

**ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ  
ЗАТ ЛОЗ "ТРУСКАВЕЦЬКУРОРТ"  
АСОЦІАЦІЯ УЧЕНИХ МІСТА ТРУСКАВЦЯ**

**ПОПОВИЧ І.Л.**

**СТРЕСЛІМІТУЮЧИЙ АДАПТОГЕННИЙ МЕХАНІЗМ БІОЛОГІЧНОЇ  
ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ВОДИ НАФТУСЯ**

**КИЇВ  
"КОМП'ЮТЕРПРЕС"  
2011**

УДК 615.327.015.4[615.838

П 58

**Рецензенти:**

**Янчій Р.І.**, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу імунології і цитотоксичних сироваток Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

**Радченко О.М.**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

**Гоженко А.І.**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної і клінічної патологічної фізіології Одеського державного медичного університету.

Видання рекомендовано до друку Вченою Радою Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (протокол №10 від 31.05.2011 р.)

**Попович І.Л.**

**П 58 Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуса.-** К.: "Видавничий дім „Комп'ютерпес", 2011.-300 с.

ISBN 978-966-8846-38-0

У монографії проаналізовано літературу про нейроендокринно-іmunні взаємодії в звичайних умовах і під час гострого та хронічного стресу. Зроблено огляд експериментальних і клініко-фізіологічних робіт трускавецької наукової школи бальнеології щодо впливу біоактивної води Нафтуса на широкий спектр показників нейроендокринної та іmunної систем, які визначають стан адаптації і резистентності організму. Викладено результати власних експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень впливу біоактивної води Нафтуса на параметри і інформаційні складові нейроендокринно-іmunного комплексу та метаболізму в звичайних умовах і під час гострого та хронічного стресу. В руслі концепції гармонії як універсального критерію оптимальності технічних і досконалості біологічних структур розроблено авторську методику кількісної оцінки міри гармонії на основі розширеної матриці факторних навантажень.

Отримані результати стали підґрунтям авторської теорії механізму біологічної активності води Нафтуса, адаптогенної за суттю і ксенобіотико-мікробної за природою, яка ретроспективно обґрунтовує її застосування в якості засобу неспецифічної терапії і профілактики широкого спектру гострих і хронічних патологічних станів та захворювань, асоційованих із дисфункцією пристосувально-захисних систем.

**Ключові слова:** біоактивна вода Нафтуса, нейроендокринно-іmunний комплекс, інформаційні складові, стрес.

Книга адресована бальнеологам, фахівцям медичної реабілітації, імунологам, ендокринологам.

УДК 615.327.015.4[615.838

П 58

ISBN 978-966-8846-38-0

© Попович І.Л., 2011

**Присвячую своїм батькам – Ганні Степанівні і Леву Лаврентійовичу з синівською вдячністю та побажанням здоров'я і довгих років життя**



**ІГОР ЛЬВОВИЧ ПОПОВИЧ**

Завідувач лабораторії експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, голова Ради Асоціації учених міста Трускавець, член загальнокурортної Ученої Ради, науковий редактор журналу “Медична гідрологія та реабілітація”, лауреат Премії ім. О.О. Богомольця НАН України та Премії ім. Теодора Торосевича ЗАТ “Трускавецькурорт”, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, докторант. Автор монографій: ”Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуса (1989), “Адаптогени і радіація” (1996), “Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін” (1997), “Жовчогінна дія води Нафтуса” (1997), “Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму” (1997), “Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії” (1999), “Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок” (2000), „Чернобиль, імунітет, нирки” (2001), “Бальнеофіторадіодефензіологія” (2002), “Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець (2003), “Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту” (2003), “Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуса” (2004), “Реабілітація захисно-приспосувальних систем на курорті Трускавець” (2004), “Бальнеокардіоангіологія” (2005), “Чернобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація” (2006), “Адаптогенна бальнеофітотерапія на курорті Трускавець” (2010), “Бальнеогастроентерологія” (2011).

<b>ЗМІСТ</b>	
<b>ВСТУП</b>	<b>6</b>
<b>РОЗДІЛ 1. НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС, СТРЕС, НАФТУСЯ</b>	
1.1. Еволюція концепції нейроендокринно-імуного комплексу	8
1.2. Нейроендокринно-імуні взаємодії	10
1.3. Стрес і імунітет	26
1.4. Стрес і резистентність	39
1.5. Елементи біологічної доцільності стрес-реакції	42
1.6. Засоби профілактики і корекції стресорної патології та місце серед них адаптогенів і біоактивної води Нафтуса	43
1.7. Вплив біоактивної води Нафтуса на гастроентеро-панкреатичну ендокринну систему	48
1.8. Вплив біоактивної води Нафтуса на імунону систему	53
<b>РОЗДІЛ 2. ОБМЕЖЕННЯ СТРЕСОРНИХ ПОШКОДЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ШЛУНКА – ПЕРШИЙ ВИЯВЛЕНИЙ ПРОЯВ СТРЕСЛІМІТУЮЧОЇ ДІЇ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ</b>	
2.1. Гастропротективна дія курсового вживання біоактивної води Нафтуса	59
2.2. Термінова гастропротективна дія біоактивної води Нафтуса	70
<b>РОЗДІЛ 3. СТРЕСЛІМІТУЮЧА ДІЯ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ЗА УМОВ ГОСТРОГО СТРЕСУ</b>	
3.1. Вплив біоактивної води Нафтуса на вегетативну регуляцію	77
3.2. Факторний і канонічний аналізи параметрів нейро-ендокринно-імуного комплексу, метаболізму та ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку у щурів за умов гострого водно-імерсійного стресу	80
3.3. Інформаційні ефекти біоактивної води Нафтуса: модуляція ентропійної, відвернення десинхронізувальної та обмеження дизгармонізувальної дій водно-імерсійного стресу на інформаційні складові нейро-ендокринно-імуної системи і метаболізму	90
3.4. Ефекти біоактивна вода Нафтуса на нейро-гормональні, метаболічні та імуні патогенні і саногенні прояви гострого стресу у щурів	107
<b>РОЗДІЛ 4. СТРЕСЛІМІТУЮЧА ДІЯ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ</b>	
4.1. Факторний аналіз інформаційного поля	129
4.2. Функціональні взаємозв'язки між параметрами нейро-ендокринно-імуного комплексу у щурів-самців	134
4.3. Вплив біоактивної води Нафтуса на патогенні ефекти хронічного стресу на нейро-ендокринну систему і водно-електролітний обмін	140
4.4. Вплив біоактивної води Нафтуса на патогенні імунотропні ефекти хронічного стресу	141
4.5. Вплив біоактивної води Нафтуса на саногенні нейро-гормональні ефекти хронічного стресу	143
4.6. Вплив біоактивної води Нафтуса на саногенні імунотропні ефекти хронічного стресу	144
4.7. Дискримінантний аналіз показників нейро-ендокринно-імуного комплексу та водно-електролітного обміну	147
4.8. Вплив біоактивної води Нафтуса на ефекти хронічного стресу на інформаційні складові нейро-ендокринно-імуного комплексу	153
4.9. Взаємозв'язки між інтегральними параметрами нейро-ендокринно-імуного комплексу	155
<b>РОЗДІЛ 5. МОДУЛЯЦІЯ БІОАКТИВНОЮ ВОДОЮ НАФТУСЯ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУНОГО КОМПЛЕКСУ І МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ ТА РОЛЬ У НІЙ ЇЇ ГІПООСМОЛЯРНІСТІ І СОЛЕЙ</b>	
5.1. Факторний аналіз нейро-ендокринно-імуно-метаболічного інформаційного поля	158
5.2. Канонічний аналіз нейроендокринно-імуних взаємозв'язків	163
5.3. Канонічний аналіз нейроендокринно-метаболічних взаємозв'язків	166
5.4. Канонічний аналіз метаболічно-імуних зв'язків	169
5.5. Інформаційний аналіз розбіжностей між групами	171

5.6. Вплив біоактивної води Нафтуся на патогенні ефекти хронічного стресу	173
5.7. Вплив біоактивної води Нафтуся на саногенні ефекти хронічного стресу	176
5.8. Дискримінантний аналіз показників нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму	181
5.9. Взаємозв'язки між інтегральними параметрами нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму	185
<b>РОЗДІЛ 6. РОЛЬ МІКРОФЛОРИ ТА ОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН ВОДИ НАФТУСЯ У ЇЇ МОДУЛЮВАЛЬНОМУ ВПЛИВІ НА НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС ТА МЕТАБОЛІЗМ</b>	
6.1. Факторна структура інформаційного поля	191
6.2. Особливості ефектів на інформаційні складові нейроендокринно-імуного комплексу і метаболізму	197
6.3. Особливості ефектів на показники нейроендокринно-імуного комплексу і метаболізму	199
6.4. Зв'язки між антиксенобіотичними та ендокринно-імуними ефектами	208
6.5. Констеляція показників, за якими розрізняються ефекти води Нафтуся з різним станом мікрофлори	215
6.6. Морфо-функціональна суть інформаційних складових нейро-ендокринно-імуного комплексу та метаболізму	219
<b>РОЗДІЛ 7. РОЛЬ ОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН ВОДИ НАФТУСЯ У ЇЇ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ АКТИВНОСТІ</b>	
7.1. Кластеризація фізіологічних ефектів	223
7.2. Факторний аналіз інформаційного поля	225
7.3. Дискримінантний аналіз	227
7.4. Особливості фізіологічних параметрів щурів різних кластерів	231
7.5. Внутрішньохімічні, внутрішньофізіологічні та хімічно-фізіологічні кореляційні зв'язки	237
<b>РОЗДІЛ 8. ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ НА ПРИСТОСУВАЛЬНО-ЗАХИСНІ СИСТЕМИ ОСІБ З ДИЗАДАПТОЗОМ ТА ІМУНОДИСФУНКЦІЄЮ</b>	
8.1. Діти, котрі мешкають на теренах, забруднених радіонуклідами	244
8.2. Учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС	258
<b>РОЗДІЛ 9. ВПЛИВ КУРСОВОГО ВЖИВАННЯ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА РІВЕНЬ СТРЕСУ У ЖІНОК З ЕНДОКРИННО-ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ</b>	
9.1. Варіанти стресмодулюючих ефектів води Нафтуся та їх нейро-гормональний аккомпанемент	263
9.2. Імунний та клінічний супровід стресмодулюючих ефектів води Нафтуся	268
9.3. Зв'язки між нейроендокринними і імунотропними ефектами води Нафтуся	271
9.4. Фактори, що кондиціонують характер стресмодулюючого ефекту, та можливість його прогнозу	276
<b>ВИСНОВКИ</b>	<b>281</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>283</b>

## ВСТУП

Ще в 1977 р. Гаркави Л.Х., Квакіна Е.Б і Уколова М.А. сформулювали концепцію загальних адаптаційних (антистресорних) реакцій організму, розвинувши її в наступних монографіях [Гаркави Л.Х. и др., 1977, 1979, 1990, 1998]. Ця концепція суттєво розширена і поглиблена вітчизняним клініцистом Радченко О.М. [2003-2010]. Авторами переконливо доказано, що тип загальної адаптаційної реакції та її зміни під впливом патогенних чи саногенних чинників відображують неспецифічну резистентність організму та її динаміку, а отже, адаптаційні реакції доцільно використовувати для оцінки загального стану хворого і ефективності лікування.

Індукторами антистресорних загальних адаптаційних реакцій виступають адаптогени. Традиційно ними вважаються біостимулятори рослинного і тваринного походження, передовсім їх еталон – жень-шень, піонером дослідження якого на наших теренах був Брехман І.І. [1957] і який продовжує залишатись об'єктом сучасних досліджень [Suh S.O. et al., 2002; Lim T.S. et al., 2002, 2004; Liu Z.Q. et al., 2003; Park E.K. et al., 2003, 2004; Ling C. et al., 2004; Oh G.S. et al., 2004; Lee E.J. et al., 2004; Nakaja T.A. et al., 2004]. Антистресорні властивості виявлені у низки інших фітоадаптогенів, зокрема елеутерококу [Брехман І.І., 1968; Дардымов І.Д., 1976], родіоли [Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987], комплексних фітокомпозицій – кардекаїму [Каплан Е.А. и др., 1990], бальзамів “Кримський” і Бітнера [Грінченко Б.В. та ін., 2004; Костюк П.Г. та ін., 2006].

Разом з тим, доказана адаптогенна суть профілактичної і лікувальної дії широкого спектру природних і переформованих бальнеологічних і фізіотерапевтичних засобів [Полушина Н.Д., 1993; Тондий Л.Д., Васильєва-Линецкая Л.Я., 1995; Боголюбов В.М., Зубкова С.М., 1995; Бажан К.В., 1998], м'язевих, гіпоксичних, гіпо- і гіпертермічних тренувань [Меерсон Ф.З., 1986; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Березовский В.А., Дейнега В.Г., 1988; Березовский В.А., Левашов М.И., 2000; А.З. Колчинская и др., 2003; Lei Xi, T.V. Serebrovskaya, 2009; Т.И. Коляда и др., 1995], поліхромно-адаптаційної біорегуляції [С.-А.Й. Мадяр та ін., 2006; Моїсеєнко Є.В., 2008], акупунктури [Лиманский Ю.П. и др., 2007], психотерапії [огляд: Бурлака О.В. та ін., 2010] тощо.

Спільним для таких різних лікувально-профілактичних чинників виявилась їх здатність модулювати функції тісно взаємозв'язаних між собою головних захисно-приспосувальних систем організму – нервової, ендокринної і імунної [Шанин С.Н. и др., 1999] та викликати феномени адаптаційної стабілізації структур і перехресної резистентності [Меерсон Ф.З., 1986, 1991; Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю., 1993], а також, на нашу думку, пре- і посткондиціонування та ендотоксії [Мойбенко А.А. и др., 2008; Мойбенко А.А., 2011].

Перелічені засоби формують арсенал нового напрямку - **адаптаційної медицини**, концепція якої сформульована Меерсоном Ф.З. [1993] і успішно розвивається спеціалістами медичної реабілітації [Черний В.И. и др., 2007; Бурлака О.В. та ін., 2010]. Теоретичною основою медичної реабілітації слід вважати концепцію саногенезу, у витоків якої стояв Подвысоцкий В.В. [1901], а розвинув Гоженко А.І. [2006-2010].

Багаторічними дослідженнями в руслі концепції адаптації і саногенезу біоактивної води Нафтуса (БАВН) виявлено її адаптогенні стреслімітуючі властивості. Ще в 1989 р. Поповичем І.Л. вперше було повідомлено про здатність БАВН мінімізувати ерозивно-виразкові пошкодження слизової шлунку у щурів, спричинені іммобілізаційно-холодовим стресом. Гастропротективний ефект БАВН відтворено також за умов водно-іммерсійного стресу чи перев'язки воротаря шлунку [Попович І.Л., 1993-2000]. Позаяк, з одного боку, БАВН мінімізувала стресорні пошкодження не лише слизової шлунку, а й міокарду і мієло-лімфоїдної тканини, тобто чинила інтегральний стреслімітуючий ефект, а з іншого боку, останній принципово не відрізнявся від такого фітоадаптогенів і ксенобіотиків, було сформульовано гіпотезу, що БАВН (точніше її органічні речовини), будучи за своєю природою ксенобіотиком, при тривалому поступленні в організм спричиняє розвиток загальної адаптаційної реакції з підвищенням неспецифічної резистентності, тобто за своєю суттю є адаптогеном [Попович І.Л. и др., 1990]. Адаптогенні властивості БАВН підтверджено клініко-фізіологічними спостереженнями [Попович І.Л. та ін., 2003], що стало підставою саме з ними пов'язувати її профілактичну і лікувальну дії. Отже, БАВН є повноправним суб'єктом адаптаційної медицини.

Мета пропонованої на суд спеціалістів монографії - викласти передісторію і привести експериментальні та клініко-фізіологічні обґрунтування авторської концепції стреслімітуючого адаптогенного механізму профілактичної і лікувальної дії БАВН.

## РОЗДІЛ 1

### НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС , СТРЕС, НАФТУСЯ

У підтримці гомеостазу беруть участь три регуляторні системи: нервова, ендокринна і імунна. Взаємодії нервової і ендокринної систем в цьому процесі добре вивчені і стали основою для виділення самостійної області знань - нейроендокринології [Szentagothai J. et al., 1962; Scharrer E., Scharrer V., 1963; Акмаев И.Г., 1993]. Взаємодії нейроендокринної і імунної систем інтенсивно вивчаються і розглядаються як найбільш інтригуюча область сучасних досліджень [Акмаев И.Г., 1996]. Саме тісний і безперервний функціональний взаємозв'язок нервової, гормональної і імунної систем, який базується на існуванні загальних і однотипних рецепторних структур, зумовлює високу адаптаційну здатність організму [Акмаев И.Г., 1990, 1996].

При порівнянні двох регулюючих систем - нейроендокринної і імунної - звертає увагу їхня подібність у принципах організації, зокрема подібність нервової й імунної систем. Останнє виявляється в тім, що обидві системи складаються з великого числа фенотипно різних клітин, організованих у складні мережі [Cantor H., Gershon R.K., 1987]. У межах такої мережі окремі клітини взаємозалежні і функціонують за принципом зворотного зв'язку, коли пусковим сигналом служить адекватний подразник, а кінцевий ефект спрямований до забезпечення корисного результату. Розходження полягає лише в тім, що в нервовій мережі клітини жорстко фіксовані в просторі, тоді як в імунній вони безупинно переміщуються і лише короткочасно взаємодіють одна з одною.

Як відзначив Акмаев И.Г. [1996], у регуляції найважливіших гомеостатических функцій мудра природа передбачила принцип перекриття. У його основу закладене існування безлічі шляхів і способів регуляції, що формують у своїй сукупності основні регулюючі системи - нервову, ендокринну й імунну. Принцип перекриття працює в межах кожної з них, так само як у процесі їхньої взаємодії. Його біологічна роль полягає у підстрахуванні: випадання однієї з ланок регулюючої системи може бути компенсовано тими, що залишилися. Останнє можливо лише в тому випадку, якщо кожній з регулюючих систем при всій їхній специфічності притаманні загальні закономірності організації і функціонування. При цьому автор застерігає як від нівелювання еволюційної витонченості і детермінованості кожної зі згаданих регулюючих систем, так і від переоцінки специфічних особливостей кожної з регулюючих систем, тенденції до ієрархічних побудов і виділення примата у взаємодіях регулюючих систем. Слід пам'ятати, що споконвічна реакція клітини на порушення параметрів гомеостазу носила примітивний характер і підкорялася загальним закономірностям. Враження про них, як біологічний імпринтинг, збереглися в процесі диференціювання й ускладнення самих організмів, їхніх реакцій і моделей організації регулюючих систем. Приймаючи це до уваги, не здається дивним те, що в нервовій клітині запам'яталися риси організації і функціонування ендокринної клітини, а обидві вони разом узяті виявилися близькими по своїй організації до основних клітинних носіїв імунних відповідей. Не дивує і те, що в основі функціонування кожної з цих регулюючих систем лежить механізм зворотного зв'язку, що відбиває провідний принцип діалектики розвитку, функціонування й адаптації живого до навкілля. Цей принцип, відомий як принцип єдності і боротьби протилежностей, успішно розробляється в природничо-наукових і філософських працях, у яких здійснюються спроби пояснити механізми адаптації в нормі і їхні зриви в патології. Цей принцип яскраво втілюється в теорії антагоністичної регуляції, що пояснює механізми підтримки гомеостазу на різних рівнях організації реагуючих субстратів: від субклітинного до рівня цілісного організму [Саркисов Д.С., 1993]. На всіх рівнях організації ці механізми єдині у своїх найбільш загальних проявах і можуть спостерігатися лише їхні рекомбінації в процесі еволюції чи індивідуального розвитку [Акмаев И.Г., 1996]. Ця думка конкретизована Endoczi E. [1989], котрий відзначив, що класична відмінність між ендокриноцитами і нейронами не може бути визнана беззаперечно. Ця дихотомія була вперше піддана виклику концепцією нейросекреції. Спостереження свідчать, що синтез гормонів має місце в багатьох екстраендокринних тканинах, оскільки експресія генів синтезу прогормонів здається спільною для всіх еукаріотів, хоча секреція біоактивних гормональних продуктів лімітується посттрансляційним процесінгом диференційованих клітин. Численні дані підтримують погляд, що регуляція секреції пітуїтарних гормонів перебуває під мультифакторним контролем на додаток до специфічних сигнальних молекулярних ефектів рилізінг-гормонів. Такими модуляторами є супутньо секретовані (co-secreted) месенджери від гіпоталамічних джерел або паралельно функціонуючі (co-functioning) на рівні пітуїтарних клітин. Мультиканальна регуляція пітуїтарних тропних гормонів видається важливою для розуміння взаємодії фармакологічних агентів з

вивільненням пітуїтарних гормонів, з одного боку, і модуляції вивільнення гормонів в патологічних умовах, з іншого боку.

### **1.1. Еволюція концепції нейроендокринно-імуного комплексу**

Проблема взаємовідносин між нейроендокринною і імуною системами має понад столітню історію. Вважають, що першим імунологом, котрий її підняв, був Pfeiffer з його пасажем, що для розуміння природи імунітету необхідно проникнути в природу фізіологічних процесів в нейронах головного мозку [цит. за: Коляда Т.И. и др., 1995]. Відкриття у 1898 р. факту, що тимус збільшується у кастрованих кролів, вважається зародженням гібридної медичної дисципліни - імуоендокринології [Markovich L., 2004].

Підсумки першого етапу розробки проблеми нервізму в імунології підведені в монографії Гордиенко А.Н. [1954]. Другий етап висвітлено в монографіях Васильєва Н.В. [1963] та Здродовського П.Ф., Гурвича К.А. [1972]. Роботи, виконані в період загального відходу від нервізму, узагальнено в монографіях Фролова Е.П. [1975], Чеботарева В.Ф. [1979], Корневої Е.А. и др. [1978, 1988, 1993], Абрамова В.В. [1988]. Отримані дані дали підставу Корневої Е.А. висунути в 1993 р. гіпотезу про існування **“єдиного імунонейро-ендокринного комплексу, який бере участь у забезпеченні постійності внутрішнього середовища організму”** Результати досліджень зв'язків термінових реакцій на неантигенні подразники показників імунітету і неспецифічної резистентності з показниками нейроендокринної регуляції підсумовані в монографії Коляды Т.И. и др. [1995].

Зупинимось детальніше на останньому етапі еволюції поглядів на нейроендокринно-імуний взаємодії.

Brittain R.W., Wiener N.I. [1985] традиційному погляду, що нервова і імуна системи функціонально незалежні (за винятком загальних стресорних ефектів і аутоімуних порушень нервової системи) протиставили погляд, що нервова система регулює активність імуноної системи. Якщо це вірно, то можливо змінювати активність імуноної системи шляхом павловських умов, зокрема умов інших фізіологічних процесів, підлеглих впливу автономної нервової системи або нейро-ендокринних субстанцій.

Froelich S.J., Bankhurst A.D. [1984] констатували, що здатність ЦНС модулювати імунону реактивність отримує зростаючу увагу. Можливий механізм, що дозволяє ЦНС змінювати імунону систему, це вивільнення нейроендокринних і нейротрансмітерних поліпептидів у периферійну циркуляцію з наступною модуляцією функцій імуноцитів.

Tesoma E.S., Huey L.Y. [1985] підсумували прогрес в галузі імунорегуляції центральною нервовою системою. Констатовано, що результати клінічних і експериментальних досліджень демонструють докази значної імуносупресії в станах психічного дистресу. Обговорено докази реципрокної модуляції імуноної і нервової систем. Проста ієрархічна модель пропонує риси, що діють на створені оточенням і досвідом хронічні стани здоров'я людей проти психічного дистресу; ці стани детермінують базовий рівень імунокомпетентності і реакції на еферентні сигнали під час гострого імуноного виклику. Мультидисциплінарний інтерес у психонейроімунології прискорив швидкість дослідження механістичних деталей імунорегуляції і породив нові оцінки первазивних ефектів ментального статусу на фізіологічний гомеостаз.

Stein M. et al. [1985] обговорили докази, що демонструють зв'язок між стресом і імуною функцією. Показано, що широка мережа зв'язків центральної нервової і ендокринної систем задіяна у модуляції імуноної системи у відповіді на стресори.

Cavagnaro J. [1986] заключив, що існує двосторонній зв'язок між ендокринною і імуною системами. Імунона реактивність об'єднує нервову, ендокринну і імунону системи. Таке інтегроване мікрооточення включає лімфоїдну клітину, нелімфоїдні клітини, холін- і адренергічні нейрони та їх нейро-гуморальні продукти, біоактивні субстанції, в тому числі цитокіни і лімфокіни, продуковані лімфоїдними і нелімфоїдними клітинами, гормони і нейропептиди, вивільнювані ендокринними залозами і регуляторними клітинами мозку, мембранні і інтрацелюлярні рецептори, котрі роблять можливими імуноні зв'язки, іони, котрі задіяні у передачу інформації, і активність нервової системи, котра впливає на імуноне мікрооточення. Нейроендокринні контури (цикли) складають лише один тип еферентної сполучної ланки між мозком і імуноним компартментом. Автономна нервова система, через іннервацію багатьох периферійних тканин-мішеней по всьому тілу, може теж проявлятися як важлива сполучна ланка для імуноної системи. Було висловлено думку, що хоча точні механізми нейро-ендокринно-імуноних зв'язків ще повністю не визначені, очевидно, що такі взаємозв'язки існують.



Peck R. [1987] констатував, що імунна і ендокринна системи впливають одна на одну через молекули і рецептори, розподілені між обидвома системами. Нейроендокринні гормони можуть діяти позитивно або негативно в регуляції активності макрофагів - ключових клітин імунної системи. Наприклад, АКТГ, соматостатин і субстанція Р (SP) здатні підвищувати цитотоксичність макрофагів стосовно туморних клітин. Однак, АКТГ і соматостатин, але не SP, можуть також блокувати тумороцидну активність макрофагів, індуковану рекомбінантним IF- $\gamma$  - ненейроендокринним імуномодулюючим гормоном. Навпаки, SP підвищує тумороцидну активність, як незалежно від IF- $\gamma$ , так і разом з ним. Нейротензин,  $\alpha$ -ендорфін,  $\beta$ -ендорфін, мет-енкефалін, вазопресин не впливають на тумороцидну функцію ні *per se*, ні в комбіації з IF- $\gamma$ . Субстанція Р, але не інші нейропептиди, суттєво підвищує долю макрофагів, здатних секретувати супероксид-аніони, що доказує можливий вплив на здатність макрофагів боротися з мікробною інфекцією. Отже, позитивна і негативна модуляція ефекторних функцій макрофагів може вносити вклад у вплив когнітивних стимулів при інфекції і неоплазії.

Shanahan F., Anton P. [1988] розглянули докази нейроендокринної регуляції імунної системи. Вони включають клінічні дослідження впливу психологічного стресу на імунну функцію, прямі експерименти на тваринах, включаючи класичне Павловське кондиціонування імунної відповіді, модуляцію імунної функції *in vitro* хімічними месенджерами, як от нейропептидами, пошук рецепторів для нейропептидів на імуноцитах і демонстрації, що лімфоїдна тканина прямо іннервується. Секреторні продукти імунної системи, які включають інтерлейкіни і нейропептиди, можуть чинити вплив на нейро-ендокринну систему. Зв'язок між двома системами, отже, двосторонній. Підкреслено потенційну важливість нейро-пептидно-імуноцитної взаємодії в імунній системі інтестинальної слизової та обговорено її можливу участь у запальних захворюваннях.

Endroczi E. [1989] вважав, що імунну систему можна назвати мобільним мозком, з огляду на її величезну інформаційну ємність і її реактивність на зміни хімічних сигналів довкілля. Підтримав погляд, що існує двосторонній зв'язок між нейроендокринною адаптаційною віссю і імунною системою. Стресорні гормони можуть змінювати імунну відповідь, а мононуклеарні клітини - продукувати фактори, які змінюють нейроендокринну регуляцію. Крім того, в моноцитах синтезуються прогормони, котрі можуть бути втягнені у регуляцію сигналізації між клітинами і у активацію ендокринної системи і функцій мозку.

На думку Grossman Z. et al. [1992], поведінкове зумовлення змін в імунній реактивності є наріжним каменем концепції модуляції імунітету центральною нервовою системою. Механізми, що лежать в основі кондиціонуючих феноменів, незрозумілі. Автори акцентували увагу на розвитку теоретичної позиції, що базується на концепції фенотипної і функціональної адаптабельності лімфоїдних клітин. Вони передбачали, що ці клітини можуть навчатися поєднувати реактивність на антигени і інші "імуноактивні" агенти із реактивністю на сигнали, що виходять із ЦНС і передаються через нейроендокринні або автономні нервові канали. Нервові/ендокринні сигнали діють на імунну систему в поєднанні із імунологічними стимулами у спосіб, що веде до "зберігання" асоціації (пам'яті) цих двох видів стимулів в імунній системі, а також в мозку.

Klein T.W. [1993] констатував, що нейротрансмітери і нейроендокринні гормони можуть модифікувати функціонування імуноцитів, а з іншого боку, цитокіни, продуковані імуноцитами, можуть змінювати мозковий гомеостаз. Ці зв'язки проявляються при експериментальних дослідженнях, показуючи відношення між стресом і резистентність до інфекції. Люди з високим індексом стресу проявляють більшу вразливість від інфекції банальними холодними вірусами. Експерименти показують, що лабораторні стресори: силові вправи, уникнення навчання, обмеження, ізоляція і холод - роблять тварин більш сприйнятливими до інфікування різними вірусами і бактеріями. В основі модуляції загальної резистентності лежать зміни функціонування як Т-лімфоцитів, так і клітин НРА осі. Також задіяні зміни продукції цитокінів і гормонів, продукованих імунною системою і мозком.

Husband A.J. [1993] відзначив, що центральна нервова та імунна системи взаємодіють, і це - двоскерований (двосторонній) процес. Ранг поведінкового психологічного статусу, навчені реакції і реакції на зовнішні стимули мають бути причетні до імуномодуляції. Ці взаємодії можуть реалізуватися шляхом прямої іннервації лімфоїдних компартментів паракринним способом через вивільнення медіаторів із нервів, розміщених у тісній близькості до клітин, задіяних у імунітеті, або через нейроендокринні сигнали у формі гіпоталамо-гіталярних і периферійних ендокринних гормонів. Ці ефекти мають залучатися для пояснення обсягу незрозумілої варіабельності реакції на

вакцинацію і патогенні виклики, через успадковані або набуті відмінності в нейроендокринних або нейротрансмітерних реакціях на стрес, циркадних ефектах, навчених поведінкових реакціях.

Downing J.E., Miyan J.F. [2000] зазначили, що залучення прямої іннервації у адаптивний контроль імунних відповідей доповнює усталений погляд на нейроендокринну імунну модуляцію. Залишається сумнівним розуміння інтегративної і гомеостатичної функцій стійких периферійних імунних ефекторних сайтів, їх потерпання від хвороби і здатність до терапевтичних модифікацій.

Triccerri A. et al. [1995] констатували появу нової дисципліни: психо-нейро-імуно-ендокринології. Вони зробили огляд знань про нейроімуномодуляцію, відносно впливу стресу і психологічного статусу на імунітет, нейроендокринну модуляцію імунної системи, депресивних порушень імунітету у пожилих.

Ho W.Z., Douglas S.D. [2004] допустили, що психологічна і психіатрична симптоматологія у індивідуумів із ВІЛ-інфекцією і СНІДом може мати відношення до прогресування хвороби СНІД. Асоціація між депресією, тривогою і стресом з прогресуванням ВІЛ хвороби навіює думку, що нейробиологічний і нейрофізіологічний фактори відіграють важливу роль у модуляції ВІЛ. Імунні ефекти, спричинені змінами у поведінці або активності мозку, реалізуються, принаймі частково, через нейро-імунні механізми. Життєвий стрес і депресія можуть асоціюватися зі змінами в крові рівнів нейропептидів, вивільнюваних ЦНС, включаючи субстанцію Р (SP), яка є потужним імуномодулятором і критичною ланкою між нервовою і імунною системами. SP може відігравати важливу роль у патофізіологічних і нейропсихіатричних порушеннях, включаючи стрес і депресію.

Chesnokova V., Melmed S. [2002] деталізували положення, що нейро-ендокринна і імунна системи пов'язані двосторонньо. Взаємозв'язок опосередкований цитокінами, що діють як авто/паракринні або ендокринні фактори, які регулюють розвиток аденогіпофізу, клітинну проліферацію, секрецію гормонів і зворотний контроль (гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової) НРА осі. При народженні або під час неонатального онтогенезу цитокіни створюють перманентні зміни функцій НРА осі і стрес-відповіді. Посилена експресія ІЛ-6 або фактора, що гальмує лейкемію, ведуть до значущих змін в розвитку і функціонуванні аденогіпофіза. Експресія кортикотрофних генів регулюється КРГ, а також кількома гр 130 цитокінами, що діють як нейро-імуно-ендокринні модулятори. З іншого боку, функції НРА осі модулюють сприйнятливність (вразливість) або стійкість до запальних захворювань. Цитокіни (ІЛ-1, TNF, члени гр 130 цитокінів) беруть участь як медіатори складної відповіді НРА осі на стрес і запалення. Пролонгована експозиція прозапальних цитокінів підвищує рівні доміантних негативних ізоформ глюкокортикоїдних рецепторів. Нечутливість (ареактивність) НРА осі до негативного зворотнього впливу глюкокортикоїдів забезпечує захист від деструктивних ефектів надлишку цитокінів. Водночас, гр 130 цитокіни стимулюють пітуїтарний супресор цитокинових сигналів (SOCS)-3, котрий репресує цитокинові сигнали, що скасовують цитокін-індуковану транскрипцію кортикотрофного гена і секрецію АКТГ.

Markovich L. [2004] зазначила, що нейроендокринна і імунна системи є двома есенціальними фізіологічними компонентами організму ссавців, важливими для захисту від інфекції і хвороби, з одного боку, а з іншого - для регуляції метаболізму та інших фізіологічних активностей; тобто, знайдено докази, що вказують на активну і динамічну співпрацю цих систем у виконанні ними означених функцій. Ці взаємодії трапляються на різних стадіях ембріонального і неонатального розвитку, і вони є постійною частиною нормального гомеостатичного балансу, необхідного для збереження здоров'я. Існує зв'язок між нейроендокринною і імунною системами через цитокіни, нейротрансмітери і пептидні гормони, які діють, в обох системах, через ці самі рецепторні молекули.

Учакин П.Н. и др. [2007] резюмували, що тісна взаємодія між імунною і нервовою системами добре задокументована. Доведена здатність імунокомпетентних клітин експресувати рецептори до нейроендокринних медіаторів, як і секретувати багато з-поміж них. Одержано багато доказів, що гормони гіпоталамо-пітуїтарно-адреналової і гіпоталамо-пітуїтарно-гонадної осей відіграють надзвичайно значну роль у регуляції імунної реактивності. З іншого боку, імунна система пов'язана із ЦНС прямо через цитокіни, які здатні проникати через гемато-енцефалічний бар'єр, або прямо шляхом n. vagus, а також через вторинні месенджери. Рецептори до численних цитокінів виявлено в нервовій тканині. Крім того, гліальні клітини здатні секретувати цитокіни в кількостях, достатніх принаймі для автокринної дії. Головні стресорні гормони: кортизол, дегідроепіандростерон, СТГ - регулюють імунну відповідь. Дві великі групи цитокінів із нейро- і психотропними властивостями підтримують клітинно-опосередковані (тип 1) і гуморальні (тип 2) імунні реакції. Доказано нейроендокринно-імунні взаємодії у відповідь на інфекцію як в лабораторних, так і у клінічних умовах.

## 1.2. Нейроендокринно-іmunні взаємодії

Як вже згадувалося, нейрони, зберігаючи специфічні особливості регуляції, тобто здатність генерувати і поширювати нервові імпульси, можуть одночасно функціонувати як ендокринні клітини, що секретують пептидні нейрогормони. Аналогічне можна сказати й у відношенні клітинних елементів імунної системи, особливо про макрофаги. Беручи участь у регуляції гомеостазу за допомогою специфічних імунних механізмів, вони водночас виявляють здатність секретувати пептиди, зокрема інтерлейкіни, які можна розглядати як пептидні імуногормони чи імуномедіатори. Більш того, вони можуть синтезувати пептиди, близькі до нейроендокринних пептидів, зокрема до бета-ендорфіну й АКТГ [Lobait S.J. et al., 1984]. Їхні клітинні мембрани, подібно таким у нейроендокринних клітинах, містять рецептори до гормонів, нейромедіаторів і нейрогормонів [Bateman A. et al., 1989; Hall N.R., 1981; Werb Z. et al., 1978], що забезпечує тісні взаємодії імунної і нейроендокринної систем.

Подібність в організації регулюючих систем збільшується тим, що в нервових і гліальних клітинах мозку, своєю чергою, виявляються рецептори до медіаторів імунної системи, зокрема до IL-1 [Ban E. et al., 1991; Farrar W.L. et al., 1987]. У них визначається імунореактивність, властива IL-1 [Breder C.D. et al., 1988; Lechan R.M. et al., 1990]. Остання зростає після впливу ендотоксином [Dam van A.M. et al., 1992]. Показана також здатність гіпоталамічних нейронів синтезувати імуномедіатори і навіть виділений ген, відповідальний за продукцію IL-1, причому його експресія стимулюється ліпополісахаридами, тобто бактеріальними антигенами [Ban E. et al., 1992]. Подібно тому, як гормони, нейромедіатори і нейропептиди впливають на секрецію IL-1 у макрофагах, цей імуномедіатор, своєю чергою, впливає на обмін і виділення гіпоталамічних нейромедіаторів і рилізінг-гормонів, зокрема КРГ [Palazzolo D.L., Quardi S.K., 1990; Sapolsky R. et al., 1987; Shintani F. et al., 1993; Watanabe H. et al., 1991]. Більш того, показаний вплив IL-1 на експресію гена, відповідального за продукцію КРГ [Kakucska I. et al., 1993; Suda T. et al., 1990]. З іншого боку, підвищена секреція КРГ під впливом іммобілізаційного стресу індукуює експресію гена, відповідального за продукцію IL-1 у гіпоталамусі [Minami M. et al., 1991]. Усе це доказує, що для формування оптимальної величини імунної відповіді необхідний баланс гормонів, нейропептидів, нейро- та імуномедіаторів, і дозволяє припускати можливість здійснення імунних відповідей не тільки системного характеру, але і локальних [Громыкина Н.Ю. и др., 1993].

**1.2.1. Гіпоталамо-питуїтарно-адrenalова вісь і вегетативна нервова система.** Безпосередні учні Selye Н., базуючись на активності гіпоталамо-питуїтарно-адrenalової (НРА) осі, виділяють хронічні гіпер- і гіпоактиваційні стани. З підвищеною активністю осі асоціюються наступні стани: хронічний стрес, гіпертироїдизм, синдром Кушинга, вагітність (останній триместр), цукровий діабет, надмірні фізичні навантаження (obligate athleticims), хронічний активний алкоголізм, алкогольна і наркотична абстиненція, "функціональні" гастроінтестинальні захворювання, нервова анорексія, malnutrition, меланхолійна депресія, паніка, психосоціальний "short stature", нав'язливі ідеї, childhood sexual abuse. Зі зниженою активністю осі асоційовані стани: після хронічного стресу, після припинення глюкокортикоїдної терапії, після розлучення подружжя, гіпотирозидизм, наднирникова недостатність, пременструальний синдром напруги, клімактерична депресія, атипична (сезонна) депресія, ніотинова абстиненція, фіброміалгія, ревматоїдний артрит, синдром хронічної втоми [Chrousos G.P., 1997].

Berczi I. [1998], базуючись на даних, що гіпофізектомовані щурі страждають від глибокого загального імунодефіциту, який усувається введенням СТГ чи пролактину, але не інших тропних гормонів гіпофіза (більш того, АКТГ антагонізує відновлюючій здатності перших), класифікує гормони на імуностимуляторні (СТГ, пролактин), імуносупресорні (АКТГ-адrenalова вісь) і імуномодуляторні (статеві стероїди). Однак ще Корнева Е.А. и др. [1988] знайшли дозозалежні відносини між рівнем глюкокортикоїдів і реактивністю імунної системи: гідрокортизон у фізіологічній дозі (3 мг/кг) підвищує, а у фармакологічній (50 мг/кг) – знижує імунову відповідь. Raciatti G.F. et al. [1987] досліджували ефекти гострого і хронічного *in vivo* пред'явлення супрафізіологічних доз дексаметазону на проліферацію лімфоцитів селезінки щурів. З'ясовано, що гострі виклики гальмують мітоген-індуковану проліферацію лімфоцитів і корелюють із підвищеними рівнями кортикостерону. Однак хронічне пред'явлення дексаметазону не дає гальмування активності лімфоцитів, яка еквівалентна контролю. Ці дані доказують, що хронічний стрес може призводити до десенситизації імунної системи відносно кортикостероїдів.

Тим не менше, глюкокортикоїди вважаються найсильнішими природними протизапальними препаратами з вираженим імунодепресивним ефектом [огляди: Дранник Г.Н., 1999; Змушко Е.И. и др., 1998]. При важкому стресі чи при тривалій дії помірних стресових навантажень, коли в крові

підвищується рівень глюкокортикоїдів, функції імунної системи можуть істотно змінюватися. При цьому знижується показник  $CD4^+/CD8^+$ , вміст у слині sIgA, інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на антигени і мітогени, гнітяться функції неспецифічного імунітету. Крім того, глюкокортикоїди модулюють практично усі функції макрофагів: знижують рівень вільнорадикального окиснення, активність протеолітичних ферментів, фосфоліпази. Разом з тим, вони практично не впливають на функції К- і NK-клітин, а також цитотоксичних лімфоцитів [Змушко Е.И. и др., 1998]. Однак, в іншому місці цього ж керівництва для лікарів-імунологів (с. 92) сказано, що стрес супроводжується зниженням цитотоксичної і киллерної функцій Т-лімфоцитів, як і активності NK-клітин, тобто противірусного, протимікробного і протипухлинного імунітету, що відповідає дійсності. Проте ці розбіжності не випадкові, оскільки ефект глюкокортикоїдів (як і стресорів) не тільки дозозалежний, а і фазний, більш того, детермінується віком і генетичним статусом. Це добре ілюструється моніторингом імунного статусу в людей після апендектомії. Так, протягом першої доби після операційного стресу у всіх спостерігається Т-лімфопенія з нейтрофіліозом. Ці зміни нормалізувалися самостійно через 3-4 дні за винятком тесту на функціональний стан лімфоцитів, що залишався зниженим у половини осіб до 10 днів, а в другій половини - протягом місяця. Отже, стресова реакція супроводжується фазними змінами імунного статусу, виразність яких має індивідуальні особливості; початковий період гострого стресу характеризується значним зниженням протиінфекційного і протипухлинного імунітету, потім настає фаза короточасної гіперреактивності імунної відповіді, небезпечної щодо розвитку аутоімунних і алергійних захворювань; хронічний стрес неминуче приводить до вторинного імунодефіциту, небезпечного щодо формування онкологічних, аутоімунних, інфекційних захворювань чи загострення хронічної патології; припинення стресу на певному етапі може привести до відновлення імунного статусу.

Констатовано [огляди: Хаитов Р.М., 2005; Учакин П.Н. и др., 2007], що глюкокортикоїди знижують загальну кількість лімфоцитів, виводячи їх з циркуляції, і еозинофілів, підсилюючи їх апоптоз. При цьому гальмується проліферація, викликана мітогенами, цитотоксичність, продукція ІЛ-2, зростає - ІЛ-4, гнітяться експресія рецепторів для ІЛ-2, здатність фіксувати Fc-фрагменти IgG і IgM. Важливо, що Т-супресори на два порядки більш чутливі до дії гідрокортизону, ніж Т-гелпери, завдяки чому підтримка постійного їхнього співвідношення здійснюється через регуляцію вмісту перших. Вміст В-лімфоцитів у крові під впливом глюкокортикоїдів теж зменшується, але в меншій мірі, ніж Т-лімфоцитів, унаслідок блокади їхньої міграції з кісткового мозку в зародкові центри периферійних лімфоїдних органів. При цьому вміст IgA в сироватці дозозалежно підвищується, а в слині – знижується, тоді як рівень IgG підвищується в обох середовищах. Цитотоксичність NK-клітин під впливом глюкокортикоїдів дозозалежно знижується за рахунок гальмування адгезії ефекторних клітин до клітин-мішеней. Щодо мікрофагів гідрокортизон гальмує їхню фагоцитарну функцію, залежну як від комплементу, так і від вільних радикалів кисню. Разом з тим, захисні функції макрофагів при цьому підсилюються.

