролиты, АТФазы, биоактивная вода Нафтуса, курорт Трускавец, женщины.

ВСТУП

Загальноприйнято, що у людини гіпотиреоз призводить до різноманітних порушень в обміні ліпідів і ліпопротеїдів. Проте дисліпідемія при гіпотиреозі носить зворотний характер, вона щезає разом із симптомами захворювання після проведення специфічної терапії [8]. Дослідженнями трускавецької наукової школи бальнеології спершу було виявлено, що стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту чинить неоднозначний вплив на ліпідний спектр плазми жінок і чоловіків гастроентерологічного профілю: у 45,5% зареєстровано відчутні сприятливі зміни у вигляді зниження до верхньої межі середньої статево-вікової норми (ССВН) початково підвищеного коефіцієнту атерогенності за рахунок як нормалізації зниженого рівня холестерину в складі α -ліпопротеїдів (ЛП), так і зниження початково нормального холестерину β -ЛП при збереженні гіперпре- β -ЛП-емії; натомість у 34,0% хворих верхньопогранична атерогенність плазми зростала внаслідок дальшого зниження рівня холестерину α -ЛП, а ще у 20,5% осіб початково нижньопограничний рівень атерогенності залишався без суттєвих змін [1]. В наступному дослідженні було показано, що у жінок з гіперплазією щитовидної залози, хворих на хронічний безкам'яний холецистит, курс питної бальнеотерапії біоактивною водою Нафтуса (БАВН) у 60% випадків не впливає суттєво ні на нижньопограничні рівні загальних трийодтироніну і тироксину, ні на підвищений коефіцієнт атерогенності; у 25% випадків аналогічний початковий тиреоїдний статус нормалізується, що супроводжується зниженням коефіцієнту атерогенності до верхньої межі норми; разом з тим, у 15% спостережуваних жінок з початково нормальними рівнями тиреоїдних гормонів і коефіцієнту Клімова констатовано гальмівний тиротропний і проатерогенний ефекти БАВН. Авторами виявлено сильний ($r^*=0,804$) канонічний кореляційний зв'язок між тиреоїдним статусом і ліпідним спектром плазми [14]. В цьому ж дослідженні, в руслі положення про роль ліпопротеїдів у регуляції активності мембранних катіонзалежних АТФаз [6,12], реєстрували також активність Na, K-, Ca- і Mg-АТФаз мембран еритроцитів та вміст в плазмі і еритроцитах цих катіонів. У підсумку виявлено помірний ($r^*=0,451$) канонічний зв'язок між тиреоїдним статусом і параметрами обміну електролітів. Проте цитованими авторами не було проаналізовано зв'язків між змінами внаслідок бальнеотерапії параметрів тиреоїдного статусу, з одного боку, і обміну ліпідів та електролітів – з іншого боку. Позаяк саме такий

аналіз необхідний для з'ясування ролі тиротропних ефектів БАВН у її впливі на обмін ліпідів та електролітів, дослідження в цьому руслі залишається актуальним.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під клініко-фізіологічним спостереженням знаходились 29 жінок віком 29-67 років з гіперплазією щитовидної залози в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом в фазі ремісії. При поступленні визначали вміст в плазмі крові параметрів тироїдного статусу: тироксину, трийодтироніну і тиротропного гормону (методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора "Тесан", Oesterreich і відповідних наборів реагентів ЗАТ "Алкор Био", СПб., РФ) та ліпідного спектру плазми: загальний холестерин (прямим методом за реакцією Златкіса-Зака [7]) і вміст його в складі α -ліпопротеїдів (ензиматичним методом Hiller G. [27] після преципітації не α -ліпопротеїдів за допомогою декстрансульфату/ Mg^{2+}), пре- β -ліпопротеїдів (розраховували за рівнем триацилгліцеридів, визначених метаперіодатним методом [7]) та β -ліпопротеїдів (розраховували за різницею між загальним холестерином і холестерином в складі α - і пре- β -ліпопротеїдів). В цій же порції плазми визначали вміст уратів (уриказним методом), кальцію (за реакцією з арсеназо III), магнію (за реакцією з колгаміте) і фосфатів (фосфат-молібдатним методом), згідно з інструкціями [7]. У суспензії тіней еритроцитів визначали активність Na,K-, Ca- і Mg- АТФаз – за приростом неорганічного фосфату в супернатанті відповідного середовища інкубації, як це описано Макаренко Е.В. [13].

Після тритижневого курсу пиття БАВН (3 мл/кг, температура 18-20⁰С, за 60 хв до їжі тричі денно) перелічені тести повторювали.

Отримані величини параметрів порівнювали з нормальними, отриманими при обстеженні 30 здорових жінок, а також з референтними - належними для відповідного віку [15].

Цифровий матеріал оброблено методами факторного, варіаційного, канонічного і дискримінантного аналізів [29,30] з використанням пакету програм „Statistica-5.5” та алгоритму трускавецької наукової школи бальнеології [1,16].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Факторний аналіз показників тироїдного статусу і метаболізму ліпідів та електролітів до і після бальнеотерапії. З метою конденсації інформації, що міститься у зареєстрованих показниках тироїдного статусу і метаболізму, нами застосовано факторний аналіз (метод головних компонент [29]). Головні компоненти (ГК), як відомо, це – лінійні комбінації спостережуваних змінних (показників), що володіють властивостями ортогональності, тобто, це природні ортогональні (лінійно незалежні) функції. Завдання ГК полягає у поясненні максимальної долі дисперсії спостережень. У n-мірному факторному просторі перша ГК являє собою представництво точок (даних) вздовж вибраної головної осі, вона відтворює максимальну долю дисперсії даних. У випадку лінійного зв'язку між змінними перша ГК вміщує всю інформацію для опису кожної точки, якщо ж змінні цілком незалежні, то головна вісь відсутня, і аналіз ГК не сприяє навіть мінімальному стисненню результатів спостереження. За наявності більш-менш тісного зв'язку між змінними, як це має місце на практиці, решта інформації міститься у наступних ГК, при цьому вісь другої ГК перпендикулярна до осі першої ГК і вздовж неї розташована менша частина даних, тобто друга ГК відтворює наступну за величиною долю дисперсії; ще менше інформації міститься вздовж осі третьої ГК, перпендикулярної до перших двох, і т.д. Факторна структура вважається найпростішою, якщо всі змінні мають одиничну факторну складність, тобто коли кожна змінна має ненульове навантаження лише на один загальний фактор. Якщо факторів не менше двох, то кожен рядок містить лише один ненульовий елемент, кожен стовбець має кілька нулів, для кожної пари стовбців нульові елементи не співпадають. Проте така проста структура для реальних даних недосяжна. Простота структури певна, якщо для кожного фактора існує не менше трьох змінних, які мають на цей фактор значне навантаження. Первинні факторні навантаження – це коефіцієнти кореляції між факторами (ГК) і змінними, іншими словами, це проєкції змінних на осі n-мірного простору, тобто навантаження визначаються при опусканні перпендикуляра із даної точки на первинні ортогональні осі.

Позаяк реальні фактори не цілком ортогональні (прямокутні), а косокутні, з метою знаходження матриці факторного відображення, найближчої до найпростішої ідеальної структури, проводиться

процедура ортогональної ротації методами *quartimax*, *varimax* і *equamax*. Ми зупинили свій вибір на останньому методі, тому що він поєднує властивості обох перших щодо отримання ортогонального розв'язку.

З огляду на те, що кожна ГК об'єднує у собі показники, максимально пов'язані між собою і мінімально пов'язані з іншими показниками, тобто ГК є, по суті, кластерами, факторний аналіз водночас використано нами в якості евристичного методу виділення серед зареєстрованих даних кластерів.

Підсумки факторного аналізу методом ГК відображено у табл. 1. Програмою виявлено сім ГК, кумулятивна доля яких у поясненні сумарної дисперсії інформаційного поля 25 параметрів, зареєстрованих до бальнеотерапії, становить 90,6%, а після неї - 91,3%.

Як бачимо, перша ГК, за визначенням, поглинає максимальну долю варіабільності – рівно третину. Знаменно, що чільне місце у ієрархії факторних навантажень посідає саме сумарний тироїдний індекс – ключовий об'єкт даного дослідження. Значущі ($r \geq 0,70$) факторні навантаження дають, окрім, природно, трийодтиронін і тироксин, також холестерин α -ліпопротеїдів і коефіцієнт атерогенності Клімова, причому за відсутності суттєвих відмінностей як між актуальними і нормованими за віком показниками, так і між показниками до і після бальнеотерапії.

Таблиця 1. Факторні навантаження (*equamax normalized*). Кластери навантажень, що детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу параметрів до (верхні рядки граф) та після (нижні рядки граф) бальнеотерапії

Параметр	ГК 1	ГК 2	ГК 3	ГК 4	ГК 5	ГК 6	ГК 7
Сумарний тироїдний індекс	-0,969						
	-0,950						
Трийодтиронін	-0,966						
	-0,941						
Тироксин	-0,961						
	-0,948			0,285			
Холестерин α -ліпопротеїдів (нормований)	-0,944						
	-0,928						
Холестерин α -ліпопротеїдів (актуальний)	-0,942						
	-0,925	0,257					
Коефіцієнт атерогенності Клімова (нормований)	0,807	0,323	0,442				
	0,818	0,254	0,397				
Коефіцієнт атерогенності Клімова (актуальний)	0,802	0,329	0,450				
	0,807	0,275	0,401				
Тиротропний гормон	0,720	-0,360	0,337				
	0,642	-0,579	0,285				
Холестерин β -ліпопротеїдів (актуальний)		0,957					
		0,921					
Холестерин β -ліпопротеїдів (нормований)		0,949					
		0,939	-0,277				
Холестерин загальний (актуальний)		0,952					
		0,961					
Холестерин загальний (нормований)		0,916					
		0,946					
Холестерин пре- β -ліпопротеїдів (нормований)			0,928				
		-0,253	0,899				
Холестерин пре- β -ліпопротеїдів (актуальний)			0,920				
	0,260		0,921				
Фосфатемія				0,920		-0,093	
				0,260		0,871	
Са-АТФ-аза еритроцитів		-0,314			0,784		-0,013
	-0,267		-0,283	0,487	0,212		0,563
Вік				0,270	0,705		-0,032
	0,267				-0,251		0,786
Кальційемія	-0,350			0,366	0,577	0,303	

				-0,920	<i>0,083</i>		
Mg-АТФ-аза еритроцитів	0,354			-0,356	-0,512	-0,417	
				0,688	<i>0,120</i>		
Урикемія актуальна	<i>0,272</i>		0,381		<i>0,061</i>	-0,813	
					0,944	<i>-0,001</i>	
Урикемія нормована	<i>0,290</i>		0,383		<i>-0,029</i>	-0,794	
					0,941	<i>-0,053</i>	
Na,K-АТФ-аза еритроцитів	-0,222						0,855
	-0,570						0,517
Магнійемія	-0,480		-0,266				0,637
	-0,713	-0,283		-0,330			<i>0,072</i>
Доля поглиненої дисперсії, %	33,6	20,1	11,6	10,7	5,8	4,9	3,9
	33,3	20,7	11,0	8,4	7,2	6,3	4,4
Кумулятивна доля поглиненої дисперсії, %	33,6	53,7	65,3	76,0	81,8	86,7	90,6
	33,3	54,0	65,0	73,4	80,6	86,9	91,3

Саме така локалізація у матриці холестерину α -ліпопротеїдів і коефіцієнту атерогенності пояснюється дуже тісним прямим зв'язком ($r=0,90\pm 0,82$) з сумарним тироїдним індексом першого і тісним інверсним зв'язком ($r=-0,71\pm 0,69$) – другого параметра. Натомість факторне навантаження тиротропного гормону на першу ГК під впливом бальнеотерапії дещо зменшується, за рахунок ослаблення інверсних зв'язків ТТГ з тироїдними гормонами ($r=-0,64\pm 0,61$ і $-0,46\pm 0,55$ до і після бальнеотерапії відповідно). Значно відчутніший вплив чинить бальнеотерапія на зв'язки з елементами першої ГК активності Na,K-АТФази. Зокрема, коефіцієнти кореляції останньої з тироїдними гормонами зростають від $0,23\pm 0,26$ до $0,43\pm 0,26$, з холестерином α -ліпопротеїдів - від $0,30$ до $0,49\pm 0,52$, з коефіцієнтом атерогенності - від $-0,22$ до $-0,38\pm 0,40$. Відображенням цього є зростання факторного навантаження активності Na,K-АТФази на першу ГК від слабкого до значного. Разом з тим, факторне навантаження магнійемії зростає від помірного до сильного. Це зумовлено підвищенням коефіцієнтів кореляції магнійемії з тироїдними гормонами від $0,41\pm 0,47$ до $0,60\pm 0,66$, з холестерином α -ліпопротеїдів - від $0,50\pm 0,51$ до $0,62\pm 0,63$, з коефіцієнтом атерогенності - від $-0,52$ до $-0,67\pm 0,68$.

Друга ГК, поглинаючи 1/5 дисперсії, отримує значущі факторні навантаження від параметрів холестерину β -ліпопротеїдів і загального холестерину. Разом з тим, при поступленні помірне навантаження на неї чинить ТТГ, яке під впливом бальнеотерапії стає значним. Це відображує збільшення коефіцієнту кореляції ТТГ з нормованим холестерином β -ліпопротеїдів від $-0,38$ до $-0,51$, та з нормованим загальним холестерином – від $-0,44$ до $-0,58$. Натомість початково помірні зв'язки цих ліпідних параметрів з активністю Са-АТФази бальнеотерапія зводить нанівець: $r=-0,40$ і $-0,07$ стосовно загального холестерину та $-0,33$ і $0,01$ - стосовно нормованого холестерину β -ліпопротеїдів до і після бальнеотерапії відповідно. У підсумку початково помірне факторне навантаження на цю ГК з боку активності Са-АТФази теж сходить нанівець.

Третя ГК пояснює 1/10 мінливості інформаційного поля і отримує дуже сильне факторне навантаження від холестерину пре- β -ліпопротеїдів. Разом з тим, помірні навантаження на цю ГК чинять коефіцієнт атерогенності, ТТГ і урикемія, що зумовлено їх зв'язками з холестерином пре- β -ліпопротеїдів ($r=0,48\pm 0,57$ і $0,50\pm 0,56$ і $0,56\pm 0,52$ відповідно). Бальнеотерапія не чинить помірного впливу на зв'язки перших двох параметрів, натомість вона послаблює зв'язки між холестерином пре- β -ліпопротеїдів і урикемією: коефіцієнт кореляції знижується до $0,35\pm 0,40$. У підсумку початково помірне факторне навантаження на цю ГК з боку урикемії стає слабким.

