

УДК: 616.4+616 (075)+616-08-035

МОДУЛЮЮЧИЙ ВПЛИВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА РІВЕНЬ ГОРМОНІВ ПІТУЇТАРНО-ОВАРІАЛЬНОЇ ОСІ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ ЕНДОКРИННО-ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**В.І. ГУЗЬ¹, Л.О. ЧЕБАНЕНКО²**¹Пологовий будинок №5, Київ;

e-mail: guz-v@i.ua

²ЗАТ “Дніпро-Бескид”, Трускавець;

e-mail: dnipro-b@bk.ru

В клинико-физиологическом наблюдении за 132 женщинами репродуктивного возраста с хронической эндокринно-гинекологической патологией обнаружено, что курс питья биоактивной воды Нафтуся (БАВН) курорта Трускавец, начало и продолжительность которого были синхронизированы с менструальным циклом, оказывает поливариантные гонадотропные эффекты. В частности, сниженные и находящиеся в нижней зоне нормы уровни в плазме пролактина повышаются до средней зоны нормы, пролактинемия в верхней зоне нормы закономерно не изменяется, а гиперпролактинемия снижается или нормализуется. Констатируется сильная отрицательная корреляция между начальным уровнем пролактина и его изменением под влиянием БАВН ($r=-0,90$). Сниженные и нормальные уровни лютеинизирующего гормона повышаются, нередко превышая верхнюю границу нормы, умеренно повышенные уровни закономерно не изменяются, а значительно повышенные, как правило, снижаются, не достигая зоны нормы. Закон начального уровня проявляется слабее, чем относительно пролактинемии ($r=-0,60$). В такой же мере подвержена этому закону и реакция на БАВН фолликулостимулирующего гормона ($r=-0,60$). Находящиеся в нижней зоне нормы уровни тестостерона повышаются, а находящиеся в верхней зоне нормы и умеренно повышенные уровни закономерно не изменяются, тогда как значительная гипертестостеронемия снижается, в части случаев до нормы ($r=-0,67$). Исходно нормальные уровни эстрадиола реагируют на БАВН, как правило, повышением в пределах нормы, реже снижением, тоже в пределах нормы. В то же время исходно нормальные уровни прогестерона повышаются, реже в пределах нормы, чаще превышая ее верхний предел, а женщины с гиперпрогестеронемией реагируют на БАВН неопределенно.

Ключевые слова: пролактин, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, тестостерон, эстрадиол, прогестерон, женщины детородного возраста, биоактивная вода Нафтуся, курорт Трускавец.

UDC: 616.4+616 (075)+616-08-035

MODULATING INFLUENCE OF BIOACTIVE WATER NAFTUSSIA ON HORMONE LEVELS OF PITUITARY-OVARIAN AXIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH CHRONIC ENDOCRINE-GYNECOLOGICAL PATHOLOGY**V.I. GUZ¹, L.O. CHEBANENKO²**¹Maternity home №5, Kyiv;

e-mail: guz-v@i.ua

²JSC “Dnipro-Beskyd”, Truskavets’;

e-mail: dnipro-b@bk.ru

In clinical-physiological observation of 132 women of reproductive age with chronic endocrine gynecological pathology found that the course drinking of bioactive water Naftussya (BAWN) spa Truskavets, onset and duration of which were synchronized with the menstrual cycle, has polyvariant gonadotropic effects. In particular, reduced and are in the lower norm zone plasma levels of prolactin rise to the standards of the middle zone, in the upper norm zone prolactinemia is not changed regularly, and hyperprolactinemia decreased or normalized. Pronounced a strong negative correlation between the initial level of prolactin and its change under the influence of BAWN ($r=-0,90$). Reduced and normal levels of luteinizing hormone rise, often exceeding the upper limit of normal, moderately elevated levels of naturally does not change, but a significant increased is usually decreased, not reaching the norm zone. The law of initial level is weaker than the relatively prolactinemia ($r=-0,60$). It is equally susceptible to this law and the reaction to BAWN of folliculostimulating hormone ($r=-0,60$). Located in the lower norm zone testosterone levels are rising, and are in the upper norm zone and moderately elevated levels of naturally does not change, whereas a significant hypertestosteronemia reduced, in some cases to normal ($r=-0,67$). Initially normal levels of estradiol react BAWN tend to increase in the normal range, sometimes lower, also within normal limits. At the same time, the initially normal progesterone levels rise, at least in the normal range, often exceeding its upper limit, while women with hyperprogesteronemia react BAWN indefinitely.

УДК: 616.4 + 616 (075) + 616-08-035

В.І. Гузь, Л.О. Чебаненко

Модулюючий вплив біоактивної води Нафтуся на рівень гормонів пітуїтарно-оваріальної осі у жінок репродуктивного віку з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією

Keywords: prolactin, luteinizing hormone, folliculostimulating hormone, testosterone, estradiol, progesterone, women of childbearing age, bioactive water Naftussya, spa Truskavets'.

ВСТУП

З часів Selye Н. відомо, що хронічний стрес супроводжує більшість хронічних захворювань в якості її неспецифічної основи (“хвороби взагалі”) [37]. Гаркави Л.Х. и др. [9], Радченко О.М. [24], Попович І.Л. та ін. [12], окрім стресу, виділяють й інші загальні адаптаційні реакції, які супроводжують патологічні та преморбідні стани – реакцію переактивації та **дизгармонійні** реакції тренування, спокійної і підвищеної активації, тоді як аналогічні **гармонійні** адаптаційні реакції є антистресовими і супроводжують різні градації здоров'я. Стеблюк В.В. [32] для дефініції преморбідних станів, викликаних різного роду стресорами, запропонував термін **психофізичні дезадаптози**. Розвиваючи свою концепцію, цей автор на даний час [26] виділяє в структурі психофізичних дезадаптозів наступні нозологічні форми та синдроми: ситуативно обумовлені психічні розлади; неврози; ідеопатичні хронічні больові синдроми; дизхронози; психо-нейро-ендокринна гінекологічна патологія; вегетативні дистонії та інші вегетопатії; синдром хронічної втоми та імунних дисфункцій; синдроми гострого виснаження та “вигорання”; синдром менеджера та інші психогенні сексуальні дисфункції. Тут же Стеблюк В.В. зауважує, що “на сьогодні список клінічно оформлених дезадаптозів не є закритим, оскільки до стресіндукованих хвороб можна віднести ще цілий ряд відомих захворювань, в тому числі і патології шлунково-кишкового тракту, хвороби обміну речовин, розлади сечо-статевої системи, в патогенезі яких стрес є не тільки фоновим станом, але і тригером патологічного процесу, про що варто пам'ятати лікарям, які щодня стикаються з цими пацієнтами на курорті Трускавець”.

Згідно з адаптогенною теорією Поповича І.Л. [22], в основі лікувальної дії біоактивної води Нафтуса - головного чинника курорту Трускавець - лежить її здатність знижувати рівень хронічного стресу. Тому не дивно, що з-поміж описаних Стеблюком В.В. форм дезадаптозів найбільшу увагу трускавецьких дослідників привернула психо-нейро-ендокринна гінекологічна патологія, з огляду на те, що включені до неї синдроми (гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, передменструальний синдром, патологічний клімакс, синдром жінки-спортсменки та ановуляторна гіперандрогенія або синдром полікістозних яєчників) відносяться до порушень нормальних адаптивних процесів [4], які якраз і є об'єктом впливу бальнеочинників курорту Трускавець [23].

Репродуктивна система жінки, яка є такою, що зазнає найбільших трансформацій, як у віковому континуумі, так і під час фізіологічних коливань протягом місячних циклів, є однією з найбільш вразливих щодо екзо- чи ендогенного стресорного навантаження [5].

Прискорення темпів техногенного перетворення суспільства, підвищення інтелектуальних і психологічних навантажень, гіподинамія, погіршення екологічних умов і пов'язані з цим інтоксикація і алергізація виводять на перший план проблему дисгормональних розладів у патогенезі захворювань репродуктивної системи, при цьому, найбільш виражений антирепродуктивний ефект пов'язують з впливом хронічного психо-емоційного стресу [4].