Підвищення рівня кортикостероїдів до концентрацій, що викликають значне зниження синтезу медіаторів міжклітинної взаємодії й апоптоз, приводить до драматичних змін в імунній системі. Одним з ранніх проявів виникаючих порушень є зменшення вмісту імуноглобулінів і рівня нормальних антитіл. Це відбувається, зокрема, при напрузі, зв'язаній із захистом дисертації. У спортсменів високого класу в період посиленого тренування і відповідальних змагань знижується рівень імуноглобулінів у крові, аж до повного зникнення деяких класів - IgG [Першин Б.Б., 1999], падає також рівень IgM [Першин Б.Б. и др., 2003], відзначається висока захворюваність алергійними хворобами з перевагою підвищеної чутливості до побутового і пилоквих алергенів [Шартанова Н.В., 2004]. Зменшення здатності до імунної відповіді в спортсменів у період високої психо-емоційної напруги продемонстровано при їхній вакцинації, тоді як при помірних тренуваннях вакцинний ефект може підвищуватися [Escola J. et al., 1978]. У період стресу знижується здатність лімфоцитів відповідати на мітогени і проліферувати під їх впливом [Суркина И.Д. и др., 1989]. Ці зміни можуть зберігатися протягом декількох місяців. При цьому відзначається, що в спортсменів, котрі представляють різні види спорту, істотно відрізняються реакції імунної системи [Першин Б.Б. и др., 2003; Шартанова Н.В., 2004]. Психо-емоційна напруга, що приводить до розвитку інтенсивної стрес-реакції, може приводити до зниження неспецифічного природного захисту. Так, у спортсменів у період інтенсивних тренувань знижується число поліморфноядерних лейкоцитів і їхня здатність до фагоцитозу, яка зазвичай стимулюється при помірних тренуваннях [Петрова И.В. и др., 1983]. При інтенсивних тренуваннях знижується синтез ІЛ-2 і ІФ, що продемонстровано при вірусній стимуляції лімфоцитів *in vitro*

[Суркина И.Д. и др., 1989]. Знижується здатність до первинної і вторинної імунної відповіді, гнітяться індукований вірусом синтез ІФ, зменшується зміст комплементу. Усі ці зміни приводять до зниження стійкості до інфекцій.

В останні роки велика увага приділяється вивченню ролі кортикоадреналової системи в регуляції тип-1/тип-2-цитокінового балансу. Був показаний двоїстий ефект кортикостероїдов на тип-1- і тип-2-імунні реакції [Elenkov I.J., Chrousos G.P., 1999]. Гноблення мітогеніндукованої продукції ІЛ-2 і зниження лімфоцитарної чутливості до глюкокортикоїдів на тлі підвищеного вмісту кортизолу в слині спостерігалися в осіб, котрі доглядають за лежачими важкими хворими [Bauer M.E. et al., 2000]. Знижена секреція ІЛ-2 була відзначена у ФГА-індукованих культурах клітин, отриманих від хворих хворобою Кушинга [Sauer J. et al., 1994]. Обробка гідрокортизоном клітинних культур крові добровольців, підданих довгостроковій гіпокінезії, привела до зниження кількості Т-гелперів, що експресують поверхневий рецептор до ІЛ-2 (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>). При цьому вірогідно збільшився вміст Т-супресорів, що експресують CD25<sup>+</sup> [Uchakin P.N. et al., 2002]. Знижена концентрація ІЛ-2 при підвищеному вмісті ІЛ-4 і ІЛ-10 у плазмі крові була відзначена у ВІЛ-інфікованих хворих, клітини яких володіли нормальною афінністю глюкокортикоїдних (ГК) рецепторів. Зворотна картина в розподілі цитокінів спостерігалася в хворих зі зниженою афінністю ГК-рецепторів [Norbiato G. et al., 1997]. Знижена мітогеніндукована секреція ІЛ-2, ІФ-γ і TNF-α у культурі клітин крові на тлі підвищеного вмісту АКТГ, кортизолу і β-ендорфіну була зареєстрована в бігунів на марафонську дистанцію відразу ж після фінішу і через 1 год після закінчення забігу [Uchakin P.N. et al., 2003]. Достовірна негативна кореляційна залежність була виявлена між концентрацією кортизолу в сечі і вмістом Т-клітинних субпопуляцій після лікування дексаметазоном [Maes M. et al., 1994]. Лікування кортикостероїдами хворих на розсіяний склероз під час гострого рецидиву підвищує рівні цитокінів типу 2 і редукує - типу 1 [Haase C.G., Faustmann P.M., 2004]. Кортизол пригнічує продукцію ІЛ-12 моноцитами й у такий спосіб впливає на тип-1/тип-2-баланс на початкових стадіях цитокінового каскаду [Blotta M.H. et al., 1997]. Ці результати підтверджуються даними, що вказують на пригнічення дексаметазоном секреції ІЛ-12 у ЛПС-стимульованій культурі моноцитів. При цьому важливо відзначити, що дексаметазон не впливав на секрецію ІЛ-10 [Elenkov I.J. et al., 1996].

На думку Учакина П.Н. и др. [2007], можна виділити два шляхи регуляції цитокінового балансу глюкокортикоїдами: перший - молекулярний, обумовлений безпосереднім впливом на продукцію цитокінів через сигнальний каскад JAK/STAT/NF-κB; і другий - фізіологічний, що модулює експресію цитокінових рецепторів.

Однією зі сторін механізму імуномодулюючої дії глюкортикоїдів є гальмування NO-синтази, а отже, утворення NO макрофагами [Szabo C., 1998]. Відомо, що NO, подібно вільним радикалам кисню, відіграє в різних процесах як фізіологічну, так і патологічну ролі, котрі у здоровому організмі збалансовані завдяки, крім іншого, натрійуретичному фактору, який підтримує захисну дію NO всупереч гальмуванню його потенційно цитотоксичних ефектів [Chatterjee P.K. et al., 1999].

Серед численних ефектів NO варто мати на увазі його прозапальну дію (реалізовану через збільшення тканинного кровоплину, ексудації плазми, хемотаксису еозинофілів і посилення проліферації Т<sub>2</sub>-гелперів), а також імуномодулюючу [Дранник Г.Н., 1999]. Roozendaal R. et al. [1999] показано, що NO може модулювати баланс між експресією Т<sub>1</sub>- і Т<sub>2</sub>-гелперами цитокінів шляхом селективного і персистентного гальмування експресії ІФ-γ ц-ГМФ-незалежним механізмом. Так, у присутності NO виявляється 50%-не гальмування секреції Т-лімфоцитами, стимульованими антитілами, секреції прозапальних цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-5, а також ІФ-γ, але не ІЛ-2. При цьому гальмування секреції ІЛ-4 і ІЛ-5 запобігається інгібітором гуанілциклази, тобто є ц-ГМФ-залежним, тоді як гальмування продукції ІФ-γ опосередковується додатковими механізмами, зокрема ослабленням нагромадження РНК через вплив на транскрипцію. Це гальмування має місце і через 24 години після експозиції Т-клітин з донатором NO, коли генерація NO уже не виявляється. При цих умовах секреція ІЛ-5 гальмується менш чітко, а ІЛ-4 - зовсім відсутня. Після 24-годинної преінкубації з донатором NO гальмується також секреція ІЛ-2, хоча це побічно залежить від NO.

Показано [Coussons-Read M.E. et al., 1994], що кондиціонована аверсивним стимулом супресія мітогенної відповіді спленоцитів на Con A супроводжується значним збільшенням акумуляції в культурі нітриту. Як усунення макрофагів, так і додавання до культури специфічного інгібітора L-аргінінзалежного синтезу NO (L-NMMA) послаблюють кондиціоновану супресію Con A-стимульованої проліферації лімфоцитів. Далі, додавання надлишку L-, але не D-аргініну нейтралізує ефект L-NMMA. Отже, нейроендокринні зміни, індуковані кондиціонованим

аверсивним стимулом, подавляють проліферацію лімфоцитів через зміну продукції NO макрофагами.

Макрофаги, активовані вірусом герпеса, виявляють антивірусну активність, асоційовану з високою продукцією NO, на відміну від неактивованих, резидентних макрофагів. Інгібітор NO-синтази (L-NMA) дозозалежно послаблює антивірусну активність, відповідно до редукції в культуральному середовищі NO. Дія інгібітора реверсується додаванням L-аргініну. Ці дані доводять, що NO може бути відповідальним за описану активність макрофагів [Benencia F., Courreges M.C., 1999]. Про це ж свідчать дані, з одного боку, Fleming S. et al. [1999], відповідно до яких викликане IL-10 гальмування продукції NO макрофагами, стимульованими IF- $\gamma$ , асоціюється зі зниженням їхньої бактерицидності, а з другого - Hoft D. et al. [2000] про гальмування інтрацелюлярної реплікації Protozoa в інфікованих макрофагах, поєднане з індукцією продукції ними NO, зумовленої T<sub>1</sub>-(але не T<sub>2</sub>)-гелперами, котрі секретують IF- $\gamma$ , а також Eze M.O. et al. [2000] про це ж відносно бруцел. До слова, за посередництвом того ж IF- $\gamma$ , як детермінатора бактерицидності [St-Denis A. et al., 1999], здійснюється активація макрофагів субпопуляцією CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів [Gurlo T. et al., 1999]. З іншого боку, опосередковані цими цитотоксичними T-лімфоцитами клітинні імунні механізми можуть грати в контролі деяких інфекцій більш важливу роль, ніж фагоцитоз [Eze M.O. et al., 2000].

Інший медіатор гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової осі - дегідроепіандростерон (ДГЕА), має виражені імуноактивуючі властивості і здатен захищати імунокомпетентні клітини від супресуючої дії кортизолу [Khorram O. et al., 1997].

Основним місцем секреції ДГЕА є zona reticularis наднирників [Baulieu E.E. et al., 1996], крім того, цей гормон синтезується в головному мозку і яєчках [Kroboth P.D. et al., 1999]. Таким чином, ДГЕА імітує ефекти не тільки НРА осі, але і впливає на функціонування ЦНС (зокрема, на статеву систему мужчин). Вплив ДГЕА на імунні процеси двоякий і дозозалежний. Показано, що ДГЕА має імуномодулюючу активність, ефективно захищає тварин від ряду вірусних, бактеріальних і паразитарних інфекцій. Доказано, що зумовлене віком його зниження має відношення до імуносенесценції – старечого імунодефіциту [Kipper-Galperin M. et al., 1999].

Обробка людських спленоцитів андрогеном підсилила ФГА-індуковану експресію гена IL-2, але не вплинула на продукцію (секрецію й експресію гена) IL-6 у культурі клітин [Young D.G. et al., 2001]. Однак в іншому дослідженні прийом препарату ДГЕА не діяв на проліферативну активність лімфоцитів, секрецію IL-2, IF- $\gamma$ , IL-10, але збільшив секрецію IL-4 у ФГА-стимульованій клітинній культурі [Kohut M.L. et al., 2003]. In vivo введення ДГЕА значно гальмувало розвиток симптомів експериментального гострого алергічного енцефаломієліту у мишей, спричиняло протизапальний ефект і вірогідно знижувало експресію генів прозапальних цитокінів у ЦНС [Du C. et al., 2001]. Підшкірне введення ДГЕА відновлювало проліферативну активність спленоцитів, секрецію IL-2, IL-3 і IF- $\gamma$  у мишей після експериментальної травми [Catania R.A. et al., 1999]. Підшкірне введення продукту метаболізму ДГЕА - андростендіолу - збільшувало виживання мишей, інфікованих вірусом простого герпесу, збільшувало експресію тип-1-цитокінів (IL-2 і IF- $\gamma$ ), а також підсилювало НК-активність спленоцитів [Carr D.J. et al., 1998]. Преінкубація лімфоцитів, отриманих від хворих на atopічний дерматит, із ДГЕА знижувала мітогеніндуковану секрецію IL-4 [Tabata N. et al., 1997]. Однак введення понадфізіологічних доз підсилює секрецію IL-4 і пригнічує секрецію IF- $\gamma$  у клітинних культурах спленоцитів [Du C. et al., 2001]. Знижений вміст клітин, що продукують IL-4, IL-5 і IL-10, було виявлено в ДГЕА-дефіцитних мишей після введення їм алергену. При цьому кількість клітин, що продукують IF- $\gamma$ , не змінювалась [Yu C.K. et al., 1999].

Важливо відзначити, що в периферійній крові ДГЕА представлений головним чином у вигляді його неактивної форми ДГЕА-сульфату (300-кратне співвідношення). І якщо концентрація ДГЕА має діурнальний ритм, то концентрація ДГЕА-сульфату - величина відносно постійна. Перехід ДГЕА-сульфату в ДГЕА відбувається за рахунок ферменту ДГЕА-сульфатази, основним джерелом якої є клітини моноцитарно-макрофагального ряду [Hennebold J.D., Daynes R.A., 1994]. Разом з тим, макрофаги є джерелом 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-вітамін D<sub>3</sub> (кальцитріол), котрий, окрім нейропротекції, антиепілептичної дії, взаємодії із нейротрансмітерами і гормонами мозку, регуляції поведінки [Kalueff A.V. et al., 2006], володіє вираженою супресуючою активністю стосовно тип-1-цитокінів [Gyetko M.R. et al., 1993]. Це зайвий раз показує важливу роль клітин моноцитарно-макрофагального ряду в складній мережі нейроендокринно-імунних взаємодій не тільки як ефекторних, але і як регуляторних клітин.

Паравентрикулярне гіпоталамічне ядро (п. PV) - ключове місце інтеграції нейроендокринної, автономної і поведінкової адаптації до різних гомеостазних викликів, включаючи "фізіологічні" (наприклад, інфекція або кровотеча) і "емоційні" (наприклад, іммобілізаційний або больовий стреси). Обидва типи викликів зрештою конвергують на активації систем загальної відповіді, представлених у п. PV, включаючи НРА вісь і симпато-адреналову систему. Reyes T.M. et al. [2003] досліджено експресію генів в п. PV на 1-й і 3-й год після гострого нанесення репрезентативних стресорів: фізіологічного (в/о 10 мкг ЛПС) і емоційного (30-хв іммобілізація). Виявлено, що, в цілому, обидва стресори задіюють відносно мало загальних генів. Найбільша міра загальності виявлена серед сигнальних молекул і нейропептидів, тоді як транскрипція факторів, що регулюються обидвома стресорами, була найбільш відмінна. Неочікувано, іммобілізація індукує значну кількість імуноспоріднених молекул, котрі не регулюються ЛПС. Імуноспоріднені молекули специфічно розподіляються широко по судинних та інших бар'єр-асоційованих типах клітин. Загальні транскрипційні профілі інформують про ранні (транскрипційні фактори) і пізні (мішені) механізми модуляції п. PV і в цілому ЦНС у відповідь на категорійно різні стресори.

Neveu P.J. et al. [2000] у мишей, дефіцитних за ІЛ-1 $\beta$ -конвертин ензимом (ICE), після імунної або стресорної стимуляції виявлено гіперактивність НРА осі і здатність продукувати ІЛ-1 $\beta$ . Це показує, що більша реактивність НРА осі може результувати вищу сенситивність "нестиглого" ІЛ-1 $\beta$ , що навіює думку про вищу базальну транскрипцію гіпоталамічного ІЛ-1-рецептора I типу (ІЛ-1-RI) у ICE-дефіцитних мишей. Біоефекти ІЛ-1 опосередковуються ІЛ-1-RI, асоційованим із ІЛ-1-рецептором із додатковим протеїном (ІЛ-1RACP). Цей рецептор є есенціальним компонентом для дії ІЛ-1 на периферії, але його роль у мозку ще добре не відома. У нормальних мишей ІЛ-1 $\beta$  депресує периферійні імунні відповіді, індукує продукцію ІЛ-6 плазми, стимулює НРА вісь. Жоден з цих ефектів не спостерігається у ІЛ-1RACP-дефіцитних мишей, що вказує на те, що ІЛ-1RACP необхідний для індукції головних нейроендокринних і імунних ефектів центрального ІЛ-1 $\beta$ . Антагоніст ІЛ-1-R, введений попередньо, модифікував активацію НРА осі, спостережувану під час стресу, за винятком попередньої симпатектомії. Це свідчить про те, що симпатична нервова система може регулювати ІЛ-1 $\beta$ -індуковану стимуляцію НРА осі. Модуляцію продукції і фізіологічної активності ІЛ-1 досліджували і у нормальних мишей, скориставшись інтеріндивідуальними відмінностями у мозково-імунних взаємодіях, поєднаних з церебральною латералізацією. Показано, що поведінково/мозкова латералізація пов'язана із поведінковою відповіддю на периферійне введення ІЛ-1, і з продукцією ІЛ-1 та ІЛ-6 у відповідь на ЛПС. Це доказує, що цитокіни, особливо ІЛ-1 $\beta$ , можуть репрезентувати один із факторів, відповідальних за інтеріндивідуальні відмінності у мозково-імунних взаємодіях.

Виходячи з відомостей, що мозок асиметрично модулює нейрохімічні, нейроендокринні і імунні відповіді на ЛПС, і припущення, що асиметрія у функціонуванні ЦНС може бути одним із механізмів, через які півкулі мозку асиметрично модулюють імунну реактивність, Dong J. et al. [2003] в експерименті виявили, що індукований ЛПС рівень в плазмі ІЛ-1 $\beta$  був вищим у праволаних мишей, ніж у ліволатних або амбідекстерних. Автори не спостерігали латералізацій ефекту для ЛПС-індукованого рівня ІЛ-10. Антагоніст  $\alpha_1/\alpha_2$ -адренорецепторів, введений за 1,5 год до ЛПС, редукує індукований рівень ІЛ-1 $\beta$  і зводить нанівець ефект латералізації. Навпаки, празозин драстично збільшує рівень ІЛ-10 у відповідь на ЛПС і продукцію кортикостерону в контролі. Отже, катехоламінергічна модуляція імунних реакцій залежить від церебральної латералізації.

Sarro de G. et al. [1996] у щурів із генетично зумовленою епілепсією виявлено значно нижчий, ніж у нормальних, вміст перитонеальних макрофагів і погіршені деякі функціональні параметри (фагоцитоз і інтрацелюлярний кілінг) макрофагів. Число популяцій лімфоцитів показує переважання Т-гелперів над Т-цитотоксичними/супресорами як в селезінці, так і лімфовузлах. Крім того, спостерігалось підвищення індексу Т/В. Епілептичні селезінки володіють більшим відсотком Т-гелперних клітин порівняно із нормальними. Показано підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів епілептичних щурів в тесті проліферації, індукованої Con A. Автори стверджують, що зміни у функціях Т-клітин епілептичних щурів зумовлені втягненням нейроендокринної системи у модуляцію імунітету, у співвідношення між Th<sub>1</sub> і Th<sub>2</sub> та у активацію супресорної відповіді.

Установлено, що основною мішенню для впливу стресорних факторів є клітинно-опосередковані імунні реакції. Добре відомо, що лімфоцити (Т-, В- і НК-клітини) і макрофаги, які активно беруть участь у розвитку тип-1- і тип-2-імунних реакцій, несуть поверхневі  $\beta$ -адренергічні рецептори на різних стадіях диференціювання [Abrass C.K. et al., 1985]. Так, було показано, що

катехоламіни у фізіологічних концентраціях придушують продукцію IL-12 і підсилюють продукцію IL-10. Разом з тим дія катехоламінів може бути блоковано антагоністом  $\beta$ -адренорецепторів пропранололом [Elenkov I.J. et al., 1996]. Це вказує на пряму участь як ендокринної (адреналової), так і нервової (симпатичної) систем у регуляції тип-1/тип-2-імунного балансу.

З'ясовано, що хронічне введення ізопротеренолу посилює реакцію лімфоцитів на мітоген. Ці дані доказують, що хронічний стрес може призводити до прямої модуляції посилення ізопротеренолом проліферації лімфоцитів [Paciatti G.F. et al., 1987].

Встановлено, що кортикостерон і норадреналін (НА) відіграють роль у медіації індукованої хімічною симпатектомією (6-гідроксидопаміном) супресії генерації herpes simplex virus (HSV)-специфічних первинних цитотоксичних Т-лімфоцитів і активації HSV-специфічних Т-лімфоцитів пам'яті. Обидва типи (I і II) рецепторів кортикостероїдів відіграють роль у регуляції HSV-специфічного імунітету. Автори вважають, що ці знахідки не лише сприяють з'ясуванню ролі нейроендокринно-опосередкованої модуляції імунної функції, але й потребують вияву обережності у поясненні ефектів хімічної симпатектомії простою відсутністю симпатичної іннервації лімфоїдних тканин [Leo N.A., Bonneau R.H., 2000].

В експерименті Giovambattista A. et al. [2000] у щурів-самців, попередньо затруєних різними інгібіторами феніл-етаноламін-N-метилтрансферази (PNMT), які активні периферійно (SKF 29661), або як периферійно, так і центрально (SKF 64139), таким чином зменшуючи синтез адреналіну, індукувалась гостра ендотоксинемія в/о введенням бактеріального ЛПС (через 12 годин після затравки). Через 2 год виявлено, що гальмування PNMT не модифікує базальних рівнів АКТГ, глюкокортикоїдів і цитокінів. Ендотоксин-стимульовальна секреція АКТГ була в кілька разів вищою, ніж базальна в контролі і у затруєних. Однак, рівні АКТГ після ЛПС були значуще редуковані на тлі універсального інгібітора PNMT (проти контролю і периферійного інгібітора). Всі групи проявили здатність до адреналової відповіді на ендотоксиновий стимул. Хоч знайдено відмінності між групами у базальному вмісті АКТГ в аденогіпофізі, ЛПС значуще знижував вміст АКТГ в групах контролю і периферійного інгібітора PNMT. Затравка не модифікує базального вмісту CRH в медіо-базальному гіпоталамусі (MBH). Натомість універсальний інгібітор PNMT значуще редукує базальний вміст CRH в серединному підвищенні (ME), а введення ЛПС значуще зменшує вміст в ME CRH в контрольній та периферійно-інгібіторній групах. Універсальний інгібітор значуще підвищує базальний вміст в MBH і ME аргінін-вазопресину. Введення ЛПС зменшує вміст вазопресину у MBH в контрольній і "периферійній" групах і зменшує вміст вазопресину у ME в усіх трьох групах. Вміст в плазмі TNF- $\alpha$  підвищується в кілька разів після введення ЛПС у контрольних щурів, але не у затруєних інгібіторами PNMT. Для того, щоб дослідити редукцію вивільнення цитокіна на ЛПС у PNMT-інгібованих щурів, додатково було проведено експеримент *ex vivo* на моноцитах контрольних і PNMT-інгібіторних щурів. Результати підтвердили імунну дисфункцію при інгібіції периферійного синтезу адреналіну. Справді, базальна і конкавалін-А-стимульована секреція TNF- $\alpha$  значно менша у "периферійно-інгібіторній" групі, ніж в контрольній, тоді як додавання адреналіну ( $10^{-7}$  М) до середовища цілком відновлює ці ефекти. Ці дані демонструють, що: 1) селективне центральне гальмування адренергічної функції редукує ендотоксин-стимульовану секрецію АКТГ, що зобов'язано, головним чином, зниженню CRH-ергічної активності; 2) центральна адренергічна система модулює CRH-ергічну (позитивно) і вазопресин-ергічну (негативно) функції; 3) гальмування периферійної PNMT активності редукує функцію імунної системи *in vivo* та *ex vivo*. Це доказує, що низькі периферійні рівні адреналіну сприятливі щодо загальних захисних механізмів під час ендотоксичного шоку.

Вважають, що потенційна причина імуносенесценції - пов'язаний із віком спад в регуляторних функціях симпатичних норадренергічних нервових волокон, чії нейротрансмітери передають сигнали лімфоїдним клітинам кісткового мозку, тимуса, селезінки і лімфовузлів. На додачу до порушень, спричинених генерацією вільних радикалів під час численних біохімічних процесів, має місце зсув про/антиоксидантного балансу, що закінчується целюлярним оксидативним стресом і прискоренням процесу старіння. Змінені взаємодії між нейроендокринною і імунною системами асоційовані із збільшенням випадків, розвитком і ростом раку грудей і інших неопластичних захворювань. Продемонстровано, що розрив нейроендокринно-імунних взаємодій у старих щурів і самок із маммальними пухлинами може бути реверсований депренілом - інгібітором MAO. Він веде до посилення центральної і периферійної катехоламінергічної активності і відрегулювання імунної реактивності [Thyaga R.S., Felten D.L., 2002].

Відомо, що стрес-активація норадренергічної системи мозку дефіцитна у щурів лінії Wistar-Kyoto, у них відсутнє НА-ергічне полегшення НРА-відповіді, порівняно із аутбредними щурами



Sprague-Dawley (контроль). Дефіцит модуляторної функції НА-ергічної системи відповідальний за стресорну вразливість (шлункову ульceraцію). Pardon M.C. et al. [2003] показали, що хронічна холодова експозиція (7 днів, 4 год/день, 4°C) потенціює активацію НРА осі (оцінену за АКТГ плазми) при гострому іммобілізаційному стресі у обох ліній щурів, хоча вираженіше у Wistar-Kyoto (інбредних), і посилює стрес-індуковане вивільнення НА латеральним ядром *stria terminalis* (п. STL) у Wistar-Kyoto, але не Sprague-Dawley щурів. Мікроін'єкція у п. STL антагоніста  $\alpha_1$ -адренорецепторів послаблює стресіндуковану секрецію АКТГ у щурів Sprague-Dawley, але не Wistar-Kyoto. Після хронічного холоду відповідь АКТГ на гострий стрес послаблюється введенням у п. STL антагоніста  $\alpha_1$ -адренорецепторів у обох ліній без відмінностей. Отже, хронічний холод не лише сенситизує вивільнення НА в п. STL щурів Wistar-Kyoto, а й відновлює норадренергічну фацілітацію (полегшення) вже підвищеної відповіді НРА осі. Така функціональна сенситизація попередньо дефіцитної полегшувальної системи може бути одним із механізмів, через який експозиція повторного або сильного стресу може індукувати патологічну дизрегуляцію стресової відповіді у вразливих особин.

Greiffenstein P. et al. [2007] виявили, що у щурів-самців тижнева алкоголізація зменшує підвищення рівня в крові А і НА (в 20 і 3 р) і збільшує термінову смертність від травми з геморагією. При цьому відвертається підвищення експресії в легенях TNF- $\alpha$ , індуковане травмою з геморагією. Тоді як травма з геморагією не відвертає ЛПС-індуковане вивільнення клітинами крові і альвеолярного та плеврального компартментів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 і IL-10, алкоголізація супресує вивільнення TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  і IL-6, без зміни відповіді IL-10 в цих клітинах. Отже, аттенуація нейроендокринної активації асоційована із супресією вивільнення прозапальних цитокінів клітинами крові і плевральної рідини у відповідь на "вторинний травматичний" запальний стимул. Це підвищує сприйнятливості до інфекції і смертність від травми з геморагією.

Стрес (внаслідок лапаротомії під ефіром) спричиняє у мишей селективне збільшення в аденогіпофізі рецепторів для IL-1 і значне зниження там рецепторів для CRH - головного регулятора ендокринної відповіді на стрес. Інтраперитонеальне введення щурячого чи людського CRH імітує ефекти стресу і дає драматичне підвищення рецепторів IL-1 $\alpha$  у гіпофізі, але не в гіпокампі, селезінці, тестикулах. Глюкокортикоїдна терапія дексаметазоном сама по собі не змінює їх, але значуще інгібує CRH-індуковану регуляцію IL-1-рецепторів в гіпофізі. Різні нейроендокринні медіатори стресу: CRH, форсколін, ізопротеренол - дають дозозалежне підвищення продукції ц-АМФ і експресії IL-1 $\alpha$ . Навпаки, соматостатин і дексаметазон значуще інгібують CRH-стимульоване підвищення обох параметрів, що доказує первинну роль ц-АМФ в регуляції пітуїтарних IL-1-рецепторів. Гостре введення ендотоксину (ЛПС, 30  $\mu$ g) драматично підвищує рівень зв'язування IL-1 $\beta$  і реципрокно знижує - IL-1 $\alpha$  в периферійних тканинах (аденогіпофіз, яєчки, селезінка), але не в гіпокампі. Цей ефект видається залежним від дози, оскільки в 10 р вища доза ЛПС значуще зменшує зв'язування IL-1 $\alpha$  як в периферійних тканинах, так і в мозку. Ендотоксин-індукована модуляція системи IL-1 також залежна і від режиму затравки, оскільки дві низькі дози ЛПС, введені в 0 і 12 год, підвищують концентрацію рецепторів IL-1 $\beta$  і знижують - IL-1 $\alpha$ -рецепторів як в центральних, так і в периферійних тканинах. Ці дані підтримують положення про роль IL-1 у координації мозково-ендокринно-імунної відповіді на стрес і інфекцію [Такао Т. et al., 1995].

Систематичне дослідження регуляції імунітету і фагоцитозу холіно- і адренотропними препаратами започатковане Денисенком П.П. [1980]. Автором показано, що у мишей активація М-холінореактивних систем ареколіном чи пілокарпіном підвищує титр сироваткових гемагглютинінів, тоді як їх блокада метацином чи атропіном гальмує підвищення антитілогенезу у відповідь на антигенне подразнення; разом з тим високі дози М-холінолітиків стимулюють імунологічний процес. Виявилося, що імуностимулююча дія М-холіноміметиків зумовлена збудженням периферійних, але не центральних М-холінореактивних систем. Натомість саме центральні N-холінореактивні системи відіграють провідну роль у активації антитілогенезу. Автор висловив припущення, що в регуляції інтенсивності утворення гемагглютинінів між N-холінореактивними системами, особливо центральними і периферійними, існують складні (можливо реципрокні) взаємини. Ця складність зумовлена передовсім тим, що на периферії ефект збудження N-холінореактивних систем реалізується через М-холінореактивні і адренореактивні системи. В наступних серіях експериментів було показано, що антитілогенез під впливом норадреналіну, який активує переважно  $\alpha$ -адренореактивні системи, посилюється при введенні лише високої (1 мг/кг) дози, тоді як фізіологічна (0,25 мг/кг) доза неефективна. Адреналін як агоніст переважно  $\beta$ -адренореактивних систем у фізіологічній дозі суттєво активує, натомість у

стресорній дозі - так же відчутно гальмує утворення гемаглютининів у мишей. Разом з тим, ін'єкції  $\beta$ -адреноблокатора індерала,  $\alpha$ -адреноблокатора фентоламіна чи симпатолітика в дозі 1 мг/кг спричиняють, всупереч сподіванням, суттєву активацію антитілогенезу. Відсутність антагонізму у ефектах  $\alpha$ -адреноміметиків і  $\alpha$ -адреноблокаторів свідчить, на думку автора, про опосередкований характер впливу  $\alpha$ -адренореактивних систем на антитілогенез. Можливо, за даних умов має місце компенсаторна активація холінергічних структур. Автор дійшов висновку, що антитілогенез на 7-й день після імунізації залежить від функціонального стану периферійних М-холіно- і центральних N-холінореактивних систем. Периферійні N-холінореактивні системи впливають на реалізацію реакції антитілоутворення постільки, наскільки їх функціональний стан відбивається на такому периферійних М-холіно- і адренореактивних систем. Вплив симпатотропними речовинами при імунізації і після неї, залежно від дози, а отже, від ступеню, тривалості і розповсюдження збудження чи блокади синапсів, може змінювати титри антитіл.

Інший блок експериментів Денисенко П.П. [1980] стосувався вивчення впливу функціонального стану холіно- і адренореактивних систем на бактерицидну активність сироватки (БАС) крові мишей. Передовсім автором виявлено, що якщо одноразова ін'єкція фізрозчину (за 2 год до тестування БАС) індиферентна, то повторні введення впродовж 2 чи 6 діб спричиняють зниження БАС, очевидно, внаслідок розвитку стресорної реакції. Тому в кожній серії дослідів контролем служили тварини, яким вводили фізрозчин в аналогічні терміни, що й фармакони. Тестування проводили через 2 год, на 3-й і 7-й дні після щоденного введення препаратів. Виявлено, що помірне збудження М-холінореактивних систем ареколіном чи пілокарпіном через 2 год підвищує БАС на 10-15%, після 2-денного введення малих доз БАС не відрізняється від контрольної (тобто не відвертається її стресорне зниження), натомість великі дози її пригнічують на 20-25%. Після 6-денного курсу доза 5 мг/кг значно підвищує БАС, тоді як вдвічі більша - знижує чи нівелює. Через 2 год після введення периферійних М-холінолітиків атропіну чи метацину БАС відчутно підвищується, натомість центральний М-холінолітик амізил неефективний. 6-денний курс атропіну підвищує, а метацину та амізилу - знижує БАС. Активуюча дія ареколіну не змінюється на фоні блокади центральних М-холінорецепторів, але усувається попередньою блокадою периферійних М-холінорецепторів.

Отже, провідна роль у регуляції БАС належить периферійним М-холінореактивним системам. Скерованість і вираженість впливу на БАС N-холінореактивних систем залежить від ступеню, тривалості і розповсюдження їх виключення. Активуюча дія на БАС нікотину реалізується лише за відсутності блокади периферійних N-холінорецепторів; блокада ж центральних N-холінорецепторів не лише не перешкоджала, а сприяла прояву активуючого ефекту нікотину. Разом з тим, останній не проявляється на фоні блокади периферійних М-холінорецепторів. 6-денне введення  $\alpha$ -адреноблокатора фентоламіна знижує БАС, натомість збудження  $\alpha$ -адренорецепторів норадреналіном - підвищує її.  $\beta$ -адреноблокатор індерал в дозі 1 мг/кг підвищує, а в дозі 10 мг/кг - знижує БАС. На фоні одночасної блокади  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів не проявляється стимулююча дія на БАС ні нікотину, ні ареколіну. Адреналін в дозі (0,25 мг/кг), яка спричиняє  $\beta$ -адреноміметичний ефект, підвищує БАС, проте подальше підвищення дози (до 1 і 2 мг/кг) призводить до реверсії ефекту, як це мало місце стосовно антитілоутворення. Активуюча дія на БАС виявлена при введенні непрямих адреноміметиків ефедрину і фенаміну.

Автор дійшов висновку, що М-холіно- і адренореактивні системи взаємозв'язані у здійсненні нервової регуляції БАС крові. Ефект того чи іншого синаптотропного середника залежить від вихідного стану функціональної активності і переважання на даний момент холін- чи адренергічної систем.

Santoni G. et al. [1999] показали, що асоційоване із стресом підвищення концентрації в плазмі щурів катехоламінів супроводжується значним підвищенням вмісту в крові загальних Т-лімфоцитів, їх CD5<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> субпопуляцій та підвищенням їх здатності до проліферації у відповідь на Con A або IL-2.

У людей біль, поряд з підвищенням концентрації в плазмі адреналіну і кортизолу, підвищує вміст CD56<sup>+</sup>-лімфоцитів та активність NK-клітин [Greisen J. et al., 1999]. Разом з тим, підвищення рівня кортикостерону асоціюється із підвищенням рівня автоантитіл [Shanks N. et al., 1999].

За даними Bergman M. et al. [1999], в пробах крові здорових добровольців адреналін зменшував стимульований ЛПС синтез прозапальних цитокинів (TNF- $\alpha$  - на 62,5%, IL-6 - на 39%, IL-1 $\beta$  - на 40%) і збільшував на 78% - протизапального IL-10. У крові пацієнтів з пролонгованим сепсисом, який супроводжується гіперкатехоламінемією, виявлено зниження TNF- $\alpha$  на 67%, IL-6 - на 33% при відсутності відхилень вмісту IL-10 та IL-1 $\beta$ . У осіб із септичним шоком адреналін ех

vivo не модулював рівня ІЛ-10 і ІЛ-6, а TNF- $\alpha$  - знижував лише на 36%, разом з тим, продукцію ІЛ-1 $\beta$  знижував вдвічі більше, ніж у волонтерів (на 73%). Змінена відповідь септичної крові на катехоламіни, на думку авторів, може бути зумовлена зміненою реактивністю лейкоцитів під впливом тривалої хвороби. На нашу ж думку, при цьому має місце десенситизація адренорецепторів лейкоцитів внаслідок пролонгованої гіперкатехоламініемії.

"Цитокинова теорія хвороби" констатує, що гіперпродукція цитокінів може спричинити клінічні прояви хвороби. Багато зусиль було затрачено для з'ясування, як цитокіни регулюються в нормі. Показано, що транскрипційний, трансляційний та інші молекулярні механізми контролю захищають організм від ексцесивної продукції цитокінів. Недавнє відкриття показало несподіваний механізм гальмування продукції цитокінів макрофагами. Запальний рефлекс є фізіологічним механізмом, через який автономна нервова система виявляє присутність запального стимулу і модулює продукцію цитокінів. Аферентні сигнали до мозку передаються через вагусні нерви, які активують рефлекторну відповідь (реакцію), що завершується сигналами у еферентних вагусних нервах. Названа як "холінергічний протизапальний механізм", еферентна активність у вагусних нервах вивільнює АХ поблизу макрофагів ретикулоендотеліальної системи. АХ може взаємодіяти специфічно із  $\alpha$ -7-субодиницями N-холінергичних рецепторів макрофагів, що веде до целюлярної деактивації та гальмування вивільнення цитокінів. Цей "hard-wired" ("твердопровідний") зв'язок між нервовою і імунною системами може впрягатись терапевтично в тваринні моделі запальних захворювань шляхом прямої електростимуляції вагусних нервів або через використання холінергічних агоністів, які специфічно активують  $\alpha$ -7-субодиницю N-холінергічного рецептора. Автономна дисфункція асоційована із запальними захворюваннями людини, зокрема ревматоїдним артритом, діабетом і сепсисом. Зараз мало ясно, чи ця дисфункція є результатом запального компонента цих захворювань, або насправді лежить в основі причини. Є думка, що багато з-поміж запальних захворювань можуть насправді бути хворобами автономної (вегетативної) дисфункції [Czura S.J., Tracey K.J., 2005].

АХ, класичний трансмітер парасимпатичних нервових волокон, синтезується також в значній кількості ненеурональних клітин, включаючи поверхневі епітеліоцити дихальних шляхів. Ціліарні і секреторні клітини вивільняють АХ люмінально, а нейроендокринні - базолатерально. Припускається локальна ауто/паракринна роль епітеліального АХ в регуляції різних аспектів механізмів природного (вродженого) захисту слизової, включаючи регуляцію макрофагальної функції, модуляцію активності волокон сенсорних нервів і мукоциліарний кліренс [Kummer W. et al., 2008].

Показано безпосередню активацію периферійними цитокінами аферентних нейронів, що приводить до поведінкових змін [Dantzer R. et al., 1998]. Експресія гену рецептора ІЛ-1 була виявлена в аферентних нейронах блукаючого нерва [Ek M. et al., 1998]. При периферійному введенні бактеріального ЛПС чи ІЛ-1 $\beta$  (без проникнення через ГЕБ) була зареєстрована підвищена активація в термінальній зоні (nucleus tractus solitarius) блукаючого нерва [Sehic E., Blatteis C.M., 1996]. Ваготомія блокувала як пірогенні, так і поведінкові (депресія) ефекти, викликані периферійним введенням ЛПС [Bret-Dibat J.L. et al., 1995].

Механізм імуномодулюючої дії вегетативної нервової системи та її медіаторів стає зрозумілим в світлі давно відомої присутності на поверхні лімфоцитів адрено- [Landman R. et al., 1983; Loveland B.E., 1981; Pochet R., 1979] і холіно- [Maslinski W. et al., 1983; Strom T.B., 1981] рецепторів та сучасних даних про безпосередню вегетативну іннервацію тимуса [Cavallotti C. et al., 1999; Vizi E., 1998].

Вегетативна іннервація має важливе значення в становленні ендокринної функції тимуса, стимулює в ній синтез тимічних гормонів [Cavallotti D. et al., 2002]. Окрім класичних тимічних гормонів, епітеліоцитами і тимічними макрофагами синтезується низка регуляторних поліпептидів і гормонів нейрогіпофіза: холецистокінін, соматостатин, інсуліноподібний фактор росту-І, окситоцин, вазопресин [Savino W., Dardenne M., 2000; Savino W. et al., 2002], гормонів панкреатичної групи (інсулін, глюкагон, соматостатин) і цитокінів (ІЛ-1 $\beta$  і ІФ- $\gamma$ ) [Chentoufi A.A., Polychronakos C., 2002; Throsby M. et al., 1998; Pleau J.M. et al., 2001]. Формування подібного гормонального і цитокінового "мікрооточення" забезпечує нормальний перебіг процесів проліферації, диференціювання і дозрівання лімфоїдних клітин, а також є необхідним для нормальної презентації автоантигенів, в тому числі і нетимічного походження [Atrico M. et al., 2001; Cavallotti D. et al., 1999; Savino W. et al., 1999].

Вважається, що тимічні гормони, поряд з гіпоталамічними, гіпофізарними і гормонами периферійних ендокринних залоз, беруть участь у процесах морфогенезу і диференціюванні лімфоїдних клітин тимуса [Cavallotti D. et al., 1999; Savino W. et al., 1999].

В регуляції ендокринної та імунної функцій тимуса важливе значення має NPY-ергічна іннервація [Cavallotti D. et al., 1999; Kinoshita Y., Hato F., 2001]. Гіпоталамічний NPY стимулює синтез і секрецію гіпофізарних гормонів пролактину і соматотропіну [Savino W., Postel-Vinay M.C. et al. 2002], які регулюють, поряд з самим NPY, ендокринну функцію тимуса [Savino W., Dardenne M., 2000]. У щурів із стрептозотоциновим діабетом 10-денні введення NPY не лише стимулювали синтез інсуліну в панкреатичних  $\beta$ -клітинах і суттєво знижували рівень гіперглікемії, а також сприяли відновленню питомої щільності лімфоїдної популяції в корковій і мозковій речовині тимуса, зростанню кількості малих лімфоцитів і зниженню кількості дегенеративних і апоптозних клітин. Разом з тим, зниження частки лімфобластів навіть дещо поглиблювалось [Абрамов А.В. та ін., 2003].

Джерелом NPY-ергічної іннервації тимуса є як адренергічні [Cavallotti D. et al., 1999; Kinoshita Y., Hato F., 2001], так і вагальні нервові волокна [McLean K.J. et al., 1997; Dovas A. et al., 1998]. Важливо, що з віком вміст в тимусі норадреналіну збільшується, а NPY - зменшується.

Плейотрофічна дія, яку чинять гормони і нейропептиди чинять на тимічні епітеліоцити, полягає також у модуляції експресії цитокератину, росту клітин і продукції ними екстрацелюлярних матриксних білків [Berczi I., 1998; Hofland L.J. et al., 2000; Dardenne M., 1999].

Очевидно, що циркулюючі рівні різних пептидних гормонів необхідні для підтримки низки біологічних функцій, що мають відношення як до мікрооточення, так і до лімфоїдних клітин органу. Нейро-ендокринний контроль тимуса являє собою надзвичайно складний комплекс, з очевидною присутністю повного інтратимічного біологічного циклу, що включає продукцію пітуїтарних гормонів, а також експресію їх відповідних рецепторів для тимічних клітин. Кортикальні ретикуло-ендотеліальні клітини експресують поверхневий антиген, gp200-MR6, котрий відіграє значну роль у диференціації тимоцитів. Незалежно від того, який механізм може бути запущений нейроендокринними факторами, ефекти є плейотропними (широкоскерованими) і підсумовуються у модуляції експресії окремих генів в клітинах різних типів. Тимічні нейроендокринні поліпептиди є джерелом аутоантигенів, презентованих молекулами МНС, що уможлиблює диференціацію гематопоетичних стовбурових клітин. Тимічні клітини-няньки теж продукують тимозини  $\beta_3$  та  $\beta_4$  і демонструють нейроендокриноцити специфічного імунофенотипу і присутність загального лейкоцитарного антигену. Селекція інтратимічних Т-лімфоцитів є комплексним багатостадійним процесом, що знаходиться під впливом окремих функціонально спеціалізованих ретикуло-ендотеліальних клітин і імуно-нейроендокринним регуляторним контролем, що відображує динамічні зміни організму ссавців [Markovich L., 2004].

Своєю чергою, тимічні гормони чинять виражений модулятивний вплив на фізіологічні процеси в аденогіпофізі [Kinoshita Y., Hato F., 2001] і, тим самим, вносять суттєвий внесок до погодженого функціонування нейроендокринно-імунної системи [Savino W., Dardenne M., 2000; Kinoshita Y., Hato F., 2001]. Тимічні пептиди регулюють вивільнення гормонів НРА осі і можуть діяти прямо на мішені ендокринних залоз цієї осі, модулюючи гонадну систему. Тималін може модулювати сенсорні функції периферійних нервів, включаючи ті, що стосуються сприйняття болю. Залежно від дози, тималін індукує чи редукує гіпералгізію стосовно механічних і термальних ноцицепторів і цим репрезентує важливість взаємодії між імунною, ендокринною і нервовою системами [Berczi I., 1998; Hofland L.J. et al., 2000; Dardenne M., 1999].