Попри те, що четверта ГК поглинає майже однакові долі дисперсії до і після бальнеотерапії, склад пов'язаних з нею показників різний. Зокрема, до бальнеотерапії ця ГК характеризує, головним чином, фосфатемію, отримуючи від неї сильне факторне навантаження, та, значно меншою мірою, кальційемію, яка корелює з фосфатемією помірно прямо ($r=0,41$). Звідси випливає припущення, що в даній ситуації рівні в плазмі фосфатів і кальцію перебувають під регуляторним впливом **кальцитоніну**, який, як відомо, знижує обидва параметри. Таке ж, як і кальційемія, помірне за силою, але протилежне за характером навантаження дає на ГК активність Mg-АТФази, яка інверсно корелює з кальційемією ($r=-0,57$) і фосфатемією ($r=-0,24$). Натомість **після** бальнеотерапії ГК репрезентує, передовсім, кальційемію, тоді як факторне навантаження від фосфатемії редукується до слабкого. При цьому зв'язок між

фосфатемією і кальціємією реверсується у від'ємний ($r=-0,26$), що, мабуть, зумовлено переходом їх під різноскерований вплив **паратирину**. Значне позитивне навантаження дає активність Mg-АТФази, яка знову інверсно корелює з кальціємією ($r=-0,48$), та активність Са-АТФази, теж пов'язана з кальціємією інверсно ($r=-0,27$). Крім того, помірне негативне навантаження на цю ГК дає магнійемія, прямо пов'язана з кальціємією ($r=0,38$) та інверсно – з активністю Mg-АТФази ($r=-0,41$).

Початкова п'ята ГК репрезентує прямим чином вік, активність Са-АТФази і кальціємією та оберненим чином - активність Mg-АТФази. При цьому всі ці параметри корелюють з віком ($r=0,27$; $0,30$ і $-0,36$ відповідно), перші два - між собою ($r=0,31$), а активність Mg-АТФази – з кальціємією ($r=-0,57$). Натомість після бальнеотерапії ця ГК представляє лише урикемію. Своєю чергою, саме урикемія дає максимальне навантаження на початкову шосту ГК, як репрезентує також активність Mg-АТФази і кальціємією, пов'язані з урикемією ($r=0,35$ і $-0,26$) і між собою. Після бальнеотерапії ця ГК представляє лише фосфатемію. Нарешті, початкова сьома ГК отримує сильне факторне навантаження від активності Na,K-АТФази і значне – від магнійемії, які взаємопов'язані ($r=0,51$). Натомість після бальнеотерапії головним елементом цієї ГК виступає вік жінок, значні факторні навантаження дають також активності Na,K-АТФази і Са-АТФази, які взаємопов'язані ($r=0,53$).

На наступному етапі проведено факторний аналіз ефектів бальнеотерапії на параметри тироїдного статусу і метаболізму ліпідів та електролітів. Виявлено (табл. 2), що 9/10 інформації про ефекти міститься у семи ГК. При цьому майже третину дисперсії інформаційного поля пояснює перша ГК, яка репрезентує тиротропні ефекти бальнеотерапії і супутні зміни холестерину α -ліпопротеїдів та коефіцієнту атерогенності, пов'язані з тиротропними ефектами (коефіцієнти кореляції становлять $0,75 \div 0,82$ і $-0,57 \div -0,74$ відповідно). Разом з тим, помірні факторні навантаження чинять на цю ГК зміни холестерину β -ліпопротеїдів, які теж пов'язані з тиротропними ефектами бальнеотерапії ($r=-0,44 \div -0,63$), і активності Са-АТФази, пов'язані зі змінами рівня холестерину α -ліпопротеїдів ($r=0,42 \div 0,43$).

Таблиця 2. Факторні навантаження (equamax normalized). Кластери навантажень, що детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу змін параметрів під впливом бальнеотерапії

Параметр	ГК 1	ГК 2	ГК 3	ГК 4	ГК 5	ГК 6	ГК 7
Тироксин	0,935	0,289					
Сумарний тироїдний індекс	0,933						
Трийодтиронін	0,918				-0,241		
Холестерин α -ЛП (актуальний)	0,908						
Холестерин α -ЛП (нормований)	0,907						
Коефіцієнт атерогенності (актуальний)	-0,740		0,587				
Коефіцієнт атерогенності (нормований)	-0,738		0,589				
Холестерин пре- β -ЛП (нормований)	0,268	0,925					
Холестерин пре- β -ЛП (актуальний)		0,915					
Урикемія актуальна		-0,587		-0,456		-0,400	-0,424
Урикемія нормована		-0,583		-0,452		-0,395	-0,430
Са-АТФ-аза еритроцитів	0,305	-0,501			0,347	0,273	0,424
Холестерин загальний (нормований)			0,968				
Холестерин загальний (актуальний)			0,967				
Холестерин β -ЛП (актуальний)	-0,442	-0,312	0,824				
Холестерин β -ЛП (нормований)	-0,466	-0,290	0,819				
Фосфатемія				0,917			
Тиротропний гормон		0,381	-0,307		-0,748		
Кальціємія		-0,461			-0,590	0,328	-0,296
Магнійемія						-0,793	
Na,K-АТФ-аза еритроцитів			0,306		-0,261		0,696
Mg-АТФ-аза еритроцитів							0,563
Доля поглиненої дисперсії, %	30,7	16,7	14,6	9,9	6,7	5,7	4,4
Кумулятивна доля погл. дисперсії, %	30,7	47,4	62,0	71,9	78,6	84,3	88,7

Вельми подібна структура першої ГК була виявлена також Бариляк Л.Г. та ін. [2] при спостереженні за подібним контингентом жінок. При цьому до неї входили, окрім змін параметрів ліпідного і тироїдного статусів, зміни вмісту в плазмі естрадіолу, ФСГ, тестостерону, кортизолу і пролактину. Раніше нами було виявлено вельми тісну канонічну кореляцію ($R=0,67$) між змінами внаслідок бальнеотерапії параметрів тироїдного і нейроендокринного статусів [10,11].

Друга ГК відображує зміни, головним чином, вмісту холестерину пре- β -ліпопротеїдів, та, меншою мірою, пов'язані з ними зміни урикемії ($r=-0,44\div-0,46$), активності Са-АТФази ($r=-0,29\div-0,30$), ТТГ ($r=0,28\div0,30$) і кальційемії ($r=-0,23\div-0,24$).

Третя ГК отримує основні факторні навантаження від змін рівнів загального холестерину і холестерину β -ліпопротеїдів, які тісно взаємопов'язані ($r=0,82\div0,83$). Значне навантаження на цю ГК дає також зміна коефіцієнту атерогенності, що цілком очікувано з огляду на її зв'язок з динамікою холестерину β -ліпопротеїдів ($r=0,76\div0,77$), а також зміни рівня ТТГ і активності Na,K-АТФази, які корелюють з очільниками ГК помірно ($r=-0,29\div-0,34$ і $0,28\div0,29$ відповідно).

Четверта ГК відображує динаміку фосфатемії і, певною мірою, урикемії, слабо пов'язаної з нею ($r=-0,24\div-0,25$). П'ята ГК отримує значуще факторне навантаження лише від динаміки ТТГ. При цьому помірне навантаження на неї дає динаміка кальційемії і активності Са-АТФази, пов'язаної з динамікою ТТГ ($r=-0,45$). Шоста ГК репрезентує, головним чином, динаміку магнійемії і, певною мірою, урикемії. Нарешті, сьома ГК отримує пограничне за значущістю навантаження від динаміки активності Na,K-АТФази та помірне – від такої Mg-АТФази і Са-АТФази, які, своєю чергою, пов'язані з нею ($r=0,30$ і $0,24$ відповідно).

Отже, факторний аналіз інформаційного поля зареєстрованих параметрів та їх змін під впливом курсового пиття БАВН свідчить, що саме тироїдний статус і його динаміка пояснюють максимальні долі дисперсії. З тироїдними параметрами сильно і значно пов'язані параметри обміну ліпідів і, меншою мірою, електролітів. Це дає підстави на наступному етапі ретроспективно сформулювати три групи-варіанти тиротропних ефектів бальнеотерапії.

Варіанти тиротропних ефектів бальнеотерапії та їх метаболічний супровід. Якщо на площині координат вздовж осі X відкласти індивідуальні величини СТІ до бальнеотерапії, а вздовж осі Y – після неї (рис. 1), або зміни СТІ (рис. 2), то за розміщенням точки відносно бісектриси (або нуля) можна оцінити як характер, так і вираженість тиротропного ефекту бальнеотерапії у кожної особи.

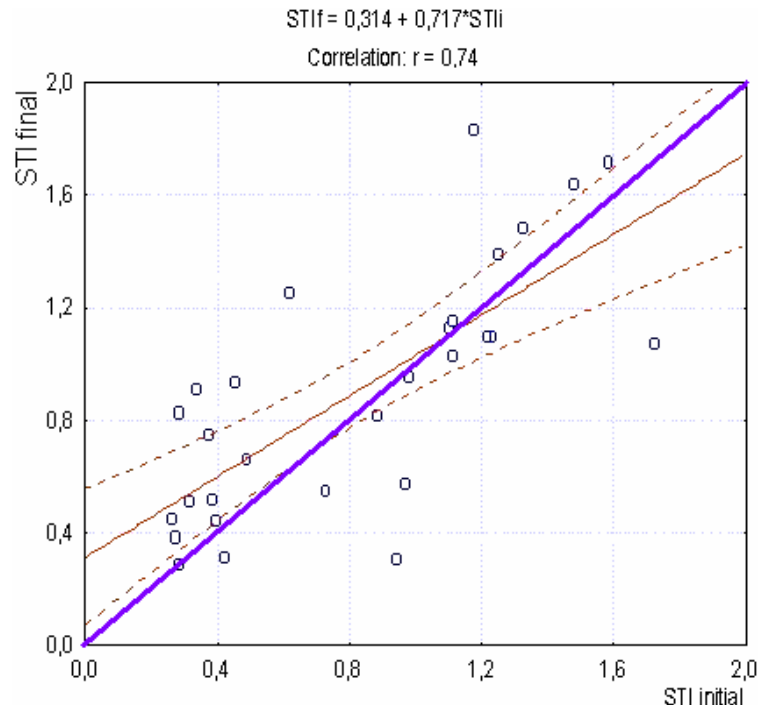


Рис. 1. Початкові (вісь X) і кінцеві (вісь Y) величини сумарного тироїдного індексу

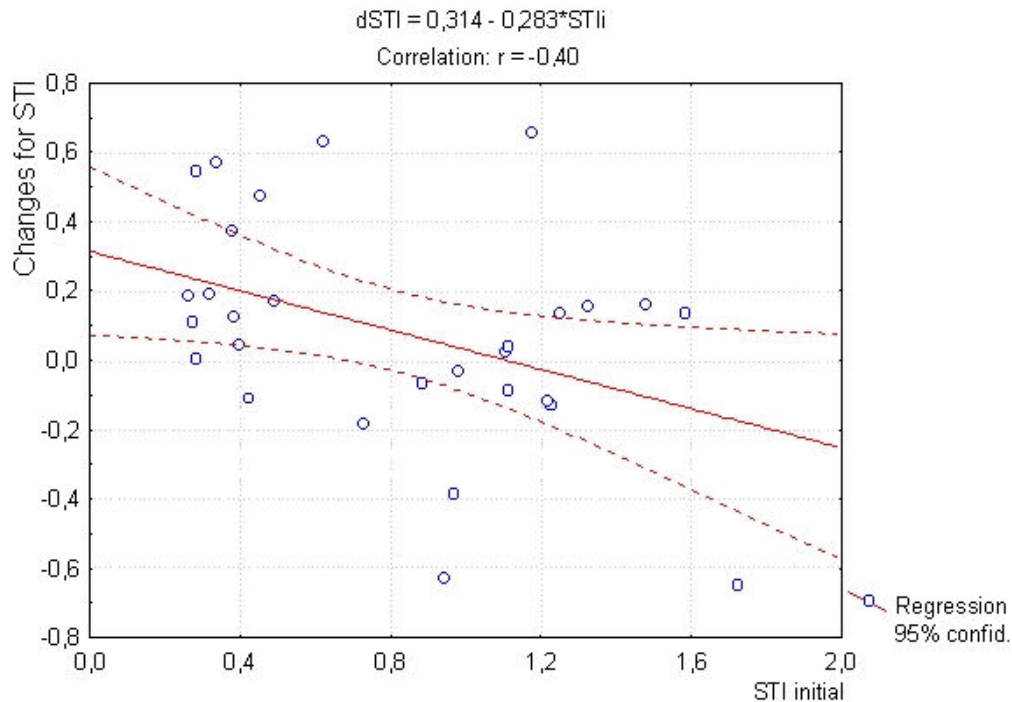


Рис. 2. Залежність змін сумарного тироїдного індексу (вісь Y) від його початкових величин (вісь X)

Як видно на обидвох рисунках, у 15 (52%) жінок СТІ під впливом бальнеотерапії зростає на $0,11 \pm 0,66$ од. або на $9 \div 194\%$ (пересічно на $68 \pm 15\%$), що кваліфіковано як стимулюючий тиротропний ефект. У 5 (17%) осіб зміни СТІ коливаються в діапазоні $+0,05 \div -0,03$ од., тобто тиротропний ефект є квазінульовий (нейтральний). Натомість у 9 (31%) спостережуваних СТІ знижується на $0,07 \div 0,65$ од. або на $7 \div 67\%$ (пересічно на $26 \pm 7\%$), що свідчить за гальмівний тиротропний ефект біоактивної води Нафтуса. Видно також, що реакція тироїдного статусу на дію Нафтусі, в принципі, підлягає закону початкового рівня, проте лише помірно, про що свідчить коефіцієнт кореляції між початковими рівнями СТІ і його змінами внаслідок бальнеотерапії ($r = -0,40$). Дійсно, з-поміж 14 жінок з початково зниженим СТІ ($< 0,8$ од.) у 10 він підвищувався, проте у 2 суттєво не змінювався, а ще у 2 гіпотиреоз поглиблювався. Початковий еутироїдний статус 8 осіб зберігався після бальнеотерапії у 5, переходив у гіпотиреоз у 2 та у гіпертиреоз – у однієї жінки. З іншого боку, з-поміж 7 жінок з початковим гіпертиреозом (СТІ $> 1,2$ од.) зниження СТІ констатовано лише у 3, тоді як у 4 гіпертиреоз продовжував наростати.