Серед найбільш розповсюджених дисгормональних розладів жіночого репродуктивного здоров'я Бурака О.В. [3] виділяє такі як недостатність лютеїнової фази, ановуляція та передчасна яєчникова недостатність, що відповідають етапам зниження адаптаційних можливостей репродуктивної системи.

Недостатність лютеїнової фази, яка є причиною неплідності у 15-25% жінок репродуктивного віку, це поліфункціональна патологія, розвиток якої пов'язують з порушенням рецепторного апарату ендометрію, зниженням оваріального резерву та розладами фолікулогенезу внаслідок дисбалансу гонадотропних гормонів на тлі гіперактивації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирикової системи, гіпотиреозу, гіперандрогенії, гіперпролактинемії тощо [29,38]. Саме поліфункціональний характер та найбільша питома вага в структурі дисгормональної патології дає підставу розглядати цей розлад репродуктивного здоров'я як перший етап універсальної реакції системи на дію будь-якого екзо- чи ендогенного стрес-фактору[3].

Передчасна яєчниковна недостатність, яка є причиною аменореї та неплідності у 2-10% жінок репродуктивного віку - більш виражене дисгормональне порушення репродуктивного здоров'я у жінок віком до 35 років, що об'єднує вторинну аменорею, симптоми естрогенного дефіциту та ендокринну неплідність на тлі підвищеного рівня гонадотропінів [7].

Враховуючи взаємопов'язаність стрес-реалізуючих систем організму, порушення адаптації репродуктивної системи розглядається [5] як сукупність порушень психо-емоційної сфери, стану вегетативної регуляції, гормонального гомеостазу та репродуктивних проблем.

В попередніх дослідженнях зміни рівнів в крові жінок гормонів пітуїтарно-оваріальної осі вивчалися, але лише як супутники вегетотропних [8], тиротропних [2,17,31] і стреслімітуючих [22,23] ефектів Нафтусі. Отримані при цьому результати виявились неоднозначними.

Більш чіткі результати в цьому руслі отримані Бариляк Л.Г. та ін. [1]. Авторами проведено клініко-фізіологічне спостереження за 100 жінками репродуктивного віку під час їх відновного лікування на курорті Трускавець хронічних захворювань травної системи (гастрит, дуоденіт, холецистит, коліт) на тлі нормального чи порушеного ендокринно-гінекологічного статусу (передменструальний синдром, синдром жінки-спортсменки, синдром полікістозних яєчників). Основним об'єктом дослідження був тестостерон. Дослідники дійшли висновку, що бальнеотерапія на курорті Трускавець найвідчутніше **сприятливо** впливає на помірний дефіцит тестостерону, зменшуючи його (частіше), ліквідуючи (рідше) чи навіть, ще рідше, піднімаючи його рівень дещо вище над межею норми, тобто чинить, як правило, **нормалізуючий** ефект. У жінок з нормальним рівнем тестостерону ефект бальнеотерапії вони оцінили як помірно стимулюючий, а значить – теж сприятливий. Менш ефективна з точки зору нормалізації бальнеотерапія у випадках гіперандрогенії.

Проте в цитованому дослідженні було застосовано бальнеотерапевтичний комплекс. Тому ми поставили перед собою мету дослідити вплив **монотерапії** Нафтусею на рівень в плазмі широкого спектру гонадотропних і яєчникових гормонів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом клініко-фізіологічного спостереження були 132 жінки репродуктивного віку з хронічною гінекологічно-ендокринною патологією (кістоз яєчників, фіброміома, мастопатія, гіперплазія щитовидної залози), котрі отримували питну монотерапію біоактивною водою Нафтуса (по 3 мл/кг, t^0 18-20⁰C за 1 год. до їжі тричі денно) курорту Трускавець. Згідно з рекомендаціями [5] під спостереження брали лише тих жінок, котрі поступали впродовж перших 5-7 днів менструального циклу. При поступленні та після завершення курсу бальнеотерапії, тривалість якого була синхронізована з тривалістю індивідуального менструального циклу (24-32 дні), забирали з ліктьової вени пробу крові для визначення рівня в її плазмі пролактину, ФСГ, ЛГ, тестостерону, естрадіолу і прогестерону (методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізатора „Tescan”, Oesterreich і набору реагентів ЗАО „Алкор Био”, СПб., РФ [15]). Нормативи запозичено з довідкової літератури [14,15,18,23,25].

Статистична обробка проведена методами варіаційного, кореляційно-регресивного і кластерного аналізів з використанням пакету програм „Statistica 5.5”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При застосуванні традиційного аналізу виявлено, що при поступленні рівень в плазмі пролактину знаходився в зоні норми (3,3÷13,4 мкг/л) лише у 79 (59,8%) жінок, у 48 (36,4%) діагностовано гіперпролактинемію, а ще у 5 (3,8%) – гіпопролактинемію. Після завершення бальнеотерапії випадки гіпопролактинемії не виявлялись зовсім, частість гіперпролактинемії знизилась до 16,7%, а норми досягнуто у 83,3% жінок. Отже, Нафтуса чинить на рівень пролактину в цілому **нормалізуючу** дію.

Це положення деталізується шляхом створення 4 груп жінок. Зокрема, прийнявши за середню норму (СН) $8,4 \pm 0,5$ мкг/л, констатуємо, що у 5 осіб з гіпопролактинемію рівень гормону зріс від $2,8 \pm 0,1$ мкг/л (33% СН) до $7,7 \pm 1,1$ мкг/л (92% СН). У 28 жінок з початковим рівнем пролактину в нижній зоні норми ($5,1 \pm 0,2$ мкг/л або 61% СН) виявлено підвищення його до $9,0 \pm 0,5$ мкг/л (107% СН). Верхньопограничні рівні пролактину закономірно не змінювались ($10,2 \pm 0,3$ мкг/л або 121% СН до і $10,6 \pm 0,6$ мкг/л або 126%

СН після бальнеотерапії). Натомість у жінок з гіперпролактинемією його рівень знижувався від $24,1 \pm 1,3$ мкг/л або 287% СН до $12,0 \pm 0,7$ мкг/л або 143% СН.

З огляду на поліваріантність гонадотропних ефектів Нафтусі ці ефекти були персоніфіковані шляхом нанесення на площину координат індивідуальних показників до (вздовж осі X) та після (вздовж осі Y) бальнеотерапії (рис. 1).

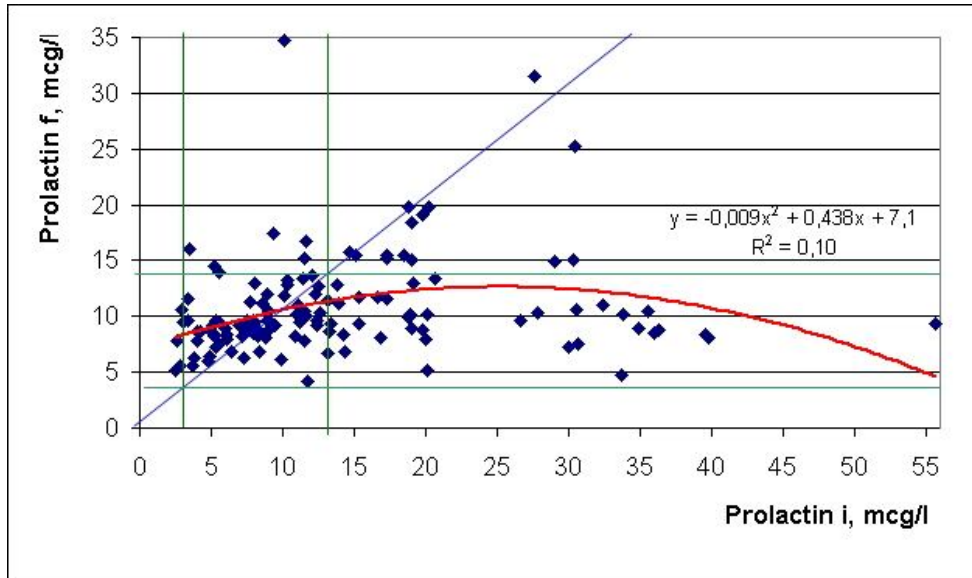


Рис. 1. Співставлення початкових (вісь X) і кінцевих (вісь Y) рівнів в плазмі жінок пролактину. Зеленими лініями позначені межі норми.