**1.2.2. Гіпоталамо-пітуїтарно-гонадална і -тироїдна осі.** Очевидно, що цефало-пітуїтарно-репродуктивна вісь і цефало-тиміко-лімфоїдна вісь пов'язані численними внутрішніми механізмами, які користуються подібними сигналами (нейротрансмітери, пептиди, ростові фактори, гормони), і діють на подібні розпізнавальні мішені. Крім того, така комунікаційна мережа формує основу і контроль всякого кроку і рівня репродуктивної фізіології. Система рилізінг-гормона лютеїнізуючого гормону (LHRH) є первинним центральним і периферійним датчиком як нейроендокринної, так і імунної функцій. В тимусі та периферійних імунних органах LHRH відіграє унікальну роль імуномодулятора, роблячи внесок у зміни імунної реактивності під час естрально-менструального циклу і вагітності. Реципрокність нейроендокринно-імунних сигнальних систем забезпечує здатність статевих стероїдів модулювати тимус-залежні імунні функції шляхом прямих ефектів на специфічні гени-мішені, задіяні у розвиток статевого диморфізму і статево-диморфних імунних відповідей, включаючи зворотню регуляцію імунної відповіді під час вагітності. Такі зміни імунореактивності мають фізіологічне значення, як от зменшення і супресія клітинно-опосередкованого імунітету в постовуляторній фазі циклу і при вагітності відповідно, і грають роль під час імплантації і встановленні вагітності. В цьому контексті, здатність кортикостерону прямо гальмувати як GR транскрипцію, так і клітинно-

опосередковану імунну відповідь в тимусі, і модулювати інгібіторний ефект статевих стероїдних гормонів, може запропонувати пояснення і молекулярний механізм, за допомогою якого стрес може бути шкідливий для репродукції, зокрема і шляхом імуномодуляції. З іншого боку, гормонально опосередковані зміни імунітету можуть мати патологічне значення для зчеплених із статтю імунних захворювань (еритематозний вовчак, тромбоцитопенічна пурпура). Стероїдні статеві гормони відіграють роль у контролі стресорної відповіді через імуномодуляцію [Marchetti B. et al., 1996].

Сигнали, генеровані гіпоталамо-пітуїтарно-гонадалною (HPG) віссю, сильно модулюють функцію імунної системи. В мозку головні гормони HPG осі прямо взаємодіють з астрогліальними клітинами. Таким чином LHRH впливає на розвиток і ріст гіпоталамічних астроцитів, а останні керують диференціацією нейронів LHRH. Гормонально індуквані зміни в нейрон-гліальній пластичності можуть нав'язувати великі зміни в діяльності ЦНС і таким чином брати активну участь у сексуально диморфічних імунних відповідях. Вплив статі на нейроімуномодуляцію додатково підкреслюється статевим диморфізмом у експресії генів, що кодують нейроендокринні гормони і їх рецептори в тимусі і здатністю модулювати циркулюючими статевими стероїдами розвиток і муногенез [Marchetti B. et al., 2000].

Вивільнення LHRH стимулюється через субтип  $Y_1$  рецепторів нейропептиду  $Y$ , що веде до підйому LH. Введення оваріоектомованим щурам естрадіолу впродовж 3 днів підвищує зв'язування ліганду з  $Y_2$  рецепторами у преоптичній області гіпоталамуса і у медіо-базальному гіпоталамусі. Введення прогестерону на третій день курсу естрадіолу редукує зв'язування  $Y_2$  в обидвох областях гіпоталамуса до або нижче контролю. Рівень  $Y_1$  рецепторів та афінність зв'язування  $Y_1$  і  $Y_2$  не змінювались. Пробуджуюча регуляція  $Y_2$  сайтів прогестероном передує і супроводжує підйом LH, індукований прогестіном у лікованих естрадіолом тварин. Короткотермінове введення прогестерону редукує тонус  $Y_2$  у гіпоталамічних полях, задіяних у секрецію LHRH. Ця редукція може посилювати драйв  $Y_1$ , що, як відомо, стимулює вихід LHRH, а потім – вивільнення LH [Parker S.L. et al., 1996]. Подібно до їх ролі як регулятора метаболізму кістки через регуляцію продукції остеопротегерину, естрогени втягнуті у процес розвитку тимоцитів, хоча ароматаза mRNA не виявлена у тимусі. Попри те, що збільшення числа TNC під час лактації може бути зв'язане із процесом реконструкції лімфоїдної популяції тимуса, підвищена активність лімфо-епітеліальних взаємодій із  $GD_{14}$  може бути асоційована із втягненням тимуса у індуквані вагітністю імунні процеси [Markovich L., 2004].

Пролактин, зазвичай пов'язуваний із лактацією, був показаний як такий, що відновлює імуносупресованих гіпофізектомованих щурів. Введення пролактину нормальним мишам дає дворазову стимуляцію продукції антитіл проти еритроцитів барана. Тоді як дози 100 і 200 мкг/мишу бичого пролактину стимулюють антитілоутворення, доза 400 мкг неефективна. Потенціація лектин-індукованого T-клітинного імуногенезу пролактином теж двозначна. При зростанні концентрації пролактину включення  $^3H$ -тимідину спершу зростає, а потім зменшується. Знижені рівні в сирватці пролактину (внаслідок дії допамінергічного антагоніста бромокриптину) дають у підсумку редукцію титрів антитіл до еритроцитів барана і модуляцію маси тимуса. Ці дані показали, що пролактин може стимулювати імунну систему у двофазовий спосіб і що редукція базальних рівнів цього гормону спричиняє ослаблення імунної відповіді [Spangelo D.L. et al., 1987].

Paus R. [1991] відзначив, що пролактин має широкий репертуар біоактивності, що включає імунорегуляторні властивості, регуляцію росту і осмосу епітеліальних тканин тощо. Автор припускав, що пролактин діє як нейроендокринний модулятор проліферації клітин імунної системи та епітеліоцитів шкіри, модулюючи вивільнення цитокінів і стимулюючи вивільнення соматомедіну мезенхімальними клітинами. Зворотні сигнали від шкіри модифікують вивільнення пролактину аденогіпофізом.

Пролактин при фізіологічних і супрафізіологічних концентраціях підвищує цитотоксичність  $CD56^+$ - та  $CD16^+$ -лімфоцитів, синтез і секрецію IF- $\gamma$  моноцитами, їх лімфокін-активовану кілерну активність [Matera L. et al., 1999, 2000].

Вплив гонадектомії на гуморальний імунітет контраверсійний. Відомо, що жінки мають вищі титри всіх класів циркулюючих антитіл, ніж чоловіки. Застосування естрогенів стимулює утворення антитіл в крові. Якщо статеві залози відсутні, імунна відповідь індивідуума послаблюється. Як клітинна, так і гуморальна імунні відповіді сильніші у дорослих нормальних жінок, ніж у чоловіків такого ж віку. Імунна відповідь різна у різних статей, що свідчить за існування статевого диморфізму. Ця різниця незаметна перед пубертатом. Замічено, що замісна терапія пом'якшує загальну шкірну гіперсенситивність. Естрогени також скорочують час

відторгнення транспланта та всі реакції, в яких задіяні Т-ефекторні лімфоцити. Активності НК-клітин і Т-лімфоцитів знижуються під дією естрогенів, як і вивільнення гормонів тимуса [Markovich L., 2004].

Відомо, що вилочкова залоза є не тільки центральним органом імуногенезу, але й гормонально-активною залозою. Тимус продукує гуморальні фактори, котрі індукують проліферацію і диференціацію Т-клітин, відповідальних за клітинно-опосередкований імунітет. Така активність тимуса модулюється нейроендокринною мережею, зокрема, тироїдними гормонами. Fabris N. et al. [1986] визначали циркулюючий тимічний фактор - тимулін (Zn-FTS) у гіпер- і гіпотироїдних пацієнтів. Рівні тимуліну були вищими у гіпертироїдних пацієнтів, ніж у нормальних суб'єктів, тоді як гіпотироїдні пацієнти мали нижчі рівні, ніж нормальні суб'єкти. Знайдено значущу кореляцію між циркулюючим тимуліном і сироватковими рівнями  $T_4$  і  $T_3$ . Зміни тимуліну можуть реверсуватись внаслідок відповідного лікування в обох групах пацієнтів. Отже, тироїдний статус модулює тимічну ендокринну функцію у людей.

**1.2.3. Соматотропний гормон.** Імуномодулюючу дію проявляє і СТГ. Лікування мишей від експериментального опіку гормоном росту підсилювало секрецію тип-1-цитокінів і знижувало секрецію тип-2-цитокінів спленоцитами, що вказує на можливість використання цього гормону в якості протиінфекційного імуномодулятора [Takagi K. et al., 1998]. В іншому дослідженні було показано, що лікування введенням гормону росту знизило смертність серед мишей, інфікованих вірусом простого герпесу I типу [Takagi K. et al., 1998a]. СТГ прискорює вихід тимоцитів із TNGs, а також реконституцію лімфо-епітеліальних комплексів [Markovich L., 2004].

У дітей з дефіцитом СТГ базальний рівень тимуліну суттєво знижений. Одноразова ін'єкція СТГ індукуює значне підвищення рівня тимуліну впродовж 2 діб. Активність тимуліну позитивно корелює з рівнем інсуліноподібного фактору росту, але не СТГ. Це доказує, що СТГ може прямо або непрямо модулювати ендокринну функцію тимуса [Mocchegiani E. et al., 1990].

Соматостатин, окрім добре відомих інгібіторних впливів на ендокриноцити, що продукують соматотропін, а також гормони гастроентеро-панкреатичної ендокринної системи, чинить двофазні ефекти на функцію імуноцитів [Hofland L.J. et al., 1999], зокрема тимоцитів щура і людини, які реалізуються через специфічні рецептори кількох підтипів [Ferone D. et al., 1999].

В світлі даних про соматостатин як паракринний і/або аутокринний регулятор клітинної активності тимуса стає цілком зрозуміло, чому виявлене Бажан К.В. [1998] підвищення у ліквідаторів аварії на ЧАЕС рівня соматотропіну на 64%, зумовлене, очевидно, ослабленням гальмування його вивільнення з боку соматостатину, поєднується із підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів, антитіл до тироглобуліну і IgA, адже за даних умов одночасно розгальмовується секреція і проліферація імуноцитів.

Berczi I. [1994], аналізуючи численні дані, констатує, що імунні реакції, які ґрунтуються на проліферації лімфоцитів, підлягають загальному контролю сім'ї ростового (СТГ) і лактогенного (пролактину) гормонів. Вони потрібні для розвитку і функції імунної системи та, мабуть, подають перший сигнал, що готує клітину до проліферації, диференціації і функції. Цей сигнал вже визначений для інших як компетентний сигнал, який ініціює клітинний цикл. Вторинні сигнали передаються через антигенний рецептор і/або інші інші поверхневі рецептори клітини (адгезивні молекули) і завжди включають взаємодію "клітина до клітини" ("мостиком") і/або "клітина до матрикса". Цей вид сигналів номінується як стромальний або адгерентний сигнали. Адгезивні молекули лімфоцита, які передають вторинні сигнали, розвиваються у форму органо- і тканинно-специфічних розпізнавально/регуляторних молекул. Антигенні рецептори удосконалилися в процесі еволюції від саморозпізнавання до розпізнавання специфічного антигена. Окрім цього витонченого специфічного механізму імунного розпізнавання, існують інші, менш специфічні, способи розпізнавання адгерентними молекулами, які опосередковують активацію імунної системи внаслідок неспецифічного пошкодження, а також відіграють роль у елімінації дегенерованих і неопластичних клітин. Сигнали, що передаються через адгезивні молекули, мають силу коммітувати (задавати) клітині дану активність, котра виконується внаслідок передачі третинних сигналів у формі розчинних цитокінів, зазвичай, але не завжди, тими ж клітинними передавачами вторинних сигналів. Комбінація цих трьох груп сигналів, зрештою, визначає, так чи ні клітина буде проліферувати, диференціюватися, підтримувати функцію або, можливо, коммітована до апоптозу. Отже, СТГ і пролактин підтримують імунокомпетентність, яка дає змогу імунній системі відповідати на специфічні антигенні тканинні стимули способом саморегуляції. НРА вісь антагонізує імуностимуляторному ефекту сім'ї ростового і лактогенного гормонів. Цей базовий паттерн регуляції лімфоцита підлягає впливу також інших гормонів, нейротрансмітерів і

нейропептидів, головним чином, шляхом модуляції передачі сигналу. Постійна взаємодія нейроендокринного і інтернального імунорегуляторного механізмів забезпечує чудову пристосовуваність імунної системи, так що вона здатна функціонувати в гомеостазі і гармонії з організмом.

Структурну подібність із пролактином і СТГ (а також із ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-15, гранулоцит-стимулювальним фактором і онкостатином М) має лептин - адипокін, що спочатку вважався фактором ситості, який регулює масу тіла через гальмування споживання їжі і стимулювання енерговитрат, а зараз розглядається як плейотропний гормон, чийи множинні ефекти включають регуляцію імунітету, ендокринної функції і репродукції. Лептин зв'язує нутриціональний статус із нейро-ендокринною і імунною функціями. Його можна розглядати як проінфламаторний цитокін, що належить до сім'ї довголанцюгових завиткових цитокінів. Завдяки своїй двоїстій природі як гормона і цитокіна лептин зв'язує нейроендокринну і імунну системи. Роль лептину у модуляції імунної відповіді та запалення недавно стала очевидною. Збільшення утворення лептину, що має місце під час інфекції і запалення, переконливо доказує, що лептин є частиною мережі цитокінів, котра регулює запально-імунну відповідь і захисні механізми. Лептин відіграє важливу роль у запальних процесах, що включають Т-клітини, і у модуляції активності Т-гелперів у клітинній імунній відповіді. Є думка про участь лептину в патогенезі аутоімунних запальних станів, як от експериментальний аутоімунний енцефаломієліт, діабет I типу, ревматоїдний артрит, ентерит [Otero M. et al., 2005].

**1.2.4. Мелатонін.** Багато мелатонінових рецепторів виявлено по всьому тілу, що пояснює множинні функції цього нейрогормона епіфіза: ресинхронізація біоритмів, індукція сну, вазорегуляція тощо. Мелатонін, як мультифункціональний агент, захищає тканини від пошкодження шляхом вловлювання вільних радикалів; діє синергістично із клітинними антиоксидантами; проявляє комплексний, дозо-залежний імуностимулюючий і супресивний ефекти *in vitro* та *in vivo*: у високій дозі (200 мг/кг•день) редукує проліферативну здатність лімфоцитів порівняно із контролем і малою дозою (20 мг/кг•день), тоді як уповільнення відторгнення аллотрансплантата серця досягається лише високою дозою. Це свідчить за залучення мелатоніну у гуморальний і клітинний імунні механізми через модуляцію нейроендокринно-імунної осі [Jung F.J. et al., 2004].

Відкрито різні взаємодії між мелатоніном і імунною системою, зокрема зв'язок між мелатоніном і боротьбою проти раку шляхом імунної системи (зменшення тромбоцитопенії, підвищення рівня цитокінів та об'єктивних реакцій у ракових хворих) [Abrial C. et al., 2005].

Виходячи з положення, що макрофаги підлягають нейроендокринному контролю, Lissoni P. et al. [1991] було проведено дослідження для оцінки ефекту мелатоніну на ІЛ-2-індуковану активацію макрофагів під час імунотерапії раку, шляхом визначення рівнів в сироватці неоптерину - специфічного маркера активності макрофагів. Констатовано, що вони підвищувались у всіх ракових хворих, котрі отримували як сам ІЛ-2, так і ІЛ-2+мелатонін, але пікова величина неоптерину була вища у лікованих ІЛ-2 *per se*, ніж у хворих з комбінованим лікуванням. Звідси виплило припущення, що конкомітантна (супутня) індукція імуносупресивних наслідків, принаймі частково опосередкована макрофагами, може представляти один із механізмів, відповідальних за нижчу активність ІЛ-2 *in vivo*, ніж *in vitro*.

Роботами цих же авторів [Lissoni P., 2000] показано, що ІЛ-2 і ІЛ-12 є головними антитуморними цитокінами у людини і їх ефект модулюється нейро-ендокринною системою, переважно епіфізом, через циркадіанне вивільнення мелатоніну і, мабуть, інших індолних гормонів, як от 5-метокситриптамін і 5-метокситриптофол. Доведено, що мелатонін здатний чинити важливі антитуморні імуномодулюючі ефекти, тоді як стосовно імуномодуляторних властивостей інших пінеальних індолів дані суперечливі. Застосування різних терапевтичних схем засвідчило, що: мелатонін сам не в змозі індукувати лімфоцитоз, але значуще посилює ІЛ-2-індукований лімфоцитоз; ІЛ-12 сам детермінує лімфоцитопенію, котра може реверсуватися мелатоніном; ІЛ-2+ІЛ-12 індукують дуже виражений лімфоцитоз, який може бути надалі посилений мелатоніном. В цілому, пінеальна ендокринна замісна терапія трьома індолами збільшує ІЛ-2-індукований лімфоцитоз порівняно із таким мелатоніну і ІЛ-2 *per se*. Отже, ІЛ-2 і ІЛ-12-залежний антиканцерний імунітет знаходиться під пінеальною модуляцією.

Пізніше підтверджена можливість посилення ІЛ-2-залежного антиканцерного імунітету мелатоніном і/або антагоністом опіоїдів (налтрексоном) через активацію Th<sub>1</sub>-лімфоцитів або супресію Th<sub>2</sub>-лімфоцитів відповідно. У пацієнтів з некурабельними метастатичними солідними пухлинами після 4-тижневого лікування значуще підвищувався рівень лімфоцитів і еозинофілів.

Констатовано, що лімфоцитоз репрезентує найважливішу прогностично сприятливу зміну, яка провіщає антиканцерну ефективність ІЛ-2-імунотерапії за схемою: ІЛ-2+MLT+NTX [Lissoni P. et al., 2002].

Позаяк синтез мелатоніну пінеальною залозою демонструє циркадіанний паттерн з піком о 2-3-й год, Rodriguez A.V. et al. [2001], після визначення у окільцьованих голубів циркадіанного ритму мелатоніну і кортикостерону, оцінювали *in vitro* ефекти фізіологічних концентрацій цих гормонів, окремо і сумісно, на фагоцитарну функцію гетерофілів і рівень в них супероксид-аніону. Діурнально/ноктурнальні відношення для мелатоніну склали 50:300 пг/мл, для кортикостерону - 100:10 нг/мл. Фагоцити інкубували з гормонами. За максимальної (нічної) концентрації мелатонін посилює фагоцитоз і водночас індукує падіння рівня  $O_2^-$ . Виявлено, що за максимальної (денної) концентрації кортикостерон теж посилює фагоцитоз, але без модифікації оксидативного метаболізму фагоцитів. В присутності обох гормонів, однаково чи в нічній або денній концентраціях, мало місце більше підвищення фагоцитарної функції і зниження рівня  $O_2^-$ , ніж було продуковано за присутності окремих гормонів. Отже, мелатонін і кортикостерон можуть мати адитивний ефект на модуляцію фагоцитарної функції.

Suke S.G. et al. [2008] показали, що широко вживаний пестицид пропоксур (2-ізопропокси-феніл-N-метил-карбамат), введений щурам орально (10 мг/кг впродовж 4 тижнів), значуще зменшує клітинно-опосередковані імунні реакції: гіперсенситивність загального типу (DTH), гальмування міграції лейкоцитів (LMI) і макрофагів (MMI), а також супресує продукцію TNF- $\alpha$  і IF- $\gamma$ . Введення мелатоніну за аналогічною схемою спричиняє значуще посилення реакції DTH і підвищення рівнів обидвох цитокінів, проте реакції LMI і MMI залишаються без змін. Сумісне введення мелатоніну і ксенобіотика нівелює ефект останнього на клітинно-опосередковані імунні реакції, за винятком DTH, і реверсує рівні цитокінів до рівнів, близьких до контрольних/нормальних. Отже, мелатонін значно послаблює імуномодуляцію, спричинену субхронічним затруєнням ксенобіотиком-пестицидом у щурів.

Саме тут доцільно процитувати Roberts J.E. [2000]. Констатуючи, що сезон і денні ритми можуть мати глибокий вплив на імунну реактивність через гормональну модифікацію, автор вважає, що центром цих факторів може бути світло, яке діє шляхом очно-мозкової гормональної модифікації. Відомо, що у дорослих приматів лише видиме світло досягає сітківки. Ця світлова енергія доставляється до зорової кори, а також, альтернативним шляхом, до n.n. *suprachiasmaticus*, які є частиною гіпоталамічного регіону, що прямо керується циркадіанним ритмом. Пред'явлення видимого світла також модулює пітуїтарну і пінеальну залози, призводячи до нейроендокринних змін. Рівні мелатоніну, НА і АХ знижуються при світловій активації, тоді як рівні кортизолу, серотоніну, ГАМК і допаміну - підвищуються. Синтез в цих ядрах нейропептиду Y, VIP і гастрин-релізінг-гормону теж модифікується світлом. Такі індуковані нейроендокринні зміни можуть призвести до зміни настрою і циркадіанного ритму, а також до імуномодуляції. Альтернативним шляхом імуномодуляція світлом здійснюється через шкіру. Видиме світло (400-700 нм) може проникати через епідермальний і дермальний шари шкіри і прямо взаємодіяти із циркулюючими лімфоцитами, модулюючи їх імунну функцію. На відміну від видимого світла, УФО-В (280-320 нм) і А (320-400 нм) може змінити нормальну імунну функцію лише через опосередковану шкірою відповідь. Тому при дослідженнях нейроендокринно-імунних зв'язків важливо контролювати освітлення.

**1.2.5. Ендорфіни.** Опіодний пептид  $\beta$ -ендорфін синтезується в клітинах імунної системи, глибоко задіяний у стресорних відповідях і бере участь у модуляції імунної функції.

McCain H.W. et al. [1982] показали, що  $\beta$ -ендорфін є сильнодіючим і ефективним супресором ФГА-індукованого бластогенезу Т-лімфоцитів, коли лейкоцити людини піддавались раніше курсу мітогенної активації. Ця супресія стає труднішою для спостереження лише якщо бластоген визначається при першому пред'явленні мітогена. Супресія  $\beta$ -ендорфіном блокується попереднім застосуванням опіатного антагоніста налоксона. Ці результати, отже, свідчать, що нейроендокринна модуляція імунної експресії людини має бути периферійною фізіологічною функцією  $\beta$ -ендорфіну, що опосередкована механізмами, відмінними від традиційних опіатних рецепторів.

В цьому ж руслі лежать дані Faisal M. et al. [1992]. Знаючи, що соціальна конфронтація між агресивними рибами (*Tilapia*) створює супресію деяких імунних параметрів (мітоген-стимульованої проліферації і неспецифічної цито-токсичності лімфоцитів пронефросу) у субординатних риб, і використавши опіодний антагоніст налтрексон, автори продемонстрували непрямо, що ця імуносупресія частково опосередкована ендогенною опіодною системою. Доказом



є факти, що налтрексон-опосередковане реверсування імуносупресії може бути обмежене для популяцій цитотоксичних і Т-клітинних клонів. Проліферативна реакція на ЛПС невіддєла налтрексону. Сирватка від імуносупресованих риб імуносупресивна для нормальних риб, що може реверсуватися налтрексоном.

Натомість Froelich C.J., Bankhurst A.D. [1984] показали, що  $\beta$ -ендорфін підвищує натуральну цитотоксичність, але не впливає на антитілазалежну клітинну цитотоксичність.

Sacerdote P. et al. [1994] аналізували спроможність двох різних парадигм модуляції  $\beta$ -ендорфіном імуноцитів і імунної реактивності у щурів. Через 2 і 24 год після експозиції невідворотного перемінного удару струмом по лапках концентрації  $\beta$ -ендорфіну в спленоцитах, моноцитах периферійної крові і клітинах лімфовузла значуще підвищувались. Навпаки, нанесення постійного удару по лапках по 3 хв не впливало на рівні  $\beta$ -ендорфіну. Подібно до того ФГА-індукована проліферація спленоцитів і активність натуральних кіллерів були значно пригнічені лише після експозиції перемінного стресора. Попереднє введення антагоніста рецепторів CRH відвертає як стрес-індуковане підвищення вмісту в імуноцитах  $\beta$ -ендорфіну, так і імуносупресію. Дані навіують думку, що перемінний і постійний стресори активують різні нейроендокринні відповіді, і що центральну роль у опосередкуванні імунних ефектів перемінного больового стресу відіграє CRH.

Lyte M. et al. [1990] показали, що попри те, що розрив НРА осі перед соціальним конфліктом скасовує стрес-індуковане посилення фагоцитозу спленоцитами опсонізованих зимозаном часток лише у DBA/2, але не у C57BL/6 мишей, введення опіатних антагоністів налоксону і налтрексону потенціює стрес-індуковане посилення фагоцитозу у обох порід. Подібно, введення алкільованого антагоніста  $\beta$ -хлорналтрексаміна (ХН), який незворотно блокує рецептори опіодів, потенціює імуноактивуючі ефекти соціального стресу. Мітоген-індукована проліферація Т- і В- лімфоцитів невіддєла жодним експериментальним процедурам, за винятком ХН, який супресує активність однаково у стресованій і нестресованій групах. Ці результати демонструють необхідність застосування інбредних ліній мишей для розрізнення нейроендокринних механізмів стрес-індукованої модуляції імунної системи.

Carr D.J. et al. [1995] запропонували механізм, через який морфін змінює імунний гомеостаз і імунокомпетенцію *in vivo*. Введений підшкірно морфін, пройшовши через кров, взаємодіє прямо з опіодними рецепторами клітин імунної системи або налоксон-чутливими рецепторами нейронів середнього мозку.

Nunes G., Uzua J. [1999] дійшли висновку, що в регуляції нервовою системою імунної відповіді задіяні ендогенні опіоїди, які її стимулюють або депресують. Опіоїди модулюють імунну відповідь через непрямі і прямі механізми. Непряма модуляція трапляється, коли активація опіатних рецепторів всередині нервової системи модифікує активність нейроендокринних осей або нейротрансмісійного механізму. Пряма модуляція є наслідками ефектів опіодів на імуноцити. Це потребує експресії мембранних опіатних рецепторів цих клітин. Імуномодулюючі ефекти морфінів, мабуть, є результатом інтеграції непрямих і прямих ефектів. В експериментальних моделях морфін короткочасно депресує клітинний і гуморальний імунітет. У людей морфін має подібні ефекти, однак, вплив введення морфіну на імунну відповідь в клінічних ситуаціях ще не відомий.

На думку Cabioğlu M.T., Cetin B.E. [2008], підвищення вивільнення ендогенних опіодних пептидів - загальноновизнаний наріжний камінь шляху, через який впливає на імунну систему акупунктура, яка використовується не лише для лікування, а й для профілактики захворювань і підтримки здоров'я.

**1.2.6. Окситоцин.** У здорових людей окситоцин спричиняє короткочасну або тривалу редукцію індукованого ендотоксином (ЛПС) підвищення в плазмі АКТГ, кортизолу, прокальцитоніну, TNF- $\alpha$ , антагоніста рецептора IL-1, інтерлейкінів IL-4, IL-6, макрофагального запального протеїну 1 $\alpha$  і 1 $\beta$ , моноцитарного хемоаттрактанта протеїну-1 (MCP-1), інтерферон-індуцибельного протеїну-10 і вегетативної функції. *In vitro* окситоцин не впливав на ефекти ЛПС на вивільнення TNF- $\alpha$ , IL-6 і MCP-1 моноцитами і мононуклеарами периферійної крові донорів. Отже, окситоцин зменшує нейроендокринну і цитокінову активацію, спричинену бактерійним ендотоксином у людини, можливо, шляхом фармакомодуляції холінергічного протизапального механізму. Окситоцин розглядається як кандидат для терапії запальних захворювань і станів, асоційованих із високими рівнями цитокінів і вегетативної функції [Clodi M. et al., 2008].

### 1.3. Стрес і імунітет

**1.3.1. Стресреалізуюча і стреслімітуючі системи.** Розвиваючи положення Сельє про те, що "всі діючі на організм агенти викликають, окрім специфічних ефектів, також і неспецифічні потреби здійснити пристосувальні функції і тим самим відновити нормальний стан" [Selye H., 1979], і що всі потенційно патогенні агенти і всі лікарські речовини володіють, окрім специфічних, певними неспецифічними або стресорними ефектами [Selye H., 1960], Меерсон Ф.З. [1981] констатує, що "реакція на будь-який новий і досить сильний вплив середовища — на будь-яке порушення гомеостазу — забезпечується, по-перше, системою, що **специфічно** реагує на даний подразник, і, по-друге, стресреалізуючими адренергічною і гіпофізарно-адреналовою системами, які **неспецифічно** реагують у відповідь на найрізноманітніші зміни в середовищі існування". У цій же монографії автор викладає свою концепцію про двоетапність розвитку більшості адаптаційних реакцій, в яких виділяються: 1) початковий етап термінової, але недосконалої адаптації; 2) етап досконалої довготривалої адаптації. Терміновий етап адаптаційної реакції виникає безпосередньо після початку дії подразника, реалізуючись на основі наперед сформованих фізіологічних механізмів. Проявами термінової адаптації можна вважати: втечу тварини у відповідь на біль, збільшення теплопродукції у відповідь на холод, збільшення тепловіддачі у відповідь на тепло, зростання легеневої вентиляції і хвилинного об'єму у відповідь на нестачу кисню, активацію мітосомального гідроксилювання у відповідь на введення отрути (ксенобіотика). При цьому діяльність організму протікає на межі його фізіологічних можливостей, при майже повній мобілізації функціонального резерву.

Довготривалий етап адаптації виникає поступово, в результаті тривалої або багаторазової дії на організм факторів середовища. По суті, він розвивається на основі багаторазової реалізації термінової адаптації і характеризується тим, що в підсумку організм набуває нової якості — із неадаптованого перетворюється в адаптований. Саме така адаптація, яка забезпечує здійснення організмом раніше недосяжної по своїй інтенсивності фізичної роботи, розвиток стійкості (резистентності) організму до значної висотної гіпоксії, раніше несумісної з життям, розвиток стійкості до холоду, тепла, великих доз отрут, введення яких раніше викликало тяжку інтоксикацію чи смерть. Автор підсумовує, що перехід від термінового до довготривалого етапу знаменує собою вузловий момент адаптаційного процесу, позаяк саме цей перехід уможливорює постійне проживання організму в нових умовах, розширює сферу його проживання і свободу поведінки в мінливому біологічному та соціальному середовищі. Для такого переходу повинен реалізуватися деякий важливий процес, який забезпечує фіксацію адаптаційних систем, що склалися, і збільшення їх потужності до рівня, продиктованого середовищем. Таким процесом автор вважає активацію синтезу нуклеїнових кислот і білків, яка виникає у клітинах, відповідальних за адаптацію систем і забезпечення формування там так званого системного структурного сліду. Іншими словами, основу адаптації складає системний структурний слід.

На думку Меерсона Ф.З. [1981], стрес-синдром, який закономірно реалізується при будь-якій суттєвій для організму зміні в довкіллі, складає невід'ємний компонент термінового етапу адаптації до всіх без винятку факторів. Цей синдром не просто передує довготривалій адаптації, а відіграє важливу роль в її становленні. Саме ця обставина робить обґрунтованим і дуже влучним термін "загальний адаптаційний синдром", вибраний Сельє для позначення стресу.

Якими ж конкретними механізмами реалізується вплив стресора на організм? За сучасними уявленнями, центральною структурою стрес-реалізуючої системи вважається гіпоталамус, куди приходять "зверху" і "знизу" сигнали, що виникають під впливом збурюючої дії стресора, і звідки починається "загальний кінцевий шлях" до аденогіпофізу і далі — до ендокринних залоз (адренкортикальної, адреномедулярної, щитовидної, підшлункової, статевих). Викликані стресорами нервові і гуморальні впливи підлягають аферентному синтезу в різних структурах, здатних чинити на гіпоталамус як стимулюючу (ретикулярна формація, мигдалевидний комплекс), так і гальмуючу (гіпокамп, базальна септальна і дорсальна тегментальна області) дії. Сформована відповідь передається у вигляді нервової імпульсації до гіпофізотропної зони, локалізованої в медіо-базальному гіпоталамусі, відповідальної за продукцію ліберинів (релізінг-факторів) і статинів (інгібітінг-факторів), що регулюють секрецію тропних гормонів аденогіпофізу. Важливо, що і в самому гіпоталамусі генеруються як стимулюючі (медіальний відділ), так і гальмуючі (передній відділ) власну гіпофізотропну зону імпульси. Вивільнені нейросекрети (ліберини і статини) через капілярне сплетіння середнього підвищення гіпоталамуса і портальну вену досягають аденогіпофізу [Горизонтов П.Д., 1981; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Тигранян Р.А., 1988, 1990; Фурдуй Ф.И., 1986].

Стресреалізуюча система — це складний регуляторний комплекс, який допомагає координувати гомеостаз у звичайних умовах і відіграє ключову роль у активації і координації всіх змін в організмі, що складають адаптивну реакцію на стресори. Ця система складається з центральної ланки та двох периферійних гілок, котрі здійснюють зв'язок центральної ланки з організмом [Вейн А.М., 1997; Ведяев Ф.П., 1975; Крыжановский Г.Н., 1997; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1989]. Центральна ланка знаходиться в гіпоталамусі, а також в інших відділах стовбура мозку. Гіпоталамус отримує інформацію про появу стресора і запускає роботу стресреалізуючої системи, центральна ланка якої об'єднує три основні групи нейронів [Акмаев И.Г., 1996; Stratakis С.А., Chrousos G.P., 1995]: паравентрикулярні ядра гіпоталамуса — п. PV (КРГ-нейрони), що виробляють КРГ — стимулятор секреції АКТГ в гіпофізі; п. PV, що виробляють аргінін-вазопресин; locus caeruleus — НА-нейрони.

Головні ланки стресреалізуючої системи тісно взаємодіють з трьома іншими відділами ЦНС [Ведяев Ф.П., 1975; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1989; Девойно Л.В., 1994]: мезокортикальною і мезолімбичною дофаміновими системами, які включають префронтальну кору головного мозку і п.accumbus; комплексом амігдала-гіпокамп, опіоїдєргічними нейронами п.arcuatus гіпоталамуса, яке іннервується НА-волокнами нейронів голубої плями та інших НА-єргічних структур стовбура.

Стресреалізуюча система отримує інформацію від довкілля і внутрішнього середовища через різні сенсорні системи і кровоплин, зокрема від "емоційного мозку" — через мезокортико-лімбичну систему. Активність і реактивність стресреалізуючої системи регулюються механізмами саморегуляції і зовнішньої регуляції [Березин Ф.Б., Мирошников М.П., 1996; Вейн А.М., 1997]. Між КРГ- і НА-нейронами існують нервові зв'язки, що призводять до взаємоактивації цих нейронів; а за принципом негативного зворотнього зв'язку гормони обмежують свою власну продукцію. Глюкокортикоїди обмежують активність НА-ланки стресреалізуючої системи, пригнічуючи синтез, вивільнення і зворотне захоплення НА в симпатичних нейронах. Механізм зовнішньої регуляції реалізується модуляторними реципрокними системами, котрі не входять у стресреалізуючу систему, але тісно з нею зв'язані. Це так звані **стреслімітуючі** системи, які здатні обмежувати активність стресреалізуючої системи і надмірну стрес-реакцію на центральному і периферійному рівнях регуляції [Анохина И.Л., 1975; Андреев Б.В. и др., 1982; Крыжановский Г.Н., 1997; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1984, 1989; Пшенникова М.Г., 1987; Девойно Л.В., 1994]. До основних **центральных** стреслімітуючих систем відносять **ГАМК-єргічну** систему нейронів, що володіє гальмівною дією на нейрони головного і спинного мозку, і **опіоїд-єргічну** систему, яка об'єднує нейрони гіпоталамуса і секреторні клітини гіпофіза, які продукують опіоїдні пептиди гальмівної дії. НА, КРГ і вазопресин, що виділяються при активації стресреалізуючої системи, стимулюють ГАМК- і опіоїд-єргічні нейрони, котрі, своєю чергою, обмежують активність стресреалізуючої системи. ГАМК і агоністи бензодіазепінових рецепторів гальмують КРГ-нейрони, котрі координують ендокринні, метаболічні і поведінкові реакції організму на стресори.

На рівні органів і тканин дію стресу обмежують **локальні** стреслімітуючі системи: простагландинів, аденозину, опіоїдів, антиоксидантна — в самих органах і периферійних нейроендокринних структурах [Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1989]. Вони гальмують вивільнення КА із нервових закінчень і наднирників та їх дію на постсинаптичному рівні, зменшуючи цим активацію вільнорадикального окислення і обмежуючи надмірну стрес-реакцію та її пошкоджуючу дію на органи і тканини.

До стреслімітуючих систем причислено також систему генерації NO [Судаков К.В., 1997; Крыжановский Г.Н., 1997]. Конститутивні ендотеліальна і нейрональна  $Ca^{2+}$ -залежні NO-синтази та індукцйбельна NO-синтаза утворюються в нейтрофілах, макрофагах, клітинах мікро- і астроглії, ендотеліоцитах і міоцитах судин, кардіоміоцитах після їх активації цитокінами (TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$ , IL-1) та іншими стимулами. Симпатичні нейрони містять також і NO. NO може модулювати вивільнення КРГ, вазопресину, СТГ. NO обмежує активність симпато-адреналової системи, а пригнічення синтезу NO — активує її. NO підвищує активність антиоксидантних ферментів і володіє антиоксидантними властивостями. Зменшення продукції NO в слизовій шлунку — важлива причина ішемічного улцерогенезу.

Результати багаторічних досліджень школи Маркової О.О., узагальнені в монографії [Маркова О.О., 1998], дали підставу для віднесення до стреслімітуючих **холінергічну** систему, яка захищає міокард від дистрофічно-некротичних пошкоджень, спричинених стресом чи надмірними дозами екзогенних катехоламінів. На користь цього положення свідчать дані, що КРГ — головний ефектор

стресреалізуючої системи — через IL-1 $\beta$  гальмує n. vagus [Stratakis C.A., Chrousos G.P., 1995; Chrousos G.P., Gold P.W., 1992].

П'ятигорська школа бальнеології розглядає в якості місцевої стреслімітуючої системи **гастроентеро-панкреатичну нейроендокринну систему**, активація якої курсовим вживанням питних мінеральних вод обмежує стресорні пошкодження слизової шлунково-кишкового тракту [Полушина Н.Д., 1993].

**1.3.2. Імунні механізми розвитку стрес-реакції.** Згідно з концепцією функціональних систем [Анохин П.К., 1980], у відповідь на фактори агресії в ЦНС поступає наростаючий потік аферентної імпульсації, що несе інформацію про загрозу розвитку біологічно небезпеченої ситуації. Підлягаючи аферентному синтезу на рівні підкіркових утворень головного мозку, ця інформація трансформується у еферентні сигнали, котрі формують відповідно до обставин, що склались, поведінковий акт і акцептор результатів дії у вигляді різних пристосувальних, захисних і компенсаторних реакцій, скерованих на збереження життєдіяльності організму як цілісної системи. Однією із таких екстрених захисних реакцій є посилення функцій гіпоталамо-пітуїтарно-адреналової системи із підвищенням рівнів в системній циркуляції ключових гормонів адаптації [Ledingham I. McA., Ramsay G., 1986].

Імунна система не лише розпізнає чужі для організму молекули, але і передає цю інформацію нервовій і ендокринній системам. При цьому посередниками у взаємодії нейроендокринної і імунної систем виступають макрофаги, здатні після відповідної стимуляції секретувати різноманітні ключові імунорегулятори, в тому числі TNF- $\alpha$ . Стимуляцію ж макрофагів можуть викликати всі фактори агресії, що порушують гомеостаз і ініціюють стрес-реакцію: бактеріальні ендотоксини, ЛПС, Г<sup>+</sup>- і Г<sup>-</sup>-бактерії, антигени, фрагменти зруйнованих клітин тощо [Reichlin S., 1993].

TNF- $\alpha$  розглядають в якості первинного аферентного імпульсу, що генерується організмом у відповідь на численні пошкоджувальні фактори довкілля (в тому числі на інвазію бактерій і ендотоксинів, а також ксенобіотиків) для розгортання захисних реакцій. Основними продуцентами TNF- $\alpha$  є моноцити і макрофаги, а також Т-кіллери, ендотеліоцити, тканинні базофіли, нейтрофіли, кератиноцити, астроцити [Reichlin S., 1993].

В цілому цей цитокін відіграє важливу координуючу роль у взаємодії імунної, нервової і ендокринної систем, внаслідок чого під час стрес-реакції здійснюється екстренна перебудова функціонування регуляторних і виконавчих систем організму в інтересах органів життєзабезпечення (ЦНС, міокард, дихальна мускулатура) [Оборин А.Н., Шичкин В.П., 1998].

Імунна система як система "швидкого реагування" на чужерідні впливи, тісно зв'язана як зі стресреалізуючою, так і зі стреслімітуючою системами. Структури, що входять до складу центрального апарату регуляції імунної системи, топічно співпадають з центральними структурами обох систем: гіпоталамус, гіпокамп, амігдала; вони зв'язані з холінергічними нейронами базального ядра Мейнерта і перегородки, з НА-нейронами голубої плями, ДА-нейронами мезолімбічної і нігостріатної системи, ГАМК-нейронами хвостатого ядра, серотонінергічними нейронами ядер шва [Абрамов В.В., 1991].

Як вже було відзначено, в основі стрес-реакції, поза залежністю від причини, що її викликала, лежить підвищене вироблення АКТГ і індукована ним гіперпродукція наднирниками стероїдних гормонів [Горизонтов П.Д., Протасова Т.Н., 1996; Зимин Ю.И., 1983; Крыжановский Г.Н. и др., 1997]. У зв'язку зі значимістю АКТГ в аналізованих реакціях, цей гормон розглядається в якості центрального в стресовій осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники (НРА).

Хаитов Р.М. [2005] вважає, що в даний час є підстави думати, що механізми стимуляції синтезу АКТГ можуть розрізнятися в залежності від причини, що викликала стрес. У випадку травми, інфекційного процесу істотний внесок у розвиток стресу може внести синтезований макрофагами у вогнищі запалення IL-1. За останні роки з'явилися численні дані про здатність IL-1 індукувати секрецію АКТГ або за рахунок прямої дії на гіпофіз, або за рахунок стимуляції синтезу гіпоталамусом кортикотропін-релізінг гормона (фактора) (КРГ, КРФ, CRH), який індукує секрецію АКТГ. В обох випадках це приводить до секреції наднирниками глюкокортикостероїдів, що придушують циркуляцію лейкоцитів, порушують активацію макрофагів і Т-гелперів типу Th1, гнітять продукцію IL-1 і IL-2. Могутніми стимуляторами продукції кортикостероїдів є синтезований Т-лімфоцитами IL-6, а також макрофагальний TNF, дія яких опосередковується через активацію вироблення КРФ [Хаитов Р.М., Лесков В.П., 2001; Lumpkin M.D., 1988].

Крім АКТГ, істотну роль у продукції глюкокортикостероїдів грає фактор придушення міграції макрофагів MIF (від Macrophage migration inhibitory factor). MIF, відомий у якості Т-клітинного

цитокіна, конститутивно експресується моноцитами, макрофагами і лімфоцитами, секретується клітинами гіпофіза у відповідь на стрес, на експозицію з ЛПС чи з бактеріями і індукує сильну прозапальну відповідь, придушує експресію Toll-подібного рецептора TLR4 і рецепторного комплексу, що забезпечує передачу внутрішньоклітинного сигналу до ЛПС. Гноблення активності MIF нейтралізуючими анти-MIF антитілами чи в результаті делеції гена MIF супроводжується помітним зниженням продукції цитокінів і захисту тварин від летального бактеріального сепсису і токсичного шоку, індукованого ендотоксином грам-негативних чи екзотоксинами грам-позитивних бактерій [Calandra T., 2003]. Це дозволяє віднести MIF до одного з найважливіших регуляторів уродженого імунітету [Calandra T., Roger T., 2003]. У якості прикладу регуляторної ролі MIF можуть бути приведені результати досліджень Kobernick H. et al. [2002] на мишах з генетичним нокаутом, що супроводжується дефіцитом продукції MIF (миші MIF<sup>-/-</sup>). Як виявилось, такі миші характеризуються підвищеним рівнем у плазмі IL-1 $\beta$ , кортикостерону й оксиду азоту (NO), що придушує активацію фактора транскрипції NF- $\kappa$ B і зв'язування фактора транскрипції AP-1 із ДНК. У тварин спостерігається знижена активність T-гелперів першого типу (Th1), оцінювана за рівнем IL-12, IF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , миші стають високочутливими до інфікування сальмонеллами (дикий штам *Salmonella typhimurium*). Більш того, у мишей MIF<sup>-/-</sup> порушується експресія TLR4 на макрофагах, у результаті чого тварини гинуть від септичного шоку, індукованого ЛПС грам-негативних бактерій.