Результати даного спостереження, в принципі, підтверджують отримані нами раніше на іншому контингенті із 145 жінок з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією, за якими курсове вживання БАВН чинить у 20,7% гальмівний, у 21,4% - нейтральний, у 36,5% - помірно і у 21,4% - значно стимулюючий тиротропні ефекти [10]. Близькі цифри ще раніше були отримані Бульбою А.Я. [4]: 27%, 15% і 58% відповідно.

Між початковими рівнями обох тироїдних гормонів виявлено дуже тісний зв'язок (рис. 3). Він зберігався і після бальнеотерапії ($r = 0,94$).

Зміни тироксину і трийодтироніну, спричинені курсом питної бальнеотерапії, теж виявились дуже тісно пов'язаними (рис. 4).

Для наступного етапу аналізу було сформовано три групи жінок. Якщо судити за середніми цифрами, приведеними у табл. 3, то гальмівний тиротропний ефект бальнеотерапії характеризується зниженням СТІ та трийодтироніну і тироксину від середньої зони норми до нижньої; за нейтрального тиротропного ефекту параметри тироїдного статусу залишаються у нижній зоні норми; натомість стимулюючий тиротропний ефект характеризується переміщенням цих параметрів від нижньої зони норми до середньої.

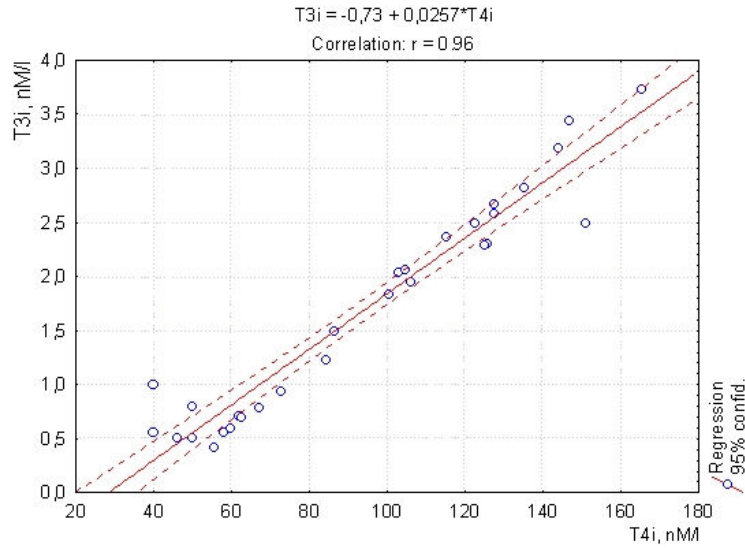


Рис. 3. Зв'язок між початковими рівнями тироксину (вісь X) і трийодтироніну (вісь Y)

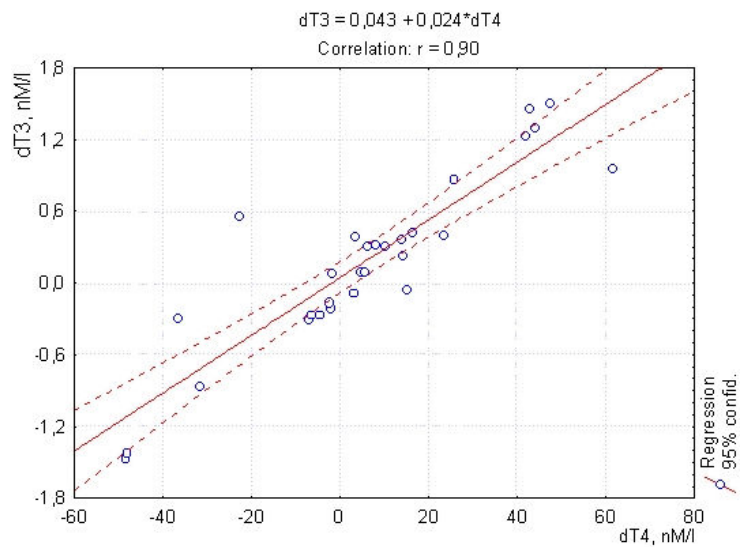


Рис. 4. Зв'язок між змінами рівнів тироксину (вісь X) і трийодтироніну (вісь Y) під впливом бальнеотерапії

Таблиця 3. Динаміка параметрів тироїдного статусу за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Сумарний тироїд. інд.	Загальний T ₃ , нМ/л	Загальний T ₄ , нМ/л	ТТГ, мМО/л
Гальмівний	9	Xi±m	1,02±0,12	2,14±0,27	115±10	4,6±0,7*
		Xf±m	0,76±0,11*	1,56±0,25	94±11	4,8±1,0*
		ΔX±m	-0,26±0,08 [#]	-0,58±0,18 [#]	-21±7 [#]	+0,2±0,8
Нейтральний	5	Xi±m	0,77±0,18	1,62±0,39	87±17	6,5±1,1*
		Xf±m	0,79±0,18	1,65±0,40	92±15	4,3±1,1*
		ΔX±m	+0,02±0,01	+0,03±0,04	+5±3	-2,2±0,5 [#]
Стимулюючий	15	Xi±m	0,71±0,13*	1,45±0,30*	85±10*	5,5±0,9*
		Xf±m	1,02±0,13	2,16±0,29	107±10	5,4±1,0*
		ΔX±m	+0,31±0,05 [#]	+0,71±0,12 [#]	+22±6 [#]	-0,1±0,5
Норма	30	X±m Mn÷Mx	1 0,8÷1,2	2,10±0,09 1,1÷3,1	110±4 65÷155	1,9±0,15 0,3÷3,5

Примітки:

1. X_i - початкові, X_f - кінцеві параметри, ΔX - їх прями різниці.
2. Параметри, значуще відмінні від нормальних, позначені*, значущі ефекти (прямі різниці) позначені #.

Рис. 5 ілюструє зв'язки до і після бальнеотерапії між СТІ і тиротропним гормоном (ТТГ), а рис. 6 – між T_3 , T_4 і ТТГ.

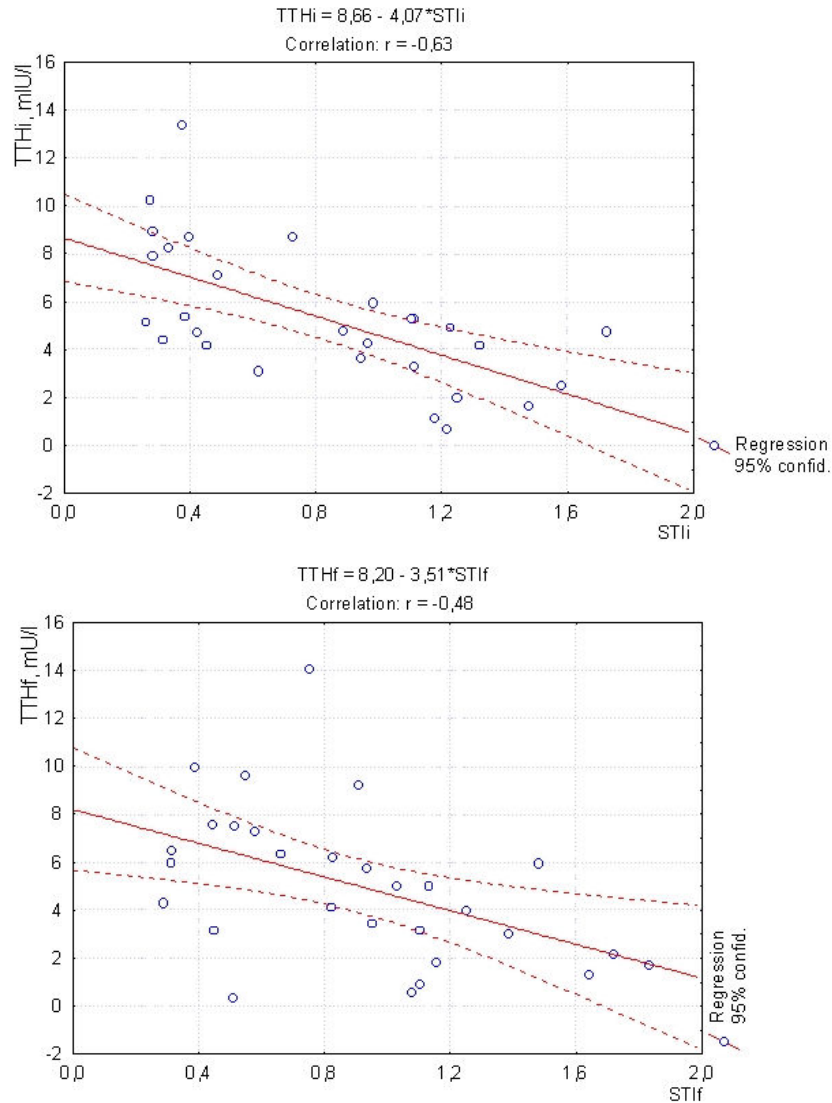
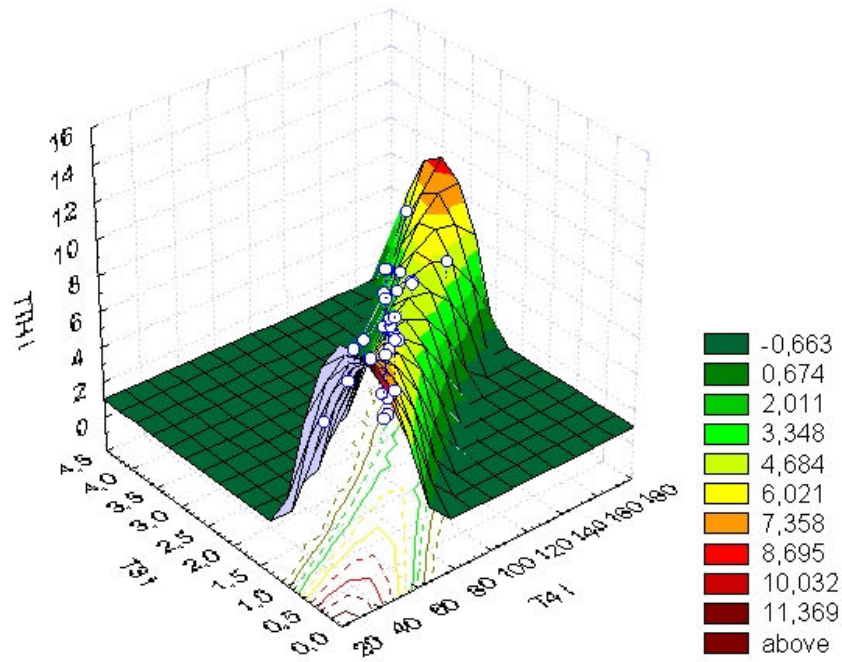
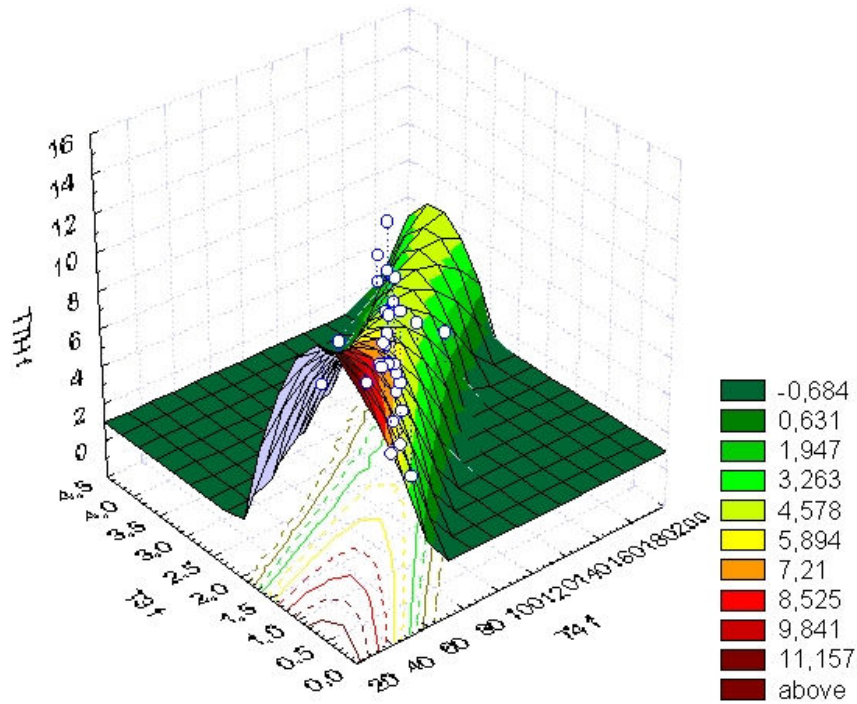


Рис. 5. Зв'язки між початковими (зверху) і кінцевими (знизу) величинами сумарного тироїдного індексу і тиротропного гормону



$$TTHi=8,0 - 2,27 \cdot T_{3i} + 0,012 \cdot T_{4i}; R=0,64; F_{(2,3)}=8,9; p=0,001$$



$$TTHi=11,0 + 1,45 \cdot T_{3i} - 0,086 \cdot T_{4i}; R=0,57; F_{(2,3)}=6,2; p=0,006$$

Рис. 6. Зв'язки між початковими (i) і кінцевими (f) рівнями тироксину (вісь X), трийодтироніну (вісь Y) і тиротропного гормону (вісь Z)

Як бачимо, при поступленні рівень ТТГ був підвищеним, крім практично у всіх (у 13 із 14) жінок з гіпотиреозом, ще й у 5 із 8 з евтиреозом та у 3 із 7 – з гіпертиреозом. В цілому виявлено вельми значний негативний зворотний зв'язок між ТТГ і СТІ (рис. 5) та між ТТГ і тироїдними гормонами (рис. 6). Після

бальнеотерапії початково підвищений у 72% жінок рівень ТТГ залишається бути вищим від верхньої межі норми у 55%, закономірно знижуючись лише за нейтрального тиротропного ефекту. При цьому негативний зворотний зв'язок послаблюється до градації помірного.