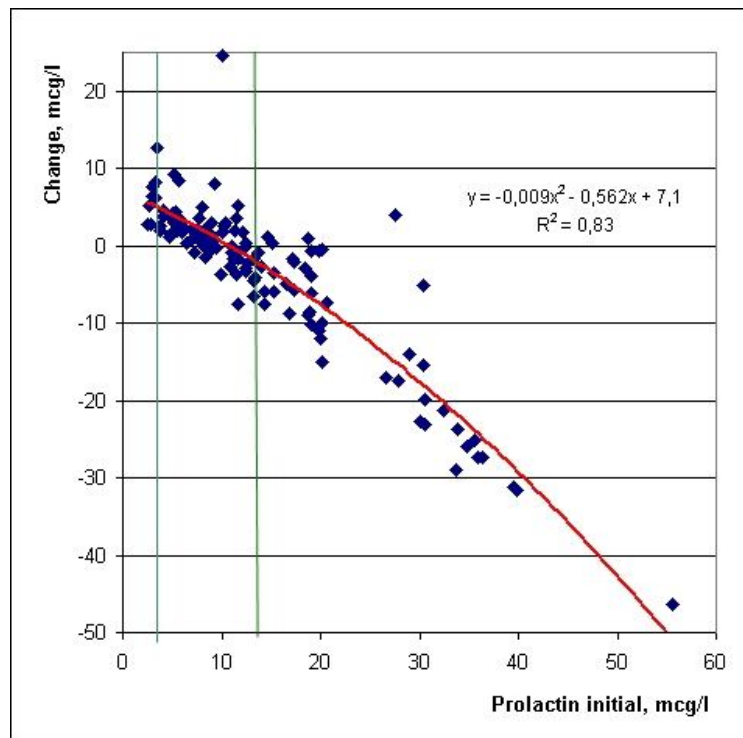


Рис. 2. Зв'язок між початковими рівнями в плазмі жінок пролактину (вісь X) і їх змінами під впливом БАВН (вісь Y). Зеленими лініями позначені межі норми.

За такого підходу до аналізу локалізація індивідуальної точки над бісектрисою свідчить за підвищення показника і навпаки. Про загальну закономірність змін судили за кривою регресії.

Рис. 1 ілюструє, що реакція на Нафтусю пролактину відбувається в цілому за хрестоматійним "законом початкового рівня" [40], за яким у відповідь на фізіологічні стимули знижені показники і ті, що знаходяться у нижній зоні норми, підвищуються, тоді як підвищені і ті, що знаходяться у верхній зоні норми, знижуються, фокусуючись у середній зоні норми, а початково середньонормальні показники коливаються в межах цієї зони. Закон діє за умови нормального функціонування регуляторних активуючих (upregulation) і гальмівних (downregulation) систем. Отже, відхилення реакції від закону початкового рівня у окремих жінок свідчить за дисфункцію цих систем.

Кількісною мірою стану регуляторних систем може бути сила зв'язку між початковими рівнями гормону та його змінами під впливом Нафтусі. Коефіцієнт лінійної кореляції дуже високий ($r=-0,90$), тобто зміни пролактинемії детермінуються її початковим рівнем на 81%. Зв'язок дещо точніше апроксимується кривою другого порядку (рис. 2).

В попередніх дослідженнях показано, що як термінові, так і курсові ефекти Нафтусі (per se чи у складі бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець) на параметри водно-сольового обміну [], обміну ліпідів, гемодинаміки, шлункової і панкреатичної секреції [], вегетативної регуляції [], тиреоїдного статусу [] теж підлягають закону початкового рівня, проте з більш-менш частими винятками.

Продовжуючи аналіз за тим же алгоритмом, констатуємо, що при поступленні рівень в плазмі лютропіну знаходився в зоні норми ($0,5\div 5,0$ МО/л, СН: $2,8\pm 0,2$ МО/л) у 67 (50,8%) жінок, у 59 (44,7%) був підвищеним, а ще у 6 (4,5%) – зниженим. Після завершення бальнеотерапії частість гіполютропінемії практично не змінилася (6,1%), а частість гіперлютропінемії збільшилась до 57,5%, за рахунок жінок з початково нормальним рівнем лютропіну, доля котрих зменшилась до 36,4% (рис. 3).

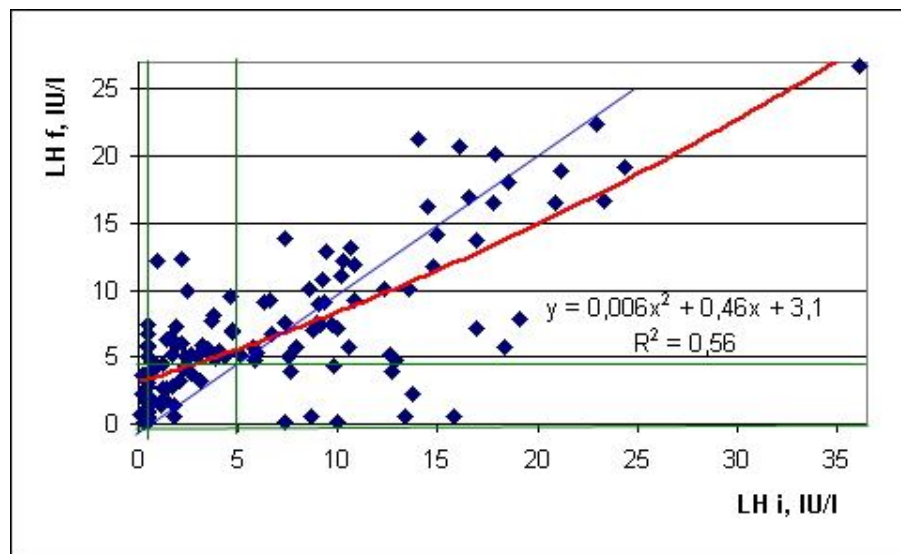


Рис. 3. Співставлення початкових (вісь X) і кінцевих (вісь Y) рівнів в плазмі жінок лутеїнізуючого гормону.

При цьому у 74 жінок з гіпо- і нормолютропінемією рівень ЛГ підвищився пересічно від $1,69\pm 0,16$ МО/л (60% СН) до $4,11\pm 0,32$ МО/л (147% СН), тоді як у 58 хворих з гіперлютропінемією її вираженість зменшується від $12,7\pm 0,8$ МО/л (454% СН) до $10,0\pm 0,8$ МО/л (357% СН) ($p<0,02$).

Отже, вплив Нафтусі на рівень лютропіну має більшою мірою стимулюючий, ніж нормалізуючий характер, і детермінується початковим рівнем слабше ($r=-0,60$), ніж це виявлено для пролактину. Дане положення ілюструється рис. 4.