Особливу роль у розвитку стрес-реакції під дією інфекції, особливо інфекції вірусної, грає, очевидно, АКТГ, синтезований лімфоцитами [Blaloch J.E., Smith E.M., 1985]. Було показано, що лімфоцити неінфікованих мишей АКТГ практично не синтезують. Однак синтез *de novo* імунореактивного АКТГ реєстрували у випадку їхнього інфікування вірусом Ньюкастла. Синтезований лімфоцитами АКТГ характеризується біоактивністю, молекулярною масою й антигенними властивостями, подібними з такими АКТГ, секретованого гіпофізарними клітинами, його утворення блокується актиноміцином D і дексаметазоном. Збільшення рівня кортикостероїдів у сироватці, що збігається з виділенням спленоцитів АКТГ, може свідчити про його участь у регуляторних процесах *in vivo*. Виснаження В-лімфоцитів знижує підвищений рівень кортикостероїдів у сироватці крові нормальних мишей після їхнього інфікування вірусом герпеса. Очевидно, подібна система функціонує й у людини. Так, протитифозна вакцина стимулює *in vitro* синтез АКТГ лімфоцитами як нормальних дітей, так і дітей із недостатньою функцією аденогіпофіза. Підвищення рівня кортикостероїдів було відзначено після імунізації в одного дорослого індивіда з недостатньою функцією аденогіпофіза.

Крім АКТГ, лімфоцити інфікованих мишей секретують ендорфіноподібні субстанції, що зв'язуються з опіатними рецепторами. Секретовані молекули при введенні усередину мозку викликають знеболюючий ефект.

Виявлена секреція лімфоцитами АКТГ-подібних пептидів може свідчити про те, що певні стимули (наприклад віруси), які активують синтез лімфоцитами інтерферону й АКТГ, здатні викликати залежне від АКТГ підвищення рівня кортикостероїдів без участі аденогіпофіза. Таке припущення підтверджується тим, що зараження гіпофізектомованих мишей вірусом Ньюкастла супроводжується тимчасовим підвищенням у крові рівня кортикостероїдів, також як і інтерферону, а попередня обробка таких тварин дексаметазоном цілком блокує цей ефект.

Таким чином, вірусна інфекція (віруси Ньюкастла, герпеса) може бути причиною збільшення рівня кортикостероїдів у крові і цей ефект опосередковується переважно лімфоцитами, а не аденогіпофізом [Blaloch J.E., Smith E.M., 1985].

Можливість синтезу АКТГ, не опосередкованого через аденогіпофіз, демонструється й іншими даними. Досліджували роль КРФ у процесі синтезу АКТГ лімфоцитами. Установлено, що синтез АКТГ і ендорфінів стимулюється КРФ і по типу зворотного зв'язку гнітиться дексаметазоном. Зі збільшенням концентрації КРФ із 0,7 до 70 нм лінійно зростало число клітин, які синтезують АКТГ. Процес наростання числа клітин відзначався після 24 г інкубації, досягав максимальних значень до 48 г і знижувався до 72 г. Показано, що при культивуванні клітин у присутності КРФ протягом 48 г  $10^9$  лейкоцитів виробляли 650 нг біологічно активного АКТГ [Smith E.M. et al., 1986].

Давно відомо, що основною причиною розвитку стресу в людини є психо-емоційна перенапруга. Психо-емоційний стрес виникає в здоровій людини при інтенсивній розумовій чи фізичній роботі в умовах дефіциту часу і недостатності сну, при гострих психо-емоційних станах, зв'язаних з несприятливими особистими чи соціальними змінами, загрози життю, соціальному статусу. Психо-емоційне напруження може бути зв'язане з екзаменаційною сесією, інтенсивними

спортивними тренуваннями і змаганнями.

Ключовим механізмом емоційного стресу може бути гіперактивність емоціогенних зон. Про це свідчить можливість моделювання стресорної реакції введенням тетанотоксину в негативно емоціогенну зону гіпоталамуса. У піддослідних тварин виявляються ознаки емоційної напруги - агресивність і страх. Агресивне поведіння тварин супроводжується масивним вивільненням у кров фактора росту нервів NGF (від Nerve growth factor), підвищеним рівнем мРНК NGF і білка в гіпоталамусі, підвищеною секрецією АКТГ і глюкокортикостероїдів, гіпертрофією наднирників [Alleva E. et al., 1996]. Показано також, що при стресорних впливах активуються нейрони заднього гіпоталамуса, збільшується продукція гіпоталамічного КРФ, цього, за образним висловом Selye Н., "рилізинг-фактора стресу", що індукує секрецію АКТГ [Крыжановский Г.Н., 1985; Крыжановский Г.Н. и др., 1997]. Визначення NGF у крові людей, котрі піддавалися різним емоційним стресовим впливам, виявило істотне збільшення рівня цього фактора, який через гіпоталамус активує вісь НРА [Aloe L. et al., 1994; Hadjiconstantinou M. et al., 2001]. Як відомо, NGF виробляється Т- і В-лімфоцитами, є сильним тропним фактором для симпатичних нервових волокон, у якості аутокринного/паракринного фактора бере участь у дозріванні клітин імунної системи, проліферації і диференціації Т- і В-лімфоцитів, у регуляції адаптивної імунної відповіді, діє як фактор виживання В-клітин пам'яті [Torica M. et al., 1999].

Вивчення дії психо-емоційного стресу в студентів через 4 тижні після екзаменаційної сесії виявило значно підвищений рівень ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10 і знижену продукцію ІФ- $\gamma$ . Це може свідчити про підвищення під впливом стресу активності макрофагів і опосередкованого через Th2 гуморального імунітету і зниження опосередкованого через Th1 клітинного імунітету [Paik I.H. et al., 2000]. За подібних умов у студентів, а також у військовослужбовців під час бойових дій виявлено низький рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів [Marsland A.I. et al., 1995; Хаитов Р.М., Лесков В.П., 2001], а також натуральних кіллерів [Maddock C., Pariante C.M., 2001]. Підвищення активності цитокінів, особливо ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 і TNF- $\alpha$  і їхніх розчинних рецепторів, реєструється при депресивних станах [Anisman H., Merali Z., 2002]. При цьому зростає рівень CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів [Irwin M., 1999; Olf M., 1999].

Таким чином, підвищене вироблення АКТГ і індукована ним гіперпродукція стероїдних гормонів є основою стрес-реакції. До основних мішеней цих гормонів відносяться лімфоцити, що і визначає реакцію імунної системи на їхню дію і зміну стійкості організму до інфекцій при її розвитку [Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., 2000; Хаитов Р.М., Лесков В.П., 2001]. Слід зазначити також значну роль цитокінів, активація продукції яких при стрес-реакції не тільки приводить до підвищеної секреції глюкокортикостероїдів, але і чинить істотну гнітючу дію на функції клітин системи імунітету через модуляцію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, індуковану взаємодією ліганд-рецептор.

**1.3.3. Поліваріантність імунотропних ефектів стресу.** Стресреалізуюча система і імунна система зв'язані двосторонніми зв'язками. Завдяки цьому гіпоталамус, як ключова структура центрального апарату регуляції імунної і стресреалізуючої системи, швидко реагує на порушення антигенного гомеостазу і дає початок складному еферентному шляху передачі регуляторних впливів на імунокомпетентні органи і клітини. Ці впливи здійснюються завдяки наявності на імунокомпетентних клітинах рецепторів для нейромедіаторів, гормонів, регуляторних пептидів: АХ, КА, ГК, КРГ [Гольдберг Е.Д. и др., 1997; Bellinger D.L. et al., 1992; Friedman E.M., Irwin M.R., 1995; Корнева Е.А., 1990; Абрамов В.В., 1991; Голиков П.П., 1988; Landmann R. et al., 1984; Ruff M.R. et al., 1989]. Цим уможливується прямий вплив гормонів і медіаторів на імуноцити. У відповідь на імуногенний антиген, як стресор, зразу збільшується електроактивність паравентрикулярних і супраоптичного ядер гіпоталамуса, нейрони яких продукують КРГ, вазопресин і окситоцин. При цьому стимулюється секреція цих гормонів, активується НРА вісь, підвищується рівень НА і ДА в задньому гіпоталамусі, в п. PV і п. arcuatus, дорсомедіальному гіпоталамусі, далі включаються гіпокамп, амігдала, голуба пляма, як і при дії інших стресорів [Ruff M.R. et al., 1989; Stratakis C.A., Chrousos G.P., 1995; Peristein R.S. et al., 1993; Sternberg E.M., Licino J., 1995].

Очевидно, що активність різних ланок стресреалізуючої системи і зв'язаних з нею нейрональних структур (амігдали, гіпокампа, мезолімбічної і ін.), а також, мабуть, стреслімітуючих систем, значною мірою визначає функцію імунної системи і величину імунної відповіді організму. Відповідно до цього стрес-реакція, що виникає у відповідь на різні стресори, безсумнівно, містить у собі зміни імунологічної реактивності організму.

Вплив рівня активності стресреалізуючої системи на імунну відповідь було доведено в численних дослідженнях, у яких здійснювали або вимикання, або стимуляцію цих нейрональних структур і оцінювали величину імунної відповіді на антигени [Крыжановский Г.Н. и др., 1997; Акмаев И.Г., 1996]. Так, наприклад, була виявлена залежність імунологічних реакцій від активності гіпоталамуса у дослідженнях, де проводили імунізацію тварин на тлі ушкоджень (вимикання) чи електростимуляції (активації) структур гіпоталамуса. Показано, що локальне ушкодження заднього гіпоталамуса приводить до зниження активності кістковомозкових попередників імунокомпетентних клітин, зниження здатності клітин-попередників до диференціювання, до зміни форми макрофагів і зниження їхньої антигенної активності. При локальній деструкції заднього поля гіпоталамуса знижується здатність до продукції антитіл у відповідь на антигени аж до повної відсутності ознак синтезу антитіл і їхнього нагромадження в крові. Це було виявлено при імунізації лабораторних тварин (кроликів, пацюків, мишей) різними антигенами: від вакцини БЦЖ до фракції чумного мікроба [Абрамов В.В., 1991; Адо А.Д., 1993; Клименко В.М., 1993; Sternberg E.M., Licino J., 1995].

Здатність до імунної відповіді, мітогенна проліферативна активність Т-лімфоцитів і активність природних кіллерів знижуються при локальній деструкції переднього і латерального гіпоталамуса. При цьому зменшується відношення Т-гелпери/Т-супресори. Попередня електростимуляція структур гіпоталамуса, навпаки, приводить до результатів, зворотним тим, що спостерігаються при вимиканні цих структур, а саме - збільшується синтез антитіл у відповідь на антигени, тобто активується імунна відповідь [Клименко В.М., 1993; Wrona D. et al., 1991; Peristein R.S. et al., 1993; Sundar S.K. et al., 1990].

У модуляцію нейроендокринних і стресорних відповідей втягнений габенулярно-інтерпедункулярний шлях. У щурів виявлено локалізацію в нейронах верхньої частини медулярної габенули, котрі проектується на інтерпедункулярне ядро, IL-18 (прозапальний цитокін), а також його експресію в епендимальних тканинах, що оточують III і латеральні шлуночки. Гострий (2 год) або хронічний (6 год/день впродовж 3-х тижнів) іммобілізаційний стрес індукують значне підвищення IL-18 у клітинах габенули, але не в епендимальних. IL-18 продукується також в корі наднирників під час активації НРА осі. Отже, IL-18, який переважно вивчався як модулятор імунних функцій, може брати участь у модуляції стрес-відповідей у габенулі [Sugama S. et al., 2002].

Важливу роль у регуляції імунореактивності грає активність симпатичної ланки центрального компонента стресреалізуючої системи, представленого нейронами синьої плями. Показано [Wrona D. et al., 1991; Адо А.Д., 1993], що збереження функціональної і структурної цілісності синьої плями необхідно для підтримки імунокомпетентності одного з центральних органів імунної системи - кісткового мозку. Важливо підкреслити, що гіперфункція цієї норадренергічної ланки стресреалізуючої системи може приводити до імунологічної недостатності, оскільки системне введення НА чинить імунодепресивну дію. У той же час антагоністи НА в поєднанні з адреналектомією приводять до стимуляції активності імунної системи.

Роль стресреалізуючої і стреслімітуючих систем у формуванні імунної відповіді доведена також при дослідженні впливу на імунну реакцію попереднього введення гормонів і медіаторів цих систем [Голиков П.П., 1988; Chrousos G.P., Gold P.W., 1992; Sternberg E.M. et al., 1992; Sternberg E.M., Licino J., 1993]. Регуляція функцій імунної системи нейрогуморальними факторами здійснюється за антагоністичним принципом, тобто викликаючи або стимуляцію, або гноблення активності макрофагів, Т- і В-лімфоцитів у залежності від дози даних речовин, виду антигенів, схеми імунізації і, нарешті, від фази імунної відповіді. Проте узагальнення результатів великого числа робіт [Wrona D. et al., 1991; Peristein R.S. et al., 1993; Sternberg E.M., Licino J., 1995] приводить до висновку, що стимулюючий вплив на функції клітин, що продукують антитіла, можуть чинити ацетилхолін і дофамін, гормони гіпоталамуса (аргінін-вазопресин і окситоцин), гормони гіпофіза (гормон росту, тиротропний гормон), кортикостероїди (у фізіологічній дозі), медіатори стреслімітуючих систем: опіоїди (бета-ендорфін, лей-енкефалін), ГАМК, субстанція Р. Імуносупресорними властивостями володіють А і НА, серотонін, а також кортикостероїди (при гіперпродукції). При цьому деякі із зазначених сполук можуть індукувати (окситоцин, аргінін-вазопресин, субстанція Р), підвищувати (альфа- і бета-ендорфіни, мет-енкефалін) чи гнітити (кортикостероїди й АКТТ) секрецію інтерферонів.

**Важкий** стрес викликає порушення імунологічного статусу (яке можна визначити як вторинний імунодефіцитний стан нейрогенної природи), а також може провокувати або посилювати прояв порушень імунологічного статусу, викликаних іншими (не нейрогенними)

факторами. Відомо, що стресові реакції супроводжуються появою білків теплового шоку, що сприймаються макрофагами як чужорідні антигени і викликають у них підвищену секрецію ІЛ-1. Останній, своєю чергою, підсилює секрецію гіпоталамічного КРГ, що приводить до підвищення секреції ключових гормонів реакції стрес (АКТГ і глюкокортикоїдів) і довгостроково підтримує цю реакцію як патогенну доміную, що функціонує як генератор патологічно посиленого збудження. Утворене замкнене коло (*circulus vitiosus*) стає причиною порушень з боку імунної системи, зокрема, порушення такої важливої її функції, як диференціювання свого і чужого антигенів. У результаті розвиваються агресивні імунні атаки, спрямовані проти власних клітин [Крыжановский Г.Н., 1980].

Важкий і досить **тривалий** стрес придушує різні ланки імунітету: відзначаються стресорне зменшення реакції бластної трансформації Т-лімфоцитів у відповідь на мітогени, зниження літичної активності Т-лімфоцитів і нормальних кіллерів стосовно пухлинних клітин-мішеней, а також депресія цитотоксичної функції макрофагів. В основі змін імунореактивності при стресі, очевидно, лежить активація стресреалізуючої системи і відповідно дія її медіаторів, серед яких центральне місце займають КРГ, АКТГ, глюкокортикоїди і катехоламіни. Ключову роль у стресорній імуносупресії грає активація гіпоталамічних КРГ-нейронів і збільшення секреції КРГ. Показано, що введення КРГ у шлуночки мозку викликає дозозалежне зниження активності нормальних кіллерів і придушення мітогеніндукованої проліферації лімфоцитів у селезінці і на периферії. Попередження підвищення рівня КРГ у гіпоталамусі при стресі за допомогою антитіл до нього запобігає падінню активності природних кіллерів. Причому, видалення наднирників не впливало на зазначені ефекти КРГ, що вказує на самостійний (а не через активацію НРА осі) вплив КРГ на імунну систему. Цей вплив реалізується на рівні мозку, тобто через вплив КРГ на рецептори мозкових структур, тому що пряме введення КРГ у кров не чинить впливу на імунну систему, хоча КРГ-рецептори виявлені на периферійних сайтах імунної системи, наприклад на макрофагах [Friedman E.M., Irwin M.R., 1995; Chrousos G.P., Gold P.W., 1995; Wrona D. et al., 1991; Клименко В.М., 1993].

Наявні дані [Крыжановский Г.Н. и др., 1997; Bellinger D.I. et al., 1992] дозволяють думати, що імунодепресивна дія КРГ реалізується через активацію центрів адренергічної ланки стресреалізуючої системи, що приводить до збільшеного впливу катехоламінів симпатичної системи і наднирників на імунну систему. Збільшення вмісту КРГ у паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса при стимуляції його секреції під впливом стресу (чи при введенні екзогенного КРГ у шлуночки мозку) приводить до активації симпатичної системи. Остання має на імунну систему вплив, що реалізується завдяки наявності щільної симпатичної іннервації первинних і вторинних лімфоїдних органів і наявності адренергічних рецепторів на імунокомпетентних клітинах. У результаті цієї активації НА і колокалізований з ним у симпатичних терміналях нейропептид Y (NPY) впливають на імунокомпетентні органи і клітини (зокрема, на селезінку і лімфатичні вузли брижів), унаслідок чого відбувається гноблення процесу утворення антитіл у відповідь на антигени, а також гноблення активності нормальних кіллерів і зменшення мітогеніндукованої проліферації макрофагів. Під впливом симпатичної регуляції активується викид адреналіну з медулли наднирників, збільшується його вплив на імунну систему, що приводить до придушення імунної відповіді. Істотно, що при стресі активація секреції КРГ у гіпоталамусі відбувається не тільки під впливом викликуваного стресом збудження паравентрикулярних ядер, але і під впливом ІЛ-1 [Friedman E.M., Irwin., 1995; Landmann R. et al., 1984; Wrona D. et al., 1991; Клименко В.М., 1993].

Важкий **гострий** емоційний стрес теж викликає гноблення імунореактивності. В основі стресорної імунодепресії лежить інтенсивна секреція КРГ у гіпоталамусі з наступним різким збільшенням секреції АКТГ і глюкокортикоїдів, активності симпатичної системи і катехоламінів наднирників. При епізодичному характері такого стресу гноблення імунореактивності є транзиторним, і імунна система нормалізується через кілька тижнів після стресорного епізоду. При більш тривалому стресорному впливі такого типу розвивається стійкий імунодефіцитний стан. Такий стан приводить до підвищення сприйнятливості організму до інфекцій і є важливим чинником ризику онкологічних захворювань.

Тривалий (**хронічний**) важкий емоційний стрес, що викликає тривалу гіперактивацію контуру "КРГ - КА і ГК - імунна система", може приводити до виснаження цього контуру, дефіциту секреції КРГ і глюкокортикоїдів і поломки механізмів імунореактивності. Ця ситуація може приводити до патологічного збільшення імунореактивності, аутоімунних атак і в результаті - до стресорних аутоімунних станів чи провокування аутоімунних хвороб іншої етіології.



Натомість помірно збільшена секреція медіаторів мобілізує систему крові і активує імунореактивність. Тому **гострий помірний** емоційний стрес чи повторні епізоди помірного стресорного впливу або не впливають на імунореактивність організму, або викликають транзиторну її стимуляцію. В основі стимуляторного ефекту стресу лежить активація симпатичної системи і дія фізіологічних концентрацій катехоламінів, вазопресину і глюкокортикоїдів на імунну систему [Крыжановский Г.Н. и др., 1997; Клименко В.М., 1993; Sternberg E.M., Licino J., 1995]. Це явище сприяє підвищенню резистентності організму до інфекцій.

Стрес помірної інтенсивності викликає переважно перерозподіл лімфоцитів. Зменшується маса тимуса, селезінки і лімфатичних вузлів. Кількість клітин у селезінці і тимусі зменшується безпосередньо після початку впливу стресового фактора. При морфологічному дослідженні селезінки відзначено клітинне спустошення інтерфолікулярного простору (тимуснезалежної зони). У тимусі в період 12-24 г з початку впливу стресового фактора межі між кірковою і мозковою речовинами стають розпливчастими, часточки зменшуються в розмірі. Незрілі кортикальні тимоцити мігрують з тимуса і надходять в основному в кістковий мозок. У період мобілізації клітин лімфоїдних тканин популяція лімфоцитів кісткового мозку збільшується на 40-60%. Збільшення кількості лімфоцитів у кістковому мозку співпадає за часом з мобілізацією гранулоцитарного резерву і різким збільшенням числа нейтрофільних гранулоцитів у крові. У крові постійно відзначається лімфопенія [Зимин Ю.И., 1979, 1983; Ярилин А.А., 1999].

Слід зазначити, що в дорослих осіб кістковий мозок є джерелом усіх формених елементів крові, включаючи лімфоцити. На долю міелоїдних елементів у кістковому мозку приходиться 60-65% клітин, на частку лімфоїдних - 10-15%. Приблизно 60% лімфоїдних клітин знаходяться в процесі дозрівання, інші - зрілі клітини, готові до еміграції з кісткового мозку чи, навпаки, ті, що мігрували в кістковий мозок із крові. Частка щодня емігруючих лімфоцитів складає у мишей 50% від загального числа лімфоїдних елементів. Зворотний приплив лімфоцитів із крові на порядок менший. Вміст у кістковому мозку лімфоцитів В-ряду вищий, ніж Т-лімфоцитів. До 4% клітин кісткового мозку (20-30% від числа лімфоїдних клітин) несуть маркери зрілих Т-клітин, зокрема CD3. Частина з них - клітини, що мігрували з крові, є представниками рециркулюючого пулу Т-лімфоцитів. Для цих клітин характерна перевага елементів фенотипу CD8 над CD4-клітинами. Під впливом гормонів кори наднирників підсилюється міграція в кістковий мозок зрілих Т-лімфоцитів і частини тимоцитів, що пройшли селекцію на здатність розпізнавати чужорідні для даного конкретного організму клони, але не аутологічні білки. Збільшується частка лімфоцитів фенотипу CD4. Клітини, що надходять у кістковий мозок при стресі, володіють високою здатністю до імунної відповіді. Так, коли клітини кісткового мозку від підданих стресу мишей переносили разом з еритроцитами барана летально опроміненим сингенним реципієнтам, у селезінці реципієнтів на 8-му добу було значно більше клітин, синтезуючих антиеритроцитарні антитіла, у порівнянні з переносом такого ж числа клітин від інтактних тварин [Зимин Ю.И., Хаитов Р.М., 1975].

Таким чином, біологічний сенс перерозподілу лімфоїдних клітин при стресі можна представити в такий спосіб [Хаитов Р.М., 2005]. Відповідно до концепції аварійного регулювання, організм жертвує частиною функцій, зокрема тих, що вимагають великих енергетичних витрат, можливістю розвитку інтенсивної імунної відповіді, для того, щоб використовувати всі ресурси заради збереження життя чи цілісності системи. У той же час підсилюється антиген-неспецифічна складова імунного захисту з метою не допустити проникнення патогенних мікроорганізмів. Відображенням цього процесу служить мобілізація гранулоцитарного резерву, різке збільшення числа нейтрофільних гранулоцитів у крові. У кістковому мозку створюється резерв зрілих імунокомпетентних клітин, як на випадок прориву в організм патогенів, так і для швидкого відновлення імунокомпетентності після припинення стресорного впливу. У цьому випадку треба допустити, що припинення стресового впливу і зниження рівня кортикостероїдів у крові супроводжується посиленням міграції клітин з кісткового мозку. Посилення міграції було продемонстровано на прикладі опромінених мишей з екрануванням ділянки кісткового мозку. Було показано, що адреналектомія, проведена за 2-7 діб до дослідження, приводить до значного посилення міграції стовбурових клітин з кісткового мозку. Натомість, введення мишам АКТГ, що супроводжується значним збільшенням змісту кортикостероїдів у крові, приводить до істотного гноблення міграції стовбурових клітин з кісткового мозку [Bezin G.I. et al., 1975; Khaïtov R.M. et al., 1975]. При стресі в гризунів спостерігали підвищену міграцію лейкоцитів і посилення шкірної гіперчутливості загаяного типу (ГЗТ) при первинній чи повторній експозиції з антигеном, адреналектомія нормалізувала порушені показники. Введення адреналектомованим тваринам

фізіологічних концентрацій кортикостерону і/або епінефрину підсилювало виразність ГЗТ [Dhabhar F. S., 2002].

Крім змін в імунній системі при фізіологічному стресі, обумовлених перерозподілом імунокомпетентних клітин, розвиваються й інші події. Їхня особливість полягає в тому, що вони оборотні і порушення функціональної активності клітин можуть бути нормалізовані в результаті різних впливів. Так, при помірному стресі в мишей спостерігали порушення морфології селезінки, Th1/Th2-цитокінової мережі, функцій NK [Figerova A. et al., 2002]. В умовах помірного стресу і шкірної аплікації герпетическої інфекції (HSV-1) реєстрували пролонгацію вірусної реплікації в ділянках первинного інфікування, зниження в шкірі експресії IF типів I й II [Ortiz G.C. et al., 2003]. Однак під впливом специфічних антагоністів катехоламінових рецепторів ( $\alpha$ -адренергічних, D<sub>2</sub>-допамінових), призначуваних до стресового впливу [Figerova A. et al., 2002], чи антагоністів IF чи глюкокортикоїдів [Ortiz G.C. et al., 2003] відбувалася нормалізація змінених параметрів до рівня відповідного контролю.

Інша ситуація виникає при тривалих і інтенсивних стресорних впливах. Так наприклад, протягом двох тижнів після хірургічного стресу в хворих зі шлунково-кишковими пухлинами I стадії реєструвалося зниження чисельності периферійних лімфоцитів, знижувалося число Т-гелперів і зростало число Т-супресорів, падало число NK, кількість клітин з рецепторами для IL-2 і цитотоксичних Т-клітин, у крові підвищувався рівень реактантів гострої фази, спостерігалася гіперсекреція кортизолу [Ogawa K. et al., 2000]. У результаті гальмується синтез інтерлейкінів-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8, -11, -12, -13, IF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ; знижується експресія найважливіших для міжклітинної взаємодії молекул адгезії; активується синтез ліпокортинів, які, зокрема, гальмують активність фосфоліпази A<sub>2</sub>. Глюкокортикоїди також гальмують чи знижують дію таких медіаторів запалення, як простагландини, лейкотрієни, брадикінін, гістамін [Хайтов Р.М., 2000].

Ще більш драматичні події розвиваються при підвищенні концентрації кортикостероїдів до тієї, що викликає апоптоз. В умовах інтенсивного стресу апоптоз, що розвивається в межах 10-12 г після дії індукторних факторів, служить важливою причиною зниження функціональної активності клітин імунної системи. До дії глюкокортикоїдів найбільше чутливі кортикальні тимоцити фенотипу CD4CD8. Серед периферійних клітин В-лімфоцити більш стійкі, у порівнянні з Т-клітинами. Попередники Т- і В-лімфоцитів стійкі до дії кортикоидів. Спочиваючі зрілі тимоцити апоптозу непаддєгли, однак вони стають чутливими до апоптозу після активації - по цьому механізму гине значна частина лімфоцитів при розгортанні імунної відповіді і всі ефекторні клітини після завершення функцій [Хайтов Р.М., Лесков В.П., 2001].

Аналіз експресії рецепторних структур лімфоцитів при гострому і хронічному стресі виявив зміну чутливості клітин до глюкокортикоїдів і катехоламінів, рівень яких підвищувався при гострому стресі і не змінювався - при хронічному. При цьому продукція антитіл до Т-залежних, але не до Т-незалежних антигенів істотно придушувалася при хронічному стресі. У зв'язку з цим зроблено висновок, що порушена Т-залежна гуморальна відповідь не визначається змінами в рівні глюкокортикоїдів і катехоламінів, але корелює з підвищеною чутливістю Т-клітин до стресових гормонів, рецептори яких втягнені в процеси зміни імунної відповіді при стресі і депресивних станах [Silberman D.M. et al., 2003,2004].

У реалізації стрес-реакції беруть участь мастоцити. Показано, що в умовах гострого стресу вони активуються через їх Fc-рецептори імуноглобулінами не IgE-класу, також як і анафілатоксинами, цитокінами і нейропептидами, і селективно секретують медіатори без видимої клітинної дєгрануляції [Theoharides T.C., Cochrane D.E., 2004]. Під впливом клітинного стресу, індукованого ЛПС ентеробактерій через активацію іншого рецептора - TLR4, опасисті клітини продукують ряд прозапальних цитокінів - IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-13 [Supajatura V. et al., 2001].

Найважливішу роль у підтриманні генетичної цілісності організму грають натуральні кіллєри (NK). Активність цих клітин при стресі змінюється, у залежності від характеру й інтенсивності стресових впливів - придушується чи, навпаки, стимулюється. Як виявилось, активація цих клітин регулюється балансом мембранних рецепторних структур, що забезпечують проведення усередину клітини активуючих чи інгібуючих сигналів. Рецептори NK розпізнають ідентичні чи подібні ліганди і формують сигнальні шляхи, баланс яких при стресі приведе до активації чи до гноблення функціональної активності NK.

Зовсім очевидно, що під впливом стресу, який приводить до перерозподілу лімфоїдних клітин, до зміни гормонального і цитокінового статусів організму і, у результаті, до порушення клітинних функцій, відбуваються зрушення молекулярних подій у клітинах, що приводять до порушення процесів нормального функціонування різних клітинних систем організму, не тільки NK.

Насамперед - це активація фактора транскрипції NF-κB, центрального регулятора стресової відповіді, який грає важливу роль у процесах клітинної проліферації і диференціювання. Активацію NF-κB забезпечують різні стресові впливи на клітину (фізичний і окисний стреси, бактеріальні і вірусні інфекції, впливи різних хімічних агентів тощо), що приводять до зміни балансу окислювально-відновного потенціалу клітини й у результаті - до швидкого фосфорилування і протеолітичної деградації кінази ІКК, інгібітора NF-κB, що в остаточному підсумку приводить до звільнення NF-κB і до експресії багатьох запальних цитокінів, хемокінів, поверхневих молекул адгезії, різних рецепторних структур [Li X., Stark G.R., 2002; Wang T. et al., 2002].

Важлива роль у регуляції клітинної активності належить сімейству кіназ MAP, що контролюють експресію генів, які регулюють багато клітинних функцій, включаючи проліферацію клітин і їх диференціювання. Це сімейство включає три підродини - кінази, регульовані позаклітинним сигналом ERK (від - Extracellular signal regulated kinases), кінази, активовані стресом SARK (від - Stress activated protein kinases) і кіназа p38. Кінази ERK активуються під впливом мітогенного стимулу, а кінази SARK і p38 активуються в результаті стрес-реакції. У цій активації важлива роль належить рецептору типу I (IL-1RI) для IL-1 і TLR2 (активується лігандами **грам-позитивних бактерій**) і TLR4 (активується лігандами **грам-негативних бактерій**) [O'Neill L.A., 2000].

На сигнальні шляхи, у яких беруть участь активовані стресом протеїнкінази, істотний вплив роблять продукти окремих генів, експресію яких індукуює підвищена, індукована стресом, секреція глюкокортикоїдів [Clark A.R., 2003].

У цілому, зниження імунокомпетентності при стресі зумовлено наступними основними механізмами: перерозподілом імунокомпетентних клітин із спустошенням зон, що забезпечують найбільш сприятливі умови для розвитку оптимальної імунної відповіді (наприклад, селезінка, лімфатичні вузли); активацією різних організменних систем (генів, рецепторного апарату клітин, сигнальних шляхів), що супроводжуються змінами функціональної активності імунокомпетентних клітин; посиленням запрограмованої загибелі клітин (апоптоз) під дією кортикостероїдів.

Shu J. et al. [1993] досліджували зміни клітинно-опосередкованих імунних відповідей у щурів, спричинені 5-денним (одна 3-хвилинна стрес-сесія щодня) і одноденним (три 3-хвилинні стрес-сесії впродовж 12 год) холододим плавальним стресом. Виявлено, що внаслідок хронічного стресу мітогенні відповіді на Con A і ЛПС, продукція IL-2, відношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клітин і активність НК крові і лімфоцитів селезінки підвищувалися. Після гострого стресу відповіді на обидва мітогени, продукція IL-2, відносний вміст CD4<sup>+</sup>- і CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів в крові і в селезінці знижувалися. Рівні кортикостерону підвищувалися як після одно-, так і 5-денного стресу. Автори дійшли висновку, що холододим водний стрес, як природний стресор, може мати свій власний унікальний паттерн нейро-ендокринних змін, тому що супутні зміни температури тіла мають вплив на імунні функції.

Corraea S.G. et al. [1998] спостерігали протилежні ефекти на клітинні прояви експериментального аутоімунного енцефаломієліту у щурів, підданих хронічному стресу (14 днів) до або після імунного пред'явлення: аттенуація за умов попереднього стресування, але не послідовного. Стресовані тварини з м'якими проявами демонстрували посилену гуморальну відповідь проти мієлінових антигенів, тоді як щурі з більш тяжкими симптомами показували значно меншу відповідь. Виявлена присутність специфічного IgG1, пов'язана із експозицією хронічного стресу перед індукцією аутоімунного енцефаломієліту. Отже, залежно від періоду стресування щурів, нейроендокринний дисбаланс підтримує більш виражений гуморальний або клітинний профіль імунної відповіді.

Schmid-Ott G. et al. [1998] до, негайно після і через 1 год після короткого лабораторного стресу (публічний виступ, усна арифметика) реєстрували ЧСС, АТ, рівень КА, кортизолу, ДГЕА плазми та вміст Т- і НК-лімфоцитів в крові у здорових людей та нелікованих і лікованих (PUVA) хворих на псоріаз. Виявлено, що ЧСС і АТ підвищувались у всіх трьох групах під час стресування з найвираженішими змінами у лікованих пацієнтів. Псоріатичні пацієнти продемонстрували вищі рівні адреналіну, але нижчі - кортизолу і ДГЕА порівняно з контрольними. Вміст НК-клітин (CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>), але не Т-лімфоцитів, збільшувався безпосередньо після стресу у нелікованих пацієнтів і контрольних. Ці ефекти були значуще зменшені у лікованих хворих. Отже, у хворих на псоріаз підвищена стрес-індукована відповідь автономної (вегетативної) нервової системи і зменшена пітуїтарно-адреналова активність. Лікування PUVA інтерферує з кардіоваскулярною і НК-клітинною відповіддю на гострий психологічний стрес.

В перелік різних типів психологічних і фізіологічних стресів, впливу яких підлегла імунна система, включають і фізичну активність. Добре відомо, що фізична активність може впливати на рівні нейропептидів як в ЦНС, так і в периферійній крові. Повідомлення про зміни імунної функції у відповідь на фізичне навантаження (моціон) можуть бути пояснені частково регуляцією через активацію різних нейропептидів і ідентифікацію рецепторів для нейропептидів і стероїдних гормонів на клітинах імунної системи, що створює новий обсяг цієї нейроендокринно-імунної взаємодії. Найголовнішими нейропептидами в цьому контексті є ендогенні опіоїди. Активація ендогенних опіоїдних пептидів у відповідь на фізичне навантаження добре відома в літературі, як і імуномодуляція, опосередкована опіоїдними пептидами. Роль ендорфінів у індукованій моціоном модуляції імунної функції менш ясна. Дискутується роль інших нейроендокринних факторів, як от субстанції Р, нейропептиду Y і VIP та пігуїтарних гормонів, включаючи СТГ, пролактин і АКТГ, у м'язевій роботі та їх можливі ефекти на імунну функцію [Jonsdottir I.H., 2000].

Продемонстровано, що гострий і хронічний моціон можуть впливати на багато аспектів біології макрофага. Прояв цих ефектів залежить від інтенсивності і тривалості вправ, вимірюваної функції, таймінгу вимірювання стосовно вправи і концентрації стимулу, що активує макрофаг. Моціон має потенційні стимуляторні ефекти на фагоцитоз, антитуморну активність, метаболізм активних форм кисню та азоту і хемотаксис. Показано, що тренувальні вправи можуть підвищувати макрофагальну антитуморну активність у мишей різного віку. Однак, не всі функції посилюються вправами. Документована моціон-індукована редукція експресії макрофагом МНС II і його антиген-презентаційної здатності. Ці факти допускають можливість того, що моціон, а можливо і інші стресори, активують макрофаги для ефекторних функцій, і водночас пригнічують допоміжні клітинні функції. Механізми, відповідальні за зміни макрофагальних функцій, залишаються невідомими, але мають залежати від індукованих вправами змін в нейроендокринних факторах [Woods J.A. et al., 2000]. Вважають, що моціон, як і любий стресор, справляє свої регуляторні впливи на макрофаги через діяльність СНС, НРА осі або через вплив на інші тканини чи клітини. Потенційними медіаторами моціон-індукованих змін функцій макрофагів є глюкокортикоїди, катехоламіни, СТГ, пролактин і  $\beta$ -ендорфін [Woods J.A., 2000].

Ortega E. [2003], аналізуючи нейроендокринну медіацію ефектів тренування на макрофагальний і нейтрофільний фагоцитоз організму, констатує, що вправи модулюють імунну систему шляхом дії "стрес-гормонів". Хоча стрес довго вважався як, в цілому, імуносупресивний, зараз прийнято, що це не завжди вірно. Насправді, стресорні вправи стимулюють процеси фагоцитозу. Одна з нових фізіологічних інтерпретацій, що впливає із недавніх досліджень, полягає в тім, що загальна стимуляція фагоцитозу і інших вроджених механізмів під час напруженої фізичної активності може врівноважувати (компенсувати) зниження лімфоїдної активності, що попереджує вторгнення і виживання мікроорганізмів в ситуаціях, коли специфічні відповіді подавлені. В окремих випадках ця поведінка теж опосередкована "стрес-гормонами", на відміну від лімфоцитів, для котрих як глюкокортикоїди, так і катехоламіни є імуносупресорами. Медіаторна роль глюкокортикоїдів в макрофагах може також відрізнитись між неспецифічними функціями (хемотаксис і фагоцитоз) і більш специфічними, як от антиген-презентація. Нейтрофіли і моноцити можуть стимулюватись катехоламінами або симпатичними сигналами, і варіації фагоцитозу та катехоламінів запропоновані як хороший "нейроімунно-ендокринний маркер" у атлетів. Інші гормони (пролактин, СТГ, ендорфіни, тироїди) в цілому теж вносять вклад в ефекти стресорних вправ на фагоцитоз. Автор зазначає, що необхідні дальші дослідження *in vivo* варіацій стрес-гормонів під час фізичних вправ.

Виходячи з положення, що нейроендокринні гормони впливають на процеси редистрибуції (перерозподілу) імунітетів і важливі для клітинно-опосередкованого імунітету, Imrich R. et al. [2004] все ж не виявили суттєвих змін в базальних рівнях А, НА і кортизолу, як і в імунних параметрах ( $CD11a^+$ ,  $CD11b^+$ ,  $CD62L^+$ , субпопуляції лімфоцитів) у здорових мужчин після 6-тижневих занять бігом (1 год\*4р/тиждень) і після 5-денного відпочинку в ліжку. Показано, що тест із 20-хвилинним навантаженням на тредмілі з інтенсивністю 80% індивідуального  $VO_{2\max}$  веде до: значного підйому А і НА після обидвох рухових режимів; значного підйому кортизолу після гіпокінезії; підвищення абсолютного числа лейкоцитів, гранулоцитів, моноцитів,  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD19^+$ -лімфоцитів, відносного рівня  $CD11a^+$  і  $CD11b^+$ -лімфоцитів та зниження  $CD62L^+$  перед і після тренувального курсу і після гіпокінезії. Виявлено порівнянні зміни вимірюваних імунних параметрів після тренувань і гіпокінезії. Отже, повторні стрес-індуковані підйоми А і НА не асоціюються із змінами редистрибуції імунітетів, виявленими у відповідь на одноразове фізичне навантаження.

Накопичені дані дають підстави постулювати, що імунна стрес-реакція головним чином регулюється гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовою системою. Гострі імунні стрес-реакції асоціюються з впливом ендорфінів, енкефалінів, катехоламінів, у той час як хронічні імунні стрес-реакції регулюються головним чином кортикостероїдами [Zhang D. et al., 1998].

Імунна система, зі свого боку, також впливає на стан стресреалізуючої системи, модулюючи її активність. Механізми цього впливу почали прояснятися порівняно недавно завдяки відкриттю і вивченню цитокінів. Будь-які фізіологічно значимі зміни в продукції або в рецепції цитокінів приводять до дисбалансу імунних процесів і як наслідок до зниження імунологічної резистентності, небезпеки виникнення захворювань як інфекційної, так і неінфекційної (алергія, пухлинні й аутоімунні захворювання тощо) природи. Більш того, внутрішні зміни неодмінно відібраються на гомеостазі в цілому, якщо не будуть збалансовані іншими фізіологічними системами і, зокрема, їхніми медіаторами, що володіють імуотропними властивостями [Учакин П.Н. и др., 2007].

Цитокіни продукуються при дії антигенів, а також при дії інших стресорів у клітинах різних систем, але головним чином у імунокомпетентних клітинах. Відповідно до сучасних уявлень, саме приналежні до цитокінів інтерлейкіни (IL-1, IL-2, IL-6) і фактор некрозу пухлини (TNF) відіграють ключову роль у взаємозв'язку між імунною системою і центральною ланкою стресреалізуючої системи [Крыжановский Г.Н. и др., 1997; Акмаев И.Г., 1996; Гольдберг Е.Д. и др., 1997; Bellinger D.L. et al., 1992; Friedman E.M., Irwin M.R., 1995; Peristein R.S. et al., 1993; Sundar S.K. et al., 1990]. Саме вони, утворюючись у відповідь на антиген, активують під час імунних реакцій гіпоталамус і НРА вісь, включаючи активацію секреції гіпоталамічних КРГ і аргінін-вазопресину, гіпофізарного АКТГ і глюкокортикоїдів. Таким чином, інтерлейкіни є сигналом порушення антигенного гомеостазу, який включає стресреалізуючу систему. Через активацію НРА осі і відповідно збільшену секрецію КРГ і глюкокортикоїдів імунна система (за принципом зворотного негативного зв'язку) регулює свою власну активність. Дійсно, глюкокортикоїди є могутнім дозозалежним регулятором імунної відповіді і синтезу інтерлейкінів. При гіперпродукції глюкокортикоїди придушують, з одного боку, стимуляторний ефект цитокінів на НРА вісь, а з іншого боку - активність імунокомпетентних клітин і імунну/запальну реакцію. У такий спосіб реалізується складний механізм саморегуляції активності імунної системи. Наявність контуру взаємозв'язку імунної системи і стресреалізуючої системи не тільки обумовлює безпосередню участь імунної системи в стрес-реакціях, викликуваних іншими стресорами, але і визначає вплив стресу на імунореактивність.

Особливо демонстративно виявляються взаємодії між нейроендокринною й імунною системами під час стрес-реакції. З часів Selye Н. відомо, що у відповідь на дію найрізноманітніших патогенних агентів включається нейроендокринна гормональна система КРГ – АКТГ – глюкокортикоїдні гормони кори наднирників, що мобілізує захисні сили організму. При цьому імунна система гнітиться. Чому це відбувається - прояснилося лише через півстоліття, коли стали вивчати механізми взаємодій нейроендокринної й імунної систем [Корнева Е.А., Шхинек Э.К., 1988; Громыкина Н.Ю. и др., 1993; Dantzer R., Kelly K. W., 1989]. Було показано, що у відповідь на дію патогенних агентів з макрофагів виділяється IL-1. Цей імунний пептид здатний проникати в мозок через гемато-енцефалічний бар'єр. Потрапивши в мозок, IL-1 стимулює секрецію КРГ у нейронних популяціях паравентрикулярних ядер гіпоталамуса [Bernardini R. et al., 1990; Navarra P. et al., 1991]. У свою чергу, КРГ стимулює секрецію АКТГ у гіпофізі, що приводить до стимуляції секреції глюкокортикоїдних гормонів у корі наднирників. Останні здатні гальмувати секрецію IL-1 у макрофагах і тим самим гнітити імунну відповідь при її надмірності [Johnson H.M., Tozres V.A., 1988; Knudsen P.J. et al., 1987; Peretti M. et al., 1989]. Таким чином, тут у чистому виді працюють механізми негативного зворотного зв'язку, у яких роль тригера виконує імунний пептид, а функцію виконавця - нейропептид і гормони ендокринної системи [Bateman A. et al., 1989; Besedovsky H. et al., 1986].