При аналізі супутніх змін параметрів обміну ліпідів розглядалися як актуальні, так і нормовані за віком параметри. Разом з ними проаналізована і динаміка урикемії, з огляду на наявність кореляційних зв'язків урикемії з триацилгліцеридами і холестерином пре-β-ліпопротеїдів ($r=0,52\pm 0,56$), β-ліпопротеїдів ($r=-0,28\pm 0,35$), α-ліпопротеїдів ($r=-0,44\pm 0,47$) та коефіцієнтом атерогенності ($r=0,35\pm 0,37$).

Виявлено (табл. 4), що гальмівний тиротропний ефект бальнеотерапії супроводжується значущим зниженням на 12% вмісту холестерину в складі α-ліпопротеїдів, так що ця фракція, початково нижньопогранична, опускається за нижню межу вікової норми. Нижньопограничний рівень холестерину β-ліпопротеїдів суттєво не змінюється, як і значно підвищений рівень холестерину пре-β-ліпопротеїдів, так що початково помірно підвищений коефіцієнт атерогенності стає ще вищим. Тобто, гальмівний тиротропний ефект бальнеотерапії є водночас проатерогенним.

За нейтрального тиротропного ефекту як нижньопограничні рівні холестерину в складі α- і β-ліпопротеїдів, так і верхньопограничний рівень холестерину в складі пре-β-ліпопротеїдів залишаються без суттєвих змін, відповідно і верхньопограничний коефіцієнт атерогенності.

Стимулюючий тиротропний ефект бальнеотерапії супроводжується нормалізуючим підвищенням на 11% зниженого вмісту холестерину в складі α-ліпопротеїдів в поєднанні зі зниженням на 21% нижньопограничного рівня холестерину β-ліпопротеїдів, що навіть на тлі тенденції до дальшого підйому суттєво підвищеного рівня холестерину пре-β-ліпопротеїдів призводить до зниження коефіцієнту атерогенності до верхньої межі норми. Тобто, стимулюючий тиротропний ефект бальнеотерапії є водночас антиатерогенним.

Таблиця 4. Супутні зміни актуальних і нормованих параметрів обміну ліпідів та урикемії за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Триацилгліцериди мМ/л	ХС преβ-ліпопротеїдів, мМ/л	ХС β-ліпопротеїдів, мМ/л	ХС α-ліпопротеїдів, мМ/л	Коефіцієнт атерогенності Клімова	Урати, мкМ/л
Гальмівний	9	$Xi\pm m$	2,24±0,44*	0,72±0,15*	3,04±0,26	1,40±0,09	2,74±0,21*	274±32
		$Xf\pm m$	2,29±0,40*	0,73±0,14*	2,94±0,21	1,23±0,09*	3,06±0,19*	262±27
		$\Delta X\pm m$	+0,05±0,35	+0,01±0,11	-0,10±0,13	-0,17±0,04 [#]	+0,32±0,18	-12±31
Нейтральний	5	$Xi\pm m$	1,36±0,23	0,44±0,08	2,99±0,40	1,28±0,15	2,77±0,40	270±6*
		$Xf\pm m$	1,48±0,24	0,47±0,08	2,86±0,27	1,33±0,13	2,57±0,29	293±11
		$\Delta X\pm m$	+0,12±0,14	+0,03±0,04	-0,13±0,17	+0,05±0,04	-0,20±0,16	+23±9 [#]
Стимулюючий	15	$Xi\pm m$	1,98±0,32*	0,66±0,11*	2,85±0,28	1,18±0,10*	3,42±0,40*	302±21
		$Xf\pm m$	2,29±0,39*	0,75±0,13*	2,26±0,29*	1,31±0,11	2,69±0,38	305±15
		$\Delta X\pm m$	+0,30±0,23	+0,09±0,07	-0,59±0,18 [#]	+0,13±0,05 [#]	-0,73±0,21 [#]	+3±18
Рефер. норма	29	$X\pm m$	1,26±0,03	0,41±0,01	3,32±0,05	1,53±0,01	2,22±0,02	289±3

Продовження таблиці 4.

Тиротропний ефект	n	Параметр	Триацилгліцериди, %	ХС преβ-ліпопротеїдів, %	ХС β-ліпопротеїдів, %	ХС α-ліпопротеїдів, %	Коефіцієнт атерогенності Клімова, %	Урати, %
Гальмівний	9	$Xi\pm m$	171±33*	169±33*	89±7	90±6	123±10*	94±11
		$Xf\pm m$	171±28*	168±28*	86±6*	79±6*	137±9*	90±10
		$\Delta X\pm m$	0±26	-1±25	-3±4	-11±3 [#]	+14±8	-4±11
Нейтральний	5	$Xi\pm m$	111±16	110±16	91±9	84±10	125±18	93±3
		$Xf\pm m$	119±14	116±13	88±5*	87±9	116±13	101±2
		$\Delta X\pm m$	+8±12	+6±12	-3±5	+3±2	-9±7	+8±3 [#]
Стимулюючий	15	$Xi\pm m$	164±30*	163±30	86±8	78±7*	155±18*	106±7
		$Xf\pm m$	191±38*	189±38	68±8*	87±8	122±17	107±5
		$\Delta X\pm m$	+27±18	+26±18	-18±6 [#]	+9±4 [#]	-33±9 [#]	+1±6
Вікова норма	29	$Mn\div Mx$	80÷120	80÷120	80÷120	80÷120	80÷120	80÷120

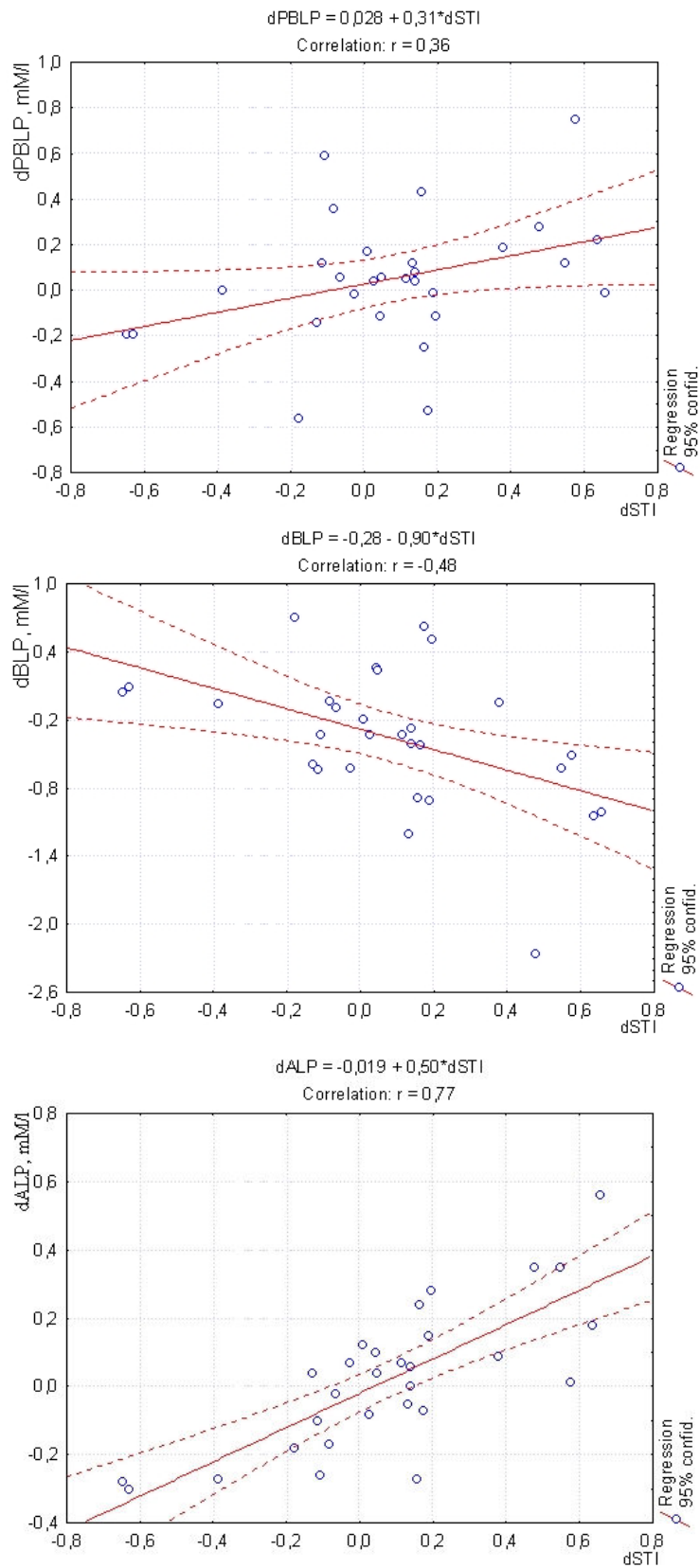


Рис. 7. Зв'язки між змінами сумарного тироїдного індексу (вісь X) і рівнів холестерину в складі ліпопротеїдів різної щільності (осі Y)

На рис. 7 візуалізовано кореляційні зв'язки між динамікою сумарного тироїдного індексу – з одного боку, і рівнів холестерину в складі різних фракцій ліпопротеїдів – з іншого боку. Видно, що зміни внаслідок бальнеотерапії тироїдного статусу сильно прямо пов'язані зі змінами вмісту холестерину в складі ліпопротеїдів високої щільності та значно інверсно – з динамікою вмісту холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності, тоді як зі змінами вмісту холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності кореляція пряма, але вельми помірна і до того ж на межі значущості (для вибірки із 29 осіб критичне значення $|r| \geq 0,37$).

У підсумку динаміка коефіцієнту атерогенності виявляється пов'язаною з динамікою сумарного тироїдного індексу інверсно, але за силою дещо слабше, ніж динаміка антиатерогенних ліпопротеїдів (рис. 8). Коефіцієнт кореляції зростає від -0,60 до -0,68 при врахуванні динаміки коефіцієнту атерогенності, нормованого за віком.

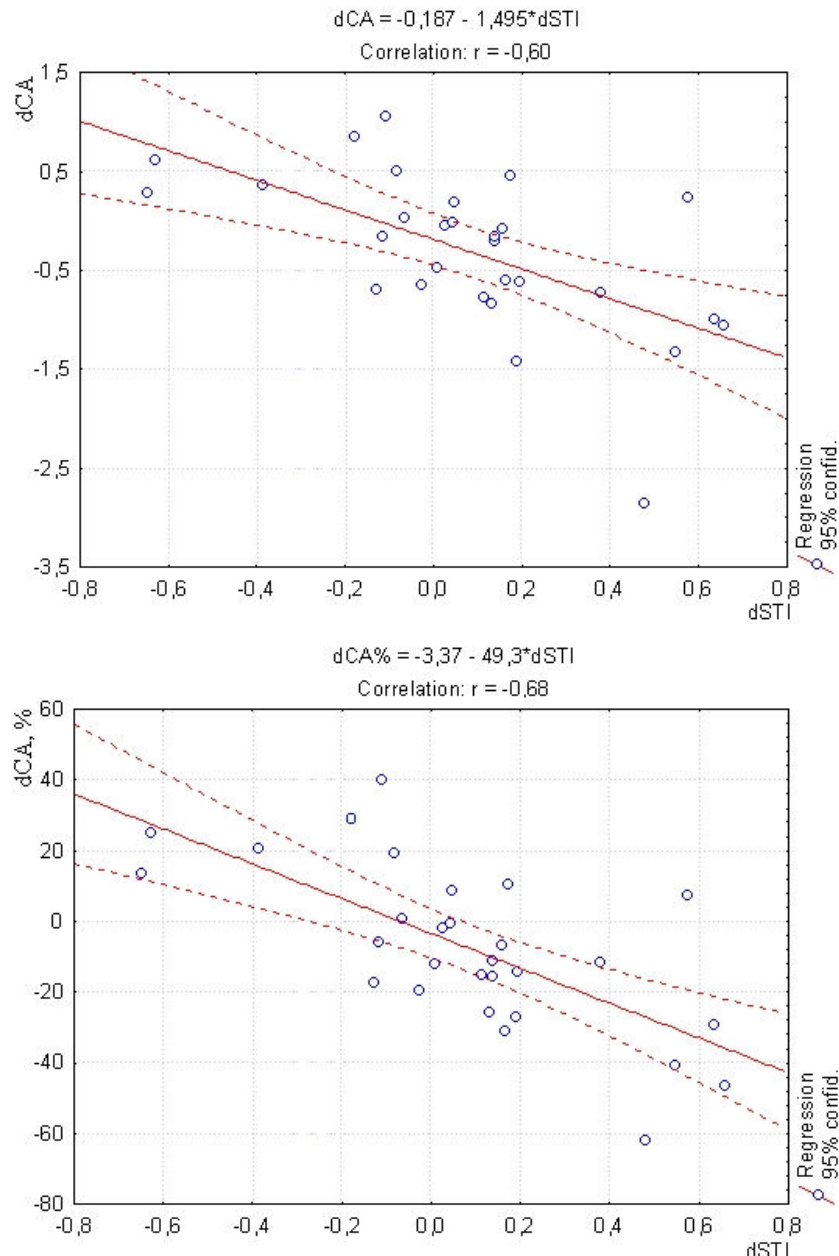


Рис. 8. Зв'язки між змінами сумарного тироїдного індексу (вісь X) і коефіцієнтів атерогенності (осі Y)

Отже, наші дані узгоджуються, в принципі, із загальноприйнятим положенням про асоціацію гіпотирозидизму із атерогенним профілем плазми, тоді як гіпертирозидизм асоціюється із антиатерогенним профілем, а відновлення евтирозидизму супроводжується редукцією дизліпідемії. Відомо, що пацієнти із субклінічним гіпотирозидизмом мають вищий, порівняно із контролем, рівень загального ХС, ХС β -ЛП, ТАГ і аполіпропротеїну В [19,24,28,34,38,39,42,46]. Стосовно рівня аполіпропротеїну А₁ дані неоднозначні: він нижчий, ніж у здорових [28] чи значуще не відрізняється [19]. Жінки з **явним** гіпотирозидизмом мають значуще вищі, ніж евтирозидальні, рівні ТАГ, загального ХС і ХС β -ЛП, а із **субклінічним** гіпотирозидизмом - демонструють менш відчутні зміни [44]. Низький рівень вільного Т₄ асоціюється із проявами метаболічного синдрому, зокрема гіпертригліцеридемією і гіпоальфа-ліпопротеїнемією [31]. У жінок з явним гіпотирозидизмом значно підвищені рівні ТАГ, загального ХС і ХС β -ЛП інверсно корелюють із вільним Т₄ [44]. Тісні зв'язки між параметрами тирозидного і ліпідного статусів було виявлено і серед жіночого контингенту курорту Трускавець [5].