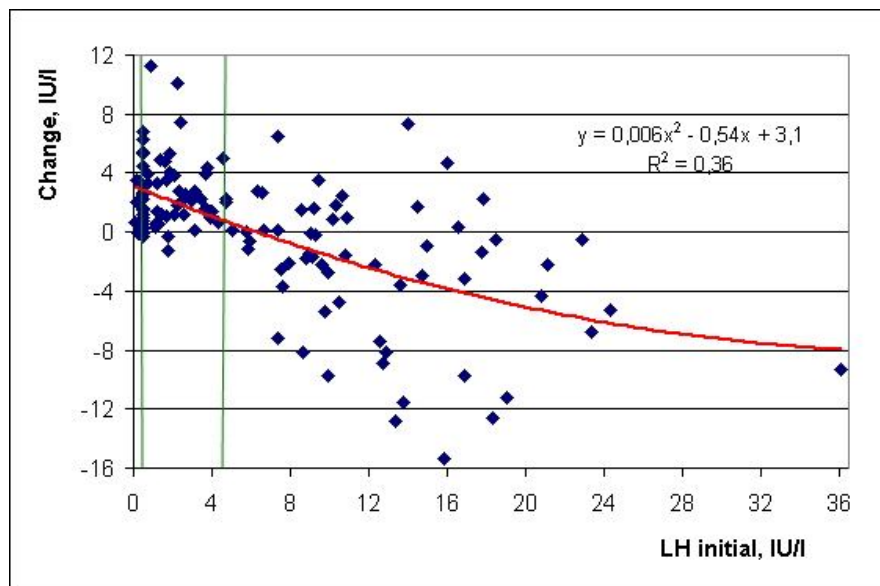


Рис. 4. Зв'язок між початковими рівнями в плазмі жінок лютеїнізуючого гормону (вісь X) і їх змінами під впливом БАВН (вісь Y).

На відміну від попередніх гонадотропних гормонів, рівень фолітропіну при поступленні виявився в межах норми ($1,8 \pm 10,5$ МО/л; СН: $6,1 \pm 0,4$ МО/л) практично у всіх жінок (за єдиним винятком, рис. 5). Вживання Нафтусі спричиняє у 19 (14,4%) жінок незначне, але закономірне ($p < 0,001$) підвищення нижньопограничних показників пересічно від $3,43 \pm 0,12$ МО/л (56% СН) до $4,25 \pm 0,13$ МО/л (70% СН), а у 18 (13,6%) жінок – ще менш відчутне зниження верхньопограничних показників пересічно від $7,90 \pm 0,25$ МО/л (130% СН) до $7,25 \pm 0,22$ МО/л (119% СН) ($p > 0,05$). У переважній ж більшості (95 або 72,0%) жінок рівень ФСГ коливався в середній зоні норми: $4,86 \pm 0,08$ і $5,14 \pm 0,09$ МО/л, тобто 80% і 84% СН до і після бальнеотерапії відповідно.

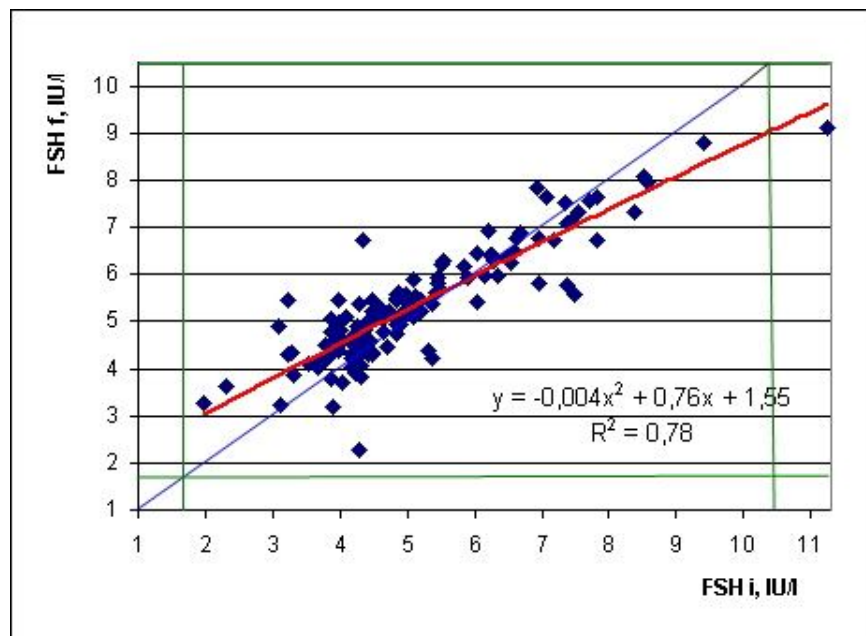


Рис. 5. Співставлення початкових (вісь X) і кінцевих (вісь Y) рівнів в плазмі жінок фолікулостимулюючого гормону.

Залежність змін фолітропінемії від її початкового рівня оцінюється як значна ($r=-0,60$) (рис. 6).

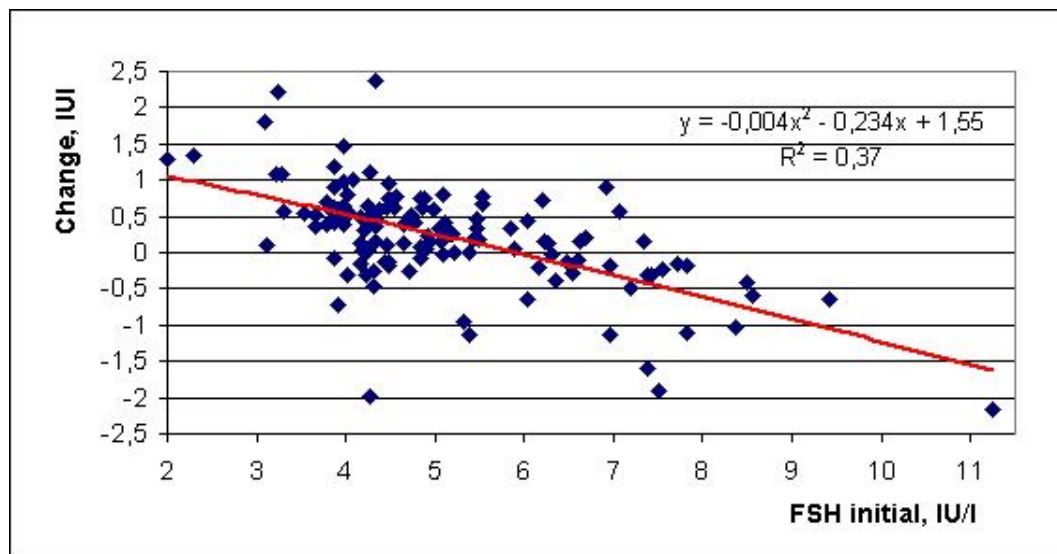


Рис. 6. Зв'язок між початковими рівнями в плазмі жінок фолікулостимулюючого гормону (вісь X) і їх змінами під впливом БАВН (вісь Y).

Відомо, що у гінекологічно здорових жінок головним джерелом тестостерону є яєчники, точніше зріючі фолікули, в яких тестостерон синтезується із холестерину через проміжні етапи прегненолону і прогестерону, трансформуючись, своєю чергою, під впливом ароматази у естрогени (естрадіол і естрон) в клітинах гранулози. Значно меншим джерелом тестостерону є пучкова і сітчаста зони кори наднирників, де він синтезується аналогічним чином. При цьому рівень наднирничкового тестостерону в плазмі значною мірою визначається активністю яєчників. Зокрема, в фолікулярну фазу доля в плазмі тестостерону кортикального походження майже вдвічі переважає таку в середині циклу. Додатковим джерелом тестостерону може бути периферійний метаболізм (конверсія) дегідроепіандростерону в жировій тканині, м'язах, печінці, шкірі і мозку. У випадках зниження ароматазної активності, яка знаходиться під контролем фолітропіну, або гіперплазії строми внаслідок її гіперстимуляції лютропіном, здійснюється надмірне утворення тестостерону. З іншого боку, пригнічення чи згасання функціональної активності яєчників супроводжується, окрім інших наслідків, зменшенням синтезу в них і тестостерону [16,19,28,39].

Після такої преамбули саме час перейти до аналізу тестостеронемії у спостережуваних нами жінок. Приймаючи за діапазон норми $0,01 \div 0,55$ мкг/л, при первинному обстеженні виявлено (рис. 7), що у 76 (57,6%) жінок рівень тестостерону знаходився на її нижній межі, становлячи пересічно $0,03 \pm 0,01$ мкг/л, а після курсу бальнеотерапії піднімався пересічно до $0,23 \pm 0,03$ мкг/л, тобто до рівня 82% СН ($0,28 \pm 0,02$ мкг/л).