IL-12 і TNF- $\alpha$  сприяють Th<sub>1</sub>- відповідям і клітинному імунітету, тоді як IL-10 супресує Th<sub>1</sub>- активність і стимулює Th<sub>2</sub>- і гуморальну імунні відповіді. Глюкокортикоїди, НА і А (а також гістамін і аденозин) гальмують продукцію у людей IL-12 і TNF- $\alpha$ , але не впливають на стимуляцію продукції IL-10. Через цей механізм ці нейроендокринні медіатори спричиняють селективну супресію Th<sub>1</sub>-відповідей і зміну Th<sub>2</sub>-відповідей краще від генералізованої Th-супресії. Істотний Th<sub>2</sub>-драйв (зсув) за допомогою ендогенних медіаторів стресу, як от гістамін і аденозин, може посилюватись значною мірою під час певних умов і може грати роль у підвищенні вразливості організму до різних інфекцій, що зазвичай пояснюють Th<sub>1</sub>-відповідями. Умови, що сприяють

істотному підвищенню або зниженню локальних або системних концентрацій цих медіаторів шляхом модуляції IL-12 і TNF- $\alpha$ /IL-10 балансу, можуть теж відігравати роль у індукції, експресії і прогресії певних аутоімунних захворювань, алергічних/атопічних реакцій і росту пухлини. Ці умови включають: гострий і хронічний стрес; припинення хронічного стресу або хронічної гіпоактивності стрес-системи; важка фізична робота; серйозні хірургічні процедури або травми; обширні опіки; виражена ішемія або гіпоксія; вагітність і період після розлучення подружжя. Отже, краще розуміння нейроендокринної регуляції IL-12 і TNF- $\alpha$ /IL-10 балансу має допомогти розвитку нових терапевтичних стратегій для лікування Th<sub>1</sub>- і Th<sub>2</sub>-опосередкованих захворювань людей [Elenkov I.J. et al., 2000].

Як вже відзначалось, взаємодія нейроендокринної і імунної систем - дорога з двостороннім рухом. Крім імунорегуляторних властивостей, усі цитокіни мають виражені психо- і нейротропні властивості, що визначається наявністю цитокінових рецепторів у тканинах ЦНС. Так, наприклад, було показано, що найбільш висока концентрація рецепторів до IL-1, IL-2, IL-6, TNF локалізована у гіпокампі і гіпоталамусі гризунів [Vitkovic L. et al., 1993].

Введення IL-1 індукувало повільний сон, секрецію адренокортикальних і гонадокортикальних гормонів і збільшувало моноамінергічну активність нейронів у лабораторних тварин [Quan N. et al., 1994]. Одним з найбільш могутніх активаторів ГГАС є IL-6. Підшкірне введення IL-6 здоровим добровольцям спочатку підвищує в крові рівень АКТГ, а потім і кортизолу [Tsigos C. et al., 1997]. Крім того, IL-6 у значній мірі стимулює секрецію СТГ, пригнічуючи секрецію ТТГ [Papanicolaou D.A. et al., 1998].

При інтрацеребровентрикулярному введенні IL-2 тваринам значно збільшилася концентрація серотоніну в гіпокампі, вміст вільного кортикостерону, піднімалася температура тіла і з'являлися симптоми депресії [Pauli S. et al., 1998]. У схожому експерименті введення IL-2 приводило до дворазового збільшення вмісту АКТГ і чотириразового збільшення вмісту кортикостерону в плазмі лабораторних тварин. Цікаво відзначити, що постійний підвищений інтрацеребральний вміст IL-2 приводив до двох піків гіперсекреції АКТГ і кортикостерону на 3, 5 і 11-у доби після ін'єкції IL-2 [Hanison U.K. et al., 1996]. IL-2 володіє анальгетичними властивостями, що частково блокуються антитілами до  $\beta$ -ендорфіну, енкефаліну й іншим опіоїдам [Jiano C.L. et al., 2000], IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  виявляють трофічну активність стосовно клітин глії і нейронів [Zhao B. et al., 1998], а IF- $\gamma$  активує диференціацію нейронів [Jonakait G.M. et al., 1997].

На відміну від IL-1, IL-2, IL-6, які стимулюють ГГАС, IF- $\alpha$  має модулюючу активність [Tachikawa E. et al., 1999]. Периферійне введення IF- $\alpha$  викликало загальну втому і погіршення сну у піддослідних [Spath-Schwalbe E. et al., 2000]. Схожі результати були продемонстровані для тип-2-цитокінів IL-4, IL-10 і IL-13 при їх інтрацеребровентрикулярному введенні лабораторним тваринам [Kubota T. et al., 2000]. Було показано також, що тип-2-цитокіни (IL-4 і IL-10) є більш могутніми індукторами секреції проенкефаліну периферійними клітинами людини в порівнянні з тип-1-цитокінами (IL-2 і IF- $\gamma$ ) [Kamphuis S. et al., 1997].

Підвищений вміст IL-1, IL-6, IF- $\gamma$ , рецептора антагоніста IL-1 і розчинного рецептора IL-2 було виявлено в сироватці неврологічних хворих з різного виду депресивними синдромами [Dentino A.N. et al., 1999]. Антидепресивна терапія може приводити до зниження рівня IL-6 у периферійній крові [Frommberger U.H. et al., 1997].

Зниження апетиту і зменшення споживання їжі спостерігалися при інтрацеребровентрикулярному і периферійному введенні TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 і IL-8 лабораторним тваринам [Plata-Salaman C.R. et al., 1996].

Відзначалися випадки, коли імунотерапія з використанням IF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 і TNF- $\alpha$  у хворих на хронічні вірусні інфекції (гепатит С) приводила до розвитку симптомів тривоги, психозу і депресії [Maddock C. et al., 2004; Kalyoncu O.A. et al., 2005].

Показано [Guidi L. et al., 1999], що підвищення рівня кортизолу плазми у студентів, зумовлене академічним стресом, поєднується, з одного боку, з редукцією проліферації лімфоцитів, продукції IL-2, вмісту CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів, а з іншого боку - з несприятливими психологічними показниками (Profile of Mood States), тобто стану емоцій і настрою. Разом з тим, за даних умов ні відносний вміст CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів, ні рівень нейропептиду Y не відрізнялись від базальних.

Відома підлеглисть психічним порушенням натуральної кілінгової функції імунної системи. Так, пацієнти в стані депресії демонструють низьку активність НК-клітин, яка інверсно корелює з інтенсивністю депресії і може бути реверсована селективним інгібітором зворотного захоплення (re-uptake) серотоніну в поєднанні із клінічним покращенням. Цей феномен відсутній у пацієнтів з шизофренією і паркінсонізмом, в котрих не спостерігається редукція НК-активності, а отже, не

може бути продемонстрований ефект на НК-клітини під час специфічного лікування блокаторами чи агоністами допаміну. Отже, зниження активності натуральних кіллерів зумовлене порушеннями в серотонін- але не допамінергічних шляхах ЦНС [Mizruchin A. et al., 1999].

Причиною депресії може бути гіперпродукція цитокінів (IL-1, TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$ ) макрофагами, стимульованими естрогенами [Дранник Г.Н., 1999]. Позаяк виявлений низький коефіцієнт атерогенності у ліквідаторів аварії на ЧАЕС [Попович І.Л. та ін., 2003] є непрямим свідченням (маркером) їх естрогенізації, зрозумілим стає механізм характерної для цього контингенту осіб депресії, яка супроводжується невмотивованою тривогою, апатією, сонливістю, погіршенням пам'яті, підвищеною втомлюваністю, м'язевою слабкістю. Перелічені симптоми об'єднують у так званий "синдром підвищеної втомлюваності" (синонім: нейро-імунно-ендокринний синдром), який, своєю чергою, на думку Дранника Г.Н. [1999], є етапом розвитку "синдрому хронічної втоми і імунної дисфункції", характерною ознакою якого є хронічна втома, непідлегла відпочинку, що приводить врешті-решт до значного зниження розумової і фізичної працездатності.

Особливим різновидом хронічного стресу є так званий "антарктичний синдром", детально вивчений Моїсеєнком С.В. [2008]. Автором показано, що під впливом надзвичайних антарктичних факторів (деприваційні, біоритмологічні, геліогеофізичні, метеорологічні) розвиваються дизадаптаційні порушення функціональних систем організму антарктичних зимівників, передовсім інтеграційних систем регуляції (центральна нервова, симпатoadреналова, імунна), а також киснетранспортних механізмів регуляції кисневих режимів.

Механізми впливу цитокінів на ЦНС до кінця не з'ясовані. Рецептори до низки цитокінів виявлені в органах і тканинах як периферійної, так і центральної нервової системи. Показана можливість безпосереднього проникнення з периферії деяких цитокінів (IL-1, рецептор IL-1, TNF- $\alpha$ ) через гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ) [Maier S.F. et al., 1998]. Ці цитокіни, у свою чергу, здатні стимулювати продукцію інших медіаторів ендотеліальними клітинами судинних оболонок, що може привести до збільшення проникності ГЕБ [Anthony D.C. et al., 1997] і проникненню імуніцитів, котрі секретують широкий спектр цитокінів.

#### **1.4. Стрес і резистентність**

Як відзначає Резніков О.Г. [1998], нейроендокринна система відіграє ключову роль у регуляції фундаментальних процесів життєдіяльності організму, до яких належать, зокрема, адаптаційні реакції на зрушення гомеостазису і подразники довкілля. Розлади систем "гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози" і "гіпоталамус-гіпофіз-гонади" призводять, в числі інших, до дистрес-синдрому і зменшення адаптаційних можливостей організму, які визначають його загальну резистентність. Головною патогенетичною ланкою цих форм патології є дизбаланс між пептидергічними, нейротрансмітерними, стероїдними та гормонально-рецепторними чинниками гіпоталамуса, мигдалевидного комплексу та інших ділянок мозку. Автором вперше показано, що певний рівень реактивності, тобто чутливості до фізіологічних подразників, фізіологічно активні речовини програмують ще у ранньому онтогенезі. Наслідки цих імпринтингових процесів мають переважно функціональні прояви.

Як вже було сказано, посилення секреції глюкокортикоїдів у відповідь на стресовий стан є чи не найважливішою ланкою адаптації організму і значною мірою віддзеркалює загальну стрес-реактивність. Резніков О.Г. та ін. [2004] показали, що пренатальний стрес (ПС), відтворений жорсткою іммобілізацією вагітних самок (1 год щодобово) впродовж останньої третини вагітності (з 15-ї до 21-ї доби), змінює стрес-реактивність НРА осі. Хоча у стані фізіологічного спокою рівень кортикостерону в плазмі ПС-самців не відрізнявся від такого інтактних ( $0,7 \pm 0,02$  проти  $0,8 \pm 0,02$  мкМ/л), підвищення його після гострого іммобілізаційного стресу (1-годинна іммобілізація) було втричі меншим порівняно з реакцією інтактних шурів (54% проти 162% або  $1,1$  мкМ/л проти  $2,0$  мкМ/л). Це асоціювалось із затримкою виведення секреторних гранул АКТГ з кортикотропоцитів аденогіпофіза і відсутністю стресорного зменшення концентрації НА в гіпоталамусі, натомість адренергічна чутливість гіпоталамуса на введення у III шлуночок НА навіть дещо посилювалась у порівнянні з інтактними тканинами. Тобто, має місце ушкодження вищих центрів регуляції адренортикальної стрес-реактивності. На думку авторів, ймовірно, йдеться про зростання кількості рецепторів ГК II типу в гіпокампі та фронтальній корі мозку, внаслідок чого посилюється гальмівний вплив ГК, що циркулюють в крові, на індуковану стресом активацію секреції кортикостероїдів. Натомість дорослі самки (3-4 міс), що народились від ПС-самок, реагують на гострий стрес подібно до інтактних, а саме - падінням НА гіпоталамуса (від  $8,4$  до  $6$  проти від  $8,1$  до  $6$  нМ/г) та підвищенням кортикостерону в крові (від  $1,9$  до  $3,3$  проти від  $1,4$  до  $2,4$  мкМ/л).

Розглянемо дані літератури про вплив стресу на резистентність, зокрема антитуморну і антиінфекційну, які мають вирішальне значення у виживанні.

Greenberg A.H. et al. [1984] перевіряли гіпотезу, що нейроендокринна стимуляція після аверсивного (неприсного) поводження може змінити природну резистентність. Використано модель "електрошоку через хвіст" (TES-процедура), яка може активувати секрецію пітуїтарних нейропептидів. Виявили, що безпосередньо після короткої TES-сесії резистентність мишей DBA/2J була супресована пропорційно до інтенсивності шоку. Початкова супресія природної резистентності швидко реверсується в протоколах довшого впливу, і повторна аверсивна стимуляція підвищує антитуморну реактивність, приводячи мишей до більшої опірності до лімфоми, ніж у незайманих тварин. Кортикостерон вивільнявся в сирватку після всіх гострих маніпуляцій, а інокуляція гідрокортизону супресувала антитуморні реакції. Однак рівні кортикостерону не корелюють кількісно зі змінами природної резистентності. Спостереження, що TES-індукована супресія натуральної резистентності може реверсуватися антагоністом опіатних рецепторів налтрексоном, привело авторів до думки, що ендогенні опіати, вивільнювані після TES-стимуляції, і були імуносупресивними факторами.

Kitson R.P. et al. [1994] адреналектомованим мишам вводили клітини меланоми B16 і через 9 днів, після сакрифікації, підраховували число колоній в легенях. Було виявлено в 3-4 рази більше метастазів порівняно із вдово оперованими тваринами. Замісна терапія дексаметазоном не редукувала метастази пухлини у адреналектомованих мишей. На думку авторів, це показує, що рівні стероїдів наднирників не мають впливу на здатність клітин пухлини колонізувати організм і/або на здатність імунної системи давати ефективну відповідь. На нашу ж думку, це свідчить про антитуморну роль інших гормонів адреналокортицинів: ендорфінів, андрогенів, катехоламінів тощо.

Центральна роль IL-1 у регуляції клітинної імунної відповіді на інфекцію і неоплазми стимулювала дослідження з метою оцінки ефектів нейроендокринних гормонів на продукцію IL-1. Показано, що НА і А гальмують здатність IF- $\gamma$  і ЛПС стимулювати продукцію IL-1 перитонеальними макрофагами миші. Шляхом визначення інтра- і екстрацелюлярного рівнів IL-1 продемонстровано катехоламіні-опосередковану блокаду синтезу IL-1 без впливу на його вивільнення. Екзогенний ц-АМФ, введений у мишачі макрофаги, супресує продукцію IL-1. Це, разом із здатністю НА і А збільшувати рівень в макрофагах ц-АМФ, строго доказує, що катехоламіні-індукована супресія продукції IL-1 може бути опосередкована через підйом інтрацелюлярного рівня ц-АМФ. Ці дані демонструють, що окремі стресорні нейроендокринні гормони можуть модулювати продукцію IL-1 макрофагами, і підтримують гіпотезу, що зміна функції макрофагів нейропептидами і нейрогормонами є суттєвою характерною рисою стрес-індукованого обтяження вірусних і неопластичних захворювань [Koff W.C. et al., 1986].

Показано, що здатність НК-клітин до спонтанного лізису туморних і вірально інфікованих клітин чутлива до модуляції цитокінами і нейроендокринними медіаторами. Поведінкове кондиціонування (запахом) підвищує базальну і активовану активність НК у тварин, попередньо підданих апаратному кондиціонуванню. Не спостерігали відмінностей літичної активності стосовно чутливості до НК мішеней після інкубації НК-клітин із IL-2. Навпаки, тварини, мануально іммобілізовані перед кондиціонуванням, проявляли відмінності між базальною або *in vivo* активованою активністю НК, але попередньо неактивовані лімфоцити, стимульовані IL-2, демонстрували вищу літичну активність у кондиціонованих тварин, котрим пред'являли запах. Ці результати демонструють модуляцію ЦНС-мою активності НК і наявність взаємодії між цитокіновою активацією і реактивністю до імунорегуляторних сигналів [Gee A.L. et al., 1994].

Sheridan J.F. et al. [1998] для дослідження взаємодії НРА осі, симпатичної нервової системи і імунної відповіді на інфекцію використано фізичне обмеження. Миші інфікувались вірусом простого герпеса (HSV) або інфлюєнці A/PR8, щоб оцінити вплив нейроендокринної активації на патофізіологію хвороби і імунітет. Виявлено, що іммобілізація супресує лімфоаденопатію в дренажних лімфовузлах, редукує інфільтрацію моноцитів у легені і супресує відповіді вірус-специфічних цитокінів і цитолітичних Т-клітин. Блокада рецепторів глюкокортикоїдів II типу відновлює клітинну і цитокінову відповіді обидвох органів мишей, стресованих і інфікованих. Отже, НРА вісь модулює клітинно-опосередковані Т-клітинні цитокінові відповіді. Однак, блокада ГК-рецепторів не в змозі відновити відповіді цитолітичних Т-клітин. Блокада  $\beta$ -адренорецепторів, в комбінації із блокадою ГК-рецепторів, повністю відновлює відповіді цитолітичних Т-клітин, що доводить втягнення катехоламінів у супресію вірус-специфічної відповіді CD8<sup>+</sup> цитолітичних Т-клітин. Іммобілізація також модулює локальний розвиток або експресію антитіла-секретуючих



клітин (АСК) в легенях, дренажних лімфовузлах і селезінці під час інфекції. Вона значуще зменшує кількість вірус-специфічних АСК в легенях, медіастинальних лімфовузлах і селезінці, але посилює відповідь у поверхневих шийних лімфовузлах. Диференційована модуляція відповідей АСК в медіастинальних і поверхневих лімфовузлах підтримує концепцію тканинно-специфічної імунорегуляції у відповідь на стрес.

Відомо, що більшість інфекцій починається із слизових поверхонь, які покриті секреторними протеїнами екзокринних залоз (слинних, респіраторних, гастроінтестинальних), котрі складають першу лінію природного (вродженого) захисту. Вивільнення цих секреторних протеїнів знаходиться під нейро-ендокринним контролем, а отже, в теорії, чутливе до модуляції психо-соціальним стресом. Це було емпірично протестовано Bosch J.A. et al. [2003] шляхом вимірювання секреції із слиною цистатину S, лактоферину,  $\alpha$ -амілази, муцину MUC<sub>5B</sub> і MUC<sub>7</sub> та загального протеїну у відповідь на стресори, відомі за викликом різних паттернів серцевої автономної активності (САА). Стресори викликають очікувані різні паттерни САА. Тест на запам'ятовування створює значне підвищення симпатичної активності (засвідчене скороченням пресистоличного періоду) і зниження серцевої парасимпатичної активності (засвідчене зниженням варіабільності серцевого ритму). Ця активна відповідь поєднувалася із прискоренням секреції із слиною MUC<sub>7</sub>, лактоферину,  $\alpha$ -амілази і загального білка. Навпаки, демонстрація відео з хірургічними процедурами підвищує вагальний тонус і помірно - симпатичну активність. Ця пасивна відповідь на стресор асоціювалася із прискоренням секреції всіх досліджуваних білків. Ці стресорні відповіді були в цілому більші, ніж такі під час активного тесту на запам'ятовування. Кореляційний аналіз показав, що для обох стресорів автономна і кардіоваскулярна реактивність позитивно пов'язана із прискоренням і подовженням секреторної активності. Отже, стресіндукована модуляція секреторного імунітету може бути контрибутивним фактором спостережуваного зв'язку між стресом і сприйнятливістю до інфекційних захворювань.

Ще у 1958 р. Зильбером Л.А. встановлено, що як кортизон, так і АКТГ знижують стійкість лабораторних тварин до більшості інфекційних агентів. Понижуюча стійкість дія кортизону чітко виражена в мишей, пацюків, кроликів, мавп і в інших тварин. Зниження резистентності реєструється як у природно резистентних тварин (наприклад, у деяких порід кроликів, стійких до туберкульозу), так і в активно та пасивно імунізованих тварин. Обидва гормони активують латентні інфекції й обумовлюють загибель тварин від звичайно не патогенної для них флори слизових оболонок респіраторного тракту і кишечника. Плин інфекцій у тварин, що одержували ці гормони, характеризується більшою дисемінацією мікробів по організму, посиленням їхнім розмноженням і зменшенням запалення. Численними дослідженнями доведена гнітюча дія кортизону на запалення, викликане найрізноманітнішими причинами. При вивченні впливу стресу на стійкість до інфекцій стрес викликали фізичною перевтомою. Тварин (щурів) стомлювали постійним рухом у клітках, що вертаються, і заражали мікробами, якими вони заражаються в природних умовах (*S. enteritidis*). Якщо зараження здійснювалося підшкірно чи внутріочеревинно, то втома, викликана перед зараженням чи протягом перших днів після зараження, впливала на наступну летальність. Але, якщо пацюки інфікувалися природним шляхом, через рот, то результати були дуже демонстративні. З 27 пацюків, заражених і підданих стомленню, загинуло 13, тоді як всі 20 тварин, заражених через рот тією же культурою й у тій же кількості, але не підданих стомленню, залишилися живі. Особливо різкий вплив стомлення був відзначений у тому випадку, коли тварини піддавалися стомленню в інкубаційному періоді чи на початку захворювання. В усіх випадках зараження інфекція мала місце, але у тварин, не підданих стомленню, вона залишалася латентною. Стомлення ж викликало генералізацію інфекції і наступну смерть [Зильбер Л.А., 1958].

Під впливом стресу у тварин підвищується чутливість до вірусів Herpes simplex (HSV), поліомієліту, везикулярного стоматиту й ін. Знижується первинна і вторинна імунна відповідь на бактеріальні антигени [Зимин Ю.И., 1979; Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., 2000]. Емоційний чи фізичний стрес може супроводжуватися реактивацією латентної інфекції HSV-1 [Ortiz G.C. et al., 2003]. У тварин, які пережили важкий психо-емоційний стрес, підвищується сприйнятливість до стафілокока і сальмонел. У стані хронічного стресу тварини стають сприйнятливими до апатогенних штамів туберкульозу. При зараженні авірулентними туберкульозними мікобактеріями виникає генералізована інфекція з важкими враженнями легень, серця, нирок. Стрес може скасувати природну резистентність, наприклад, до вірусу Коксакі В і Коксакі В1, що стають патогенними і викликають гострий чи хронічний панкреатит з летальним наслідком. Час персистенції вірусу в тканинах внутрішніх органів і скелетній мускулатурі збільшувався в

десятки разів [Крыжановский Г.Н. и др., 1997]. Інтраназальне зараження стресованих мишей сублетальною дозою вірусу грипу приводить до важкої генералізованої інфекції з летальним результатом. У тварин, які перенесли стрес, значно знижується активність натуральних кілерів [Сухих Г.Т., 1985].

При холодоровому стресі в мишей лінії BALB/c з дефіцитом Т-лімфоцитів фенотипу CD4 (CD4-/-) скасовувалася резистентність до інфекції, при введенні убитих нагріванням лістерій істотно зростав рівень активованих Т-лімфоцитів і не-Т-клітин, однак число селезінкових Т- і В-лімфоцитів, NK, макрофагів і нейтрофілів істотно не змінювалося, також як рівні IF- $\gamma$  і прозапальних цитокінів: IL-6, IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ . Уведення тваринам антагоністів  $\beta$ -, але не  $\alpha$ -адренергічних рецепторів нормалізувало підвищений рівень активації клітин і придушувало індуковану стресом супресію резистентності до інфекції. Вважають, що при стресі  $\beta$ -адренергічні рецептори і CD4-Т-лімфоцити відіграють негативну роль у захисті тварин від інфекції. Однак, оскільки в мишей SCID стрес не впливав на резистентність до лістерій, зроблено висновок, що уроджений імунітет до бактеріальної інфекції грає більш значиму роль, ніж адаптивний імунітет [Cao L. et al., 2003; 2003a].

Натомість у тварин, що перебувають в умовах стресу малої інтенсивності, механізми неспецифічного захисту активуються. Зокрема, підвищується чисельність поліморфноядерних лейкоцитів, підсилюється їхня фагоцитарна активність, підвищується синтез інтерферону. На тлі емоційної напруги може підвищуватися стійкість до інфекцій. У мавп, що переживають стрес, подовжується латентний період поліомієліту і редукується його симптоматика. При задовільній адаптації до стресової ситуації повторні емоційно-стресові впливи не приводять до змін імунної відповіді. Стає зрозумілим, чому під час перебування в Афганістані у військовослужбовців на тлі змін в імунній системі (зниження числа клітин фенотипів CD3, CD4, CD8, CD25) не відзначалося істотного зростання захворюваності порівнянню з військовослужбовцями, що проходили службу на території СРСР [Волчек И.А., 1999].

### **1.5. Елементи біологічної доцільності стрес-реакції**

Зміни, що виникають при інтенсивній стресовій реакції в організмі в цілому і в імунній системі зокрема, зазвичай характеризують як патологічний стрес, чи інакше, дистресс. Проте Хаитов Р.М. [2005] сумнівається, що стандартна адаптаційна реакція на незвичайні ситуації, потенційно загрозливі організму, є настільки біологічно недоцільна. І дійсно, стрес високої інтенсивності приводить до апоптотичної загибелі більшої частини тимоцитів. До дії глюкокортикоїдів, як відзначалось вище, найбільш чутливі кортикальні тимоцити фенотипу CD4CD8 (кортизончутливі клітини). Саме серед цієї популяції тимічних клітин і містяться потенційно аутоагресивні Т-лімфоцити, які не пройшли відбір. При ушкодженні зони тимуса вони можуть вийти в кров чи навколишні тканини і нанести істотну шкоду організму (а зустріч з інфекцією може і не відбутися). Висока концентрація кортикостероїдів запобігає такий варіант розвитку подій.

До дії кортикостероїдів, що індукують апоптоз, високо чутливі Т-кілери і NK, тобто клітинні ефектори противірусного імунітету. Стратегія імунного захисту від внутрішньоклітинних паразитів полягає не в нейтралізації патогена, а у зруйнуванні інфікованої клітини разом з інфекційним агентом. Пошкодження, викликане клітинами-кілерами, є обов'язковою платою за видужання при хворобах вірусної етіології. Одночасне руйнування великого масиву уражених вірусом клітин може нанести істотну шкоду організму. Імовірно, інтенсивний синтез АКТГ, індукований вірусною інфекцією, є одним з механізмів регуляції, що стримує розвиток противірусного імунітету і зменшує тим самим інтенсивність ушкодження [Хаитов Р.М., 2000].

Біологічно доцільною є, на думку Хаитова Р.М. [2005], і кінцева стадія стресу - стадія виснаження. Як відзначалося вище, в основі стрес-реакції лежить гіперпродукція стероїдних гормонів. Що триваліший стрес і вищий рівень гормонів, то більше виражене не тільки гноблення функцій лімфоцитів, але й ушкодження інших тканин. Підвищений вміст у крові глюкокортикоїдів супроводжується придушенням запальної реакції, затримкою заживлення ран, розвитком некрозу. Викликуване глюкокортикоїдами підвищене виділення із сечею азотвмісних сполук свідчить про розпад тканинних білків, що може привести до атрофії скелетних м'язів, стоншенню епідерміса, розпаду епітеліальних клітин сполучної тканини. Тривалий інтенсивний стрес закінчується стадією виснаження. Наднирники зменшуються в розмірах, значно знижується вміст кортикостероїдів у крові. Ця стадія, імовірно, є необхідною умовою для відновлення ушкоджень, отриманих організмом як у результаті дії факторів, що викликали стрес, так і самого стресу. Зниження рівня глюкокортикоїдів у стадії виснаження супроводжується

нормалізацією синтезу білків, відновленням бар'єрної функції, зменшенням рівня апоптотичної загибелі клітин. Посилюється міграція стовбурних клітин з кісткового мозку. Їхнє надходження з кровоплином у пошкоджену тканину сприяє її відновленню. Інакше кажучи, незважаючи на високу чутливість організму в стадії виснаження до дії факторів, що ушкоджують, у сприятливих умовах ця стадія стресу сприяє відновленню ушкоджених органів і систем.

Таким чином, при інтенсивній стрес-реакції організм, для того щоб усі сили направити на подолання небезпеки, що загрожує життю в даний момент, припиняє дію клітин-ефекторів, розвиток противірусного імунітету, здатного нанести шкоду організму. Натомість у стадії виснаження виникають умови для нормалізації порушених функцій. Стрес-реакція - це один з механізмів фізіологічної реакції організму на надзвичайні обставини. Ціль реакції - уникнути небезпеки, що загрожує життю в даний момент. Стрес - це один з механізмів, за допомогою яких усі системи життєзабезпечення направляються на досягнення цієї мети. Ці міркування дали підставу Хаїтову Р.М. [2005] заявити, що розподіл на фізіологічний і патологічний стреси, стрес і дистресс значною мірою умовний.

### **1.6. Засоби профілактики і корекції стресорної патології та місце серед них адаптогенів і біоактивної води Нафтуса**

Черний В.И. и др. [2007] слушно акцентують, що головним питанням при проведенні заходів щодо мінімізації наслідків гострого стресу є питання межі, до якої зміни можна вважати захисними і, відповідно, фізіологічними, а де починаються патологічні ефекти, наприклад, цитокінів. Фізіологічні зміни виражені в мобілізації функції органів і систем, відповідальних за адаптацію, і в зміні активності системи імунітету. Стресор через вищі регуляторні центри активує стрес-систему, яка об'єднує певні відділи нервової і ендокринної системи і "неспецифічно" активується у відповідь на будь-який стресор; водночас активується функціональна система, органи якої здатні "специфічно" реагувати на той чи інший стрес (гіпоксія, запалення, інтоксикація тощо). За сприятливого перебігу стрес-реакції створюються передумови для вмикання реакцій "відтермінованої адаптації", скерованих на усунення негативних наслідків екстремних адаптаційних процесів. Однак, коли пошкоджувальні впливи факторів агресії на організм зберігаються тривалий час, надмірне напруження реакцій "екстремної адаптації" призводить до збою узгодженості взаємодії нервової, ендокринної і імунної систем, внаслідок чого позитивний зворотній зв'язок починає переважати над негативним. Реакція, що розвивається при цьому, підтримувана як патогенна домінанта і функціонуюча в якості генератора патологічно підсиленого збудження, формує основу для виникнення в післястресовому періоді різних ускладнень.

Очевидно, що в реакції імунної системи на стрес важливу роль грає співвідношення активностей стресреалізуючої і стреслімітуючих систем. Варто підкреслити, що добре відомий у даний час метод підвищення резистентності організму до стресорних ушкоджень і захворювань шляхом адаптації до факторів навколишнього середовища [Меерсон Ф.З., 1993] має у своїй основі підвищення потужності й ефективності систем, що стрес лімітують, обмежуючи чи попереджуючи пошкоджувальні ефекти стрес-реакції, у тому числі порушення поведінкових реакцій.

Отже, важливу роль у механізмі стійкості організму до стресорних ушкоджень і патогенезі стресорної патології грають активність і реактивність стресреалізуючої системи і систем, що стрес лімітують. Показано також, що природні медіатори останніх систем, чи їх стабільні хімічні аналоги, підвищують стійкість організму до стресорних ушкоджень, чинять профілактичну і терапевтичну дію при стресорних впливах головним чином за рахунок обмеження надмірної чи застійної стрес-реакції. Тому очевидно, що перспективним принципом профілактики і корекції стресорних ушкоджень є застосування методів і засобів, що дозволяють обмежувати надмірну активацію стресреалізуючої системи і надмірну стрес-реакцію, а також нормалізувати недостатню активність стресреалізуючої системи і, відповідно, недостатню стрес-реакцію. При цьому особливе значення має застосування засобів, що підвищують ефективність природних стреслімітуючих систем чи відтворюють дію цих систем [Черний В.И. и др., 2007].

Цей принцип у тій чи іншій мірі реалізується в застосовуваних у даний час у клініці трьох основних методичних прийомах [Меерсон Ф.З., 1981, 1993]: в адаптаційному методі профілактики і корекції стресорних ушкоджень (на базі використання захисних ефектів адаптації до факторів навколишнього середовища); при використанні фармакологічних засобів, що впливають на активність стресреалізуючої системи і систем, що стрес лімітують; при використанні різних прийомів психотерапії, гіпнозу і методів традиційної медицини, спрямованих головним чином на корекцію стресорних порушень психічного статусу, а також супроводжуваних ці порушення вегетативних розладів.

Вияснено, що ті ж нейроендокринні сигнали, які активують імунну функцію у нестресованому організмі, можуть супресувати імунну функцію у фізіологічно або психологічно стресованому організмі. Регулярні помірні фізичні вправи можуть відвертати нейроендокринні і шкідливі імунні ефекти стресу [Fleshner M., 2000].

Евстрес, асоційований із веселим сміхом, супроводжується у здорових людей підвищенням вмісту і активності натуральних кіллерів, Igg G, A, M, активованих Т-клітин, активних цитотоксичних Т-клітин, В-клітин, Т-гелперів, некоммітованих Т-клітин з гелперними і супресорними маркерами, гелперно/супресорного коефіцієнта, IF- $\gamma$  [Berk L.S., 2001].

Ще один евстресорний фактор - ритмотерапія (drumming) - у 30-літніх осіб обох статей підвищує співвідношення дегідроепіандростерон/кортизол, природну і лімфокін-активовану кіллерну активність без зміни вмісту в плазмі IL-2 і IF- $\gamma$ , а також індексів тестів на тривожність і депресію. Модуляція специфічних нейроендокринних і нейро-імунних параметрів прямо протилежна такій при класичній стресорній відповіді [Bittman V.V. et al., 2001].

Уваги заслуговує оригінальна технологія поліхромної адаптаційної біорегуляції для корекції психофізіологічного стану людини після перенесення стресових ситуацій, зокрема "антарктичного синдрому" [Мадяр С.-А.Й та ін., 2005; Моїсеєнко Є.В., 2008]. Авторами виявлено сприятливі ефекти, як от зменшення потужності  $\alpha$ -,  $\delta$ - і  $\theta$ -ритмів, збільшення  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -ритмів, зменшення ЧСС і АТ та тривожності, поліпшення настрою, самопочуття і сну, розвиток релаксації, що свідчить про редукцію хронічного стресу та десинхронозу.

Одним із давно відомих і широко застосовуваних стреслімітуючих засобів є бальнеотерапія. Головне завдання бальнеотерапії - підвищення резистентності організму, як загальної, так і імунної, з метою профілактики обтяження асептичного запалення інфекційним, метафілактики рецидивів у хворих в фазі ремісії, поглиблення і пролонгації останньої, пригнічення латентного запального процесу .

Рівень резистентності організму визначається якістю його загальної адаптаційної реакції. Індукторами антистресорних загальних адаптаційних реакцій виступають адаптогени. За Гаркави Л.Х. и др. [1990], адаптогенами слід вважати усі подразники і впливи, котрі при дії на організм здатні викликати ту чи іншу ЗАРО. Адаптогенні властивості показано для електроподразнень гіпоталамуса, постійних та перемінних низькочастотних магнітних полів, нейротропних засобів (адреноміметиків, холінолітиків, антидепресантів тощо), імуномодуляторів, антиоксидантів, дозованих м'язевих навантажень (біг, плавання тощо), а також біостимуляторів рослинного і тваринного походження. Проте більшість авторів до адаптогенів відносять лише речовини, котрі здатні викликати стан "неспецифічної підвищеної опірності" організму до впливу несприятливих факторів довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи [Брехман И.И., 1957, 1987; Дардымов И.В., 1976; Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987; Каплан Е.А. и др., 1990; Яковлев Г.М. и др., 1990].

Іншою іпостассю адаптогенної дії засобів є їх регуляторний ефект, тобто нормалізація відхилених параметрів організму незалежно від їх спрямованості [Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987]. Це вписується у хрестоматійний "закон початкового рівня" [Wilder J., 1967; Коляда Т.И. и др., 1995].

Еталоном адаптогенів вважається жень-шень, цілющі властивості якого відомі біля п'яти тисячоліть. Продемонстровано здатність препаратів із жень-шеню підвищувати опірність організму до охолодження, перегрівання, іонізувального опромінення, гіпоксії, інтоксикації (стрихніном, морфіном, хлоралгідратом, уретаном, мединалом, етиловим спиртом, бензолом, тетраетилсвинцем, фенілгідразинном, трикрезилфосфатом, перхлоратом), інфекції, тобто несприятливих чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Окрім того, вони обмежують стресорну реакцію на ці фактори. Аналогічними адаптогенними властивостями володіють елеутерокок, лимонник, родіола, кардамон, дев'ясил, карагана, імбир тощо [Брехман И.И., 1967, 1987; Дардымов И.В., 1976; Саратиков А.С., Краснов Е.А., 1987; Каплан Е.А. и др., 1990; Яковлев Г.М. и др., 1990; Шанин С.Н. и др., 1999].

Дослідженнями трускавецької наукової школи бальнеології показано, що біоактивна вода Нафтуса теж володіє низкою властивостей адаптогенів. До появи адаптогенної концепції довгий час вважалося, що основним механізмом дії мінеральних вод, зокрема Нафтусі, є вплив її на стан водного обміну в організмі, оскільки від нього залежать абсолютно всі обмінні процеси та функції. Есипенко Б.Е. [1981] відносив обмін води до категорії адекватних, специфічних процесів по відношенню до таких впливів на організм, як навантаження його мінеральною водою. Флюнтом І.С. [1991] в експериментах на собаках підтверджено, що курсові навантаження водою Нафтуса інтенсифікують обмін води в організмі. Це досягається різними шляхами: прискорюється її

всмоктування в кишківнику, збільшується загальний вміст води в організмі, особливо за рахунок позаклітинної фракції, прискорюється виведення води з сечею і секретами, збільшується утворення оксидативної води. Все це лежить в основі діуретичного [Чебаненко О.І. та ін., 1997] і холеретичного [Чебаненко О.І. та ін., 1997а] ефектів Нафтусі, які мають неабияке значення для одужання хворих з хронічною патологією сечовидільної і гепато-біліарної систем.

Слід відзначити, що дана точка зору відіграла позитивну роль на певному етапі вивчення суті і механізмів лікувальної дії води Нафтуся, хоча зараз вона вже видається занадто спрощеною і обмеженою. Свідченням цього може бути явна невідповідність між загалом високою ефективністю лікування і далеко не однозначними змінами сечовиділення і жовчевиділення, встановленими в клініці та експерименті [Есипенко Б.Е., 1981; Алексеев А. И. и др. 1994; Алексеев О.І. та ін., 1995; Стеценко Г.І., Бейда П.А., 1995; Чебаненко О.І. та ін., 1997; Чебаненко О.І. та ін., 1997а; Івасівка С.В. та ін., 1999; Курортна реабілітація, 1999; Попович І.Л. та ін., 2003].

Суперечність нівелюється, якщо вода Нафтуся розглядається як засіб неспецифічної терапії. До такого висновку спонукає той факт, що Нафтуся проявляє свою лікувальну дію при різних захворюваннях, таких як хронічна патологія сечовидільної і травної систем, цукровий діабет, ожиріння, подагра, анемія тощо. Неспецифічна активність, тобто здатність мобілізувати та підвищувати захисні сили організму, як відомо, притаманна саме адаптогенам [Боголюбов В.М., Зубкова С.М., 1995; Брехман І.І., 1987; Гаркави Л.Х. и др., 1990, 1998; Радченко О.М., 2004].

Базуючись на даних літератури та результатах власних попередніх досліджень, приведемо низку свідчень, що водам типу Нафтуся притаманні адаптогенні властивості. Так, описана адреноміметична (симпатоміметична) дія рослинних адаптогенів, зумовлена гальмуванням присутніми в їх складі поліфенолами катехол-о-метилтрансферази [Барабой В.А., 1976; Дардымов І.В., 1976; Лупандин А.В., 1989; Алексеев О.І., 1996]. Аналогічні ефекти відомі і для Нафтусі. Зокрема, вона чинить позитивні іно-і хронотропні ефекти на ізольоване серце жаби, викликає вазоконстрикцію на серцево-судинному препараті жаби, значний мідріаз на ізольованому оці жаби, знижує тонус гладеньких м'язів відрізка тонкої кишки щеняти [Куркудым Ф.Е., Шевела Е.М., 1964; Загороднюк В.], посилює скорочення гладеньких м'язів ізольованої ворітної вени щура [Есипенко Б.Е., Нацьк В.І., 1977], гальмує всмоктування глюкози в ізольованому шлуночку собаки [Куркудым Ф.Е., Шевела Е.М., 1964], всмоктування води і активність АТФаз епітелію в ізольованому жовчезовому міхурі жаби [Яременко М.С. и др., 1975] та тонкому кишківнику щура [Яременко М.С., Харламова О.Н., 1984], стимулює вільне і спряжене з фосфорилуванням окиснення в мітохондріях ізольованих гепатоцитів [Жалило Л.І., 1975]. Аналогічні ефекти, як відомо, чинять і катехоламіни. Так як в складі Нафтусі присутній органічний азот в кількості до 1 мг/л, більша частина якого (64%) входить до складу амінів, а в складі амінів ідентифіковані феноли [Ясевич А.П., 1982], це дало підставу для припущення, що субстратом адреноміметичних ефектів Нафтусі, мабуть, є речовини типу фенілалкіламінів (пірокатехінів), до яких належать і катехоламіни. Проте Загороднюк В.П. [1989], не зумівши відвернути симпатоміметичні ефекти ні  $\alpha$ -, ні  $\beta$ -адреноблокаторами, відкинув цю гіпотезу, заразом пояснюючи їх дією карбонових кислот.

В умовах цілісного організму Нафтуся, введена в шлунок інтактних собак, гальмує базальне кислотоутворення, натомість на тлі попередньої блокади альфа-адренорецепторів фентоламіном активує ацидогенез [Попович І.Л., 1987]. В іншому експерименті на собаках нами виявлено, що фентоламін в кілька разів збільшує викликане Нафтусею вивільнення в кров інсуліну [Попович І.Л., 1989]. В клініко-фізіологічних спостереженнях виявлено суттєве посилення холецистокінетичного ефекту Нафтусі, вжитої на тлі блокади альфа-адренорецепторів [Чебаненко О.І. та ін., 1997]. Всі приведені факти теж свідчать за адреноміметичні властивості води Нафтуся. Проте слід відзначити, що за даними кардіоінтервалометрії як одноразове, так і курсове вживання Нафтусі чинить не лише симпатотонічний, а й ваготонічний ефекти.

Перченко В.П. та ін. [1999] вперше показали, що одноразове вживання 200 мл Нафтусі чинить відчутний вплив на адренергічно-холінергічну регуляцію серця у людей. При цьому у 49% осіб виникали різні варіанти симпатотонічних реакцій, у 24% — ваготонічних реакцій, а у решти 27% величина індексу напруження вегетативної регуляції закономірно не змінювалася.

Аналогічне розмаїття вегетативних реакцій було отримано в результаті курсу бальнеотерапії у дітей [Величко Л.М., 1998]. При I варіанті початковий вегетативний гомеостаз характеризувався як ваготонія. В 73% випадків стандартна бальнеотерапія спричиняла підвищення симпатичного тону на 31%, до нижньої межі нормотонії, і зниження тону вагуса на 12% при відсутності суттєвих змін зі сторони гуморального каналу регуляції. В підсумку показник вегетативного балансу (ПВБ) зріс на 49%, а індекс напруження (ІН) - на 45%, так що вегетативний гомеостаз

змістився в бік ослаблення ваготонії. У решти 27% дітей з початковою ваготонією за аналогічних умов симпатичний тонус зріс на 121%, а вагусний - знизився на 75%, що дало підвищення ПВБ в 8,5 р, а ІН - в 8,9 р, так що ваготонія трансформувалася у симпатотонію. При III варіанті напочатку мала місце нормотонія, а наприкінці курсу тонус вагуса знизився на 18,5%, що при тенденції до підвищення симпатичного тонусу дало ріст ПВБ на 29%, ІН - на 19%, але в межах нормотонії. Нарешті, в кількох випадках початкової симпатотонії стандартна бальнеотерапія ще більше її посилювала за рахунок дальшого підвищення симпатичного тонусу на 40%, правда, при ослабленні на 23% гуморальних стимулюючих впливів. В результаті ІН зростав лише на 14%. В цілому, як бачимо, стандартна бальнеотерапія, основу якої складає пиття Нафтусі, спричиняла симпатотропну дію.

В даному контексті слід згадати результати спостережень Алексеева О.І. та ін. [1995], хоч вони базуються на недостатньо високому методичному рівні, позаяк про стан вегетативного гомеостазу автори судили за індексами Кердо і Вейна. Показано, що серед дітей "чорнобильської зони" переважала симпатотонія (52%), тоді як нормотонія мала місце лише у 16%. Після проведення курсу курортної реабілітації частка нормотонії зростає до 45% за рахунок падіння випадків симпатотонії до 25% за попереднього рівня ваготонії.