Разом з тим, Lin S.Y. et al. [31] виявили, що у осіб обох статей із нормальним рівнем в сироватці вільного Т₄ має місце значуща кореляція його із ТАГ і індексом маси тіла, але не з ХС α -ЛП. У пацієнтів із нервовою анорексією, яка супроводжується підвищеним рівнем загального ХС, ХС β - і α -ЛП, аполіпропротеїнів А₁, В, С₂, С₃ та активності холестерол-естертрансферази, не виявлено кореляції між рівнями холестерину і тирозидних гормонів [37]. У жінок із нервовою булімією виявлено значуще підвищені рівні ХС і ТАГ, але аналогічні із здоровими рівні вільних Т₃ і Т₄ [35]. За даними Reinehr T. et al. [41], рівні ТТГ і вільного Т₃ у дітей з ожирінням значуще вищі від таких у дітей з нормальною масою тіла, проте ліпіди не корелюють із тирозидними гормонами. Ліпіди, fТ₃ і fТ₄ не відрізняються значуще у дітей з підвищеними і нормальними рівнями ТТГ.

Відомо і про вплив вживання тирозидних гормонів на обмін ліпідів. Зокрема, у хворих на ІХС із субклінічним гіпотирозидизмом терапія L-тироксидом зменшує порушення ліпідного профілю плазми [25], редукує рівень ХС β -ЛП [32]. Ефективність корекції ліпідного профілю плазми у хворих на клінічний гіпотирозидизм значуще не відрізняється при застосуванні монотерапії тироксидом чи комбінованої терапії тироксидом і трийодтироніном [26]. За іншими даними, у осіб обох статей із субклінічним гіпотирозидизмом після річного вживання L-тироксиду спостерігалась значуща редукція рівня аполіпропротеїну В, а вміст в сироватці загального ХС і ХС β -ЛП зменшувався, проте лише у тих осіб, у котрих рівень ТТГ опускався до інтервалу 2,0 \pm 0,2 мМО/л [28].

Натомість Merchante-Alfaro A.A. et al. [33] показали, що 40-тижнева терапія L-тироксидом хворих (переважно жінок) із субклінічним гіпотирозидизмом, нормалізуючи підвищений рівень ТТГ, значуще не поліпшує ліпідний профіль плазми. За даними Beyhan Z. et al. [19], у пацієнтів із субклінічним гіпотирозидизмом вживання впродовж біля 4 місяців L-тироксиду в цілому не вплинуло на біохімічні ризик-фактори, і лише у пацієнтів із рівнем ТТГ понад 10 мМО/л відзначено зниження ХС β -ЛП від 131% до 106% рівня норми.

Попри окремі неузгодженості, в цілому слід прийняти положення, що тирозидно-ліпідні зв'язки настільки закономірні, що визначення рівня в плазмі загального холестерину і його в складі β -ліпопротеїдів рекомендується в якості додаткового методу діагностики гіпотирозидозу, а підбір лікувальної дози тироксиду можна здійснювати за динамікою ліпідного спектру плазми [17].

Повертаючись до викладу власних результатів, відзначимо, що квазінормальні рівні урикемії залишаються стабільними як за гальмівного, так і за стимулюючого тиротропних ефектів, а за нейтрального ефекту констатовано її значущий підйом на 8,5% в межах норми.

При аналізі супутньої динаміки катіонзалежних АТФаз тіней еритроцитів виявлено (табл. 5), що гальмівний тиротропний ефект супроводжується нормалізуючим зниженням на 27% активності Na,K-АТФази (від 141% середньої норми, СН до 103% СН) в поєднанні з дальшим пригніченням на 31% зниженої активності Са-АТФази (від 64% СН до 44% СН), тоді як активність Mg-АТФази залишається у верхній зоні норми.

За відсутності змін тирозидного статусу не змінюються суттєво і активності всіх трьох АТФаз. Разом з тим, їх динаміка відсутня і за стимулюючого тиротропного ефекту бальнеотерапії.

Рівень фосфатемії залишається стабільно середньонормальним, а рівні кальційемії і магнійемії - нижньопограничними в усіх трьох групах жінок.

Таблиця 5. Супутні зміни параметрів обміну електролітів за різних тиротропних ефектів води Нафтуса

Тиротропний ефект	n	Параметр	Na,K-АТФ-аза, М/л•г	Са-АТФ-аза, М/л•г	Mg-АТФ-аза, М/л•г	Фосфати, мМ/л	Са, мМ/л	Mg, мМ/л
Гальмівний	9	Xi±m	1,07±0,07*	1,01±0,14*	0,97±0,05*	1,00±0,13	2,28±0,12	0,77±0,02*
		Xf±m	0,78±0,08	0,70±0,15*	0,91±0,06	0,91±0,06	2,25±0,12*	0,74±0,02*
		ΔX±m	-0,29±0,05#	-0,31±0,15#	-0,05±0,07	-0,09±0,08	-0,03±0,12	-0,03±0,03
Нейтральний	5	Xi±m	0,99±0,22	1,18±0,16*	0,75±0,07	1,02±0,13	2,38±0,16	0,78±0,04*
		Xf±m	1,08±0,13*	1,09±0,20*	0,86±0,05	1,03±0,09	2,10±0,14*	0,76±0,02*
		ΔX±m	+0,09±0,15	-0,09±0,34	+0,11±0,11	0,00±0,10	-0,28±0,20	-0,02±0,04
Стимулюючий	15	Xi±m	0,93±0,06*	1,17±0,10*	0,95±0,05	0,88±0,07	2,19±0,08*	0,78±0,02*
		Xf±m	1,02±0,07*	1,11±0,09*	1,00±0,07*	0,81±0,05*	2,29±0,08*	0,76±0,03*
		ΔX±m	+0,09±0,08	-0,06±0,14	+0,05±0,07	-0,07±0,09	+0,10±0,07	-0,02±0,02
Норма	30	X±m	0,76±0,04	1,59±0,14	0,84±0,04	0,97±0,06	2,53±0,04	0,95±0,04
		Mn÷Mx	0,54÷0,98	0,82÷2,36	0,62÷1,06	0,65÷1,29	2,30÷2,75	0,70÷1,20

Скринінг кореляційних зв'язків між сумарним тироїдним індексом – з одного боку, і неліпідними метаболічними параметрами – з іншого, виявив при поступленні інверсну кореляцію з активністю Mg-АТФази ($r=-0,31$) і урикемією ($r=-0,30$) та пряму – з магнійемією ($r=0,46$), кальційемією ($r=0,34$) і активністю Na,K-АТФази ($r=0,26$), а також паратириноювою активністю ($r=0,32$), обчисленою за співвідношенням Ca/P [3]. Канонічна кореляція між початковим тироїдним статусом і неліпідними параметрами метаболізму, візуалізована на рис. 9, виявилася вельми значною: $R=0,62$; $\chi^2_{(6)}=11,5$; $p=0,07$.

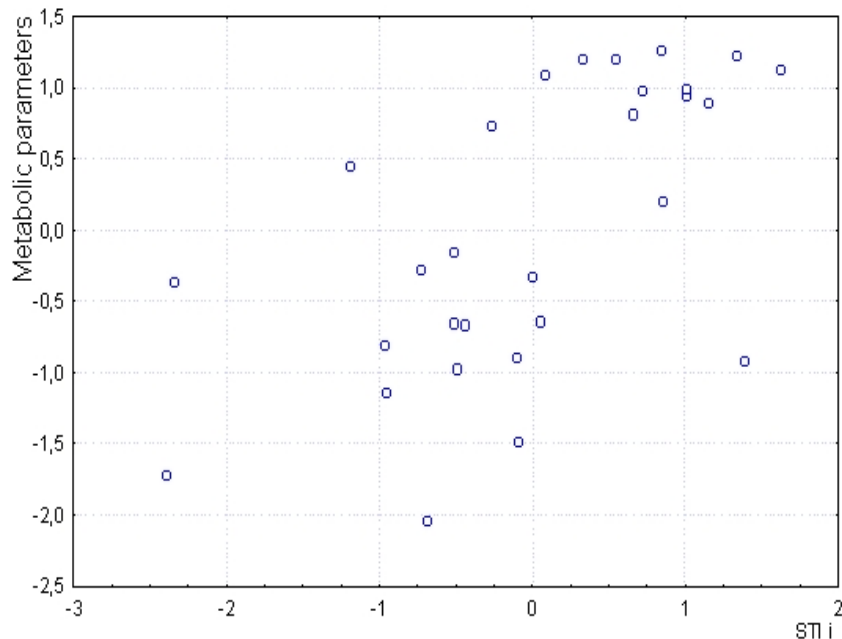


Рис. 9. Канонічний кореляційний зв'язок між початковими сумарним тироїдним індексом (вісь X) і неліпідними метаболічними параметрами (вісь Y)

Зв'язок описується рівнянням:

$$-0,266 \cdot \text{Mg-АТФ} - 0,129 \cdot \text{Ur} + 0,541 \cdot \text{Mg} + 0,236 \cdot \text{Ca} + 0,008 \cdot \text{Na,K-АТФ} + 0,513 \cdot \text{РТА} = \text{STI}$$

Після курсу питної бальнеотерапії сходили нанівещь зв'язки сумарного тироїдного індексу з активністю Mg-АТФази ($r=-0,14$) і урикемією ($r=-0,05$), дещо послаблювалася кореляція з кальційемією ($r=0,26$), натомість дещо посилювалася – з фосфатемією ($r=-0,26$ проти $-0,18$ при поступленні), так що зв'язок з паратириноювою активністю залишився на попередньому рівні ($r=0,39$). Разом з тим, суттєво посилювалися зв'язки сумарного тироїдного індексу з активністю Na,K-АТФази ($r=0,46$) і з магнійемією ($r=0,65$). У підсумку канонічна кореляція між кінцевим тироїдним статусом і неліпідними параметрами метаболізму, візуалізована на рис. 10, виявилася дещо сильнішою: $R=0,68$; $\chi^2_{(5)}=15,2$; $p=0,01$.

Рівняння зв'язку між параметрами має такий вигляд:

$$0,263 \cdot P + 0,762 \cdot Mg - 0,149 \cdot Ca + 0,246 \cdot Na, K-ATP + 0,452 \cdot PTA = STI$$

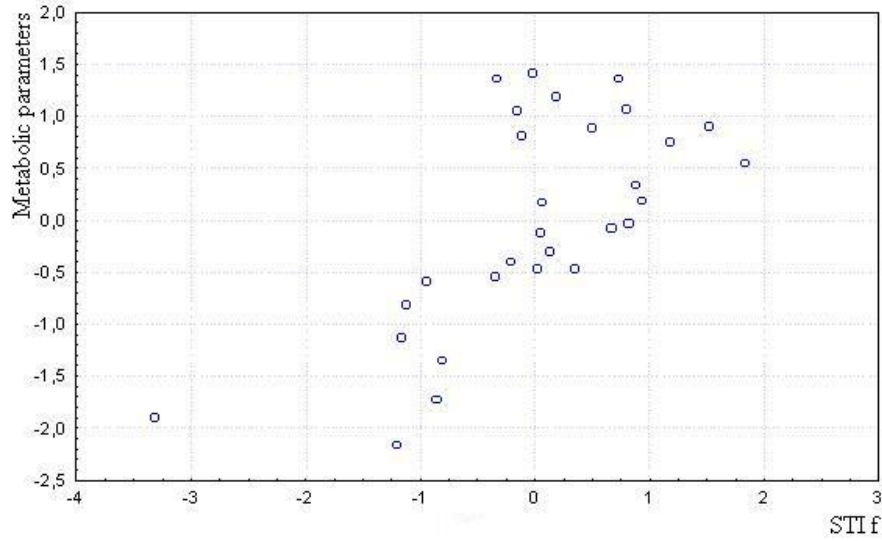


Рис. 10. Канонічний кореляційний зв'язок між кінцевими сумарним тироїдним індексом (вісь X) і неліпідними метаболічними параметрами (вісь Y)

При аналізі зв'язків між динамікою тироїдних гормонів – з одного боку, і неліпідних метаболічних параметрів – з іншого, виявлено лише слабкі зв'язки між змінами внаслідок бальнеотерапії рівня T_3 і кальційемії ($r=0,27$) та активності Na,K-АТФази ($r=0,27$) і, певною мірою, Mg-АТФази ($r=0,13$), а також між змінами рівня T_4 і активності Ca-АТФази ($r=0,20$) та, певною мірою, урикемії ($r=-0,13$).

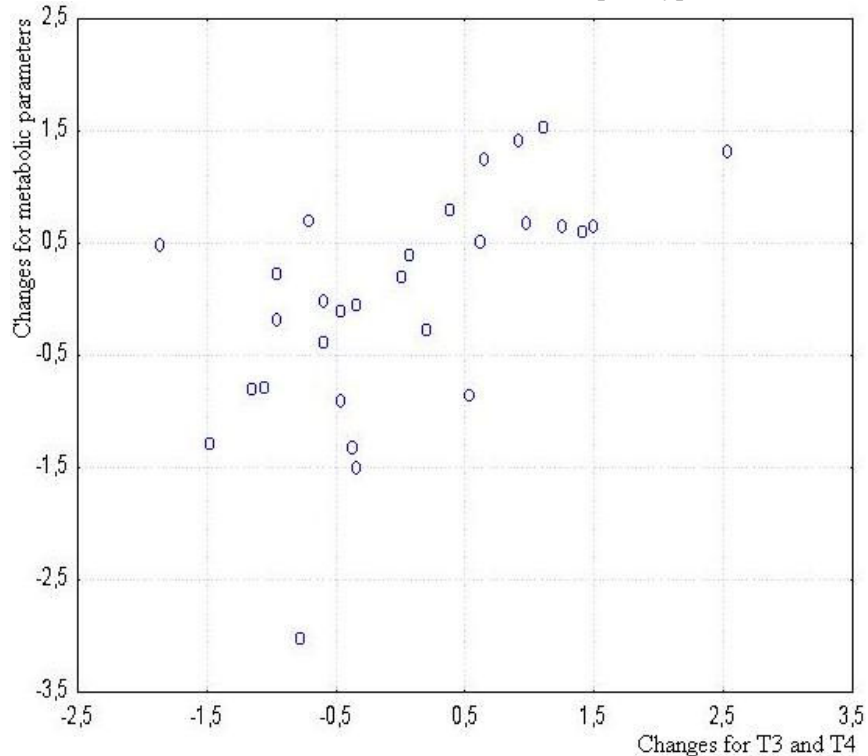


Рис. 11. Канонічний кореляційний зв'язок між змінами рівнів тироїдних гормонів (вісь X) і неліпідних метаболічних параметрів (вісь Y)

Тим не менше, канонічна кореляція між сетами виявилась вельми значною: $R=0,58$; $\chi^2_{(10)}=11,6$; $p=0,31$ (рис. 11). Зв'язок між змінами параметрів описується рівнянням:

$$0,09 \cdot \text{Ur} - 0,36 \cdot \text{Mg-ATP} + 0,54 \cdot \text{Mg} - 0,82 \cdot \text{Ca} - 0,55 \cdot \text{Na, K-ATP} + 0,43 \cdot \text{Ca-ATP} = 1,88 \cdot T_4 - 2,24 \cdot T_3$$

При цьому факторна структура динаміки тиреоїдного канонічного радикалу отримує мажорне навантаження від трийодтироніну ($r=-0,64$), а мінорне – від тироксину ($r=-0,23$). З іншого боку, канонічний радикал метаболічних змін репрезентується аналогічним чином кальціємією ($r=-0,68$), активністю Na,K-АТФази ($r=-0,59$) і Mg-АТФази ($r=-0,21$) та оберненою мірою - активністю Са-АТФази ($r=0,11$) і урикемією ($r=0,06$).