У 19 (14,4%) жінок з рівнем тестостерону у верхній зоні норми ефект бальнеотерапії виявився непевним, лише як тенденція до підвищення на 18%: $0,48 \pm 0,02$ мкг/л до $0,57 \pm 0,05$ мкг/л після ($p > 0,1$).

У 17 (12,9%) хворих з помірною гіпертестостеронемією, навпаки, бальнеотерапія спричинила тенденцію до її зниження на 14%, від $0,86 \pm 0,03$ мкг/л до $0,74 \pm 0,11$ мкг/л ($p > 0,2$).

Натомість виражена гіпертестостеронемія у 20 (15,1%) хворих під впливом пиття Нафтусі редукувалась на 42%, від $1,56 \pm 0,10$ мкг/л до $0,91 \pm 0,11$ мкг/л ($p < 0,001$).

В цілому дію Нафтусі на рівень в плазмі тестостерону можна оцінити як нормалізуючу.

Це положення підтверджується значним коефіцієнтом кореляції ($r=-0,67$) між початковим рівнем тестостеронемії і її змінами внаслідок бальнеотерапії (рис. 8).

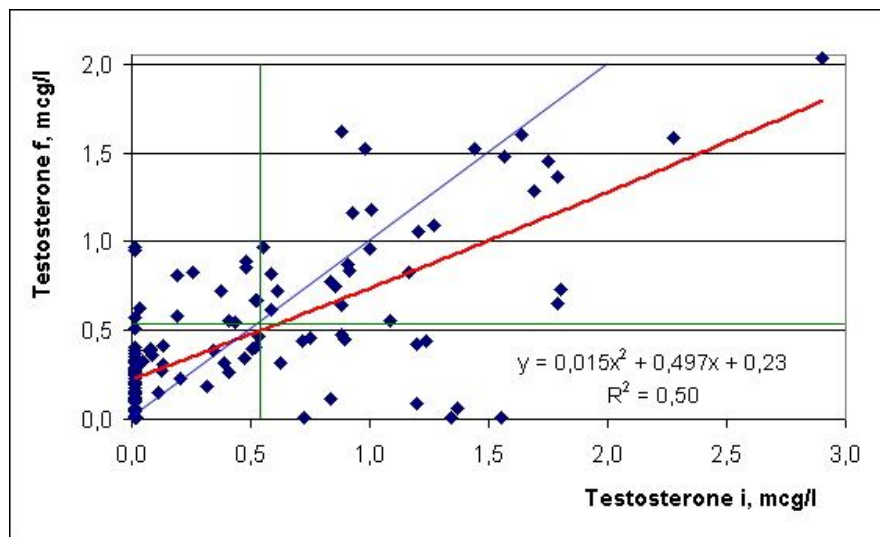


Рис. 7. Співставлення початкових (вісь X) і кінцевих (вісь Y) рівнів в плазмі жінок тестостерону.

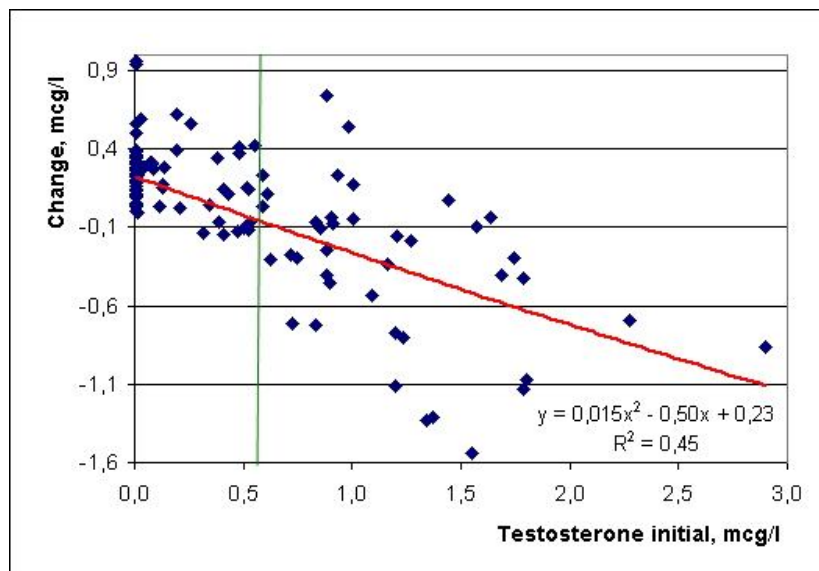


Рис. 8. Зв'язок між початковими рівнями в плазмі жінок тестостерону (вісь X) і їх змінами під впливом БАВН (вісь Y).

Відомо, що тестостерон чинить на жіночий організм широкий спектр ефектів. Знаходячись в межах норми, він активізує статеві рецептори в мозку і збуджує нормальне лібідо, запобігає депресію, посилює почуття задоволення життям, покращує пізнавальну здатність, сприяє нормальному сну, підтримує хороши настрої і фізичну працездатність, стимулює ріст м'язової і кісткової тканин, зменшуючи при цьому вміст жиру, підтримує нормальний стан шкіри і волосся. Дефіцит тестостерону проявляється втратою сексуального потягу, пригніченим настроєм, почуттям загальмованості і хронічної втоми, відсутністю сновидінь, стоншенням і ламкістю волосся, облісінням, сухістю шкіри, втратою м'язової маси і збільшенням – жирової. Натомість гіперандрогенія супроводжується посиленням лібідо, дратівливістю, неспокоєм, напруженістю, агресивністю, порушеннями структури сну і кошмарними сновидіннями, ожирінням, дермопатією (жирною себореєю, вуграми, алопецією) тощо [39].

Початковий рівень естрадіолу у всіх обстежених жінок виявився в межах норми (30÷200 нг/л, СН 115±8 нг/л), проте у 125 (94,7%) – у її нижній зоні (36÷107 нг/л), і лише у 7 (5,3%) – верхній зоні норми (115÷139 нг/л), так що можна говорити про тенденцію до гіпоестрадіолемії.

Як видно на рис. 9, під впливом Нафтусі нижньонормальні показники, як правило, підвищуються, пересічно на 14%, від 72±1 нг/л (63% СН) до 82±2 нг/л (71% СН) ($p < 0,0001$). Натомість верхньонормальні показники реагують на бальнеотерапію неоднозначно, проте в цілому і у цих хворих має місце тенденція до підвищення рівня естрадіолу на 13%, від 126±4 нг/л (110% СН) до 143±15 нг/л (124% СН).

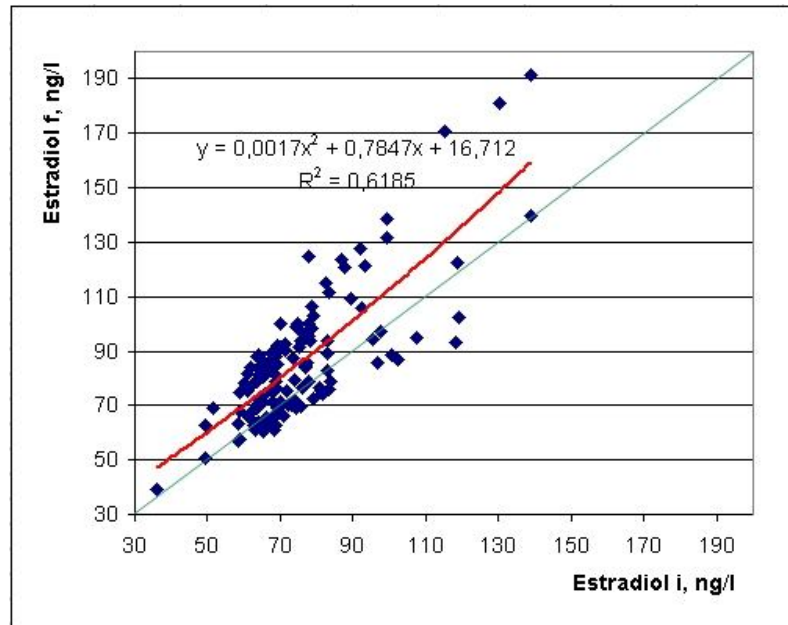


Рис. 9. Співставлення початкових (вісь X) і кінцевих (вісь Y) рівнів в плазмі жінок естрадіолу.