Як відомо, результатом дії класичних адаптогенів і рослинних поліфенольних сполук є збільшення екскреції з сечею катехоламінів, 17-кетостероїдів, 17-кетогенних стероїдів, тобто основних адаптивних гормонів [Дардымов И.В., 1976; Каплан Е.А. и др., 1990]. Саме такі ефекти ще в 1971 р. спостерігали Марков И.И. і Дуновец В.И. [1971] у гастроентерологічних хворих після триразового вживання Нафтусі. Про активацію адреналової кори після курсового вживання Нафтусі непрямо свідчили дані про збільшення маси наднирників [Левкут Л.Г., 1994], зниження Na/K-коефіцієнту добової сечі у щурів з 1,77 до 0,71 протягом першого і до 1,05 - протягом другого періодів курсових 1%-них навантажень водою Нафтуса св. 21-Н; з 1,29 до 0,23 в кінці тритижневих 1,5%-них навантажень і з 1,08 до 0,65, 0,67 і 0,65 в кінці 1-го, 2-го і 3-го тижнів самостійного пиття Нафтусі родовища Гута [Івасівка С.В. та ін., 1999]. Експерименти на собаках дали аналогічні результати. Так, 3%-ні навантаження водою св. 21-Н знижували Na/K-коефіцієнт сечі протягом 24-денного курсу з 1,63 до 1,07, тобто на 34%; дози 2% і 1% діяли слабше: зниження відповідно на 6% і 15%; при цьому Na/K-коефіцієнт плазми, навпаки, зростає на 18-23%. Спостереження за людьми, хворими на уролітіаз, показали, що курсове вживання Нафтусі у дозі 2,2-2,9% викликало зниження даного коефіцієнту в денній сечі на 11%, в нічній - на 9%; доза 1,1-2,2% знижувала його лише вночі (на 5%), а доза, менша ніж 0,8%, була неефективна [Чебаненко О.І. та ін., 1997]. Отримано дані про триразове збільшення екскреції з сечею 17-КС у щурів, котрі вживали Нафтусю впродовж 5 днів [Ковальчук Г.Я., 2006].

Отже, можна констатувати спроможність Нафтусі впливати на принаймі дві адаптивні системи.

Крім адреноміметичної дії та активації кори наднирників, Нафтуса підвищує і загальну опірність організму, що є однією із сторін розвитку загальної адаптаційної реакції. Так, гепатотоксична дія альфа-нафтилізотіоцианату проявляється значно менше на фоні двотижневого перорального введення щурам води Нафтуса св. 1-НО. Про це свідчить менше пригнічення холерезу та менша ступінь гіпербілірубінемії через 2 і 3 доби після отруєння, а також відсутність обтурації жовчних протоків епітелієм та перипортальних некрозів, характерних для контрольних тварин, котрі одержували водопровідну воду [Івасівка С.В., 1997]. Показано, що вживання щурами Нафтусі св. 21-Н зменшує ступінь лейкопенії, викликаній введенням цитостатика тіофосфоаміду, і прискорює відновлення вмісту лейкоцитів [Івасівка С.В. та ін., 1996]. 1,5%-ний тижневий курс поїння Нафтусею попереджує підвищення вмісту в крові щурів малонового діальдегіду - маркера активації перекисного окислення ліпідів - під впливом ін'єкції тетрахлорметану; 3%-не тижневе введення Нафтусі зменшує вираженість ексудативного компоненту запалення лапки щура, викликаного субплантарним впрорскуванням формаліну [Попович І.Л. та ін., 1995]. Під впливом Нафтусі швидше виводяться з організму щурів такі токсичні речовини, як кардіотраст, фенолрот, прискорюється біотрансформація нембуталу [Івасівка С.В., 1997]. Отже, під впливом Нафтусі підвищується антитоксична резистентність організму.

Одним із аспектів опірності організму є стійкість його до гіпоксії, холоду, іонізувального випромінювання та інших стресорів. Показано, що під впливом Нафтусі продовжується "час виживання" в умовах розрідження повітря [Попович І.Л. та ін., 1995]. Підвищується стійкість до радіації, про що свідчить менша вираженість лейкопенії, лімфопенії, анемії і швидше їх відновлення після опромінення щурів [Івасівка С.В. та ін., 1999].

Яскравим доказом здатності Нафтусі підвищувати неспецифічну опірність є відкриті Івасівкою С.В. та Ковбаснюк М.М. [2001, 2004, 2005, 2009] її превентивні і лікувальні ефекти на канцерогенез. Дослідниками показано, що щоденне інтрагастральне введення щурам Нафтусі впродовж 21 дня перед і 17 днів після трансплантації різних штамів пухлин суттєво гальмує їх ріст, зокрема карциноми Герена на 66,8%, саркоми 45 – на 59,7%, лімфосаркоми Пліса – на 64,3%. Розпочате через 7 днів після прищеплення 10-денне курсове поїння спричиняє дещо слабший гальмівний ефект: 53,7%, 41,7% і 62,3% відповідно. Механізм гальмівної дії Нафтусі на неопластичний процес автори пов'язують з підвищенням імунокомпетентності: реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів на мітоген ФГА, активності фагоцитозу нейтрофілів, вмісту в крові натуральних кілерів та лейкоцитів в цілому, а також з активацією процесів детоксикації.

Отже, вода Нафтуса підвищує резистентність організму до широкого спектру факторів фізичної, хімічної і біологічної природи, тобто викликає стан неспецифічно підвищеної опірності, що є характерною особливістю адаптогенів.

Нормалізуючий вплив Нафтусі теж можна вважати проявом її адаптогенних властивостей. Він проявляється в амбівалентно-еквілібраторному характері її впливу на рівень регуляторних поліпептидів, електролітів, імуноглобулінів, лімфоцитів крові, швидкість виділення шлункового та підшлункового соку, жовчі, сечі та її електролітів. Детальні результати сконцентровані в наших попередніх монографіях [Чебаненко О.І. та ін., 1997; Попович І.Л. та ін., 2000].

Знаменно, що практично всі фітоадаптогени володіють водночас і жовчегінними властивостями, а класичні холеретики, з іншого боку, мають властивості адаптогенів [Саратиков А.С. и др., 1977, 1987; Каплан Е.А. и др., 1990].

Враховуючи те, що всі атрибути адаптогенів притаманні Нафтусі, можна зробити висновок, що в основі її лікувально-профілактичної дії лежить мобілізація і/або активація захисних сил і резервів організму.

Поповичем І.Л. ще в 1990 році була висунута, а потім розвинена [Попович І.Л., 1998] концепція механізму лікувально-профілактичної дії води Нафтуса, названа ксенобіотико-адаптогенною. Дана концепція не відкидає попередніх – Єсипенка Б.Є. [1981], котру можна назвати, по суті, діуретично-холеретичною або еферентною, Яременка М.С., Івасівки С.В., Поповича І.Л. [1989], суть котрої полягає в модуляції функції гастроентеро-панкреатичної ендокринної системи (ГЕПЕС), амбівалентно-еквілібраторну Балановського В.П., Поповича І.Л., Карпинець С.В. [1993], а включає їх в якості окремих компонентів. Наріжним каменем концепції є відкритий Івасівкою С.В. [1990] факт наявності у органічних речовин води властивостей ксенобіотиків. Тривале надходження в організм органічних речовин-ксенобіотиків у складі Нафтусі як потенційно токсичних агентів активує мікросомальну монооксигеназну та каналцеву секреторно-транспортну системи детоксикації та екскреції як самих органічних речовин (специфічна реакція), так і інших ксенобіотиків і ендогенних речовин та метаболітів, зокрема калію, кальцію, магнію, сечовини і уратів з сечею, білірубину і холатів - продуктів гідроксилювання холестерину - з жовчю (неспецифічна реакція I порядку, вписується у діуретично-холеретичну концепцію). В результаті підвищується антиоксидантна резистентність організму. Завдяки існуванню спільного механізму стимуляції каналцевої секреції і макрофагально-лімфоцитарної системи, з одного боку, і наявності в лейкоцитах гідроксилаз поліциклічних ароматичних вуглеводнів, присутніх в Нафтусі, а також можливості трансформації ксенобіотиків-гаптенів в антигени шляхом зв'язування їх з альбумінами саме в мікросомах, з другого боку, активуються механізми неспецифічного захисту (фагоцитоз, лізоцим) та імунітету (неспецифічна реакція II порядку), що вкупі з попередньою підвищує опірність організму до всіх чужерідних агентів (речовин і мікробів). Безпосередня і/або рефлекторна дія органічних речовин на ендокриноцити ГЕПЕС модулює вивільнення регуляторних поліпептидів, зокрема сімейств гастрину та секретину (неспецифічна реакція III порядку, вона ж - місцева адаптаційна реакція). В результаті оптимізується (нормалізується) функція і трофіка травної системи, що узгоджується з іншою назвою ГЕПЕС - "еупептична система" і вписується в концепцію Яременка М.С., Івасівки С.В., Поповича І.Л. [1989]. Нарешті, завдяки наявності зв'язку між ГЕПЕС, зокрема ендокриноцитами слизової 12-палої кишки ("гіпоталамо-гіпофізарної системи черевної порожнини" за Уголевым А.М., 1978), і класичною гіпоталамо-гіпофізарною системою, котрий реалізується через вивільнення з ентєральних ендокриноцитів ряду тропінів і ліберинів (АКТГ, ТТГ тощо), розвивається загальна адаптаційна реакція (неспецифічна реакція IV порядку). В результаті оптимізується (нормалізується) функція головних адаптивних залоз (наднирників, гонад, щитовидної), гормони котрих, своєю чергою, чинять регуляторний вплив на основні системи організму (імунну, травну,

сечовидільну, кровотворну тощо) і підвищують його загальну опірність, в тому числі стресостійкість.

### **1.7. Вплив біоактивної води Нафтуса на гастроентеро-панкреатичну ендокринну систему**

Як вже згадувалось, до стреслімітуючих систем відносять також гастроентеро-панкреатичну ендокринну систему (ГЕПЕС). Існує концепція про реалізацію фізіологічної та лікувальної дії мінеральних вод через їх модулюючий вплив на ГЕПЕС. Піонером в цьому плані став Schmidt-Kessen W. [1978]. В ґрунтовному клініко-фізіологічному експерименті на здорових добровольцях він показав, що прийом натще 300 мл карлсбадської мінеральної води (майже ізотонічної, хлоридно-сульфатної натрієво-кальцієво-магнієвої) вже через кілька хвилин після початку пиття викликав підвищення концентрації в сироватці крові гастрину, котре досягало піку - 31 пг/мл проти 11 пг/мл натще - через 10-15 хв, а до 30-ї хвилини рівень гастринемії опускався до базального. Звичайна питна вода теж викликала підйом гастрину в крові, але в меншій мірі - лише до 22 пг/мл, в той час як при періодичному заборі крові протягом 30-хвилинного моніторингу у тих же осіб рівень гастрину закономірно не змінювався, залишаючись в межах 9-14 пг/мл. До слова, в дослідженні Raptis S. [1975] вживання 200 мл питної води не відбивалося на рівні гастринемії, тоді як Preston D.M. et al. [1985] підтвердили гастринстимулюючу дію питної води, використано-вуючи, правда, дуже велику її дозу - 10 мл/кг, тобто біля 650-750 мл. Повертаючись же до роботи. Schmidt-Kessen W. [1978], відмітимо, що мінеральна вода не тільки підвищувала рівень гастрину натще, а й суттєво - в 7,4 р - збільшувала гастринінкреторну реакцію на прийом їжі, що слідував через 15 хв після закінчення пиття води. Питна вода за цих умов збільшувала пік гастринемії в 5,5 р, тоді як на саму їжу рівень гастрину зростав лише в 4,6 р. На тривалість постпрандіальної гастринінкреторної реакції, котра складала 45 хв, ні питна, ні мінеральна вода не впливали. У цих же осіб одночасно вивчалася інсулінінкреторна реакція на прийом води і наступне вживання їжі. Встановлено, що питна вода викликає поступовий приріст рівня інсулінемії в середньому на 22 мкОД/мл через 15 хв після початку пиття з наступним крутим спадом до базального на 25-й хв. На відміну від неї, мінеральна вода сприяє підйому рівня інсуліну на 30 мкОД/мл вже через 5 хв, утриманню його протягом наступних 15 хв, після чого цей рівень круто падав, навіть нижче від базального, на 25-й хв. Цікаво, що інсулінінкреторна реакція на саму їжу навіть дещо поступалася такій на мінеральну воду. За умови попереднього прийому останньої постпрандіальна інсулінінкреторна реакція суттєво зростала: це стосується як величини приросту інсулінемії (на 70 мкОД/мл), так і її тривалості (25 хв проти 18 хв в контролі).

Процитована робота німецького бальнеолога дала могутній імпульс для аналогічних досліджень інших мінеральних вод.

На теренах колишнього СРСР вивчення гормонмодулюючої дії перорального прийому мінеральних вод на ГЕПЕС було розпочато в Пятигорському НДІ курортології і фізіотерапії. В перших роботах Кузнецова Б.Г. [1976, 1978] показано, що на одноразове введення в шлунок здоровим щурам глюкози, розчиненої у мінеральній воді Єсентуки №17, підвищення вмісту в крові інсуліну на 60-й хв було меншим, ніж при використанні в якості розчинника водопровідної води. Це дало підставу зробити автору висновок про гальмівний вплив мінеральної води на вивільнення інсуліну, індуковане глюкозою. Проте детальніше дослідження Кузнецова Б.Г. [1980] з реєстрацією інсулінемії в ранній фазі реакції і інтегральною оцінкою вивільнення інсуліну показало, що як дана вода, так і води Славяновська та Машук №19 чинять інсулінотропну дію. Поряд із здоровими щурами, посилення інкреції інсуліну під впливом води Єсентуки №17 і Славяновської констатовано також у щурів з експериментальною виразкою шлунково-кишкового тракту, аллоксановим діабетом [Фролков В.К., 1980], у людей, хворих на виразкову хворобу шлунка [Саакян А.Г. и др., 1983; Шварц В.Я. и др., 1981]. Показано, що вода Єсентуки №17 чинить інсулінінкреторну дію на здорових щурів і при введенні в чистому вигляді, без глюкози. Пятигорський сульфатний нарзан, навпаки, гальмує наростання інсулінемії [Кузнецов Б.Г. и др., 1986]. При цьому інсулінінкреторна дія мінеральних вод поєднувалася із зниженням рівня гіперглікемії. Проте за даними чеських бальнеологів [Vožda J., Štepanek P., 1986], нижчий рівень гіперглікемії у здорових добровольців після вживання глюкози, розчиненої в слабомінералізованій гідрокарбонатній кальцієво-магнієвій воді Рудольфового джерела (Чехія), порівняно із звичайним оральним глюкозо-толерантним тестом, не супроводжувався вищим рівнем інсулінемії. Можливо, справа в тім, що інсулінемія починала реєструватися авторами лише з 30-ї хв після вживання глюкози, тоді як інсулінотропна дія мінеральних вод проявляється саме протягом ранньої фази реакції з наступною редукцією.



Дослідження інсулінінкреторної реакції на мінеральні води цікаве не тільки саме по собі, а і як спосіб оцінки вивільнення так званих інкретинів інсуліну - гормонів сімейства секретину і гастрину, котрі утворюють ентеро-інсулярну вісь [Василевская Л.В., 1986; Климов П.К., 1983; Уголев А.М., 1978; Dupre G., 1980]. Вважається, що гіперінсулінемія може служити індикатором виходу в кров цих гормонів [Златкина А.Р., Камынина Т.С., 1977]. Тому не стало несподіванкою виявлення стимулюючого впливу мінеральних вод на виділення гормонів ентеро-інсулярної осі.

Так, при введенні здоровим щурам води Єсентуки №17 як в чистому вигляді [Кузнецов Б.Г. и др., 1986], так і сумісно з глюкозою [Кузнецов Б.Г., 1980; Кузнецов Б.Г. и др., 1984] виникала гіперглюкагонемія. З другого боку, вода Пятигорського джерела №17 вірогідно не впливала на рівень ні інсуліну, ні глюкагону у хворих на виразкову хворобу [Гринзайд Ю.М., 1983].

Достатньо вивчена дія мінеральних вод на вивільнення гастрину. Показано, що вода Єсентуки №17 у здорових щурів і людей з виразковою хворобою викликає початкову короточасну (5-10 хв) гіпергастринемію, на зміну котрій наступає значно триваліша гіпогастринемія [Дерябина В.М. и др., 1979; Кузнецов Б.Г. и др., 1984, 1986; Шварц В.В., 1985, 1987]. Дія ж Славяновської мінеральної води на хворих однофазна гастринстимулююча [Тарвердян Т.А. и др., 1983]. Активация вивільнення гастрину показана і для інших мінеральних вод: Московської [Выгоднер Е.Б., 1987], Боржомі [Махатадзе В.Д., 1983], Пятигорського джерела №7 [Гринзайд Ю.М., 1980, 1983].

В наступних дослідженнях на здорових щурах [Полушина Н.Д. и др., 1990, 1993, 1994] виявлено, що одноразове введення води Єсентуки №17 стимулює вивільнення, поряд з інсуліном, глюкагоном, гастрином, інших гормонів ГЕПЕС - VIP і серотоніну, а також АКТГ і альдостерону, гальмуючи при цьому вивільнення кортизону і в незначній мірі - трийодтироніну та тироксину.

Вміст соматостатину - ще одного гормону ГЕПЕС, з огляду на паракринний характер його дії, визначали не в крові, а в тканинах. Виявилось, під впливом води Єсентуки №17 соматостатингістія тонкого кишківника і підшлункової залози зменшувалася, а шлунку - збільшувалася [Кузнецов Б.Г. и др., 1984].

Викладені дані стосуються термінових ефектів мінеральних вод. Значно більший практичний інтерес становлять результати дослідження впливу на ГЕПЕС курсового вживання питних лікувальних вод, позаяк вони саме таким чином застосовуються.

За одними даними [Саакян А.Г. и др., 1983], курсове вживання води Єсентуки №17 чи Славяновської не впливає на базальний рівень інсуліну у щурів (здорових і з експериментальною виразкою), у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (ВХДК) в фазі ремісії (повної чи неповної). За іншими даними цієї ж групи авторів [Осипов И.С. и др., 1981; Тарвердян Т.А. и др., 1983], базальна концентрація інсуліну у хворих на ВХДК (дорослих і дітей) в фазі ремісії та у щурів з ацетатною виразкою за Okabe в результаті курсу питного лікування підвищується, а у хворих на ВХДК в фазі затухаючого загострення - знижується [Саакян А.Г. и др., 1983]. У хворих на цукровий діабет, котрі лікувалися мінеральною водою, базальна інсулінемія знижувалася [Кузнецов Б.Г., 1980] або підвищувалася [Рахманова Р.Т. и др., 1984].

Показано, що у здорових щурів і людей, хворих на цукровий діабет чи ВХДК в фазі повної ремісії чи затухаючого загострення, курс пиття супроводжується зменшенням інкреції інсуліну, стимульованої глюкозою, розчиненою в мінеральній воді Єсентуки №17 чи Славяновській [Кузнецов Б.Г., 1978, 1980; Саакян А.Г. и др., 1983]. У хворих на ВХДК в фазі неповної ремісії реактивність при цьому не змінювалася, а у щурів з ацетатною виразкою Okabe - підвищувалася [Саакян А.Г. и др., 1983].

Отже, як в нормі, так і за певних патологічних станів, курсове вживання мінеральних вод, як правило, не впливає на базальний рівень інсуліну крові. Водночас реактивність інсулярної ланки ГЕПЕС змінюється, як правило, в бік ослаблення.

Інший гормон ГЕПЕС - гастрин - теж підлеглий впливу курсового пиття мінеральних вод. За даними Осипова Ю.С. и др. [1981] та Тарвердян Т.А. и др. [1983], в результаті бальнеотерапії в Железноводську дітей з ВХДК знижений базальний рівень гастрину підвищується; у дорослих з аналогічною патологією на початку лікування мала місце базальна гіпергастринемія, яка в кінці лікування ставала ще вираженішою. Выгоднер Е.Б. [1987] показала, що після вживання Московської мінеральної води знижені та нормальні показники гастрину крові зростали на початку лікування лише у 44% хворих, тоді як після курсу пиття нормальні і знижені показники підвищувалися, а підвищені - знижувалися. За даними Дзвонковского Т.М. [1986], курсове лікування хворих на хронічний гастродуоденіт із застосуванням моршинської хлоридно-сульфатної

калієво-магнієво-натрієвої води, незалежно від режиму пиття, вірогідно не впливало ні на базальний, ні на постпрандіальний рівні гастринемії.

Рівень глюкагону у дорослих з ВХДК, початково підвищений, в результаті лікування в Желєзноводську підвищувався ще в більшій мірі, тоді як у дітей гіперглюкагокемія знижувалася на 33%, не досягаючи норми [Осипов Ю.С. и др. 1981; Тарвердян Т.А. и др., 1983]. В дослідженнях групи Полушиной Н.Д. [1990, 1993, 1994] показано, що курсове напоювання щурів водою Єсентуки №17 підвищує базальну концентрацію в крові гастрину на 80%, глюкагону - на 102%, інсуліну - на 43%, кортизолу - на 33%, АКТГ - на 33%, серотоніну - на 74%, і знижує: альдостерону - на 19%, трийодтироніну - на 33%, тироксину - на 41%. У контрольних щурів, напоюваних водопровідною водою, мали місце аналогічні зсуви стосовно інсуліну (+31%), трийодтироніну (-17%) і тироксину (-29%), тому можна говорити про специфічність дії курсового вживання мінеральної води на рівень гастрину, глюкагону, кортизолу і альдостерону. На відміну від інсуліну, реактивність гастрину і серотоніну на введення мінеральної води в кінці курсу напоювання зростає.

Цитовані автори не ставили перед собою завдання розкриття механізму модулюючого впливу мінеральних вод на ГЕПЕС, зокрема виявлення їх діючих начал. Тому деяку ясність можуть внести результати досліджень впливу на вивільнення гормонів ГЕПЕС водно-солевих розчинів.

Відомо, що доведені до ізотонії манітом розчини хлориду кальцію в діапазоні 2,5-97 мМ/л [Barclay G et al., 1983], як і 118 мМ/л [Brassinne A., Wandja S., 1983], підвищують вміст гастрину у людей, тоді як ізотонічний розчин хлориду натрію неефективний [Brassinne A., Wandja S., 1983]. Значне підвищення гастрину у людей виявлено також після інтрагастрального введення 4,46 мМ/л розчину глюконату кальцію [Brodie M. et al., 1977]. Оскільки застосовані авторами концентрації кальцію співрозмірні з такими в питних мінеральних водах, даний іон можна вважати одним із гастринстимулюючих факторів. Гастринстимулюючий ефект констатований і при застосуванні неприродно високих концентрацій (0,7-4,3 М/л) хлориду і карбонату кальцію [Behar J. et al., 1977; Feurle G., 1975, 1977; Inoue K. et al., 1983]. Правда, Higgs R. et al. [1974] не знаходили підвищення рівня гастрину після вживання карбонату кальцію. Стимуляція вивільнення гастрину із антральної слизової шлунка собаки продемонстрована в умовах *in vitro* (Fiddian-Green R. et al., 1983).

Стосовно магнію інформація значно бідніша. За одними даними, цей іон не впливає на рівень гастрину [Benda J., 1966], за іншими - підвищує його [Inoue K. et al., 1983; Peterson W. et al., 1986].

Достатня увага в літературі приділена ролі бікарбонатів і зв'язаного з ними залужнення антральної слизової в стимуляції виділення гастрину. Більшість авторів констатували гіпергастринемію після перорального прийому чи інтрадуоденального вливання розчинів бікарбонатів [Behar J. et al., 1977; Feurle G., 1975, 1977; Holtermüller K.-H., 1982; Kayassen L., Stadler G., 1976; Takeshima T. et al., 1977]. Рідше зустрічаються дані про відсутність за даних умов суттєвих змін рівня сироваткового гастрину [Higgs R. et al., 1974; Kline M. et al., 1975; Mc Callum R., 1985], і лише Befritts R. et al. [1984] констатували гастринінгібіторний ефект бікарбонатів.

Домінує думка, що гастринстимулюючу дію чинять не іони бікарбонату, а зумовлений ними високий рН [Takeshima T. et al., 1977; Выгоднер Е.Б., 1987]. І дійсно, у хворих на ВХДК гастринікреторна реакція на розчин бікарбонату натрію, карбонату кальцію, гідрооксиду магнію та алюмінію вища за таку на відповідні розчини хлоридів, тобто з нижчим рН. З другого боку, штучне доведення рН розчину хлориду кальцію до 10 зрівнювало його ефект з таким карбонату кальцію з рН 9,5 [Feurle G., 1975, 1977].

Однак за даними Higgs R. et al. [1974], у хворих на ВХДК залужнення шлункового вмісту бікарбонатом натрію, карбонатом кальцію, гідрооксидами магнію чи алюмінію не впливало на рівень гастринемії. Аналогічний ефект, вірніше його відсутність, спостерігав Feurle G. [1977] у здорових осіб.

Базуючись на даних про значний гастринікреторний ефект суспензії карбонату кальцію і відсутність такого у гідрооксиду магнію з аналогічним рН (9,4), Behar J. et al. [1977] заперечують зумовленість вивільнення гастрину залуженням слизової камери (антрального відділу) шлунку. До такого ж висновку прийшли Vezzadini P. et al. [1978].

Морфологічним субстратом розвитку гіпергастринемії при курсовому введенні солей кальцію виступає гіперплазія G-клітин антральної слизової, про що свідчать дані експериментів на щурах із 5-денним введенням їм 0,11 М хлориду кальцію в дозі 2 мл/200г [Katic V. et al., 1981] або 8-тижневим - 1-2 мл антациду, що містить бікарбонат кальцію [Kaduk B, Hauser H., 1980].

Ще одним фактором, котрий стимулює вивільнення гастрину, може бути відхилення осмолярності розчинів чи мінеральних вод, поступаючих в шлунок чи дуоденум, від ізотонії. Так, в

дослідах *in vitro* з перфузією 12-типалої кишки щура заміна ізотонічного розчину хлориду натрію на гіпер- чи гіпотонічний збільшувала вивільнення гастрину в серозну рідину відповідно на 33% і 30%; ще більший приріст (75%) викликала дистильована вода [Бутусова І.А., Попович І.Л., 1989]. Однак в дослідях *in vivo* на здорових інтактних собаках рівень гастрину сироватки протягом перших 4 хв після інтрагастрального введення дистильованої води знижувався на 25% [Попович І.Л. та ін., 1992]. Мабуть, гіпогастринемія зумовлена інгібіторним впливом на G-клітини ентероглукагону, вивільнення якого зростає під впливом дистильованої води [Matsuyama T. et al., 1981]. До слова, інші гастрони - ВІІ, ЖІІ, а також ентероглукагон - вивільнюються під впливом гіпертонічних розчинів [Ebeid A. et al., 1980; Holst J. et al., 1976; Mogard E. et al., 1982; O'Dorsio T. et al., 1978].

На тлі викладеного розглянемо існуючі дані про вплив на ГЕПЕС води Нафтуса, отримані трускавецькою школою бальнеології і узагальнені у монографії "Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок" [2000].

В експериментах на здорових собаках виявлено, що після введення через зонд води Нафтуса (3мл/кг) в шлунок під час фази І його періодичної діяльності вже через 2 хв підвищується рівень глюкагонемії на 16%, гастринемії - на 102%, інсулінемії - на 62%, соматостатинемії - на 30-60%. Фаза гіперглюкагонемії (114÷121% від базального рівня) спостерігається впродовж перших 15 хв, після чого рівень глюкагону знижується, досягаючи на 20-й хв базального рівня, а на 30-й - опускаючись на 19% нижче від нього. Гіпоглюкагонемія нормалізується на 60-й хв після вживання Нафтусі. Полярна фазність динаміки має місце і стосовно інсуліну: 10-хвилинна фаза гіперінсулінемії (162÷113%) переходить у 50-хвилинну фазу гіпоінсулінемії (80÷93). Натомість для гастрину крові характерні дві фази гіпергастринемії різної тривалості: антральна, тривалістю 6÷10 хв із пересічним піком 215% від базального рівня, та дуоденальна, що реєструється до кінця годинного спостереження і характеризується піком 294% в середньому на 24-й хвилині.

Слід відзначити, що введення собакам Нафтусі під час фази ІІІ періодичної діяльності шлунку, коли базальний рівень гастринемії більш як удвічі перевищував такий під час фази І, спричиняє зниження гастрину до 57% на 8-й хв, після чого розвивається дуоденальна фаза вивільнення в кров гастрину.

В експериментах на здорових щурах підтверджено положення про двофазну хвилю гіпергастринемії після інтрагастрального введення Нафтусі (5 мл/кг). На 2-й хв гастринемія складала пересічно 188% від базального рівня, на 5-й хв - 187%, 10-й хв - 172 %, знижуючись на 15-й хв до 118%, після чого знову піднімалась до 163% і 158% на 30-й і 60-й хв відповідно. Підтверджено також реверсію початкової гіперглюкагонемії у наступну гіпоглюкагонемію: на 5-й хв рівень глюкагону плазми склав 114% від базального, тоді як на 30-й хв - 73 %. Разом з тим, у обидвох вказаних періодах констатовано падіння інсулінемії до 55% і 60% базального рівня відповідно.

В спеціальних серіях експериментів на щурах із застосуванням різних тест-розчинів, моделюючих окремі характеристики Нафтусі, продемонстровано, що головним діючим фактором впливу на ГЕПЕС є гіпотонічність води, тобто гормонмодулююча дія Нафтусі реалізується через осморорецептори антрально-дуоденальної слизової. Разом з тим доказано, що бікарбонати, хлориди і, в меншій мірі, сульфати послаблюють першу фазу гастринінкреторної реакції на воду як таку; друга фаза вивільнення гастрину, навпаки, суттєво посилюється бікарбонатами і сульфатами, але не хлоридами. При врахуванні вихідного рівня концентрації в плазмі гастрину виявилось, що у випадках знаходження його в діапазоні 10÷30 пг/мл величина реакції складає 83÷95%, для діапазону 31÷55 пг/мл - 38÷44%, натомість реакція початкового рівня понад 55 пг/мл слабо виражена чи інверсна (+16÷-7%). Це узгоджується із згадуваними вже результатами експериментів на собаках, коли Нафтуса вводилась на різному тлі гастринемії: 42±5 пг/мл чи 98±9 пг/мл.

Методом фарманалізу в експериментах на собаках показано, що гастринінкреторна реакція на Нафтусю відвертається попереднім вливанням в шлунок новокаїну та значно пригнічується на тлі ін'єкції атропіну. Інсулінінкреторна реакція на тлі атропіну чи атропіну з обзиданом дещо послаблюється, тоді як на фоні атропіну з фентоламіном - відчутно посилюється.

В експериментах *in vitro* на ізольованій 12-палій кишці щура із застосуванням дистильованої води як моделі гіпоосмолярного фактору Нафтусі підтверджено, що анестезія слизової новокаїном майже повністю відвертає викид гастрину. Разом з тим, виявлено, що блокада N-холінорецепторів бензогексонієм або M<sub>2</sub>-холінорецепторів пірензепіном в більшості дослідів знижує вивільнення гастрину до рівня, нижчого від фонового, а в решти - суттєво послаблює ефект гіпотонічного

позрадика. Аналогічний інгібіторний реверсуючий ефект спричиняє блокада  $\alpha$ -адренорецепторів фентоламіном; блокада  $\beta$ -адренорецепторів в даному аспекті неефективна.

Вивільнення соматостатину дистильована вода збільшує на 93%, ВІПу - на 102%, при цьому вивільнення гастро-інгібіторного поліпептиду не змінюється.

В клінічних спостереженнях при вивченні гормонального супроводу різних типів кислотосекреторних реакцій шлунку на вживання Нафтусі показано, що помірна активація секреції кислоти супроводжується підвищенням на 15-й хв гастринемії на 21%, інсулінемії - на 116% за відсутності суттєвих змін глюкоземії (+6%) і вазопресинемії (-4%). Виражена активація кислотопродукції асоціюється із підвищенням рівня гастрину на 42%, інсуліну - на 152% та зниженням глюкозону на 23% і вазопресину - на 10%. Помірне гальмування кислотопродукції супроводжується викидом інсуліну (+172%) і зниженням рівня вазопресинемії (на 21%) за відсутності суттєвих змін гастринемії (-0,5%) та глюкоземії (+11%). Натомість виражений кислотоінгібіторний ефект Нафтусі асоціюється із зниженням рівня гастрину (на 20%) і підвищенням - глюкозону (на 36%) та інсуліну (на 64%) за відсутності суттєвих змін вазопресину (-4%).

Виявлено [Чебаненко О.І. та ін., 1997а], що через 15 хв після вживання 200 мл Нафтусі концентрація в крові людей глюкозону підвищується від 210÷450 нг/л до 310÷490 нг/л (на 17±8%), гастрину - від 26÷200 нг/л до 28÷207 нг/л (на 30±9%), інсуліну від 1÷15 МОД/л до 8÷19 МОД/л (на 209±96%).

Поповичем І.Л. та ін. [1990] показано, що скерованість і міра реакції гастрину визначаються його початковим рівнем в сироватці. Зокрема, у всіх пацієнтів з нормальною базальною гастринемією (57÷93 пг/мл) та у 16% хворих із незначною гіпергастринемією (115÷127 пг/мл) через 15 хв після вживання Нафтусі рівень гастрину підвищується на 50±14 пг/мл. Тоді як у 84% хворих з гіпергастринемією він знижується, пересічно на 35±20 пг/мл. Виявлено тісну інверсну кореляцію ( $r=-0,76$ ) між базальною гастринемією та величиною гастринінкреторної реакції на Нафтусю. Характер глюкозінкреторної реакції теж визначається початковим рівнем гормону: у випадках гіпоглюкоземії (210÷350 пг/мл) вміст глюкозону через 15 хв підвищувався пересічно на 59±16 пг/мл, при цьому нормальний рівень гормону (380÷450 пг/мл) знижувався пересічно на 73±28 пг/мл. Коефіцієнт кореляції між базальною глюкоземією та глюкозінкреторною реакцією на Нафтусю складає -0,90. Вміст в сироватці інсуліну у 2/3 хворих у відповідь на Нафтусю підвищувався з 1÷3 мкМО/мл до 8÷10 мкМО/мл, пересічно на 7,0±0,5 мкМО/мл, а у решти - суттєвих змін виявлено або мало місце незначне зниження інсулінемії. Констатовано тісний зв'язок реакцій на Нафтусю інсуліну і гастрину ( $r=0,84$ ) та інсуліну і глюкозону ( $r=0,99$ ). Зв'язок між реакціями гастрину і глюкозону відсутній ( $r=0,03$ ).

В цій же роботі показано, що курс бальнеотерапії з питтям Нафтусі відчутно впливає як на базальний рівень гормонів, так і їх термінові реакції на Нафтусю. Зокрема, наприкінці питного лікування у всіх спостережуваних хворих базальний рівень гастринемії виявлено в межах норми, разом з тим, реакція на Нафтусю суттєво редукувалася, як гастринактивуюча (від 60% до 4%), так і гастринінгібіторна (до -17%); при цьому зникав інверсний зв'язок між базальним рівнем гормона та його реакцією на Нафтусю ( $r=-0,20$ ).

Базальний рівень глюкоземії під впливом бальнеотерапії теж нормалізувався, тоді як реактивність глюкозонової ланки ГЕПЕС на Нафтусю, на відміну від гастринової, зросла: від -17% до -30%, якщо судити за зміною базального рівня. При цьому зберігався тісний інверсний зв'язок між базальним рівнем і мірою його зниження ( $r=-0,91$ ).

Базальний рівень інсуліну наприкінці лікування проявив лише тенденцію до зростання. В 43% осіб у відповідь на вживання Нафтусі рівень інсуліну зростав від 3÷15 мкМО/мл до 8÷19 мкМО/мл, пересічно на 4,7±0,8 мкМО/мл, натомість у 57% хворих залишився без змін чи знижувався на 1÷2 мкМО/мл, тобто реактивність інсулінової ланки ГЕПЕС дещо знижувалась. Не виявлено кореляції між базальною інсулінемією та інсулінінкреторною реакцією на Нафтусю ( $r=-0,17$ ).

Описані функціональні зміни ГЕПЕС супроводжувалися збільшенням в антральній слизовій сумарної щільності G- і Ес-ендокриноцитів від 7÷9 кл/мм<sup>2</sup> до 38÷63 кл/мм<sup>2</sup>.

Експерименти на щурах і собаках дають підстави віднести функціональні і морфологічні зміни ГЕПЕС під впливом комплексного лікування на рахунок саме Нафтусі. Показано, що курсове вживання Нафтусі спричиняє у щурів підвищення щільності аргірофільних ендокриноцитів на 19%. Це супроводжується підвищенням на 25% базальної гастринемії та майже триразовим підвищенням вмісту гастрину в антрумі.

В експерименті на собаках відслідковано зміни гастринової і інсулінової ланок ГЕПЕС на 4-й, 7-й і 15-й день курсу напоювання їх Нафтусею (по 3 мл/кг за 4 год та через 4 год після їжі), а також через 7 днів після завершення курсу. Контрольні собаки отримували штучний сольовий аналог Нафтусі (ШСАН). Виявлено, що вже на 4-й день курсу базальний рівень гастринемії зростає на 70%, проти 9% в контролі; на 7-й день приріст досягає відповідно 77% і 16%. В останній, 15-й день курсу в контрольних собак базальна гастринемія перевищувала таку напочатку лише на 5%, тоді як у собак основної групи - на 58%. Підвищенням виявився рівень гастрину (на 30%) і на 7-й день періоду відновлення. Стосовно базальної інсулінемії закономірних змін не виявлено.

В іншому експерименті собак напоювали Нафтусею в дозі 15 мл/кг одноразово впродовж 20 днів. На 5-й, 10-й, 15-й і 20-й дні курсу реєстрували гастринемію в базальних умовах і через 30 хв після інтрагастрального введення Нафтусі. Виявлено, що вже на 5-й день курсу базальний рівень гастринемії досягав 246% від фонового, надалі він спадав до 213% на 10-й день і до 167% - на 15-й день, після чого знову зростав до 291% на 20-й день. При цьому реактивний рівень гастринемії суттєво не відрізнявся від фонового ні на 5-й, ні на 10-й день курсу, так що виразність гастринінкреторної реакції зменшувалася відповідно до 124% і 124% проти 215% напочатку. На 15-й день курсу реактивність відновлювалася (199%) за рахунок зниження базального та підвищення реактивного рівнів гастрину. Наприкінці курсу напоювання констатовано реверсію гастринінкреторної реакції: максимальний базальний рівень ( $70,7 \pm 3,5$  пг/мл) після введення Нафтусі знижувався до  $16,3 \pm 3,2$  пг/мл.

На основі отриманих фактів ми припускаємо, що діючі фактори Нафтусі (гіпотонічність, іони, органічні речовини) реалізують свій гастринінкреторний ефект через подразнення інтерорецепторів (осмо- і хеморецепторів) антрально-дуоденальної слизової, імпульси від яких поступають до афферентних нейронів інтрамуральної (метасимпатичної) нервової системи, якими є клітини Догеля II типу; холінергічні аксони останніх через N-холінорецептори збуджують ефекторні нейрони - клітини Догеля I типу, як холінергічні, так і адренергічні (звідси термін - метасимпатична нервова система). Аксони перших нейронів, своєю чергою, закінчуються на активуючих M-холінорецепторах гастринвмісних G-клітин і інсулінвмісних  $\beta$ -клітин та гальмівних M-холінорецепторах D-, H-, A- і, можливо,  $\alpha$ -клітин, що містять відповідно соматостатин, VIP, ентероглюкагон і глюкагон. Аксони інших нейронів, навпаки, збуджують  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори перелічених клітин ГЕПЕС. Відомо, що вивільнення гастрину реалізується через M-,  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори, вивільнення соматостатину, глюкагону, інших поліпептидів сімейства секретину - через адренорецептори обидвох типів, натомість вивільнення інсуліну при збудженні  $\beta$ -адренорецепторів активується, а  $\alpha$ -адренорецепторів - гальмується. З іншого боку, ендокриноцити різних типів взаємодіють між собою через свої продукти (інкрети) паракринним чи ендокринним шляхом, зокрема соматостатин, глюкагон, VIP гальмують вивільнення гастрину, тобто діють як гастрони; соматостатин гальмує, а гастрин, глюкагон, VIP, ЖП стимулюють вивільнення інсуліну, тобто діють як інкретини. Саме такою взаємодією можна пояснити виявлене розмаїття реакцій ГЕПЕС на Нафтусю.

Описані реакції, в принципі, вписуються у ксенобіотико-адаптогенну концепцію механізму лікувально-профілактичної дії води Нафтуся. Згідно з одним із її положень, у відповідь на поступлення в організм органічних речовин-ксенобіотиків активуються головні адаптивні системи, до яких належить і ГЕПЕС.

### **1.8. Вплив біоактивної води Нафтуся на імунну систему**

Позаяк імунна система є одним із елементів нейроендокринно-імунного комплексу, доцільно привести існуючі дані про вплив на неї Нафтусі.

Перші прямі свідчення про імунотропну дію води Нафтуся містяться у монографії Есипенко Б.Е. и др. [1981]. Було показано, що 6-денний курс напоювання щурів підвищує вміст в сироватці  $\beta$ -глобулінів на 35%,  $\gamma$ -глобулінів - на 28%, в той час як приріст  $\alpha$ -глобулінів складав лише 3%, загального білка - 22%. Ще відчутніше стимулююча дія Нафтусі на синтез імуноглобулінів та комплемента проявляється впродовж наступних 6 днів курсу: вміст  $\beta$ -глобулінів зростає на 51%,  $\gamma$ -глобулінів - на 73%, натомість  $\alpha$ -глобулінів - лише на 6%, загального білка - на 7,5%, що поєднується із зниженням на 16,5% рівня альбумінів. Отже, має місце селективна дія Нафтусі на ті білкові фракції, в складі яких містяться комплемент та імуноглобуліни. На жаль, ні автор, ні інші дослідники впродовж наступного десятиліття не надали цьому факту належної уваги. Це можна пояснити домінуванням в ці часи концепції про зумовленість лікувальної дії Нафтусі у хворих на хронічний пієлонефрит та уролітіаз її діуретичним і салуретичним ефектами.

Інший прояв імунотропної дії Нафтусі було виявлено в 1989 р випадково, в рамках дослідження її трофічних ефектів на органи травлення щурів. Констатувавши очікуване збільшення після 4-тижневого вживання Нафтусі маси печінки на 16%, кишківника - на 10%, нирок – на 12%, Попович І.Л. та ін. несподівано виявили, що в найбільшій мірі (на 44%) зростає за даних умов маса селезінки. Цей факт наштовхнув дослідників на думку про імунотропну дію Нафтусі. В наступному, вже цілеспрямованому експерименті Поповича І.Л. та ін. [1995], із напоюванням щурів водою Нафтуса (15 мл/кг, 3 тижні), поряд із підтвердженням виявленого раніше факту збільшення маси селезінки на 41%, було вперше виявлено зростання відносного (на 15%) і, особливо, абсолютного (на 42%) вмісту нейтрофілів, їх фагоцитарної активності (на 60%), фагоцитарної ємності нейтрофілів крові (на 127%), їх здатності поглинати часточки латекса (на 100%). Маса тимуса, вміст в крові лімфоцитів і моноцитів за даних умов не змінювалися, проявляючи все ж тенденцію до зниження, що асоціюється із збільшенням маси наднирників на 45%.

Приблизно в цей же період появилася публікація Хохлова С.Б. [1990], яку слід вважати пріоритетною стосовно клінічного дослідження імунотропної дії бальнеотерапії на курорті Трускавець. Природно, що вона стосувалася 20 хворих на хронічний калькульозний пієлонефрит. Виходячи із наявних на цей час скромних методичних можливостей, автор виявив, що після курсу бальнеотерапії на тлі відсутності суттєвих змін початково нормальних показників лейкоцитозу, абсолютного і відносного лімфоцитозу, суттєво знижений відносний вміст Е-РУЛ проявляє тенденцію до зростання від 60% до 63%. Початково нормальний вміст IgG зростає, натомість вираженість гіперімунोगлобулінемії А і М зменшувалася. Автор дійшов висновку, що комплексна бальнеотерапія на курорті Трускавець призводить до "тенденції до нормалізації кількості Т-лімфоцитів і наближення імуноглобулінів всіх класів до середніх величин здорових, що стало наслідком зменшення антигенної стимуляції". Останнє, в свою чергу, на думку автора, зумовлене ліквідацією або стиханням запального процесу в нирках. Виявлене в ряді випадків подальше підвищення імуних показників автор трактує як вказівку на "активацію неспецифічних захисних сил організму на фоні затихаючого інфекційного процесу".

В 1994 р. появилася публікація Райнигера О.С. и др. [1994], в якій було відзначено, що у хворих на хронічний пієлонефрит бальнеотерапія на курорті Трускавець спричиняє збільшення кількості Т-гелперів та середнього рівня імуноглобулінів. На жаль, автори не приводять жодної цифри.