Детальніший аналіз дозволив виявити, що слабкий лінійний зв'язок ($r=0,26$) і відповідно слабкий коефіцієнт детермінації ($r^2=0,07$) між змінами сумарного тиреоїдного індексу і активності Na,K-АТФази значно точніше апроксимується кривою третього порядку (рис. 12).

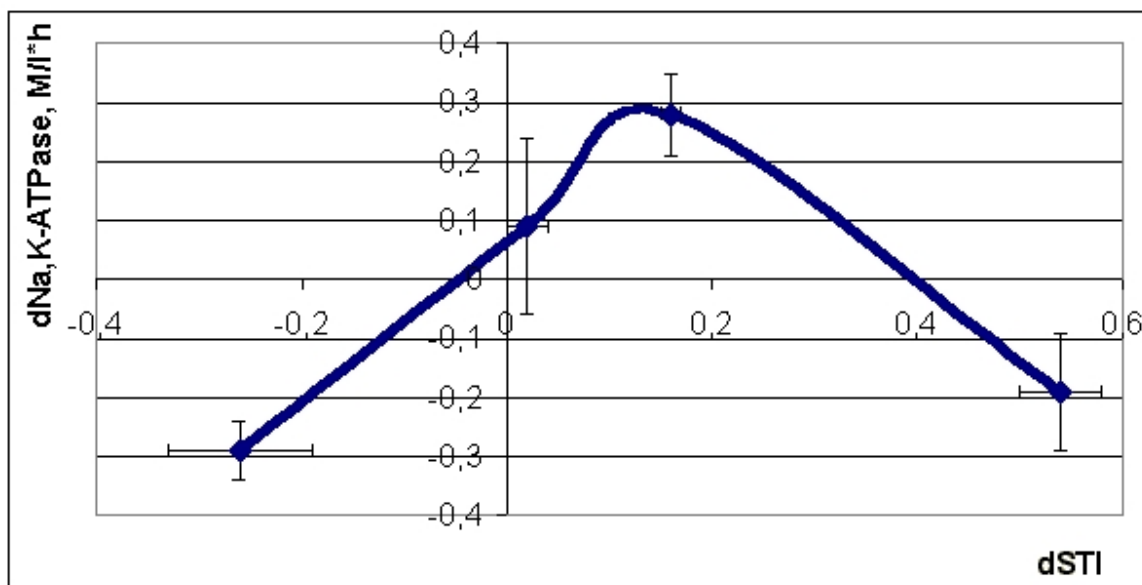
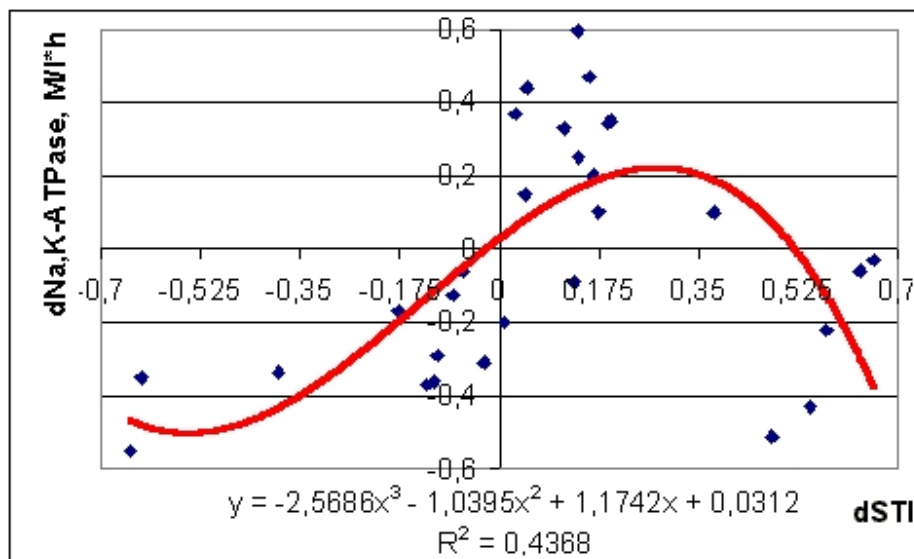


Рис. 12. Нелінійний зв'язок між змінами внаслідок бальнеотерапії сумарного тиреоїдного індексу (вісь X) і активності Na,K-АТФази (вісь Y)

Як бачимо, в цілому динаміка СТІ детермінує динаміку активності Na,K-АТФази на 44%, тобто кореляційне відношення R становить 0,66. При цьому квазінульовим змінам СТІ відповідають

квазінульові зміни активності Na,K-АТФази, а гальмування тироїдної функції супроводжується зниженням активності цього ензиму. Натомість за активації тироїдної функції активність ензиму теж зростає, але лише до досягнення певного рівня СТІ, після чого тироїдні гормони дозозалежно гальмують активність Na,K-АТФази тіней еритроцитів. Це узгоджується з даними нашого експерименту на щурах про аналогічний зв'язок між СТІ і К/Na-коефіцієнтом еритроцитів [9], попри існуючу думку, що гіпо- і гіпертироїдні моделі у щурів не репрезентують гіпо- і гіпертироїдизм у людей [40].

Складається враження, що гіпотироїдизм асоціюється із гальмуванням натрій-калієвого антипорту порівняно з його станом за евтироїдизму, а помірний гіпертироїдизм - із активацією антипорту, проте дальше зростання гіпертироїдизму спричиняє протилежний - гальмівний ефект на різноскерований трансмембранний транспорт Na^+ і K^+ , здійснюваний, як відомо, з допомогою мембранної Na,K-АТФази [6,12]. Це узгоджується з даними про здатність тироїдних гормонів впливати на кількість і активність молекул Na,K-АТФази клітинних мембран еритроцитів [18], нейронів [23], гепатоцитів [43], епітеліоцитів легеневих альвеол, ниркових каналців, жабер [20]. Важливо підкреслити, що мають місце як стимуляційні, так і гальмівні ефекти T_3 на Na,K-АТФазу. З іншого боку, Na,K-АТФаза, генеруючи електрохімічний градієнт Na^+ , реалізує натрій-йодидний симпорт, забезпечуючи тим поглинання йодиду тироцитами (а також клітинами слизової шлунку, слинних залоз і лактуючих молочних залоз) [21].

Якщо прийняти, що величина К/Na-коефіцієнту еритроцитів детермінована активністю Na,K-АТФази, а остання регулюється тироїдними гормонами, можна припустити, що виявлене раніше розмаїття ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець на Na,K-АТФазу еритроцитів людини [1] опосередковане, принаймі частково, розмаїттям тиротропних ефектів Нафтусі.

За сучасними уявленнями (огляди: [6,12]), активність мембранних ферментів (АТФаз, аденілатциклази, трансфераз) залежить від ліпідного, фосфоліпідного і жирнокислотного складу мембран, точніше від мікрооточення молекул ферментів. Збільшення вмісту в мембранах вільного холестерину сприяє зменшенню їх мікров'язкості і текучості; протилежний ефект мають фосфоліпіди, які утворюють гідрофобну "рідку" матрицю мембран. Ліпідний спектр цитомембран як клітин крові (еритроцитів, лімфоцитів, макрофагів), так і клітин принаймі ниркової і нервової тканин тісно пов'язаний із ліпідним спектром плазми крові. Поступлення в клітини екзогенного холестерину опосередковується через специфічні рецептори до β -ліпопротеїнів клітинних мембран. Отже, виявлений нами зв'язок між змінами вмісту в плазмі крові тироїдних гормонів і активності мембранної Na,K-АТФази еритроцитів опосередкований, мабуть, змінами під впливом тироїдних гормонів ліпідного спектру плазми крові. Іншим механізмом тироїдної модифікації активності Na,K-АТФази може бути гормональний вплив на процеси десатурації ненасичених жирних кислот (лінолевої і ліноленової), наслідком якого є зміни обміну арахідонової кислоти, яка, своєю чергою, впливає на кіназу діацилгліцеролу і протеїнкіназу С. Зниження активності протеїнкінази С веде до зміни співвідношення процесів фосфорилювання/дефосфорилювання субодиниць Na,K-АТФази і врешті-решт до зниження активності цього ензиму [12]. Ще одним посередником модифікуючої дії тироїдних гормонів є, мабуть, зміна вмісту в ліпідному оточенні мембранних ферментів продуктів ліпопероксидації [6]. Щойно нами в експерименті на щурах-самках показано, що як значно гальмувальний, так і стимулюючий тиротропні ефекти БАВН супроводжуються підвищенням вмісту в плазмі дієнових кон'югатів, тоді як за помірно гальмувального і нейтрального тиротропних ефектів рівні цих первинних продуктів ліпопероксидації не відрізнялися від контрольного [11]. Тому цілком ймовірно, що нелінійний характер тироїдно-Na,K-АТФазної залежності опосередкований аналогічними змінами вмісту в мембрані дієнових кон'югатів.

З метою виявлення параметрів, зміни яких є характерними для різних тиротропних ефектів бальнеотерапії, застосовано дискримінантний (розпізнавальний) аналіз (метод forward stepwise) змін всіх зареєстрованих параметрів. Програмою відібрано п'ять параметрів (табл. 6.6). Розпізнавальна інформація цих параметрів сконденсована у двох канонічних дискримінантних коренях. Перший з них містить 93% дискримінантних можливостей ($R=0,90$; Wilks' $\Lambda=0,15$; $\chi^2=46$; $p=10^{-6}$), а другий – лише 7% ($R=0,48$; Wilks' $\Lambda=0,77$; $\chi^2=6,2$; $p=0,18$). При цьому мажорний корінь, судячи за структурними коефіцієнтами, репрезентує прямим чином зміни рівнів трийодтироніну ($r=0,65$) і тироксину ($r=0,50$) та інверсним чином і меншою мірою – зміни коефіцієнту атерогенності ($r=-0,35$). Натомість мінорний корінь відображує оберненим чином зміни рівня ТТГ ($r=-0,73$). Разом з тим, зміни активності Na,K-АТФази майже однаково пов'язані як з першим ($r=0,31$), так і з другим ($r=0,39$) коренями, що, мабуть, зумовлено двофазним характером динаміки цього ензиму стосовно динаміки сумарного тироїдного індексу.

Таблиця 6. Підсумки дискримінантного аналізу характерних для різних тиротропних ефектів бальнеотерапії змін тироїдних і метаболічних параметрів

N _λ r	Дискримінантна змінна	Ефект Парам-р	T-	T±	T+	Критерії Wilks'	
			n=9	n=5	n=15		
1. 0,65 -0,26	Трийодтиронін, нМ/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-0,58±0,18 2,42 -1,75 -4,03	+0,03±0,04 2,42 -1,75 -0,04	+0,71±0,12 2,42 -1,75 6,66	Λ F p	0,36 23,5 =10 ⁻⁶
5. 0,50 0,01	Тироксин, нМ/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-21±7 -0,025 0,054 0,012	+5±3 -0,025 0,054 0,022	+22±6 -0,025 0,054 -0,096	Λ F p	0,15 7,1 <10 ⁻⁵
3. -0,35 0,12	Коефіцієнт атерогенності, од.	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	+0,32±0,18 -1,19 0,71 1,84	-0,20±0,16 -1,19 0,71 -0,33	-0,73±0,21 -1,19 0,71 -3,41	Λ F p	0,19 10,4 <10 ⁻⁶
2. 0,31 0,39	<i>Активність Na,K-АТФази, М/л•год</i>	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-0,29±0,05 2,89 1,57 -7,33	+0,09±0,15 2,89 1,57 2,47	+0,09±0,08 2,89 1,57 5,50	Λ F p	0,25 12,6 <10 ⁻⁶
4. -0,02 -0,73	Тиротропний гормон, мМО/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	+0,2±0,8 -0,046 -0,413 0,15	-2,2±0,5 -0,046 -0,413 -0,54	-0,1±0,5 -0,046 -0,413 -0,06	Λ F p	0,16 8,5 =10 ⁻⁶
		ConDF1	-0,619	-0,619	-0,619		
		ConDF2	0,143	0,143	0,143		
		ConCF	-3,59	-2,45	-3,45		
		Root 1	-2,75	-0,10	+1,68		
		Root 2	-0,25	+1,13	-0,22		

Примітки:

1. N_λ - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.
2. r – коефіцієнт кореляції між дискримінантною змінною і першим та **другим** канонічним коренем (структурний коефіцієнт).
3. X±m - середнє значення змінної та її стандартна похибка.
4. RCCDF - нестандартизований коефіцієнт для канонічної дискримінантної функції (канонічної змінної).
5. CoeCF - коефіцієнт класифікуючої функції.
6. ConDF - константа дискримінантної функції.
7. ConCF - константа класифікуючої функції.
8. Root - середня величина канонічного кореня.