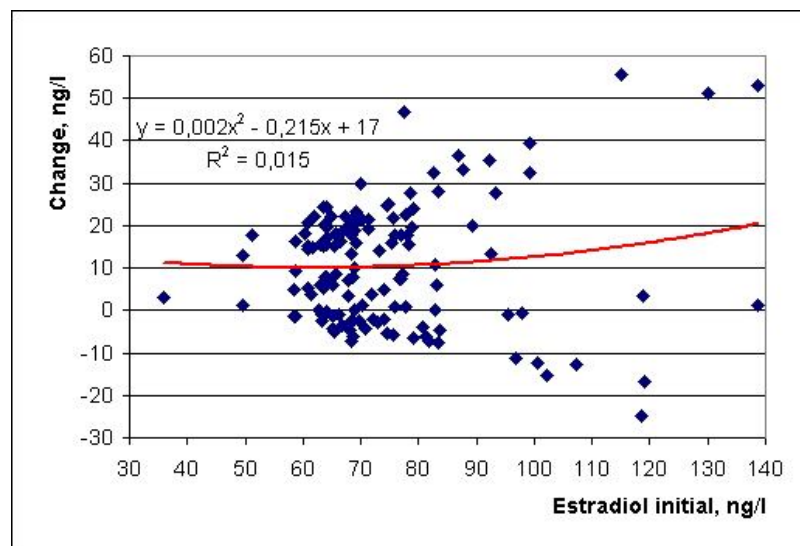


Рис. 10. Зв'язок між початковими рівнями в плазмі жінок естрадіолу (вісь X) і їх змінами під впливом БАВН (вісь Y).

На відміну від попередніх статевих гормонів, реакція на вживання Нафтусі естрадіолу зовсім не підлягає закону початкового рівня: коефіцієнт кореляції між початковим рівнем естрадіолу і його

змінами під впливом бальнеотерапії становить лише 0,11 (рис. 10). Отже, Нафтуса чинить на рівень в плазмі естрадіолу переважно стимулюючий вплив в межах норми.

Початковий рівень іншого статевого стероїда – прогестерону у 112 (84,8%) жінок знаходився у діапазоні $0,50 \div 1,19$ мкг/л, тобто у середній і верхній зонах норми ($0,06 \div 1,26$ мкг/л, СН $0,66 \pm 0,05$ мкг/л). У 20 (15,2%) хворих констатовано гіперпрогестеронемію ($1,40 \div 2,10$ мкг/л). Як видно на рис. 11, під впливом бальнеотерапії нормальні показники прогестеронемії, як правило, підвищуються, перенсічно від $0,72 \pm 0,01$ мкг/л (109% СН) до $1,05 \pm 0,05$ мкг/л (159% СН), тобто переміщуються частіше в зону гіперпрогестеронемії. Натомість у жінок з гіперпрогестеронемією реакція на Нафтусю непевна: середні величини становлять $1,69 \pm 0,05$ мкг/л (256% СН) до $1,77 \pm 0,12$ мкг/л (268% СН) після бальнеотерапії.

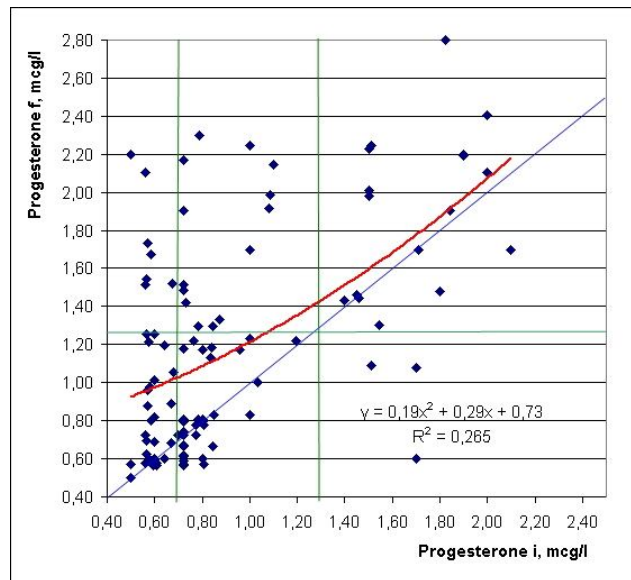


Рис. 11. Співставлення початкових (вісь X) і кінцевих (вісь Y) рівнів в плазмі жінок прогестерону. Зеленими лініями позначено **середину** норми і її верхню межу.

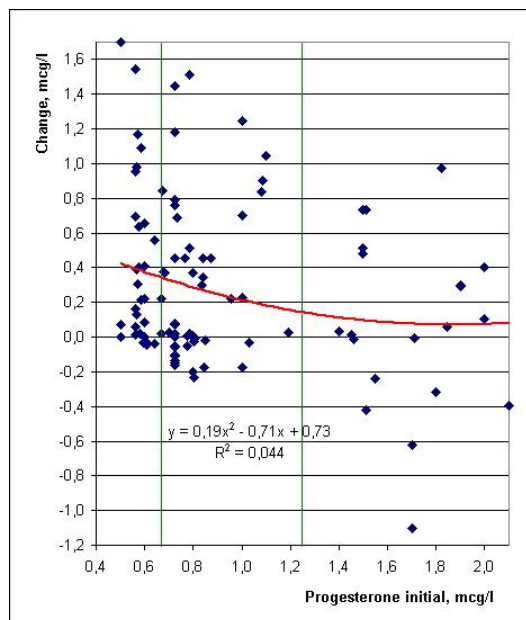


Рис. 12. Зв'язок між початковими рівнями в плазмі жінок прогестерону (вісь X) і їх змінами під впливом БАВН (вісь Y). Вертикальними лініями позначено середину норми і її верхню межу.

Отже, Нафтуса чинить на рівень в плазмі прогестерону переважно надмірний стимулюючий вплив. Бальнеореакція прогестеронемії, як і естрадіолемії, зовсім не підлягає закону початкового рівня: коефіцієнт кореляції між початковим рівнем прогестерону і його змінами під впливом бальнеотерапії становить лише $-0,20$ (рис. 12).

З метою **природної** класифікації гонадотропних ефектів застосовано кластерний аналіз (метод k-mean clustering [35]), який враховує сукупну динаміку всіх показників. У підсумку ретроспективно сформовано 4 групи-кластери, члени яких за гормональними змінами мінімально відрізняються між собою і водночас максимально відрізняються від членів інших кластерів. Цей фрагмент раніше опубліковано в тезах [11]. За даними дисперсійного аналізу максимальний внесок у розподіл на кластери робить динаміка естрадіолу ($\eta^2=0,75$; $F=128$; $p<10^{-6}$), дещо менший – пролактину ($\eta^2=0,68$; $F=92$; $p<10^{-6}$), значно поступаються їм внески змін ФСГ ($\eta^2=0,122$; $F=5,9$; $p<10^{-3}$), прогестерону ($\eta^2=0,086$; $F=4,0$; $p=0,009$) і тестостерону ($\eta^2=0,065$; $F=3,0$; $p=0,034$), натомість роль ЛГ у розподілі жінок на кластери несуттєва ($\eta^2=0,044$; $F=1,95$; $p=0,125$).

У найчисельніший кластер А увійшли 44% жінок. Його характерною рисою є підвищення рівня прогестерону на $0,25\pm 0,07$ мкг/л (від $0,92\pm 0,05$ до $1,17\pm 0,08$), або на 27%, за відсутності закономірних змін інших гормонів.