На цій же конференції були оприлюднені результати пріоритетних спостережень Аксентийчук М.И. и др. [1994] за динамікою імунологічних показників у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з хронічною патологією органів травлення та сечовиділення. Автори не зареєстрували вірогідних змін вмісту Е-РУЛ у хворих з початково нормальним їх рівнем, натомість у випадках Т-лімфопенії констатовано стимулювальний ефект у більшості хворих. Рівень IgM і IgA, початково знижений відповідно у 22,2% і 12% хворих, проявляв теж тенденцію до підвищення. Натомість зміни концентрацій IgG відбувалися за "законом початкового рівня": початково знижений рівень вірогідно підвищувався, натомість початково підвищений (у 45%) знижувався. У хворих із підвищеним рівнем ЦІК відзначено його зниження, натомість за умов нормального початкового рівня динаміки не було виявлено.

В монографії Алексеєва А.И. и др. [1994] відзначено, що серед хворих на хронічний безкам'яний холецистит, котрі прибули на курорт Трускавець, виявлено підвищення рівня IgG у 41%; IgA – у 67%; IgM – у 59,7%, зниження РБТЛ - у 27,7%. Автори стверджують, що під впливом бальнеотерапії "спостерігалась тенденція до зниження в крові рівня імуноглобулінів і нормалізації кількості Т-лімфоцитів" (с. 87), не приводячи, проте, жодної цифри. Серед хворих на хронічний гепатит гіперімунोगлобулінемія G констатована при поступленні у 60%, IgA - у 42,3%, IgM – у 64,6%, підвищення ЦІК – у 27%, що поєднувалося із зниженням рівня Т-лімфоцитів у 80,1% обстежених, показника пошкодження нейтрофілів - у 49,0%. На фоні Т-лімфопенії відзначалося зниження Т-супресорів у 31,5% та підвищення Т-гелперів - у 45%. В результаті бальнеотерапії автори виявили тенденцію до нормалізації імунологічних порушень в системах В- і Т-лімфоцитів. Так, вираженість гіперімунोगлобулінемії М і G зменшилася, як і її частість. Натомість динаміка IgA мала незначний різноскерований характер. Вміст Е-РУЛ зріс, частість Т-лімфопенії знизилась від 80 до 60%, при менш вираженому відновленні нормальних співвідношень в субпопуляційному складі Т-лімфоцитів (с. 93).

В наступній монографії Алексеєва О.І та ін. [1995] викладено результати досліджень впливу бальнеотерапії на імунний статус ліквідаторів з патологією органів травлення і сечовиділення,

проведених на тому ж методичному рівні. Показано, що в процесі лікування мало місце підвищення зниженого середнього рівня Е-РУЛ до норми, тоді як у випадках початково нормального рівня Т-лімфоцитів вірогідних змін не зареєстровано. При цьому вірогідно збільшився вміст Т-гелперів, тоді як вміст Т-супресорів практично не змінився. Не було виявлено авторами і динаміки IgA і IgM, тоді як вміст IgG змінювався за “законом початкового рівня”. Рівень ЦІК проявляв тенденцію до зниження в різних групах ліквідаторів.

В третій монографії Алексєєва О.І. та ін. [1996] оцінка імунного статусу була проведена на дещо вищому рівні: поряд із параметрами Т- і В-ланок визначалися окремі показники фагоцитозу і неспецифічного захисту. Окрім того, спостережуваний контингент було розширено за рахунок школярів, що мешкали на радіаційно забруднених теренах. Виявлено, що імунний статус останніх реагує на бальнеотерапію за “законом початкового рівня”. Так, відносний вміст лімфоцитів у школярів із початковим діапазоном 18-36% зростав, натомість лімфоцитоз (37-52%) зменшувався. Рівень Т-лімфоцитів за початкового діапазону 36-53% зростав, тоді як у дітей з нормальними чи підвищеними показниками (54-74%) – закономірно не змінювався. Відносний вміст Т-гелперів збільшувався, натомість Т-супресорів – проявляв тенденцію до зниження. Знижені концентрації імуноглобулінів зростали, натомість нормальні не змінювалися. Вперше було виявлено, що знижені активність лізоциму слини, фагоцитарний індекс нейтрофілів крові, їх фагоцитарне число – підвищуються. Натомість у ліквідаторів підвищення активності лізоциму слини поєднувалося із відсутністю динаміки активності і інтенсивності фагоцитозу.

Ціла низка повідомлень, які стосуються дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів, а також жінок з гіперплазією щитовидної залози, опублікована Саранчею С.М. та ін. [1998, 1999], Грінченком Б.В. та ін. [1998, 1999, 2001], Бульбою А.Я. [2000-2009]. Авторами продемонстровано, що характер і вираженість ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу як на окремі імунні параметри, так і на ланки імунітету мають свої особливості, зумовлені початковим станом імунного статусу.

Зокрема, у школярів із помірною імунодисфункцією за типом відносної гіперсупресії при нормальному стані В-ланки та пригніченні фагоцитарної ланки інтегральний індекс D Т-ланки зростав на 46%), інтегральний індекс D В-ланки – на 50%, на 53% зменшувався індекс 0-лімфоцитів, що з врахуванням підвищення на 23% індексу вмісту загальних лімфоцитів дає зменшення вираженості інтегрального індекса D пригнічення Т- і В-ланок від -1,41 до -0,76 (на 46%). Індекс D пригнічення фагоцитарної ланки під впливом бальнеотерапії зменшувався при цьому на 77% (від -2,09 до -0,49).

У іншій групі школярів при первинному обстеженні авторами була констатована слабовиражена імунодисфункція за типом активації В-ланки при збереженні гелперно-супресорного балансу в поєднанні із пригніченням фагоцитарної ланки. За даних початкових умов ефекти бальнеотерапії виявилися неоднозначними. Так, незначне пригнічення Т-ланки поглиблювалося, збільшився індекс 0-лімфоцитів, активація В-ланки реверсувалася у її пригнічення, натомість міра пригнічення фагоцитарної ланки суттєво зменшилася. Саме тут доречно привести застереження Середюка Н.М. [1995, 1998] про те, що хворим на хронічний гепатит з гіперреактивним станом В-системи імунітету внутрішнє призначення моршинської мінеральної води протипоказане з огляду на можливість трансформації хронічного персистуючого гепатиту в автоімунний.

У школярів третьої групи [Бульба А.Я. і Саранча С.М. 2001] при поступленні констатували помірну імунодисфункцію за типом абсолютної гуперсупресії з пригніченням В- і фагоцитарної ланки. Під впливом бальнеотерапії відбулася суттєва трансформація гелперно-супресорного балансу: надмірне збільшення відносного вмісту гелперів (від 75% до 110% норми) в поєднанні із протилежною динамікою супресорів (від 109% до 80%), так що ІРІ трансформувалася із зниженого (82% норми) у підвищений (148% норми). Відповідно відбулася і реверсія інтегрального індексу D Т-ланки, за рахунок, на думку авторів, трансформації 0-лімфоцитів у Т-гелпери. Описані зміни супроводжувалися цілковитою ліквідацією дефіциту В-ланки та фагоцитарної ланки.

В руслі викладеного значний інтерес викликають результати дослідження Яременком М.С. та ін. [1997] імуноотропної дії анаеробно консервованої води Нафтуса Збручанського і Трускавецького родовищ при монотерапії хворих гастроентерологічного профілю. За твердженням авторів, клінічне покращення супроводжується вірогідним збільшенням відносного та абсолютного вмісту всієї популяції CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів, а також їх активної субпопуляції, субпопуляцій CD4<sup>+</sup>- та CD8<sup>+</sup>-клітин, що в цілому призводило до усунення реверсії гелперно-супресорного співвідношення і відновлення імунорегуляторного індексу. Стосовно гуморальної ланки імунітету авторами

констатовано редукцію В-лімфоцитозу і підвищення рівня антитіл класів IgG та IgA в сироватці та sIgA в слині та жовчі. При цьому вірогідно знизився абсолютний вміст недиференційованих 0-лімфоцитів та зник пул D-лімфоцитів, які у здорових не виявляються. Було виявлено також зниження на 50% вмісту ЦК середнього розміру, що автори пов'язують із активацією макрофагальної ланки імунітету.

В цьому ж році були опубліковані Шерстюк П.Я. [1997] результати дослідження динаміки імунних показників у хворих на хронічні запальні захворювання біліарної системи при лікуванні їх на курорті Сатанів мінеральною водою типу Нафтуса Збручанського родовища. Як можна судити із приведеного автором цифрового матеріалу, у осіб із початково пониженою реактивністю Т- і В-систем імунітету бальнеотерапія викликала лише тенденцію до нормалізації більшості параметрів. Зокрема індекс відносного вмісту Е-РУК зростав від 0,66 до 0,85, абсолютного – від 0,81 до 0,90; індекс РБТЛ з ФГА – від 0,65 до 0,70; індекс відносного вмісту ЕАС-РУК – від 0,88 до 0,95; концентрації IgA – від 0,70 до 0,79, натомість гіперімуноглобулінемія G зменшувалася від 1,28 до 1,22; реакція зв'язування комплекта – від 1,94 до 1,46 за відсутності динаміки початково нормальних індексів абсолютного вмісту В-клітин та IgM. Не виявлено динаміки параметрів у осіб із початково нормальною імунологічною реактивністю, за винятком росту IgA (від 1,05 до 1,19) та редукції гіперімуноглобулінемії М (від 1,29 до 1,02) та G (від 1,37 до 1,29) і рівня ЦК. У хворих із імунодисфункцією (поєднанням гіпореактивності Т-системи із гіперреактивністю В-системи) проявлявся імунорегуляторний ефект: параметри першої зростали, другої – знижувалися. Зокрема індекс Е-РУК – від 0,75 до 0,84 та від 0,79 до 0,98; РБТЛ з ФГА – від 0,72 до 0,81; ЕАС-РУК – від 1,33 до 1,10 та від 1,57 до 1,33; IgM – від 1,77 до 1,11; IgG – від 1,74 до 1,39; РЗК – від 8,8 до 5,7 при відсутності динаміки нормального рівня IgA. Автор, відзначивши в цілому сприятливу імуномодулюючу дію бальнеотерапії, зовсім не схильний переоцінювати її ефективність і приходить до висновку про необхідність включати в санаторно-лікувальний комплекс імуностимулюючі препарати, з чим важко не погодитись.

В статті Ракші-Слюсареві О.А. [1997] йдеться про можливість застосування консервованої Збручанської Нафтусі в якості нового імунокоректора для екокризових регіонів, зокрема Донбасу. Задекларований висновок автора ґрунтується на результатах дослідження впливу 3-тижневого вживання цієї води на показники імунітету “умовно здорових” медичних працівників, але із симптомами хронічної втоми і імунодисфункції. Із представленого матеріалу випливає, що індекс абсолютного вмісту CD3<sup>+</sup>-клітин зростає від 0,72 до 0,91; CD4<sup>+</sup> – від 0,60 до 0,86; CD8<sup>+</sup> – від 0,77 до 0,97; CD22<sup>+</sup> – від 0,82 до 0,94; IgG – від 0,56 до 0,83; IgM – від 0,58 до 0,84 за відсутності динаміки IgA (1,03 і 0,94) та фагоцитарної активності нейтрофілів (0,73 і 0,79). Натомість індекс підвищених показників знижується: ЦК – від 1,46 до 0,89; НСТТ – від 1,43 до 1,17. Описані сприятливі зміни поєднуються із нормалізацією цитотоксичності плазми (за парамеційним тестом), патологічних цитоморфологічних показників лейкоцитів, гемограми.

Яременком М.С. та ін. [1997а] вперше була продемонстрована імуотропна дія води Нафтуса Збручанського родовища *in vitro* в тесті “активного” Е-розеткоутворення. Згідно з їх даними, за присутності води Нафтуса в середовищі інкубації лімфоцитів людини в розведенні 1:6 – 1:3 кількість Еа-РУЛ зростає в середньому на 90%. Консервована в анаеробних умовах Нафтуса св. 1-НО Трускавецького родовища підвищує активність Т-лімфоцитів на 24-37%, а св. 17-НО – на 31-81%.

Експерименти, проведені за тією ж методикою Зав'яловою О.Р. та ін. [2001] із нативною Нафтусею св. 1-НО, 21-Н, 8-НО і 22-Н Трускавецького родовища через 1, 3 і 5 год після відбору і аеробного зберігання, показали її здатність не лише активувати, а й гальмувати “активне” розеткоутворення, що повніше узгоджується як із клініко-імунологічними спостереженнями, так і з існуючою концепцією про одночасну присутність в складі Нафтусі активаторів та інгібіторів низки ферментів і процесів, співвідношення між якими підлегле різним впливам [Івасівка С.В., 1997; Івасівка С.В. та ін., 1999; Яременко М.С. і др., 1989].

Флюнтом І.С. та ін. [2002] виявлено, що глибоке пригнічення функціонального стану мікрофагів, оцінене як недостатність IIIa ст., яке мало місце при поступленні у хворих з активним запальним процесом, в результаті бальнеотерапії редукувалося на 74%, піднявшись до межі між Ia і Ib ст. При цьому найсуттєвіші зміни спостерігалися стосовно спонтанного НСТ-тесту, значно підвищеного при поступленні, що вкупі із менш вираженими змінами активованого зимозаном НСТ-тесту свідчить за тенденцію до відновлення функціонального резерву кисеньзалежних механізмів бактерицидності. Все ж ступінь завершеності фагоцитозу залишилась без змін, що зумовлено, мабуть, глибокими її порушеннями, натомість інтенсивність (в меншій мірі) і



активність (в більшій мірі) фагоцитозу зростала, в основі чого лежить активація експресії рецепторів до  $C_{3b}$ -компонента комплементу та Fc-фрагмента IgG на поверхні нейтрофілів. У хворих, котрі поступали на реабілітацію у фазі латентного процесу, функціональний рівень мікрофагів знаходився на межі між Ia і Ib ст. недостатності, і суттєвого впливу на цю ланку не зареєстровано (приріст 11%). При цьому найсприятливішою до бальнеочинників виявилася інтенсивність фагоцитозу, яка навіть перевищила середній рівень донорів. На такому ж рівні знаходилася при поступленні функція мікрофагів у ліквідаторів із КПН в ф. ремісії запалення чи його відсутності. Аналогічним (+13%) виявився і стимуляційний ефект бальнеотерапії. Разом з тим, за даних умов в найбільшій мірі відновлювалася завершеність фагоцитозу. Пересічна активність макрофагів в усіх групах при поступленні перевищувала середній рівень донорів, що слід розцінити як компенсаторну реакцію на знижену активність мікрофагів. На користь цього свідчить як обернена залежність між цими показниками, так і зменшення міри активації при затиханні запалення. Фібронектин і комплемент виявилися малочутливими до бальнеотерапії, і лише активність лізоциму – маркера кисеньнезалежної бактерицидності - вірогідно зростала, найвідчутніше у хворих на латентний КПН. В цілому блок із 6 параметрів неспецифічного захисту і макрофагоцитарної ланки недостатньо чітко реагував на бальнеочинники: міра відхилення від норми зменшувалася від Ib ст. на 16% у хворих з активним процесом, від IIa ст. на 24% - з латентним, від Ib ст. на 10% - в ф. ремісії. Інтегральний індекс D фагоцитарної ланки, знаходячись на межі між Ib і IIIa ст. недостатності у хворих на активний КПН, зменшувався на 60%, перемістившись до середини Ib ст. У хворих на латентний КПН поліпшення на 19% відбулося в межах Ib ст., тоді як у випадках ремісії запалення чи його відсутності суттєвих зрушень навколо межі між Ib і Ia ст. не відбулося (+11%).

Флюнтом І.С. та ін. [2002, 2003] показано, що на відміну від фагоцитарної ланки, суттєвих розбіжностей між інтегральним станом Т-клітинної ланки імунітету, судячи за індексом D, у ліквідаторів з активним і латентним КПН не виявлено. В обох групах при поступленні було констатовано недостатність IIa ст. Разом з тим, в активній фазі мало місце відчутніше зниження вмісту Т-лімфоцитів, натомість в латентній фазі – їх функціональної активності. Тому цілком логічно, що ефект бальнеотерапії в останній групі виявився дещо вираженішим: 45% проти 38%, при цьому в першому випадку недостатність редукувалася до рівня Ia ст., тоді як в другому – до рівня Ib ст. У ліквідаторів першої групи з мінімальним дефіцитом Т-ланки незначні сприятливі зміни відбулися в межах Ia ст., при цьому найбільш сприятливою до бальнеочинників виявилася РБТЛ, тобто функціональний параметр. В цілому, судячи за динамікою вмісту 0-лімфоцитів, складається враження, що бальнеотерапія активує експресію ними рецепторів CD8 у хворих із активним чи латентним запальним процесом. В-клітинна ланка імунітету, на протипагу фагоцитарній та Т-клітинній, констатована активованою, при цьому в найбільшій мірі у хворих із активним процесом (до рівня Ib ст.), менш виражено – у осіб із латентним запаленням (IIa ст.), мінімально (в межах Ib ст.) – при його ремісії чи відсутності. Виявилось, що бальнеотерапія редукує вираженість активації В-ланки до майже однакового рівня (Ib ст.) у ліквідаторів усіх трьох груп. При цьому відносний ефект в найбільш обтяженій нозологічно групі склав 51%, в проміжній – 38%, натомість в найблагополучнішій інтегральній зміні не зареєстровано. Серед окремих параметрів найдинамічніші зміни у випадках активного процесу зареєстровані стосовно вмісту В-лімфоцитів, який цілком нормалізувався, як і IgG, а також титру неповних гетерофільних антитіл. Останній параметр, поряд з рівнем дрібномолекулярних ЦІК, виявився найбільш підлеглим бальнеотерапії у хворих з латентним процесом, тоді як серед ліквідаторів першої групи суттєва динаміка зареєстрована стосовно лише найпатогенніших ЦІК. Параметри, які характеризують стан НК- і К-лімфоцитів, виявилися відхиленими від норми в найменшій мірі, при цьому у ліквідаторів із активним чи латентним запаленням – до рівня недостатності Ib ст., а у випадках його ремісії чи відсутності – в межах Ia ст. Бальнеотерапія спричиняла як кількісні, так і якісні сприятливі зміни кіллерної ланки імунітету. В обох групах інтегральний індекс поліпшувався відповідно на 31% і 34%, знаменуючи редукцію недостатності від Ib до Ia ст., а в першій групі зсув на 32% відбувся в межах початкової Ia ст. недостатності [5,34,37].

Отже, бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець, основу якого складає біоактивна вода Нафтуся, чинить сприятливу модуляційну дію на імунну систему - головну компоненту захисних систем організму.

#### **РЕЗІЮМЕ**

Схожість в імунних і нейроендокринних реакціях, що спостерігаються при різних стресорних ситуаціях, дозволяє припустити, що більшість змін в імунній відповіді контролюються

нейроендокринною системою. У зв'язку з цим у даний час особлива увага стала приділятися взаємодії нервової, ендокринної й імунної систем [Акмаев И.Г., 1996; Коляда И.Т., 1995; Хаитов Р.М., 2005; Учакін П.Н. и др., 2007]. Принципово, що тісні зв'язки між нервовою, ендокринною й імунною системами мають інтерактивний характер, тобто мова йде саме про **взаємодію** нейронів, ендокриноцитів і імунокомпетентних клітин. Така взаємодія базується, з одного боку, на здатності імуноцитів як експресувати рецептори для нейро-ендокринних медіаторів, так і секретувати багато з них, а з іншого боку, на можливості імуноцитів впливати на нейрони і ендокриноцити через свої цитокіни (Berczi I., 1998; Downing J.E., Miyan J.A., 2000; Pruett S.B., 2001; Chesnokova V., Melmed S., 2002; McCann S.M. et al., 2006). Показано, що нейроендокринно-імунні взаємодії можуть спричинити імуносупресію, достатню для несприятливого впливу на здоров'я людини, але кількісні зв'язки між стресорними гормонами або нейротрансмітерами та імунною функцією не задокументовані. Механізми стрес-індукованої імуномодуляції не можуть бути цілком зрозумілими винятково через ідентифікацію задіяних гормонів, нейротрансмітерів і цитокінів. Мають бути зрозумілими також кількісні зв'язки і взаємодії. Залежно від природи і тривалості стресора і імунних параметрів при дослідженні, стрес-відповіді можуть активувати, не впливати або супресувати імунні параметри. Ці квантитативні зв'язки мають застосовуватись щодо надійної оцінки ліків і хімікатів та щодо потенційного розвитку фармакологічних втручань для поліпшення деяких імуносупресивних ефектів стресу. Для досягнення повного інтегративного якісного і кількісного розуміння стрес-індукованої імуномодуляції потрібна ще велика робота [Pruett S.B., 2001].

Трускавецькою науковою школою бальнеології отримані численні дані про вплив біоактивної води Нафтуся як такої або в складі бальнеотерапевтичного комплексу на окремі параметри вегетативної нервової, гастроентеро-панкреатичної ендокринної, кортико-адреналової та імунної систем, проте вони носять фрагментарний характер, без аналізу впливу на нейроендокринно-імунний комплекс в цілому, що свідчить про необхідність дальших досліджень в цьому руслі.

## РОЗДІЛ 2 ПРОФІЛАКТИКА ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ ПОШКОДЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ШЛУНКА

### 2.1. Гастропротективна дія курсового вживання біоактивної води Нафтуса

З часів відкриття SeIye H. відомо, що гастро-дуоденальні виразки, поряд з некрозами міокарду та пригніченням лімфоїдної тканини, є класичним проявом стресу. Розроблено цілий ряд методів попередження стресових пошкоджень слизової оболонки шлунка (СПСШ), зокрема попереднім введенням  $\beta$ -адреноблокаторів [] (Меерсон Ф.З., 1981), антиоксидантів [] (Вайнштейн С.Г., Звершхановський Ф.А., 1985; Звершхановський Ф.А. и др., 1988; Меерсон Ф.З., 1981), гастрину [] (Takeuchi K., Johnson L., 1979), ендорфінів [] (Шаталов В.Н. и др., 1980) та інших речовин. Обґрунтування перших двох методів базується на концепції, згідно з якою в механізмі стресового пошкодження багатьох внутрішніх органів вирішальну роль відіграє дія надлишку катехоламінів на  $\beta$ -адренергічні рецептори і наступна активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що призводить до пошкодження клітинних мембран (Меерсон Ф.З., 1981). Ці погляди узгоджуються з думкою про роль дофаміну в СПСШ, що підтверджується гастропротективним ефектом блокаторів дофамінових рецепторів (Гройсман С.Д., Каревина Т.Г., 1982). Згідно ж з іншою концепцією, СПСШ зумовлені пригніченням синтезу нуклеїнових кислот та білків в епітеліоцитах, в результаті якого порушується рівновага між їх проліферацією та деструкцією. Попереднє введення гастрину послаблює стресове утворення виразок та пригнічення біосинтезу у щурів з гіпогастринемією і гіпогастрингістією антруму, зумовлених рідкою дієтою (Takeuchi K., Johnson L., 1979).

Івасівкою С.В. [] (1997) показано, що біоактивна вода Нафтуса при інтрагастральному введенні щурам викликає дегрануляцію аргірофільних та аргентафінних ендокринних клітин антрально-дуоденальної слизової оболонки, що супроводжується вивільненням в кров низки гормонів ГЕПЕС, передовсім гастрину. Згідно інших даних, курсове напоювання щурів Нафтусею призводить до підвищення активності моноаміноксидази в нирках [] (Склярова М.И., 1968) та вмісту окислених форм катехоламінів в печінці [] (Рыбчинская Е.М., 1969), що можна розцінювати як посилення інактивації стресових гормонів. Поряд з цим, прискорюється і їх виведення з сечею, оскільки, як відомо, Нафтуса збільшує швидкість сечовиділення. Івасівкою С.В. та ін. (1990) виявлена здатність Нафтусі індукувати мікосомальне окислення, подібно до дії барбітуратів. Останні, як відомо, чинять антистресорну дію, одним із механізмів якої, поряд із посиленням процесів гальмування в ЦНС, може бути і обмеження ПОЛ, інтенсивність якого перебуває в реципрокних відношеннях з гідроксилуванням [] (Зайцев В.В., 1985).

На основі викладеного ми припустили, що вживання біоактивної води може впливати на деякі ланки патогенезу СПСШ, попереджуючи або послаблюючи їх. Перевірці даного припущення було присвячено кілька серій експериментів.

Дослідження виконане на щурах обох статей лінії Вістар масою 110-220 г, що утримувалися на звичайній стандартній дієті. Для експериментів застосовували нативну біоактивну воду Нафтуса (св. 21-Н і джерело Липки Трускавецького родовища), а також органічні речовини, виділені з води Нафтуса (ОРН, св. 18-С Східницького родовища).

За даними хімічних аналізів (Ясевич А.П.), вміст органічних речовин (за Сорг.) в Нафтусі (св. 21-Н) складає  $14,9 \pm 2,9$  мг/л, в тому числі карбонових кислот —  $0,01 \div 0,05$  мМ/л, аміновмісних речовин —  $0,1 \div 0,5$  мг/л.

В гексановому та хлороформному екстрактах Нафтусі методом електронного парамагнітного резонансу на радіоспектрометрі РЕ-1306 Гавдяком М.В. виявлені парамагнітні центри ( $8,5 \cdot 10^{16} \div 14 \cdot 10^{16}$  г<sup>-1</sup>). Їх джерелами можуть виступати речовини катехоламінової природи, що генерують вільні радикали, а також ароматичні, ненасичені, сірковмісні сполуки [] (Семенов А.Д. и др., 1977).

З метою неструктивного виділення виявлених ОРН та їх подальшого дослідження воду ліофілізували на установці LZ-9.2 (Чехословаччина). З отриманого сухого залишку вимивали найбільш розчинні органічні речовини дистильованою водою, а потім осад гідролізували 8%-ним розчином КОН в метанолі. З гідролізату добували нейтральні (неполярні) речовини, потім підкислювали та екстрагували полярні (кислоти, аміни) н-бутанолом. Позаяк після видалення розчинника залишались ще солі, проводили повторну екстракцію метанолом. Після видалення метанолу отримували сухий залишок, відносний вміст ОРН в якому (за Сорг.) складав 41,4%. Для експериментів з даного концентрату готували водні розчини двох типів. Розчин для перорального застосування містив Сорг. 29,3 мг/л, в тому числі органічних кислот — 0,52 мМ/л, аміносполук — 0,55 мг/л, розчин для парентерального застосування був в 5 разів концентрованішим.

В першій серії експериментів досліджували можливість протективної дії ОРН на СПСШ та вивчали роль в ньому гастрину. Було сформовано 4 групи. Тварини I контрольної групи отримували *ad libitum* з поїлки водопровідну воду, II контрольної — деіонізовану воду. Тваринам III групи наливали щоденно в поїлку свіжу воду Нафтуса, а IV — свіжоприготовлений розчин ОРН. Після 9-11-добового курсу напоювання та добового голодування по 4 тварини з I та III груп використовували для визначення концентрації гастрину в сироватці крові та вмісту його в антрумі, кусочки якого попередньо гомогенізували впродовж 2 хв в 5 мл деіонізованої води; по 10 тварин з I та III груп використовували для визначення щільності аргірофільних клітин в антральній слизовій оболонці, що виявляються срібленням парафінових зрізів (L. Grimelius, 1968). Нарешті, по 10-14 тварин з I-IV груп піддавали іммобілізаційно-холодовому стресу (IXC). При цьому після добового голодування кожну тварину заштовхували в щільний патрон з отворами (запропонований Гройсманом С.Д. та Каревіною Т.Г.), який поміщали в рефрижератор при температурі 2-4°C на 5 годин. Після цього тварин умертвляли нембуталом та розглядали розрізаний по великій кривизні шлунок під лупою, використовуючи транслюмінаційний гастроскоп, запропонований цими ж авторами. Деякі макропрепарати розглядали під мікроскопом (збільшення 3•10) та фотографували. Важкість СПСШ оцінювали за 4-бальною шкалою (Шаталов В.Н. и др., 1980): крапкові ерозії — 1; одинока виразка — 2; множинні виразки (дві та більше) — 3; перфорації — 4 бали (рис. 2.1). Крім важкості пошкоджень, враховували множинність утворення виразок (кількість виразок на тварину), частість пошкоджень та ульceraції, а також враховували виразковий індекс (ВІ) за формулою (Шаталов В.Н. и др., 1980):

$VI = VP + MB + 2CB$ , де

VP — важкість пошкоджень;

MB — множинність виразкоутворення;

CB — частість виразкоутворення.

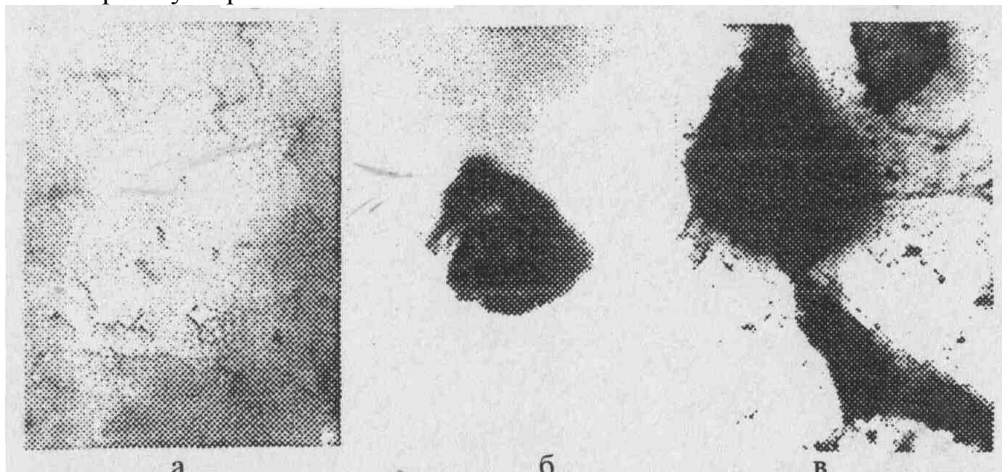


Рис. 2.1. Варіанти стресорних пошкоджень слизової оболонки шлунку щурів і оцінка їх важкості: а — крапчасті геморагічні ерозії (1 бал); б — одинока виразка (2 бали); в — множинні виразки (3 бали).

Для вивчення впливу тривалості курсу напоювання по 5-8 тварин з I та III груп піддавали IXC після 3- та 7-добового напоювання.

Друга серія експериментів проведена з метою вивчення значення способу поступлення ОРН в організм для їх протективної дії. При цьому тваринам I групи щоденно впродовж 7 днів ін'єкували внутрішньоочеревинно по 1 мл деіонізованої води; II — по 1 мл води Нафтуса (максимально можливий об'єм); III — по 0,5 мл концентрованого розчину ОРН. Через добу після останньої ін'єкції тварин піддавали IXC.

В третій серії дослідів з'ясували можливу роль в гастропротективній дії Нафтусі її впливу на мітросомальну монооксигеназну систему (ММС). Для цього тваринам I групи щоденно впродовж 7 днів ін'єкували внутрішньоочеревинно водний розчин нембуталу (індуктора ММС; 25 мг/кг); II групи — ізотонічний розчин NaCl в такому ж об'ємі; тварини III групи пили Нафтусю; IV — водопровідну воду. Через добу після останньої ін'єкції у голодних тварин I та II груп визначали тривалість сну, викликаного тим же нембуталом в тій же дозі (за часом між зникненням та відновленням рефлексу перевертання). Ще через добу тварин піддавали IXC. Умови IXC в досліді даної серії були менш суворими (6-8°C).

Показано, що у контрольних тварин, котрі отримували водопровідну воду, ІХС закономірно спричиняв пошкодження слизової оболонки шлунка різновираженої важкості лише в області його тіла та дна (рис. 2.2).

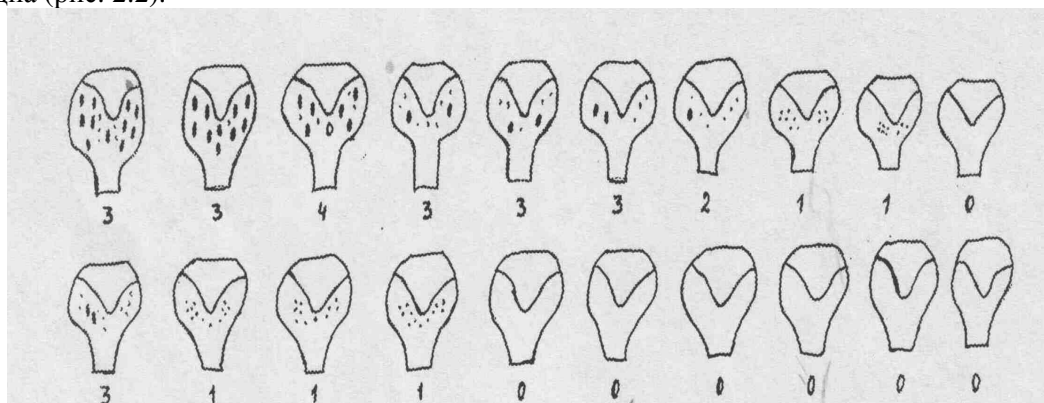


Рис. 2.2. Схематичне зображення стресових пошкоджень слизової оболонки шлунка, розрізаного по великій кривизні, у щурів контрольної (верхній ряд) та дослідної (нижній ряд) груп. Дано оцінки важкості пошкоджень в балах.

Відносна частість СПСШ була постійною, і складала в різних контрольних групах відповідно  $80 \pm 12$ ,  $86 \pm 12$ ,  $83 \pm 10\%$ . В їх числі частість виразкоутворення (ЧВ) складала відповідно  $80 \pm 12$ ,  $57 \pm 17$  та  $67 \pm 13\%$ , а інші пошкодження були представлені множинними крапковими ерозіями (останні супроводжували, звичайно, і виразки). Кількість виразок коливалась від 1 до 11, середнє значення МВ на одну тварину в різних контрольних групах складало  $2,3 \pm 0,7$ ;  $3,4 \pm 2,0$ ;  $3,4 \pm 1,5$ . Перфорацію констатували лиш в одному випадку із 108 оглянутих шлунків підданих стресовому впливу тварин. Бальна оцінка важкості СПСШ залишалась досить постійною ( $2,4 \pm 0,4$ ;  $2,2 \pm 0,6$ ;  $2,3 \pm 0,4$ ), як і виразковий індекс (6,5; 6,8; 7,1).

Вживання тваринами деіонізованої води впродовж 10 діб практично не змінювало значень показників СПСШ: відносна частість їх складала  $92 \pm 8\%$ , в тому числі ЧВ —  $67 \pm 13\%$ , МВ —  $2,9 \pm 1,1$ , ПВ —  $2,2 \pm 0,3$  бали, виразковий індекс — 6,5 (рис. 2.3).

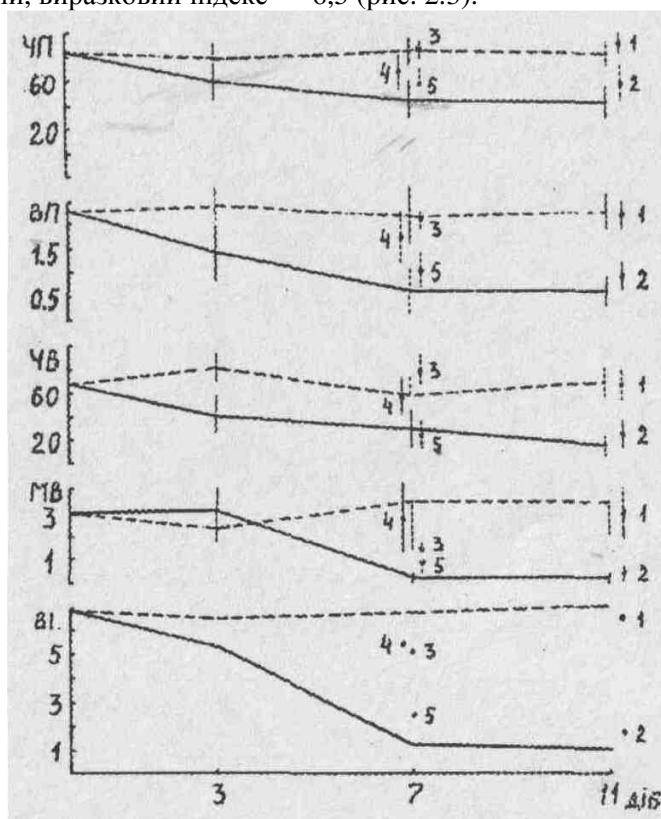


Рис. 2.3. Динаміка частоті пошкоджень (ЧП) і їх важкості (ВП), в тому числі частоті виразкоутворення (ЧВ) та її множинності (МВ), а також виразкового індексу (ВІ) слизової шлунку у щурів за умов поїння водопровідною водою (— —), водою Нафтуса (----), дистильованою водою

(1), розчином органічних речовин Нафтусі (2), а також при інтраперитонеальних ін'єкціях дистильованої води (3), води Нафтуса (4) та розчину її органічних речовин (5).

Водночас, напоювання тварин Нафтусею викликало відчутний превентивний ефект на СПСШ. Так, після 11-добового вживання біоактивної води ІХС викликав пошкодження слизової оболонки лиш у 4 тварин із 10, причому ульцерація розвивалась лише у однієї тварини, тоді як із 10 контрольних тварин СПСШ спостерігались у 9, в тому числі множинні виразки — у 6 (рис. 2.3). Статистична обробка результатів показала, що напоювання тварин Нафтусею знижувало частість СПСШ в 2 рази, важкість їх — в 3,8 рази, МВ — в 17 разів; виразковий індекс склав лише 1,0 проти 7,1 в контролі. Для досягнення аналогічного превентивного ефекту виявилось достатнім і 7-добового курсу напоювання, натомість після 3-добового курсу захист від СПСШ ще не був вираженим (рис. 2.3).

Гастропротективний ефект нативної Нафтусі, в принципі, відтворюється добутими з неї органічними речовинами: у щурів, котрі вживали впродовж 11 дів розчин ОРН, частість СПСШ знижувалась в 1,4 рази, важкість їх — в 2,6 рази, МВ — у 8,5 рази, виразковий індекс склав 1,7 (рис. 2.3).

Необхідно відмітити, що споживання тваринами водопровідної води та Нафтусі було однаковим: в середньому тварина на добу споживала води в об'ємі  $3,1 \pm 0,5\%$  та  $3,5 \pm 0,5\%$  від маси тіла відповідно. Звідси досить легко вирахувати, що добова доза органічних речовин, що поступають з Нафтусею, близька до  $0,5$  мг/кг. Розчин ОРН тварини вживали менш охоче — в середньому  $1,3\%$  від маси тіла, але оскільки концентрація ОРН була вдвічі вищою, то їх добова доза досягала приблизно того ж значення ( $0,4$  мг/кг).

Результати другої серії дослідів показали, що гастропротективний ефект ОРН, які потрапляють в організм парентерально, практично не відрізняється від їх ефекту при пероральному застосуванні (рис. 2.3, табл. 2.1). Ефект введеної парентерально нативної Нафтусі був непевним, але необхідно врахувати, що при цьому через обмежений об'єм Нафтусі добова доза ОРН складала лише  $0,15$  мк/кг, в той час як при ін'єкціях концентрату ОРН —  $1,1$  мк/кг. Ін'єкції деіонізованої води, як і при напоюванні нею, не впливали на показники СПСШ.

Таблиця 2.1

Вплив 7-добового парентерального введення води Нафтуса та її органічних речовин (ОВН) на стресові пошкодження слизової оболонки шлунка щурів

Показник	Дистильована вода (7)	Нафтуса (7)	ОВН
Доза Сорг., мг•кг <sup>-1</sup> •добу <sup>-1</sup>	0	0,15	1,1
Відносна частість пошкоджень, %	89±10	67±15	56±16
Важкість пошкоджень, бали	2,1±0,2	1,7±0,6	1,0±0,4*
Відносна частість виразкоутворення, %	78±13	56±16	22±13**
Множинність виразкоутворення	1,3±0,4	2,6±1,4	0,9±0,6
Індекс виразкоутворення	5,1	5,4	2,4

Примітки: Тут і надалі в дужках — кількість тварин; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\*-  $p < 0,001$ .

В третій серії дослідів показано, що, з одного боку, гастропротективний ефект, подібно до Нафтусі, викликає нембутал. З іншого боку, курсове напоювання щурів Нафтусею призводить до зменшення тривалості сну від одноразового введення нембуталу, подібно до того, як і попереднє тижневе введення цього ж барбітурату (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Вплив тривалого вживання води Нафтуса та нембуталу на стресові пошкодження слизової оболонки шлунка та наркотичний сон.

Показник	Контроль (12)	Нафтуса (10)	Нембутал (9)
Відносна частість пошкоджень, %	93±7	33±13***	44±11**
Важкість пошкоджень, бали	1.9±0.3	0.4±0.2***	0.7±0.3**
Відносна частість виразкоутворення, %	57±13	17±10*	11±11*
Множинність виразкоутворення	1.9±0.8	0.1±0.1*	0.3±0.3*
Індекс виразкоутворення	5.0	0.7	1.2
Тривалість нембуталового сну. Хв	69±3(6)	47±5(6)**	12±4(4)**

Тривалість нембуталового сну зменшилась і після 5-добових ін'єкцій розчину ОРН ( $1,1$  мг/кг):  $50 \pm 2$  хв проти  $68 \pm 4$  хв в контролі ( $P < 0,01$ ).

В окремому дослідженні виявлено гастропротективну дію навіть одноразової ін'єкції нембуталу, яка на дві доби передувала стресу. При цьому мали місце статеві відмінності: самки

виявилися менш захищеними (табл. 2.3), що узгоджується з положенням про слабшу індуцибельність їх ММС [] (Золотарева Т.А., 1986, 1989).

Таблиця 2.3

Статеві особливості впливу одноразової ін'єкції нембуталу на стресорні пошкодження шлунку щурів

Стать	Самки		Самці	
	Контроль (18)	Нембутал (10)	Контроль (48)	Нембутал (10)
Тривалість сну, хв	106±14	72±8*	69±3	22±7*
Відносна частість ураження, %	100	90±10	88±5	60±16
Важкість уражень, бали	2.28±0.21	1.70±0.30	1.98±0.16	1.0±0.36
Відносна частість виразкоутворення, %	72±5	60±16	65±7	20±13*
Множинність виразкоутворення	3.00±0.73	2.30±0.67	2.42±0.47	0.80±0.53*
Індекс виразкоутворення	6.72	5.20	5.7	2.2

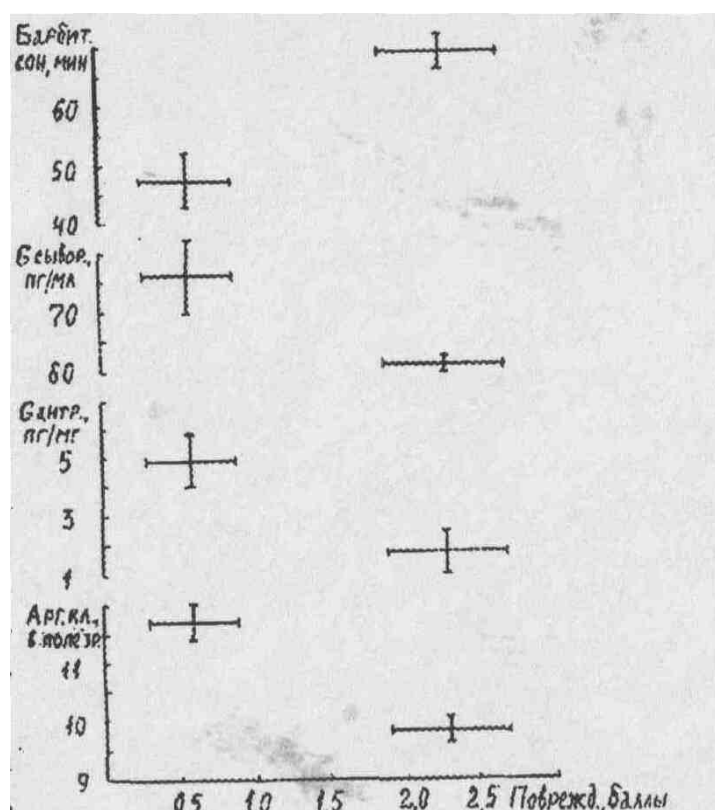


Рис. 2.4. Зв'язки між важкістю стресорних пошкоджень слизової оболонки шлунку (бали), щільністю її аргірофільних клітин, вмістом гастрину в антрумі і сироватці та тривалістю барбітуратного сну.