На площині двох дискримінантних канонічних коренів (рис. 13) групи-кластери жінок, підлеглих різним тиротропним ефектам бальнеотерапії, досить чітко розмежовані. Видно, що вздовж осі першого кореня жінки, підлеглі гальмівному тиротропному ефекту, посідають виключно від'ємну зону (центроїд кластера: -2,75), що відображує зниження рівнів T₃ і T₄ та активності Na,K-АТФази в поєднанні з підвищенням коефіцієнту атерогенності. Квазінульовим змінам сумарного тироїдного індексу відповідає квазінульова локалізація кластера (центроїд: -0,10) нейтрального тиротропного ефекту, а розміщення жінок, підлеглих стимулюючому тиротропному ефекту, у позитивній зоні осі (центроїд: +1,68), відображує підвищення рівнів тироїдних гормонів і зниження коефіцієнту атерогенності.

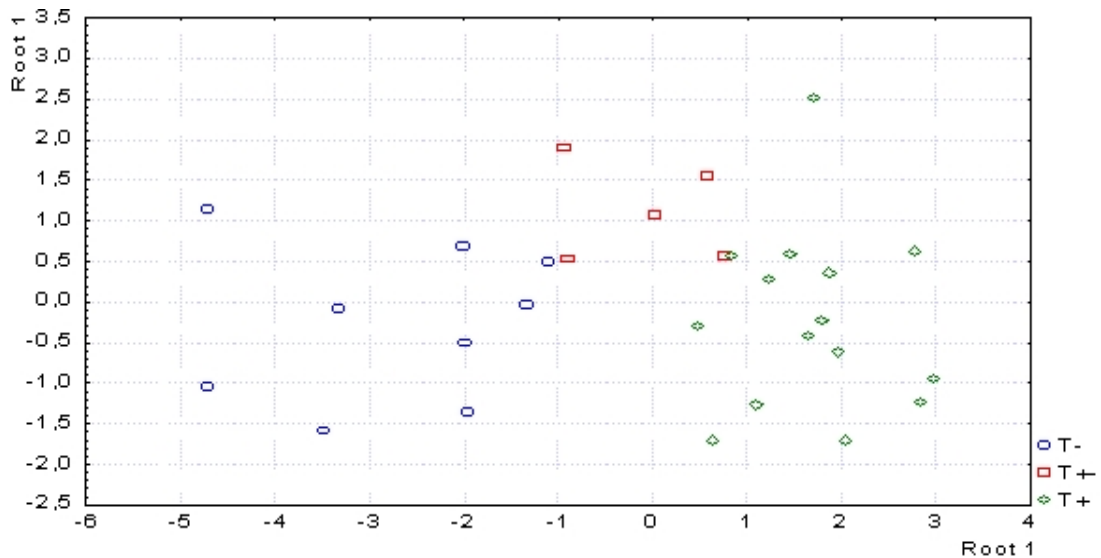


Рис. 13. Індивідуальні величини радикалів змін тиреоїдних і метаболічних параметрів, характерних для різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

Вздовж осі другого кореня ареали екстремальних кластерів не розмежовані (центроїди: -0,25 і -0,22 для гальмівного і стимулюючого ефектів відповідно), тоді як кластер нейтрального тиротропного ефекту знаходиться помітно вище (центроїд: +1,13). Така диспозиція відображає зниження у жінок останнього кластера рівня ТТГ та відсутність його закономірної динаміки у жінок обох екстремальних кластерів.

В цілому всі три кластери досить чітко дискриміновані. Візуальне враження підтверджується обчисленням квадратів віддалей Mahalanobis (D^2_M). Зокрема, D^2_M між кластерами T- і T± становить 9,9 ($F=4,5$; $p=0,006$), T- і T+ - 21,9 ($F=18,9$; $p<10^{-6}$), T± і T+ - 5,6 ($F=2,9$; $p=0,03$). Загальна коректність розпізнавання (класифікації) тиротропних ефектів за виділеними параметрами становить 89,7%, зокрема для гальмівного – 88,9% (одна помилка на 9 жінок), для нейтрального – 80,0% (одна помилка на 5 жінок), для стимулюючого – 93,3% (одна помилка на 15 жінок).

Якщо ж не враховувати завідомо дискримінуючих змін рівнів T_3 і T_4 , то і тоді тиротропні ефекти піддаються розпізнаванню за іншим набором дискримінантних змінних (табл. 7).

Таблиця 7. Підсумки дискримінантного аналізу змін метаболічних параметрів, характерних для різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

N_A r	Дискримінантна змінна	Ефект	T-	T±	T+	Критерії Wilks'	
		Парам-p	n=9	n=5	n=15		
1. 0,52 0,23	Нормований коефіцієнт атерогенності, %СН	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	+14±6 0,095 0,033 0,268	-5±5 0,095 0,033 0,063	-21±5 0,095 0,033 -0,089	Λ F p	0,54 10,9 <10 ⁻³
2. -0,37 0,35	Активність Na,K-АТФази, Млл•год	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-0,29±0,05 -2,65 1,48 -5,02	+0,09±0,15 -2,65 1,48 3,44	+0,09±0,08 -2,65 1,48 4,80	Λ F p	0,30 10,4 <10 ⁻⁵
3. 0,04 -0,82	Тиротропний гормон, мМО/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	+0,2±0,8 -0,170 -0,611 -0,729	-2,2±0,5 -0,170 -0,611 -1,003	-0,1±0,5 -0,170 -0,611 -0,065	Λ F p	0,25 7,9 <10 ⁻⁵
5. 0,23 0,49	Нормований холестерин β-ліпопротеїдів, %СН	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-3±4 -0,057 -0,024 -0,232	-3±5 -0,057 -0,024 -0,115	-18±6 -0,057 -0,024 -0,019	Λ F p	0,20 5,4 <10 ⁻⁴
4.	Нормований холестерин	X±m	-1±26	+6±12	+26±18	Λ	0,23

-0,10 -0,14	<i>пре-β- ліпопротеїдів, %СН</i>	RCCDF1	-0,010	-0,010	-0,010	F	6,2
		RCCDF2	0,001	0,001	0,001	p	<10 ⁻⁴
		CoeCF	-0,029	-0,001	0,010		
		ConDF1	0,122	0,122	0,122		
		ConDF2	-0,173	-0,173	-0,173		
		ConCF	-4,06	-2,84	-2,13		
		Root 1	+2,37	-0,18	-1,36		
		Root 2	-0,17	+0,98	-0,22		

І в даному випадку на перший корінь, який відображує, в основному, динаміку нормованого за віком коефіцієнту атерогенності, припадає 93% розпізнавальних можливостей ($R=0,87$; Wilks' $\Lambda=0,20$; $\chi^2=38$; $p<10^{-4}$), а на другий, який характеризує динаміку ТТГ і нормованого холестерину β -ліпопротеїдів, – 7% ($R=0,43$; Wilks' $\Lambda=0,82$; $\chi^2=4,9$; $p=0,30$).

Розмежування кластерів на площині обох коренів теж досить чітке (рис. 14), хоч і з меншою точністю стосовно нейтрального тиротропного ефекту, коректність розпізнавання якого зменшується до 60,0% (2 помилки на 5 жінок), тоді як два інших кластери ефектів і в даному випадку розпізнаються з одиничними помилками.

D^2_M між кластерами T- і T± становить 8,7 ($F=3,9$; $p=0,01$), T- і T+ - 15,5 ($F=13,4$; $p<10^{-5}$), T± і T+ - 3,2 ($F=1,7$; $p=0,18$).

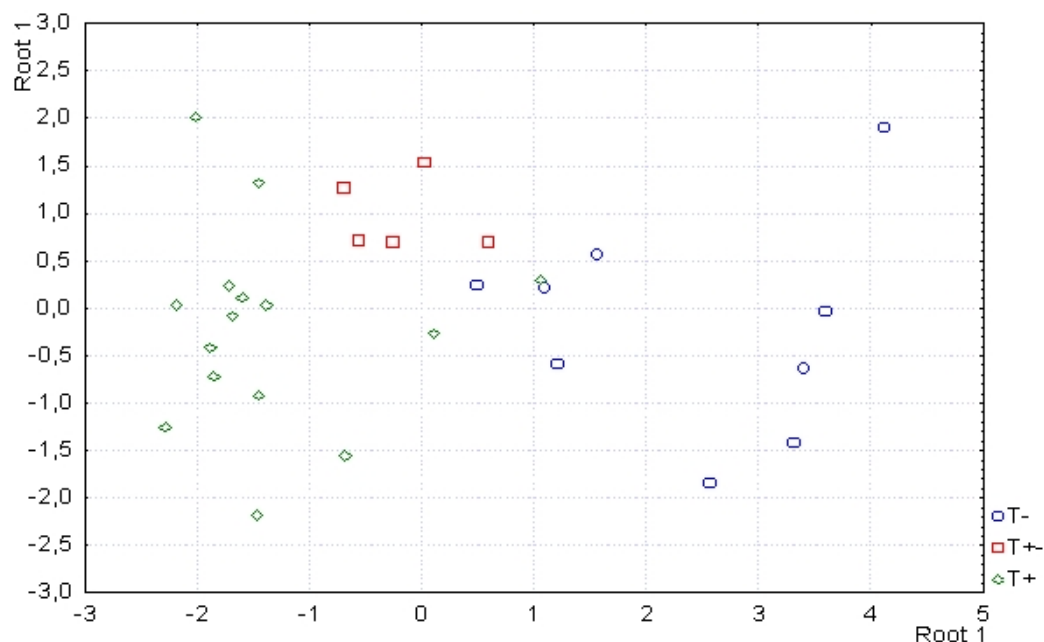


Рис. 14. Індивідуальні величини радикалів змін метаболічних параметрів, характерних для різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

Прогнозування тиротропних ефектів бальнеотерапії. Процедура дискримінантного аналізу дозволила виявити серед зареєстрованих початкових параметрів ті, за сукупністю яких можна передбачити характер тиротропного ефекту бальнеотерапії. Такими провісниками (предикторами) виявилися: вік, два параметри тироїдного статусу і п'ять метаболічних параметрів (табл. 8).

Прогностична інформація предикторів сконденсована у двох дискримінантних канонічних радикалах: 82% у першому ($R=0,88$; Wilks' $\Lambda=0,14$; $\chi^2=45$; $p<10^{-3}$) і 18% - у другому ($R=0,65$; Wilks' $\Lambda=0,58$; $\chi^2=12$; $p=0,09$). В даному випадку факторна структура матриці дещо розмита, тобто канонічні радикали лише слабо корелюють з дискримінантними змінними.

Таблиця 8. Підсумки дискримінантного аналізу провісників різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

N _Λ r	Дискримінантна змінна	Ефект Парам-р	T-	T±	T+	Критерії Wilks'	
			n=9	n=5	n=15		
1. -0,23 0,32	Mg-ATФаза, М/л•ГОД	X±m	0,97±0,05	0,75±0,07	0,95±0,05	Λ	0,81
		RCCDF1	-9,56	-9,56	-9,56	F	3,13
		RCCDF2	1,57	1,57	1,57	p	=0,06
		CoeCF	164,2	115,3	142,7		
3. -0,15 -0,14	Вік, років	X±m	48,9±3,1	42,6±4,7	43,7±2,2	Λ	0,40
		RCCDF1	-0,204	-0,204	-0,204	F	4,71
		RCCDF2	-0,008	-0,008	-0,008	p	<0,001
		CoeCF	2,81	1,79	2,29		
4. -0,10 0,14	Нормований холестерин пре-β- ліпопротеїдів, % CH	X±m	169±33	110±16	163±30	Λ	0,36
		RCCDF1	-0,022	-0,022	-0,022	F	3,79
		RCCDF2	-0,021	-0,021	-0,021	p	=0,002
		CoeCF	0,085	-0,018	-0,001		
6. 0,11 0,00	Тиротропний гормон, мМО/л	X±m	4,6±0,7	6,5±1,1	5,5±0,9	Λ	0,23
		RCCDF1	0,341	0,341	0,341	F	3,83
		RCCDF2	-0,439	-0,439	-0,439	p	<0,001
		CoeCF	-0,356	1,574	-0,125		
7. 0,03 0,33	Коефіцієнт атерогенності, од.	X±m	2,74±0,22	2,77±0,40	3,42±0,40	Λ	0,19
		RCCDF1	0,928	0,928	0,928	F	3,63
		RCCDF2	3,129	3,129	3,129	p	<0,001
		CoeCF	4,10	7,27	10,79		
5. 0,01 0,23	Урикемія, мкМ/л	X±m	274±32	270±6	302±21	Λ	0,28
		RCCDF1	0,014	0,014	0,014	F	3,91
		RCCDF2	0,002	0,002	0,002	p	<0,001
		CoeCF	-0,113	-0,042	-0,075		
8. -0,02 -0,11	Холестерин β-ліпопротеїдів, мМ/л	X±m	3,04±0,26	2,99±0,41	2,85±0,28	Λ	0,14
		RCCDF1	-0,15	-0,15	-0,15	F	4,06
		RCCDF2	-2,52	-2,52	-2,52	p	<0,001
		CoeCF	-2,21	-1,76	-6,12		
2. -0,18 -0,27	Тироксин, нМ/л	X±m	115±10	87±17	85±10	Λ	0,62
		RCCDF1	0,008	0,008	0,008	F	3,42
		RCCDF2	0,034	0,034	0,034	p	=0,015
		CoeCF	0,548	0,569	0,615		
		ConDF1	12,45	12,45	12,45		
		ConDF2	-1,46	-1,46	-1,46		
		ConCF	-173,8	-113,3	-142,3		
		Root 1	-2,15	+2,89	+0,33		
		Root 2	-0,64	-1,12	+0,76		

Тим не менше, індивідуальні величини радикалів предикторів різних тиротропних ефектів бальнеотерапії чітко розмежовані у інформаційному просторі (рис. 15). Розміщення жінок, підлеглих нейтральному тиротропному ефекту бальнеотерапії, у крайній правій зоні осі першого радикалу відображує факт, що їм притаманні **мінімальні** для вибірки початкові величини негативно корелюючих з першим радикалом активності Mg-ATФази, віку і нормованого за віком холестерину пре-β-ліпопротеїдів та **максимальні** величини тиротропного гормону, пов'язаного з першим радикалом позитивно. Натомість позитивному тиротропному ефекту, кластер якого має проміжну локалізацію, передують **проміжні** для вибірки значення цих провісників, а негативному – **максимальні** (ТТГ - мінімальні). Вздовж осі другого радикалу кластери ефектів T± і T- практично не розмежовані, тоді як кластер T+ посідає вищу позицію. Це відображує максимальні початкові величини коефіцієнта атерогенності і урикемії та мінімальні - холестерину β-ліпопротеїдів і тироксину у жінок, підлеглих стимулюючому тиротропному ефекту бальнеотерапії, за відсутності суттєвих відмінностей за цими провісниками (за винятком тироксину) між жінками двох інших кластерів.