У членів кластера В (35% жінок) виявлено, окрім підвищення прогестерону на $0,23\pm 0,06$ мкг/л (від $0,80\pm 0,05$ до $1,04\pm 0,06$) (на 29%), підвищення тестостерону на $0,15\pm 0,04$ мкг/л (від $0,24\pm 0,06$ до $0,39\pm 0,04$) (на 62%), ЛГ на $1,27\pm 0,49$ МО/л (від $4,54\pm 0,76$ до $5,80\pm 0,54$) (на 28%), естрадіолу на 18 ± 1 нг/л (від 70 ± 1 до 88 ± 1) (на 26%) і ФСГ на $0,48\pm 0,08$ МО/л (від $4,69\pm 0,17$ до $5,17\pm 0,13$) (на 10%).

Жінки кластера С (13% вибірки) характеризуються максимальним приростом рівня прогестерону - на $0,60\pm 0,15$ мкг/л (від $0,86\pm 0,10$ до $1,46\pm 0,17$) (на 70%) в поєднанні з аналогічним з попереднім підвищенням ФСГ - на $0,44\pm 0,17$ МО/л (від $4,70\pm 0,25$ до $5,13\pm 0,19$) (на 9%) і дещо меншим - естрадіолу - на 11 ± 3 нг/л (від 70 ± 2 до 81 ± 4) (на 16%) та нормалізуючим зниженням гіперпролактинемії на $24,6\pm 1,9$ мкг/л (від $34,3\pm 1,6$ до $9,6\pm 0,6$) (на 72%).

Нарешті, у 11 жінок кластера D закономірно зростав лише рівень естрадіолу на 41 ± 3 нг/л (від 98 ± 7 до 139 ± 9) або на 42%, за відсутності закономірних змін інших гормонів.

Евклідова віддаль як міра відмінності між кластерами А і В становить 7,9, між А і С – 11,2, між А і D – 17,0, між В і С – 10,6, між В і D – 9,1, між С і D – 15,6.

З метою з'ясування міжгормональних відносин проведено крос-кореляційний аналіз, який виявив значущі ($_{0,05}r\geq 0,17$ при $n=132$) зв'язки між змінами естрадіолу і тестостерону ($r=0,24$), прогестерону і ЛГ ($r=0,22$), прогестерону і пролактину ($r=-0,19$), прогестерону і тестостерону ($r=0,17$).

Динаміка естрадіолу пов'язана з початковими рівнями тестостерону ($r=-0,36$) і ЛГ ($r=-0,36$), а прогестерону - з початковим рівнем пролактину ($r=0,24$).

При поступленні виявлено зв'язки між естрадіолом і ФСГ ($r=0,75$) та ЛГ ($r=0,45$), прогестероном і ЛГ ($r=0,26$), тестостероном і ЛГ ($r=0,97$), ФСГ ($r=0,63$), естрадіолом ($r=0,42$) та прогестероном ($r=0,28$). Під впливом бальнеотерапії зв'язок між естрадіолом і ФСГ послабився ($r=0,38$), а з ЛГ зійшов нанівець ($r=0,00$); між прогестероном і ЛГ залишився без змін ($r=0,28$), як і між тестостероном і ЛГ ($r=0,96$) та прогестероном ($r=0,27$). Натомість зв'язок тестостерону з ФСГ посилювався ($r=0,81$), а з естрадіолом послабився ($r=0,18$). Разом з тим, вживання Нафтусі спричинило утворення відсутніх при поступленні зв'язків пролактину з ФСГ ($r=0,36$ проти $-0,01$), ЛГ ($r=0,50$ проти $0,13$) і тестостероном ($r=0,53$ проти $0,15$).

Барияк Л.Г. та ін [1] теж виявили, що в усіх групах жінок рівні тестостерону дуже тісно пов'язані з рівнями лютропіну і фолітропіну, тоді як стосовно пролактину кореляція значно слабша. Це узгоджується з існуючими положеннями [10,19,28]. Так же узгоджено змінюються рівні тестостерону з рівнями лютропіну і фолітропіну (але не пролактину) під впливом бальнеотерапії. Звідси у авторів виникло припущення, що нормалізуючий вплив бальнеочинників курорту Трускавець на рівень в плазмі тестостерону здійснюється через посередництво лютропіну і фолітропіну. Разом з тим, автори зауважили, що має право на існування і гіпотеза про вплив бальнеочинників на мікросомальні гідроксилази і ароматази, залежні від цитохрому 450, клітин яєчників і кори наднирників, як це впливає з концепції Івасівки С.В. [13] про індукцію органічними речовинами води Нафтуса і озокериту

мікросомальних гідролаз гепатоцитів. Від себе зазначимо, що одним із посередників міжгормональних зв'язків може бути бомбезин, який відіграє важливу роль у модуляції вивільнення пітуїтарних гормонів [36].

Слід відзначити, що гормонпотенціюючі властивості мають і засоби фізіотерапії, зокрема низькоінтенсивне лазерне випромінювання і постійне магнітне поле, що лежить у основі їх фізіологічних і лікувальних ефектів [20,30].

Лікувальні фізичні чинники є предметом вивчення фізіотерапії та відповідно до виду енергії і типом її носіїв діляться на природні - клімато-, бальнео-, грязелікувальні і штучні, преформовані та апаратні, до яких відноситься електро-, магніто-, гідро -, фотолікування та ін [21].

Вплив лікувальних фізичних чинників здійснюється на місцевому рівні (безпосередньо на патологічний осередок), сегментарно (на рефлексогенні зони і області сегментарно-метамерну іннервації) і генералізовано (на цілісний організм). Можливість багаторівневого впливу ЛФЧ дозволяє одночасно здійснювати патогенетичну, симптоматичну та саногенну дію, що є однією з головних переваг фізичних методів перед медикаментозною терапією [21,30].

Як слушно відзначила Бурлака О.В. [6], уточнення механізмів патогенезу і варіантів перебігу дизгормональної патології репродуктивної системи дозволяє шукати і знаходити патогенетично обґрунтовані методи їх фізіотерапії. Використання фізичних факторів при дизгормональній патології репродуктивної системи заслуговує на особливу увагу в зв'язку з можливістю істотно розширювати діапазон лікувального впливу, потенціювати дію лікарських речовин без розвитку алергічних реакцій і лікарської залежності, формувати м'які безболісні лікувальні ефекти з можливістю надання гормонмодуючого впливу на функціональний стан яєчників і рецепторний апарат органів-мішеней стероїдних гормонів.

Бурлакою О.В. [3] доведено ефективність поетапного комплексного використання лікувальних фізичних чинників у пацієнок з різними видами стрес-асоційованих дисгормональних порушень репродуктивного здоров'я. Нею показано, що дисгормональні розлади репродуктивного здоров'я – недостатність лютеїнової фази, ановуляція та передчасна яєчникова недостатність - є послідовними етапами стрес-індукованого зниження жіночої репродуктивної функції. Виявлені автором кореляційні зв'язки порушень репродуктивної функції та стану стрес-реалізуючих систем (психо-емоційної сфери, нейро-вегетативної та нейро-ендокринної регуляції) дозволили їй розглядати ступінчастий розвиток дисгормональної патології репродуктивної системи як послідовні складові загального синдрому дезадаптозу.

Отримані нами результати вкупі з уже відомими свідчать, що біоактивна вода Нафтуса курорту Трускавець повинна посісти почесне місце в лікувальних, реабілітаційних та оздоровчих програмах у пацієнок з дисгормональною патологією з метою максимально повного відновлення репродуктивного здоров'я та гармонізації життя жінки.

ВИСНОВКИ

1. Курсове вживання біоактивної води Нафтуса чинить поліваріантні, але закономірні гонадотропні ефекти у жінок репродуктивного віку з хронічною гінекологічно-ендокринною патологією.

2. Гонадотропні ефекти підлегли закону початкового рівня, про що свідчать сильні негативні зв'язки між змінами окремих гормонів та їх початковими рівнями. Це стосується пролактину ($r=-0,90$), тестостерону ($r=-0,67$), ФСГ ($r=-0,60$) і ЛГ ($r=-0,60$), але не прогестерону ($r=-0,20$) і естрадіолу ($r=0,11$). Динаміка естрадіолу пов'язана з початковими рівнями тестостерону і ЛГ, а прогестерону - з початковим рівнем пролактину.

3. Крос-кореляційний аналіз виявив значущі зв'язки між змінами естрадіолу і тестостерону, прогестерону і ЛГ, пролактину та тестостерону.

4. Природної класифікації гонадотропних ефектів досягнуто кластерним аналізом. Сформовано 4 групи-кластери, члени яких за гормональними змінами мінімально відрізняються між собою і водночас максимально відрізняються від членів інших кластерів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вони пов'язані з можливістю використання біоактивної води Нафтуса як для лікування, так і для профілактики розвитку дисгормональних порушень жіночої репродуктивної функції на етапі її становлення.

ВІДПОВІДНІСТЬ ЕТИЧНИМ СТАНДАРТАМ

Дослідження пацієнок проведені відповідно до положень Гельсінкської Декларації 1975 року, переглянутої та доповненої в 2002 році, директив Національних Комітетів з етики наукових досліджень.

Під час проведення тестів від всіх учасників отримано інформовану згоду і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

У обох авторів відсутній будь-який конфлікт інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барияк Л.Г., Горковенко Н.Л., Тимочко О.Б., Гудзан Н.Ф. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на рівень тестостерону та його пітуїтарний супровід у жінок // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №1.- С. 60-66.
2. Бульба А.Я. 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.
3. Бурлака О.В. Динаміка стану стрес-реалізуючих систем та процесів адаптації у пацієнок з дисгормональними порушеннями репродуктивного здоров'я на тлі використання лікувальних фізичних чинників // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №2.- С. 5-12.
4. Бурлака Е.В. Стресс и его роль в формировании дисгормональных нарушений репродуктивного здоровья // Здоров'я України.-2007.- №10(1).-С. 82-83.
5. Бурлака О.В. Эффективность та безопасность магнитолазеротерапии у жінок з ендокринною неплідністю // Медична гідрологія та реабілітація.-2011.-9, №4.- С. 67-71.
6. Бурлака О.В. Застосування лікувальних фізичних факторів для лікування та медреабілітації пацієнок з дисгормональними розладами репродуктивного здоров'я // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №1.- С. 24-27.
7. Венцківська І.Б., Загородня О.С., Венцківський К.О. Синдром резистентних яєчників: прогнозування діагностика, диференційна діагностика і лікування // Репродуктивна ендокринологія. - 2011. - №1. - С.67-69.
8. Вісьтак Г.І. Взаємозв'язки між вегетотропними, ендокринними, імунотропними і клінічними ефектами біоактивної води Нафтуса у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія та реабілітація.-2012.-10, №2.- С. 37-66.
9. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия.-М.: Имедис, 1998.-654 с.
10. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве.-М.: Медпрессинформ, 2008.-431с.
11. Гузь В.І., Чебаненко Л.О. Природна класифікація гонадотропних ефектів біоактивної води Нафтуса: Мат. VI наук.-практ. конф. "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 31 жовтня-1 листопада 2013 р.) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2013.-№2(19).-С.
12. Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС / Попович І.Л., Флонт І.С., Нішета І.В. та ін.-К.: Комп'ютерпрес, 2000.-117 с.
13. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуса, їх генез та механізми фізіологічної дії.-К.: Наукова думка, 1997.-110 с.
14. Иммунохимическая диагностика в акушерстве и гинекологии.- К.: НПП "МТМ", 1999.-26 с.
15. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в крови человека.- СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
16. Кандор В.И. Анатомия и физиология надпочечников // Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.) / Под ред. Н.Т. Старковой.- СПб: Питер, 2002.- С. 306-325.
17. Козьяквіна Н.В. Поліваріантність тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуса у жінок з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією, їх нейро-ендокринно-імунний і клінічний супровід та можливості прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2011.-9, №2.- С. 4-22.
18. Определение стероидных гормонов.- К.: НПП "МТМ", 2000.-23 с.
19. Пищулин А.А., Бабичев В.Н. Заболевания женских половых желез // Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.) / Под ред. Н.Т. Старковой.- СПб: Питер, 2002.- С. 411-447.
20. Пономаренко Г.Н., Силантьева Е.С., Кондрина Е.Ф. Физиотерапия в репродуктивной гинекологии.- Санкт-Петербург, 2008.-192 с.
21. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения: Справочник.- Санкт-Петербург, 2006.- 336 с.
22. Попович І.Л. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуса.-К.: Комп'ютерпрес, 2012.-300 с.
23. Попович І.Л., Барияк Л.Г. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуса на рівень стресу у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.- С. 100-118.
24. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб.-Львів: Ліга-Прес, 2004.-232 с.
25. Справочное пособие по интерпретации данных лабораторно-диагностических исследований / Чеботарев Э.Д., Яковлев А.А., Старчак Н.М., Пучева Т.А.-К.: НПП "МТМ", 1998.-16 с.
26. Стеблюк В.В. Роль та місце психо-фізичної реабілітації в комплексі санаторно-курортного лікування // Медична гідрологія та реабілітація.-2011.-9, №4.- С. 97-101.
27. Стеблюк В.В., Бурлака О.В. Адаптивна медицина: концептуальні визначення та проблеми // Здоров'я України. - 2005. - № 36. - С. 36-38.
28. Татарчук Т.Ф. Ендокринні порушення функції репродуктивної системи у жінок // Ендокринологія: Підручник / За ред А.С. Сфімова.- К.: Вища школа, 2004.- С. 330-369.
29. Татарчук Т.Ф., Булавенко О.В., Тутченко Т.Н. Оптимизация методов лечения недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста на фоне гиперпролактинемии // Здоров'я жінки.-2008.- №2.- С.90-96.
30. Физические методы в лечении и медицинской реабилитации больных и инвалидов / И.З. Самосюк, Н.В. Чухраев, С.Т. Зубкова и др./ Под

ред. И.З. Самосука.-К.: Здоров'я, 2004.- 624 с.

31. Фучко О.Л. Гормональний супровід тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2010.-№2(13).-С. 104-107.

32. Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини / За ред. М.В. Лободи, К.Д. Бабова, В.В. Стеблюка.-К.: Національний авіаційний університет, 2004.- 300 с.

33. Чебаненко О.І., Чебаненко Л.О., Попович І.Л. Поліваріантність бальнеоефектів чинників курорту Трускавець та її прогнозування.-К.: ЮНЕСКО-СОЦЮ, 2012.-496 с.

34. Чебаненко О.І., Флонт І.С., Попович І.Л. та ін. Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін.- К.: Наукова думка, 1997.- 141 с.

35. Aldenderfer M.S., Blashfield R.K. Cluster analysis (Second printing, 1985) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер с англ. / Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 139-214.

36. Baranowska B., Wolińska-Witort E., Chmielowska L. et al.-The role of bombesin in the mechanism of pituitary hormones release // Neuro Endocrinol. Lett.-2005.-26, №5.-P. 463-467.

37. Selye H. От мечты к открытию / Пер. с англ.-М.: Прогресс, 1987.-367 с.

38. Stocco C., Telleria C., Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression // Endocrine reviews. - 2007. - № 4. - P. 117-149.

39. Vliet E.L. Женщина, вес, гормоны. Здоровье женщины после 30 лет / Пер. с англ.-М.: РИПОЛ классик, 2009.-416 с.

40. Wilder J.F. Stimulus and response: the low of initial value.-Bristol: J. Wright and Sons Ltd., 1967.-352 p.

Дата поступлення: 15.10.2013 р.