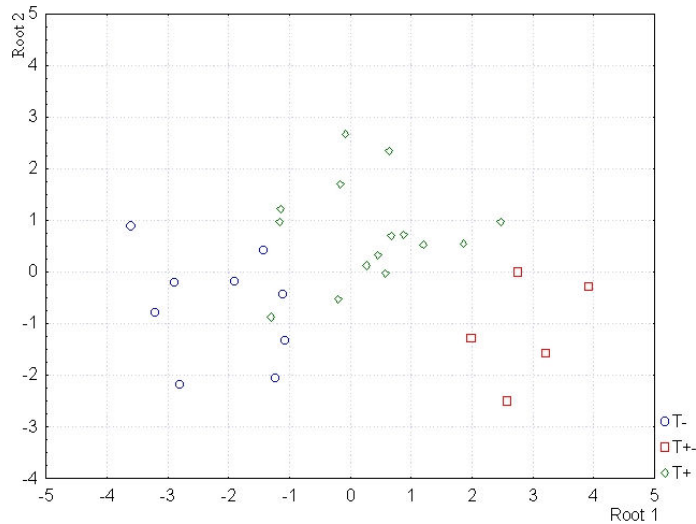


Рис. 15. Індивідуальні величини радикалів параметрів-провісників різних тиротропних ефектів бальнеотерапії

D^2_M між кластерами T- і T+ становить 9,1 ($F=4,2$; $p=0,005$), T+ і T± - 11,2 ($F=3,2$; $p=0,018$), T- і T± - 28,6 ($F=7,0$; $p<0,001$).

У підсумку, за сукупністю виявлених провісників гальмівний і нейтральний тиротропні ефекти бальнеотерапії можуть бути передбачені **безпомилково (!)**, а стимулюючий – з точністю 93,3% (одна помилка на 15 жінок). Загальна точність прогнозу – 96,6%.

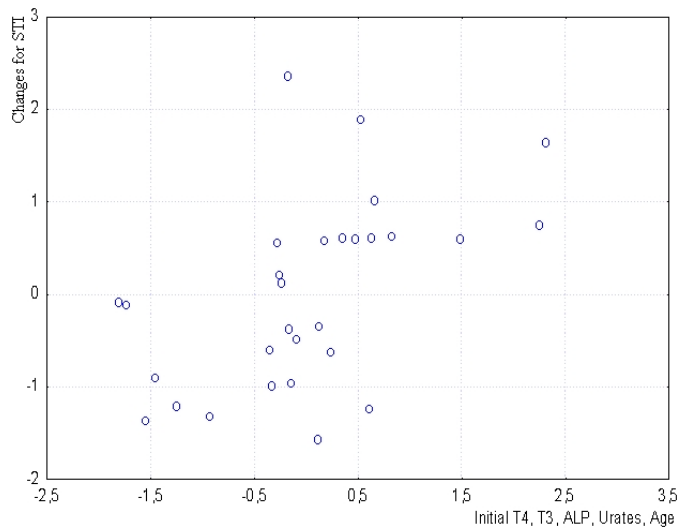


Рис. 16. Канонічний кореляційний зв'язок між віком, початковими рівнями тиройдних гормонів, холестерину α -ліпопротеїдів і уратів (вісь X) та змінами внаслідок бальнеотерапії сумарного тиройдного індексу (вісь Y)

Виявляється, що передбачити можна не лише **характер**, але і (з певною точністю) **вираженість** тиротропного ефекту бальнеотерапії. Це реалізується за візуалізованим на рис. 16 рівнянням множинної регресії:

$$dSTI = 0,225 - 0,004 \cdot T_4 - 0,073 \cdot T_3 + 0,365 \cdot ALP + 0,003 \cdot Ur(\%) - 0,009 \cdot Age$$

$$R=0,52; R^2=0,27; F_{(5,2)}=1,7; p=0,17; m=\pm 0,30.$$

Можливість прогнозування типу тиротропного ефекту БАВН за сукупністю початкових параметрів організму з точністю 80,6÷93,5% показана нами раніше на подібному контингенті жінок [10].

Вважається, що одним із важливих критеріїв закономірності ефектів того чи іншого фактора є саме їх прогнозованість [1,12,16,30].

ВИСНОВКИ

1. В клініко-фізіологічному спостереженні за жінками 29-67 років з гіперплазією щитовидної залози підтверджено виявлену раніше поліваріантність тиротропних ефектів курсу питної бальнеотерапії біоактивною водою Нафтуса.

2. Виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між змінами сумарного тироїдного індексу і вмісту холестерину в складі α -ліпопротеїдів плазми та помірний інверсний зв'язок відносно β -ліпопротеїдів. Виявлено також суттєві зв'язки між тироїдним статусом і окремими параметрами обміну електролітів, а також між їх змінами під впливом бальнеотерапії.

3. Методом дискримінантного аналізу показано, що за сукупністю відібраних восьми початкових параметрів організму можливе безполілокве прогнозування гальмівного і нейтрального тиротропних ефектів, а стимулюючий тиротропний ефект прогнозується з точністю 93,3%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бальнеокардіоангіологія / Попович І.Л., Ружилю С.В., Івасівка С.В., Ахсентійчук Б.І. та ін. - К.: Комп'ютерпрес, 2005.- 229 с.
2. Бариліак 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.
3. Біоактивна вода Нафтуса і шлунок / Попович І.Л., Івасівка С.В., Флюнт І.С. та ін. - К.: Комп'ютерпрес, 2000.- 234 с.
4. 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.
5. Бульба А.Я., Гучко Б.Я., Бариліак Л.Г. Взаємозв'язки між параметрами ліпідного та ендокринного статусів у жінок з гіперплазією щитовидної залози, котрі перебувають на курорті Трускавець // Трускавецький бальнеологічний альманах: Мат. V конф. Асоціації учених, (Трускавець, 7 вересня 2007 р.).- Трускавець, 2007.- С. 149-174.
6. Вавілова Г.Л., Прокопенко О.М., Харламова О.М., Сагач В.Ф. Участь L-аргініну в корекції активності мембранних транспортних ферментів Na^+ , K^+ , Ca^{2+} - та Na^+ -АТФаза за умов експериментальної гіперхолестеринемії // Фізіол. журн.-2000.-46, №1.- С. 25-31.
7. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 608 с.
8. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.- СПб: Питер Прес, 1995.- 304 с.
9. Козьякіна Н.В. Нейро-ендокринний та електролітний аккомпанемент поліваріантних тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.-7, №1.- С. 51-55.
10. Козьякіна Н.В. Тиротропні ефекти біоактивної води Нафтуса у щурів-самок та їх метаболічний, нейроендокринний і імунний супроводи // Медична гідрологія та реабілітація.- 2012.-10, №4.- С.-91-113.
11. Козьякіна Н.В. Поліваріантність тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією, їх нейроендокринно-імунний і клінічний супроводи та можливості прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.-2011.-9, №2.- С. 4-23.
12. Костюк П.Г., Костюк О.П., Лук'янець О.О. Іони кальцію у функції мозку – від фізіології до патології.-К.: Наук. думка, 2005.- 199 с.
13. Макаренко Е.В. АТФазная активность эритроцитов при хронических заболеваниях печени и желудка // Лаб. дело.-1987.-№2.-С. 14-17.
14. 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 обміну // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С. 51-59.
15. Хмельевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии.- К.: Здоров'я, 1987.- 160 с.
16. Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація / Костюк П.Г., Попович І.Л., Івасівка С.В. та ін. - К.: Комп'ютерпрес, 2006.- 348 с.
17. Эгарт Ф.М. Заболевания щитовидной железы. Гипотиреоз // Клиническая эндокринология: Рук-во / Под ред. Н. Т. Старковой.- СПб: Питер, 2002.- С. 150-164.
18. Asl S.Z., Brojeni N.K., Ghasemi A. et al. Alterations in osmotic fragility of the red blood cells in hypo- and hyperthyroid patients // J. Endocrinol. Invest. 2009.- 32(1).- P. 28-32.
19. Beyhan Z., Erturk K., Uckaya G. et al. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term // J. Endocrinol. Invest.- 2006.- 29(6).- P. 505-510.
20. Bhargava M., Runvon M.R., Smirnov D. et al. Triiodo-L-thyronine rapidly stimulates alveolar fluid clearance in normal and hyperoxia-injured lungs // Am. J. Respir. Crit. Care. Med.- 2008.- 178(5).- P. 506-512.
21. Bizhanova A., Kopp P. Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid // Endocrinology. 2009.- 150(3).- P. 1084-1090.
22. Braverman L.E., Vagenakis A.G. Щитовидная железа // Эндокринные проявления системных заболеваний.- М.: Медицина, 1982.- С. 231-255.
23. Davis P.J., Zhou M., Davis F.B. et al. Mini-review: Cell surface receptor for thyroid hormone and nongenomic regulation of ion fluxes in excitable cells // Physiol. Behav. 2009.-
24. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity // Clin Endocrinol (Oxf).- 2006.- 64(3).- P. 323-329.
25. Fadeyev V.V., Sytch J., Kalashnikov V. et al. Levothyroxine replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism and coronary artery disease // Endocr. Pract.- 2006.- 12(1).- P. 5-17.
26. Grozinsky-Glasberg S., Fraser A., Nahshoni E. et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2006.- 91(7).- P. 2592-2599.
27. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron ® // Klin. Chem.- 1987.- 33.- P. 895-898.
28. Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study // J. Intern. Med.- 2006.- 260 (1).- P.53-61.

29. Kim J.O., Mueller Ch. W. Factor analysis: statistical methods and practical issues (Eleventh printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С.Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С.5-77.
30. Klecka W.R. Discriminant Analysis (Seventh Printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С.Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.
31. Lin S.Y., Wang Y.Y., Liu P.H. et al. Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population // *Metabolism*.- 2005.- 54(11).- P. 1524-1528.
32. Mann K., Janssen O.E. Subclinical hypothyroidism - what level of TSH is an indication for substitution? // *MMW Fortschr. Med*.- 2006.- 148(9).- P. 26-29.
33. Merchante-Alfaro A.A., Civera-Andres M., Atienzar-Herraez N. et al. Effects of levothyroxine replacement on lipid profile in patients with mild subclinical hypothyroidism // *Med. Clin. (Barc)*.- 2006.- 126(7) .- P. 246-249.
34. Milionis H.J., Tambaki A.P., Kanioglou C.N. et al. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect // *Thyroid*.- 2005.- 15(5).- P.455-460.
35. Monteleone P., Santonastaso P., Pannuto M. et al. Enhanced serum cholesterol and triglyceride levels in bulimia nervosa: relationships to psychiatric comorbidity, psychopathology and hormonal variables // *Psychiatry Res*.- 2005.- 134(3).- P. 267-273.
36. Morley J.E., Garvin T.J., Pekary A.E., Herchman J.M. Thyrotropin-releasing hormone in the gastrointestinal tract // *Biochem. Biophys. Res. Comm*.- 1977.-79.-P. 314-318.
37. Ohwada R., Hotta M., Oikawa S., Takano K. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa // *Int. J. Eat. Disord*.- 2006.- 39(7).- P. 598-601.
38. Orzechowska-Pawilojc A., Lewczuk A., Sworzak K. The influence of thyroid hormones on homocysteine and atherosclerotic vascular disease // *Endokrynol. Pol*.- 2005.- 56(2) .- P. 194-202.
39. Ozcan O., Cakir E., Yaman H. et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.- 2005.- 63(2).- P. 203-206.
40. Ozkan Y., Donder E., Guney H., Baydas G. Changes in plasma homocysteine levels of rats with experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism // *Neuro. Endocrinol. Lett*.- 2005.- 26(5).- P.536-540.
41. Reinehr T., de Sousa G., Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids // *J. Clin. Endocrinol. Metab*.- 2006.- 91(8).-P. 3088-3091.
42. Sasaki S., Kawai K., Honjo Y., Nakamura H. Thyroid hormones and lipid metabolism // *Nippon Rinsho*.- 2006.- 64 (12). P.- 2323-2329.
43. Scapin S., Leoni S., Spagnuolo S. et al. Short-term effects of thyroid hormones on Na⁺/K⁺-ATPase activity of chick embryo hepatocytes during development: focus on signal transduction // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2009.- 296, (1).- P. 4-12.
44. Shaudatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism // *Georgian. Med. News*.- 2005.- 129.- P. 57-60.
45. Sherwani F.A., Parwez I. Plasma thyroxine and cortisol profiles and gill and kidney Na⁺/K⁺-ATPase and SDH activities during acclimation of the catfish *Heteropneustes fossilis* (bloch) to higher salinity, with special reference to the effects of exogenous cortisol on hypo-osmoregulatory ability of the catfish // *Zoolog. Sci*.- 2008.- 25(2).- P. 164-171.
46. Tokinaga K., Oeda T., Suzuki Y., Matsushima Y. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) might cause high elevations of creatine phosphokinase (CK) in patients with unnoticed hypothyroidism // *Endocr. J*.- 2006.- 53(3).- P. 401-405.

I.L. POPOVYCH, N.V. KOZYAVKINA

METABOLIC ACCOMPANIMENT OF THYROTROPIC EFFECTS OF BIOACTIVE WATER NAFTUSSYA AT THE WOMEN WITH HYPERPLASIA OF THYROID GLAND

In the clinical and physiological observations in 29 women 29-67 years old with thyroid hyperplasia confirmed previously identified multivariate thyrotropic effects of a three-week course of drinking bioactive water Naftussya spa Truskavets. Found a strong positive correlation between changes in summary thyroid index and plasma level cholesterol in the α -lipoproteins and moderate inverse relationship with respect to β -lipoproteins. Also found significant relationship between thyroid status and separate parameters exchange of electrolytes, and between their changes under the influence of balneotherapy. Method of discriminant analysis shows that the total of eight selected initial parameters of the body may infallible prediction inhibitory and neutral thyrotropic effects and thyroid-stimulating effect predict with accuracy 93,3%.

Key words: thyroid hormones, lipoproteins, electrolytes, ATPase, bioactive water Naftussya, spa Truskavets, women.

ДП „УкрНДІ медицини транспорту” МОЗ України, м. Трускавець
Міжнародна клініка відновлювального лікування, м. Трускавець
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Трускавець

Дата поступлення: 20.11.2012 р.