Гістохімічні дослідження показали, що в зрізах антральної слизової оболонки шлунку щурів, котрі вживали Нафтусю, щільність аргірофільних ендокриноцитів досягала  $11,7 \pm 0,3$  клітини в полі зору ( $205 \pm 5$  кл/мм<sup>2</sup>), контрольних тварин —  $9,8 \pm 0,2$  ( $172 \pm 3,5$  кл/мм<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Разом з гіперплазією клітин відмічена і їх гіпертрофія. З цими результатами узгоджуються дані радіоімунного визначення гастрину: вміст його у вологій тканині антруму дослідних тварин досягав  $4,9 \pm 0,9$  пг/мг, в сироватці —  $76 \pm 6$  пг/мл проти  $1,7 \pm 0,7$  пг/мг ( $p < 0,05$ ) та  $61 \pm 1$  пг/мг ( $p < 0,05$ ) відповідно в тканині та сироватці контрольних тварин.

В окремому експерименті на 6 собаках відслідковано динаміку базальної гастринемії в процесі 15-денного напоювання тварин водою Нафтуса (по 3 мл/кг за 4 год до та через 4 год після їжі) та її штучним сольовим аналогом (ШСАН) за аналогічною схемою. Тестування проводили на 4-, 7-, 15-й день курсу, а також через 7 днів після його завершення.

Виявлено (рис. 2.5), що базальна гастринемія суттєво зростала вже на 4-й день, досягаючи максимуму на 7-й, з наступним повільним поверненням до фонового рівня, все ж з деяким перевищенням його.

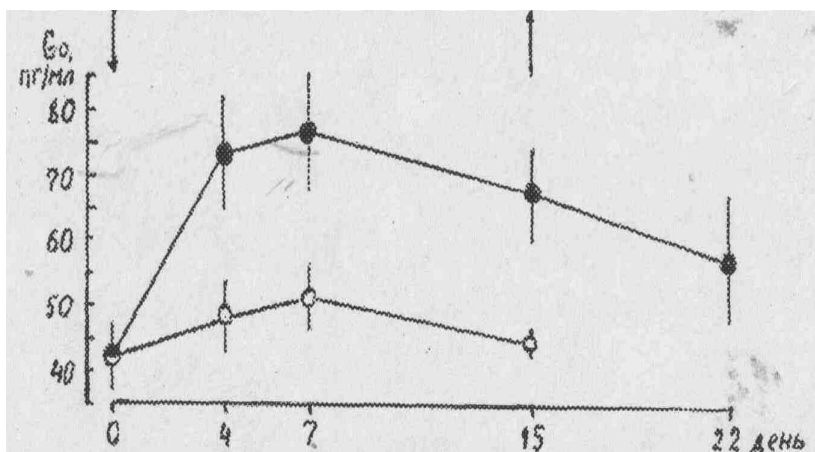


Рис. 2.5. Динаміка базального рівня гастринемії в ході курсу напоювання водою Нафтуса (темні круги) та ШСАН (світлі).

Отже, проведені дослідження показали, що 7-11-добове напоювання шурів Нафтусею викликає відчутний ефект на СПСШ, знижуючи їх частість та полегшуючи важкість. Цей гастропротективний ефект Нафтусі, без сумніву, зумовлений її полярними органічними речовинами, із яких ідентифіковані карбонові кислоти, оскільки відтворюється при їх введенні. Принциповим, на наш погляд, є факт відтворення гастропротективного ефекту введенням ОРН перорально та парентерально. Це свідчить за необов'язковість первинного контакту ОРН із слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту для реалізації їх дії. Тим не менше, роль ендокринного апарату шлунка в його самозахисті від стресу безсумнівна, що проявляється в гіперплазії та гіпертрофії аргірофільних клітин антральної слизової оболонки (до яких, як відомо, відносяться G-клітини), гіпергастрингестії антруму та помірного підвищенні вмісту гастрину в крові (рис. 2.4). Як уже відмічалось, гастропротективний ефект гастрину зумовлений попередженням ним стресового пригнічення біосинтезу нуклеїнових кислот та білків в епітеліоцитах, тобто трофічною дією. Проте гастрином зовсім не вичерпується арсенал гастропротекторів за цих обставин, оскільки G-клітини, поряд з гастрином, вивільнюють ще й соматотропний гормон, ендорфіни, адренкортикотропний гормон (АКТГ) [] (Grube D., Forsman W., 1979). Превентивна дія перших двох гормонів при стресових пошкодженнях безсумнівна, відносно ж АКТГ дані суперечливі [].

Окрім G-клітин, до аргірофільних ендокриноцитів антруму, як вже згадувалося, відносяться D-, D<sub>1</sub>-, A-клітини, котрі містять відповідно соматостатин, ВІП, ентероглюкагон, які теж спроможні проявляти гастропротективний ефект.

Представлені результати дозволяють висунути гастринову, а якщо дивитися ширше — ентеринову гіпотезу механізму захисної дії води Нафтуса.

Виявлена здатність води Нафтуса активувати мікросомальне гідроксилювання, гастропротективна дія його індуктора нембуталу, а також дані вже згадуваних робіт [] (Рыбчинская Е.М., 1969; Склярова М.И., 1968), спонукали нас доповнити ентеринову гіпотезу монооксигеназно-індукційною.

Суть гіпотези полягає в наступному. Тривале та достатнє поступлення в організм ОРН індукує в мікросомах печінки (а, можливо, і інших органів) біосинтез монооксигеназ, в їх числі — мікросомальної моноамінооксидази, в результаті чого прискорюється інактивація катехоламінів, відповідальних за СПСШ. На користь монооксигеназно-індукційної гіпотези свідчать наступні факти. По-перше, гастропротективний ефект відтворюється мікросомальним індуктором нембуталом. Відомо, що інший барбітурат — фенобарбітал — підвищує активність мікросомальної адреналінооксидази в 1,7 рази (Ляхович В.В., Цырлов И.Б., 1978). По-друге, нативна Нафтуса та ОРН при курсовому застосуванні зменшують, подібно до нембуталу, тривалість барбітуратного сну (рис. 2.4), що вказує на індукцію мікросомальних монооксигеназ (Ляхович В.В., Цырлов И.Б., 1978; Скакун Н.П., 1976). Це узгоджується із вже згадуваним підвищенням активності моноамінооксидази та вмісту окислених форм катехоламінів в печінці.

Тим не менше, подальший аналіз привів нас до розгляду антиоксидантної гіпотези. Відомо, що в мікросомах, індукованих фенобарбіталом або 3-метил-холантеном, інтенсивність ПОЛ знижена (Ляхович В.В., Цырлов И.Б., 1978), що пояснюють дією продуктів гідроксилювання (Зайцев В.В., 1985), а як на нашу думку, це зумовлено конкуренцією за супероксид-аніон O<sub>2</sub><sup>-</sup> між субстратами гідроксилювання та ліпопероксидації. Про реципрокні відносини між гідроксилюванням та ПОЛ



свідчать також ефекти ССІ<sub>4</sub>: ослаблення першого та активація другого процесів (Ляхович В.В., Цырлов И.Б., 1978).

Отже, напрашується висновок, що тривале вживання щурами ОРН призводить, поряд з індукцією мікросомального гідроксилювання, до реципрокного пригнічення ПОЛ на мембранах клітин різноманітних тканин, в тому числі епітеліоцитів слизової оболонки шлунка, в чому й полягає гастропротективний ефект. Разом з тим, в антиоксидантний ефект могли б внести свою лепту ОРН та виявлені серед них вільні радикали як "пастки" вільних радикалів біомембран.

Відомо, що при тривалому екзогенному поступленні в організм катехоламінів або ендогенній гіперкатехоламініемії настає десенситизація адренорецепторів, тобто зменшення їх щільності на поверхні мембран (Угрюмова М.О., 1985). Це явище за своїми наслідками еквівалентне, за нашою думкою, дії адреноблокаторів, позаяк в обидвох випадках зменшується кількість адренорецепторів, які спроможні взаємодіяти з катехоламінами. З огляду на наші дані про реверсію ефекту Нафтусі на рН шлунку у собак вже на 4-й день курсового поїння, аналогічну такій на фоні блокади  $\alpha$ -адренорецепторів, що ми інтерпретуємо як їх десенситизацію, цілком реальний розвиток десенситизації адренорецепторів слизової оболонки шлунка щурів. Десенситизація попереджує реалізацію пошкоджуючої дії на слизову оболонку стресових катехоламінів. Свій внесок в десенситизацію можуть вносити катехоламіни, що вивільнюються як із адренергічних терміналей інтрамуральної метасимпатичної нервової системи, так і із G-клітин []. Заслужують на увагу дані про те, що мікродози адреналіну відвертають, а великі — посилюють утворення стресових та цинхофенових виразок у щурів та собак [] (Бергер З.Н., 1980; Радбиль О.С., Вайнштейн С.Г., 1973).

Деякі відомі положення дозволяють перекинути місток між ентериновою та антиоксидантною гіпотезами. Так, з одного боку, показано, що ПОЛ реалізує свою пошкоджуючу дію не тільки на рівні мембран (Меерсон Ф.З., 1981), але і на рівні геному, гальмуючи своїми продуктами біосинтез та мітози (Пінчук В.Г. та ін., 1986). З іншого — компоненти ентеринової системи реалізують свою трофічну дію не тільки через стимуляцію біосинтезу, але і, ймовірно, через інгібування ПОЛ, як це показано для глюкагону [] (Siess E., Wielant O., 1984) та інсуліну (Пінчук В.Г. та ін., 1986).

В прелімінарному експерименті на 30 щурах нами встановлено, що тижневе поїння водою Нафтуса (доза 15 мл/кг) практично не впливає на рівень в сироватці МДА нМ/л, який складає  $839 \pm 52$  нМ/л проти  $826 \pm 39$  нМ/л в контролі (поїння водою з-під крану, що завершується одноразовою підшкірною ін'єкцією фізрозчину), зате цілком відвертає прооксидантний ефект ССІ<sub>4</sub>: через добу після його одноразового введення на тлі Нафтусі рівень МДА складає лише  $774 \pm 64$  проти  $1027 \pm 64$  нМ/л після ін'єкції на тлі тижневого поїння водопровідною водою.

З метою підтвердження антиоксидантної гіпотези, а також з огляду на відому роль у розвитку стресу та супроводжуючих його пошкоджень кортикостероїдів нами проведено дослідження впливу 5-денного курсу напоювання Нафтусею щурів-самок на основні показники ПОЛ крові, екскрецію з сечею 17-кетостероїдів (метаболітів андрогенів), натрію і калію, співвідношення яких є маркером мінералокортикоїдної активності.

Показано (табл. 2.4), що Нафтуса чинить відчутну антиоксидантну дію, яка проявляється у зниженні вмісту в сироватці продуктів ліпопероксидації та підвищенні активності супероксиддисмутази еритроцитів. Це поєднується із збільшенням екскреції андрогенів та зменшенням — мінералокортикоїдної активності. Остання, як відомо, зумовлена, окрім альдостерону, ще й кортикостероном, отже, є підстави для припущення про зниження глюкокортикоїдної активності. З огляду на пермісивний ефект глюкокортикоїдів стосовно катехоламінів, який проявляється, зокрема, у збільшенні експресії  $\beta$ -адренорецепторів, з одного боку, здатність іонів  $\text{Na}^+$  сенсibilізувати адренорецептори — з другого боку, та анаболічну дію андрогенів — з третього боку, виявлені нові сторони дії Нафтусі суттєво доповнюють наші припущення стосовно механізму захисту шлунку від стресорних пошкоджень.

Таблиця 2.4

Вплив води Нафтуса на деякі показники ліпопероксидації, салурезу та обміну кортикостероїдів

Група Показник	Контроль, водопровідна вода (5)	Дослід, Нафтуса (6)	Дослід-Контроль, %
Маса тіла, г	229±13	222±12	-3
Дієнові кон'югати, E <sup>232</sup> /мл	1,93±0,08	1,36±0,11*	-30
Малоновий діальдегід, нМ/мл	67±4	47±6*	-30
Каталаза, нМ/мл•год	36,4±6,6	32,6±3,1	-10
Супероксиддисмутаза, од/мл	39±9	122±5*	+213
Діурез, мл/2год•200 г	4,86±0,46	4,84±0,70	-0.5
Натрійурез, мкМ/2год•200 г	19,6±2,7	76,6±16,7*	+291
Калійурез, мкМ/2год•200 г	40,2±4,8	85,9±20,1*	+114
К/Na-коефіцієнт сечі	2,10±0,18	1,12±0,07*	-46
17-кетостероїди, нМ/10год	167±29	451±25*	+170

Таким чином, розглянуті гіпотези, взаємно доповнюючи одна одну, дозволяють, як нам видається, задовільно пояснити механізм гастропротективної дії води Нафтуса за умов гострого стресу.

Позаяк улцерация є лише одним, але не єдиним проявом стресу, саме виявлений нами гастропротективний ефект Нафтусі наштовхнув нас на думку про можливість ширшої антистресорної (стреслімітуючої) дії біоактивної води.

Тому в спеціальній серії дослідів проведено порівняльне дослідження впливу 5-денного курсу напоювання водою з-під крану, Нафтусею (доза 2 мл/200 г) і адаптогеном жень-шенем (доза 0,1 мл розчинялась у водопровідній воді об'ємом 2 мл/200 г) та ін'єкцій ксенобіотика нембуталу (0,1 мг/200 г підшкірно), на класичні прояви стресу: важкість пошкоджень слизової шлунку, міокарду і зміни в лейкоцитограмі крові. До початку курсового напоювання і через добу після моделювання іншої різновидності стресу (занурення на 4 год у воду 20°C до рівня мечовидного відростка) у щурів реєстрували ЕКГ (у II стандартному відведенні), брали пробу крові для підрахунку лейкоцитарної формули, визначали екскрецію з 4-годинною сечею введеного перорально фенолроту (0,6 мг в 4 мл дистильованої води). Останній тест використано для оцінки стану цілісності слизової шлунку за методом J. Nakamura et al. [1]. Верифікацію ерозивно-виразкових пошкоджень здійснювали після декапітації тварин і огляду слизової на гастролуменоскопі.

Передовсім, в цьому експерименті підтверджено гастропротективний ефект води Нафтуса (табл. 2.5), який проявляється у зменшенні кількості стресорних виразок на 57%, їх загальної довжини — на 45%, а також проникності слизової для фенолроту — на 18%.

Таблиця 2.5

Порівняльні превентивні ефекти на параметри стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку щурів

Група	n	Параметр	Екскреція ФР, %/4 год	Індекс улцерациї	ЕВПСШ, балів	Довжина виразок, мм	Кількість виразок
Інтактна	50	X±m	2,75±0,13	1	0	0	0
Вода з-під крану +гострий стрес	10	X±m	5,33±0,40*	2,28±0,18*	0,70±0,07*	7,4±0,7*	6,7±1,1*
Вода Нафтуса +гострий стрес	10	X±m	4,73±0,63*	1,87±0,33*	0,48±0,08*#	4,1±1,2*#	2,9±1,0*#
Жень-шень+гострий стрес	19	X±m	3,49±0,14*#	1,38±0,05*#	0,32±0,05*#	2,2±0,4*#	2,0±0,4*#
Нембутал+гострий стрес	9	X±m	4,41±0,38*	1,59±0,14*#	0,47±0,11	3,8±1,0*#	3,6±1,0*#

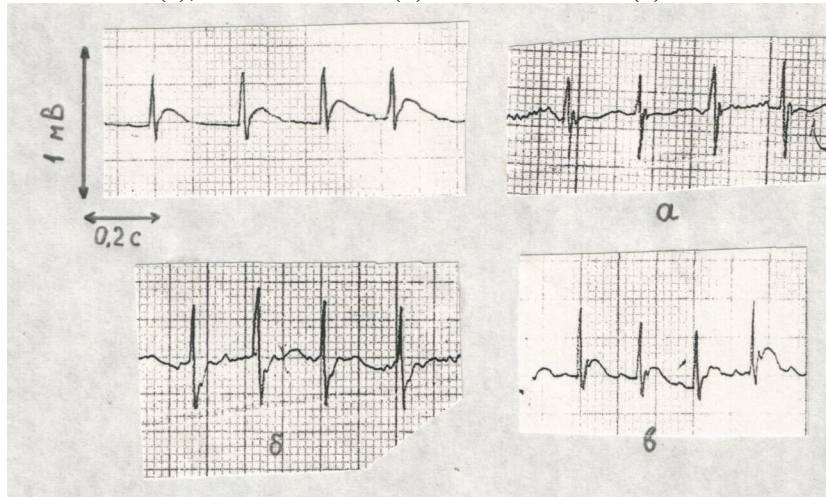
Примітка: вірогідні відмінності від інтактної групи позначені \*, від контрольної — #.

Гастропротективний ефект Нафтусі практично аналогічний такому індуктора мікромомального гідроксилювання нембуталу, проте поступається перед ефектом адаптогену жень-шеню. Разом з тим, підтверджено, в принципі, інформативність тесту на визначення екскреції з сечею введеного перорально фенолроту як індикатора цілісності слизової шлунку: ранги індексу

ульцерації (відношення постстресової екскреції до достресової) співпадають з рангами довжини виразок та бальною оцінкою ерозивно-виразкових пошкоджень слизової.

В цьому ж експерименті вперше продемонстровано кардіопротективний ефект Нафтусі за умов гострого стресу. Він проявляється якісно та кількісно. Зокрема, якщо через добу після гострого стресу в контрольних щурів, як правило, реєструється ЕКГ з вираженими змінами з'єднання S-T і зубця T, то у напоюваних Нафтусею — лише з помірними змінами (рідше) чи їх відсутністю (частіше) (рис. 2.6).

Рис. 2.6. ЕКГ інтактних щурів і щурів підданих стресу на фоні прийому водопровідної води. Приведені варіанти типових (а), максимальних (б) та мінімальних (в) змін



В цілому (табл. 2.6, рис. 2.7), в контролі гострий стрес спричиняє депресію з'єднання S-T і нівелювання зубця T, що свідчить за виражену міокардіодистрофію [], тоді як попереднє вживання Нафтусі практично цілком відвертає цей пошкоджувальний ефект стресу на міокард.

Таблиця 2.6

Порівняльні превентивні ефекти на стресорні порушення вольтажу зубців ЕКГ (II відведення) щурів

Група	Пара-метр	P, мкВ	q, мкВ	R, мкВ	S, мкВ	R, МкВ	S-T, мкВ	T, МкВ
Інтактна n=50	X±m	24±3	1,3±0,4	330±13	118±14	15±7	53±3	130±4
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,12	1,00±0,31	1,00±0,04	1,00±0,12	1,00±0,49	1,00±0,02	1,00±0,02
	d±m	0,00±0,14	0,00±0,14	0,00±0,14	0,00±0,14	0,00±0,14	0,00±0,05	0,00±0,08
Вода з-під крану + ГС n=10	X±m	19±7	1,6±1,6	434±59	192±31*	24±11	-16±11*	2±20*
	I <sub>D</sub> ±m	0,76±0,28	1,27±1,27	1,31±0,18	1,63±0,26*	1,62±0,77	0,57±0,07*	0,46±0,09*
	d±m	-0,29±0,34	+0,12±0,57	+1,16±0,66	+0,72±0,30*	+0,18±0,22	-0,93±0,15*	-2,59±0,41*
Вода Нафтуса + ГС n=10	X±m	42±5*#	0±0*	401±33*	138±35	85±12*#	53±8#	122±11#
	I <sub>D</sub> ±m	1,73±0,22*#	0±0*	1,22±0,10*	1,17±0,30	5,76±0,80*#	1,01±0,05#	0,97±0,05#
	d±m	+0,88±0,27*#	-0,45±0,00*	+0,79±0,36*	+0,20±0,34	+1,38±0,23*#	+0,01±0,12#	-0,16±0,21#
Жень-шень + ГС n=19	X±m	42±5*#	0±0*	349±48	171±21*	84±13*#	40±7#	105±8*#
	I <sub>D</sub> ±m	1,73±0,23*#	0±0*	1,06±0,14	1,45±0,18*	5,67±0,86*#	0,92±0,05#	0,89±0,04*#
	d±m	+0,88±0,27*#	-0,45±0,00*	+0,21±0,53	+0,52±0,21*	+1,35±0,25*#	-0,17±0,10#	-0,51±0,17*#
Нембутал + ГС n=9	X±m	43±8*#	1,3±0,9	413±54	77±13*#	68±22*	51±13#	99±12*#
	I <sub>D</sub> ±m	1,75±0,31*#	1,06±0,71	1,25±0,16	0,65±0,11*#	4,59±1,52*	0,99±0,08#	0,87±0,05*#
	d±m	+0,91±0,38*#	+0,03±0,32	+0,93±0,61	-0,40±0,13*#	+1,04±0,44*	-0,03±0,18#	-0,63±0,25*#

Разом з тим, Нафтуса спричиняє появу на ЕКГ зубця r, нівелювання зубця q і підвищення зубця P, не впливаючи на вольтаж зубців R і S.

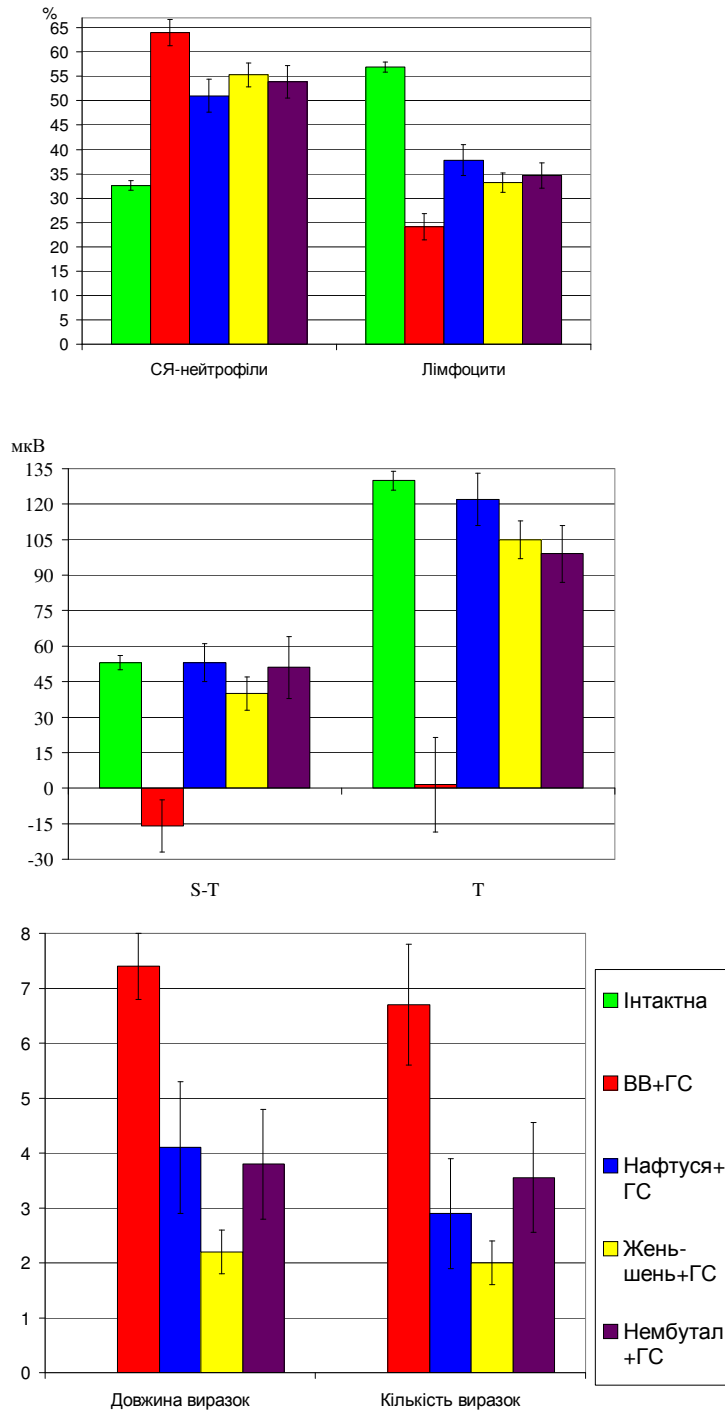
Стосовно інтервалів ЕКГ виявлено (табл. 2.7), що стрес спричиняє подовження на 19% R-R, асоційоване із вкороченням на 7% q-T, так що електрична систола вкорочується на 20%, за тенденції до уповільнення атріо-вентрикулярної провідності. Нафтуса практично цілком відвертає постстресорну брадикардію, проте лише обмежує вкорочення електричної систоли до 9%, натомість підвищує абсолютну і відносну атріо-вентрикулярну провідність. Описані зміни ЕКГ, мабуть, слід розглядати як компенсаторні.

Обидва препарати порівняння, в принципі, чинять аналогічні, хоч і дещо слабші, кардіопротективні ефекти, судячи за з'єднанням S-T та зубцем T.

Ще одні класичні прояви гострого стресу — лімфопенія і сегментоядерний нейтрофільоз (табл. 2.8) — на тлі превентивного вживання Нафтусі суттєво редукуються. Разом з тим,

посилюються моноцитоз і паличкоядерна нейтропенія, а тенденція до еозинопенії поглиблюється до закономірності. Стосовно обмеження постстресових лімфопенії і нейтрофільозу Нафтуса дещо переважає стреслімітуючі ефекти жень-шеню і нембуталу.

**Рис 2.7. Провіняльні протективні ефекти Нафтусі, жень-шеню і нембуталу на стресорні зміни лейкоцитограми та пошкодження міокарду і слизової шлунку**



Таблиця 2.7

## Порівняльні превентивні ефекти на стресорні порушення інтервалів ЕКГ щурів

Група	Параметр	P-q, мс	q-T, мс	qRS, мс	R-R, мс	P-q/R-R	q-T/R-R
Інтактна n=50	X±m	55,3±0,6	105±2	29,3±0,2	173±4	0,32±0,01	0,61±0,01
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,01	1,00±0,02	1,00±0,01	1,00±0,02	1,00±0,01	1,00±0,02
	d±m	0,00±0,14	0,00±0,14	0,00±0,14	0,00±0,14	0,00±0,14	0,00±0,14
Вода з-під крану +гострий стрес n=10	X±m	55,6±2,4	98±3	30,2±0,8	207±15*	0,29±0,02	0,49±0,03*
	I <sub>D</sub> ±m	1,01±0,04	0,93±0,03*	1,03±0,03	1,19±0,09*	0,91±0,06	0,80±0,05*
	d±m	+0,08±0,53	-0,58±0,29*	+0,55±0,51	+1,23±0,57*	-0,95±0,60	-1,69±0,44*
Вода Нафтуса +гострий стрес n=10	X±m	47,3±1,4*#	96±3*	29,0±1,1	182±18	0,27±0,02*	0,56±0,03
	I <sub>D</sub> ±m	0,86±0,03*#	0,92±0,03*	0,99±0,04	1,05±0,11	0,86±0,05*	0,91±0,05
	d±m	-1,75±0,31*#	-0,72±0,29*	-0,22±0,73	+0,31±0,68	-1,44±0,51*	-0,77±0,44
Жень-шень +гострий стрес n=19	X±m	49,9±2,2*	96±3*	29,6±0,9	173±11	0,30±0,02	0,57±0,02#
	I <sub>D</sub> ±m	0,90±0,04*	0,92±0,03*	1,01±0,03	1,00±0,07	0,94±0,05	0,93±0,03*#
	d±m	-1,18±0,48*	-0,74±0,29*	+0,14±0,57	+0,01±0,41	-0,60±0,49	-0,56±0,25*#
Нембутал +гострий стрес n=9	X±m	44,6±1,7*#	94±4*	29,7±0,4	158±8#	0,29±0,02	0,60±0,03#
	I <sub>D</sub> ±m	0,81±0,03*#	0,90±0,04*	1,01±0,01	0,91±0,05#	0,91±0,07	0,98±0,05#
	d±m	-2,36±0,38*#	-0,91±0,35*	+0,21±0,24	-0,56±0,29#	-0,96±0,67	-0,12±0,43#

Таблиця 2.8

## Порівняльні превентивні ефекти на стресорні зміни на елементів лейкоцитограми щурів

Група	Параметр	Еозинофіли, %	ПЯН, %	СЯН, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %
Інтактна n=50	X±m	2,8±0,2	3,6±0,2	32,8±1,0	57,1±1,0	3,7±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,07	1,00±0,06	1,00±0,03	1,00±0,02	1,00±0,05
	d±m	0,00±0,14	0,00±0,14	0,00±0,14	0,00±0,14	0,00±0,14
Вода з-під крану +гострий стрес n=10	X±m	2,1±0,4	2,5±0,4*	64,0±2,7*	24,1±2,7*	7,3±0,9
	I <sub>D</sub> ±m	0,74±0,16	0,69±0,10*	1,96±0,08*	0,42±0,05*	2,00±0,24
	d±m	-0,54±0,34	-0,71±0,23*	+4,56±0,39*	-4,47±0,36*	+2,95±0,72
Вода Нафтуса +гострий стрес n=10	X±m	1,7±0,3*	1,3±0,2*#	51,0±3,4*#	37,8±3,2*	8,1±1,3
	I <sub>D</sub> ±m	0,59±0,10*	0,37±0,04*#	1,56±0,11*#	0,66±0,06*	2,22±0,36
	d±m	-0,86±0,20*	-1,44±0,10*#	+2,67±0,50*#	-2,61±0,44*	+3,61±1,06
Жень-шень +гострий стрес n=19	X±m	2,2±0,4	1,6±0,1*#	55,3±2,4*#	33,2±2,0*	7,7±0,9
	I <sub>D</sub> ±m	0,78±0,15	0,43±0,04*#	1,70±0,08*#	0,58±0,04*	2,10±0,24
	d±m	-0,45±0,31	-1,30±0,09*#	+3,30±0,35*#	-3,23±0,28*	+3,25±0,70
Нембутал +гострий стрес n=9	X±m	2,0±0,4	1,4±0,2*#	53,9±3,3*#	34,6±2,6*	8,1±1,0
	I <sub>D</sub> ±m	0,70±0,15	0,38±0,05*#	1,65±0,10*#	0,61±0,05*	2,22±0,27
	d±m	-0,62±0,32	-1,41±0,11*#	+3,09±0,48*#	-3,04±0,35*	+3,62±0,80

Складається враження, що стреслімітуючі ефекти води Нафтуса, аналогічні таким жень-шеню і нембуталу, асоційовані з їх антиксенобіотичними ефектами. Проте кількісна оцінка останніх засвідчує (табл. 2.9), що паттерн активації цими трьома чинниками мікросомального гідроксилювання зовсім не конгруентний паттернам їх стреслімітуючих ефектів, а поряд з активацією каналцевої секреції Нафтусею і жень-шенем має місце її гальмування нембуталом.

Таблиця 2.9

## Порівняльні антиксенобіотичні ефекти води Нафтуса, нембуталу і жень-шеню у щурів

Група	Параметр	Водний діурез, мл/2 год	Екскреція фенол-роту, %/2 год	Нембуталовий сон, хв	Гідроксилювання, (-ln сну)
Інтактна n=38	X±m	5,70±0,16	61,6±1,9	116±4	-4,74±0,03
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,03	1,00±0,03	1,00±0,03	1,00±0,01
	d±m	0,00±0,16	0,00±0,16	0,00±0,16	0,00±0,16
Вода Нафтуса n=43	X±m	5,87±0,16	75,6±2,0*	74±5*	-4,18±0,09*
	I <sub>D</sub> ±m	1,03±0,03	1,23±0,03*	0,64±0,05*	0,88±0,02*
	d±m	+0,17±0,16	+1,19±0,17*	-1,86±0,24*	+2,81±0,43*
Жень-шень n=32	X±m	6,01±0,14	66,2±1,4	78±5*	-4,30±0,06*
	I <sub>D</sub> ±m	1,05±0,02*	1,08±0,02*	0,67±0,04*	0,91±0,01*
	d±m	+0,30±0,14*	+0,40±0,12*	-1,71±0,20*	+2,21±0,32*
Нембутал n=16	X±m	5,93±0,29	53,8±1,9*	62±5*	-4,06±0,09*
	I <sub>D</sub> ±m	1,04±0,04	0,87±0,03*	0,53±0,04*	0,86±0,02*
	d±m	+0,22±0,29	-0,66±0,16*	-2,44±0,21*	+3,38±0,47*

Отже, обмежувальний вплив Нафтусі на стресорні зміни лейкоцитограми та пошкодження слизової шлунку і міокарду, аналогічний такому жень-шеню і нембуталу, має адаптогенну природу, але не зумовлений скільки-небудь суттєво її антиксенобіотичними властивостями.

## 2.2. Термінова гастропротективна дія біоактивної води Нафтуса

Непевність гастропротективного ефекту від 3-денного вживання Нафтусі спонукала нас дослідити її термінову дію на СПСШ з в'ясненням ролі в її механізмі гастринного та кислотного чинників. Для цього в першій серії тваринам вводили через зонд Нафтусю або водопровідну воду в дозі 2% від маси тіла і зразу ж піддавали ІХС. Контролем служили щурі без водного навантаження. Після завершення ІХС, окрім іншого, визначали рівень гастринемії та рН на поверхні фундальної слизової шлунку, обгортаючи нею скляний електрод.

Таблиця 2.10.

Вплив одноразового вживання води Нафтуса на стресорні пошкодження слизової шлунку щурів-самців

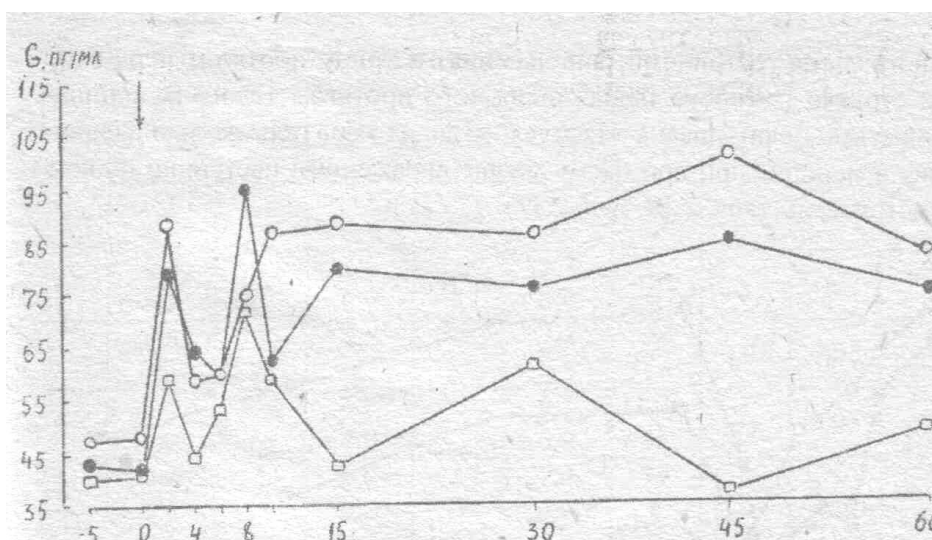
Показник	Контроль (48)	Водопровідна вода (8)	Вода Нафтуса (12)
Відносна частість пошкоджень, %	88±5	13±12*	33±14*
Важкість пошкоджень, бали	2,0±0,162	0,4±0,38*	0,8±0,38*
Відносна частість виразкоутворення, %	65±7	13±12*	25±13*
Множинність виразкоутворення	2,42±0,47	0,25±0,25*	0,67±0,38*
Індекс виразкоутворення	5,7	1,1	2,0
РН фундальної слизової	2,80±0,15	2,58±0,17	2,82±0,18

Виявилось (табл. 2.10), що і за даних умов має місце виражений гастропротективний ефект. Відсутність суттєвих відмінностей між ефектами Нафтусі та водопровідної води свідчить за вирішальну роль гіпоосмолярного чинника. Це цілком зрозуміло в світлі даних І.А. Бутусової [ ] про спричинюване люмінальною гіпотонічністю вивільнення гастрину у щурів. Роль кислотного чинника у стресорному пошкодженні, як і у його протекції, хоча і має місце, проте не суттєва.

Тут же вважаємо коректним привести ілюстрацію нашого експерименту на собаках [ ] з вивчення годинної динаміки гастринемії після одноразового інтрагастрального введення води Нафтуса нативної, термічно обробленої і її штучного сольового аналога (ШСАН) (рис. 2.8). Видно, що впродовж принаймі години має місце гіпергастринемія, більшою мірою виражена після введення Нафтусі, меншою — її гіпотонічного сольового аналога.

Рис. 2.8. Динаміка гастринемії у собак після інтрагастрального введення Нафтусі нативної (•), термічно обробленої (o) та ШСАН (□)

З метою моделювання ситуації із зміною люмінальної осмолярності та гастринемії було



поставлено окремий експеримент на 55 щурах-самках масою 180-230 г, розділених на 5 груп. Тваринам контрольної групи вводили в шлунок через зонд ізотонічний розчин NaCl (ФР) в дозі 5 мл/кг і впорскували внутріочеревинно ФР в дозі 2 мл/кг, після чого викликали у них іммобілізаційно-холодовий стрес шляхом занурення у воду (20°C) до рівня мечовидного відростка на 3 год. Щурам основної дослідної групи вводили перорально воду Нафтуса (св. 21-Н), а парентерально — ФР в аналогічних дозах. Тварини третьої групи одержували перорально ФР, а парентерально — розчин пентагастрину (ПГ) в дозі 0,25 мг/кг, четвертої — навпаки, перорально —

ПГ в цій же дозі, розчинений в 5 мл/кг ФР, парентеральне — ФР. Окрема група щурів залишалася інтактною, тобто не піддавалася ні маніпуляціям, ні стресу. Після завершення водної імерсії всі тварини були сакрифіковані декапітацією. Підраховували кількість виразок, їх загальну довжину, а також масовий індекс наднирників, тимусу і селезінки, тобто компонентів класичної тріади стресу.

Таблиця 2.11

Термінові ефекти чинників на стресорні пошкодження слизової шлунку

Показник	Після імобілізаційно-холодового стресу				
	Інтактна (12)	Контроль (19)	Нафтуса (5)	ПГ в/оч. (10)	ПГ перор. (9)
Маса тіла, г	210±6	209±5	209±9	204±5	209±6
Масовий індекс, ‰					
Наднирників	0,21±0,02	0,26±0,03	0,25±0,03	0,24±0,02	0,25±0,02
Тимуса	0,33±0,03	0,40±0,03	0,42±0,07	0,42±0,04	0,42±0,06
Селезінки	2,7±0,2	4,0±0,3*	3,6±0,3*	3,4±0,4*	4,1±0,2*
Ульцерація шлунку					
Частість пошкоджень, %	0	100	100	100	100
Важкість пошкоджень, бал	0	2,2±0,2*	1,8±0,5*	1,8±0,3*	2,0±0,3*
к-сть тварин з виразками	0	67±10*	43±17*	42±14*	64±14*
к-сть виразок на тварину	0	2,4±0,7*	1,2±0,7*	1,0±0,4*	3,0±1,3*
Довжина виразок, мм	0	3,2±1,0*	0,8±0,5#	1,0±0,6#	3,1±1,5*
Індекс ульцерації	0	5,94	3,86	3,64	6,28

Примітка: показники, вірогідно відмінні від таких інтактної групи відмічені \*, контрольної — #.

Як бачимо, введення щурам води Нафтуса безпосередньо перед стресом суттєво пом'якшує зумовлену ним ульцерацію слизової шлунку. Цей гастропротективний ефект біоактивної води можна пояснити станом гіпергастринемії, котрий настає у відповідь на гіпоосмолярний стимул. На користь такого пояснення свідчать: аналогічний гастропротективний ефект від парентерального введення пентагаstrину, перорального введення водопровідної води, але не ізотонічного розчину NaCl. Разом з тим, пероральне введення пентагаstrину виявилось неефективним.

Тим не менше, існує думка, що трофічний ефект на слизову оболонку шлунку може чинити гастрин, секретований в люмен [], тому наступні досліді були присвячені вивченню ролі ентерокринної секреції гастрину (термін R. Morgan, 1986).

Перший експеримент проведено на 49 безпородних щурах обох статей, діапазон маси яких склав 60-325 г, тривалістю харчової депривації 1 та 2 доби (при вільному доступі до ізотонічного розчину NaCl з глюкозою). Виразкоутворення моделювали за Н. Shay et al. (1945) шляхом перев'язки воротаря, яку здійснювали під наркозом (пентобарбітал натрію — 30 мг/кг внутрішньоочеревинно). Через 4 год щурів умертвляли шляхом декапітації, збирали кров для отримання сироватки. Після перев'язки стравоходу видаляли шлунок, вміст якого через невеликий надріз поміщали в градуйовану пробірку та центрифугували протягом 5 хв при 2000 хв<sup>-1</sup> для отримання чистого шлункового соку. Після вимірювання його об'єму та рН 0,2 мл соку відбирали для визначення концентрації пепсину (за перетравленням білків людської плазми), а решту соку нейтралізували додаванням кристаліка NaOH та використовували його для визначення концентрації гастрину (у 21 щура). З дванадцятипалої кишки та шлунка в області тіла і антрума вирізали кусочки стінки, поміщали на скло, що знаходилось на льоду, покривним скельцем знімали слизову, зважували її та гомогенізували пестиком в 5 мл дистильованої води протягом 3 хв. В отриманих водних екстрактах визначали також вміст гастрину. До проведення аналізів проби сироватки, соку та екстрактів зберігали при температурі -19°C. Шлунок розрізали по великій кривизні, монтували на скляній півсфері та розглядали при освітленні під лупою.

Для оцінки вірогідності розбіжностей застосовували непараметричний критерій Wilkocson-Mann-Whitney U.

Встановлено, що через 4 год після перев'язки воротаря виразки (від 1 до 8) виникали лише у 23 тварин (47%) і локалізувалися виключно в області тіла шлунку. У решти щурів пошкоджень не виявлено (11 тварин), або вони обмежувались крапковими геморагічними ерозіями (15 тварин). На основі цього були сформовані дві статистичні вибірки — "виразкова" та "безвиразкова". Як видно (рис. 2.9), самці та самки представлені приблизно з однаковою частістю в обох вибірках. За масою,

віком та тривалістю харчової депривації "виразкові" та "безвиразкові" тварини не відрізнялися. Не виявлені також розбіжності між вибірками за кислотністю та протеолітичною активністю шлункового соку, швидкістю його секреції, дебітом кислоти та пепсину. За результатами, представленими на рис. 2.10, не виявлено розбіжностей між вмістом гастрину в слизовій дуоденума та антрума (в слизовій фундального відділу гастрин не виявлений).

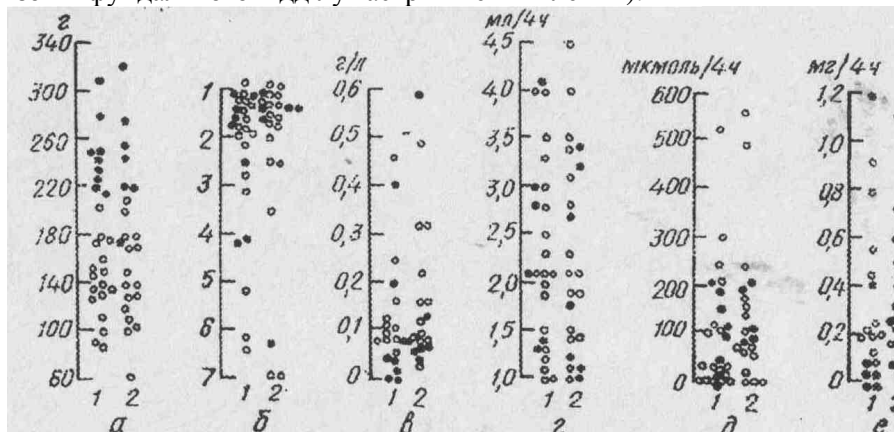


Рис. 2.9. Маса тіла (а), рН соку (б), концентрація пепсину (в), секреція соку (г), кислоти (д) і пепсину (е) у самців (світлі кружечки) і самок (темні), стійких (1) та підлеглих (2) ульceraції, зумовленої перев'язкою воротаря.

В той же час концентрація гастрину в шлунковому соці "безвиразкових" шурів в середньому була вищою, ніж у "виразкових", але не вірогідно. Ці відмінності виявились статистично вагомими ( $p < 0,05$ ) при розрахунку кількості гастрину, що секретується в порожнину шлунка за 4 год. І навпаки, в сироватці "безвиразкових" тварин концентрація гастрину була суттєво нижчою від такої "виразкових" ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати підтверджують існуючі уявлення, що кислотно-пептичний фактор не виступає детермінуючим в ульceraції слизової оболонки шлунка. Нами спостерігались випадки, коли при високоагресивних властивостях соку (рН 0,9-1,4, концентрація пепсину — 0,40-0,46 г/л) не спостерігалось виразок і, навпаки, при анацидності (рН 3,5-7,0, концентрація пепсину — 0,02-0,1 г/л) вони виникали. В той же час суттєву роль в попередженні ульceraції після лігування воротаря відіграє кількість гастрину, що секретується в порожнину шлунка: якщо дебіт перевищує 2 нг за 4 год, ймовірність виникнення виразки незначна, і навпаки, вона значно зростає при дебіті гастрину меншому ніж 1,5 нг/4 год.

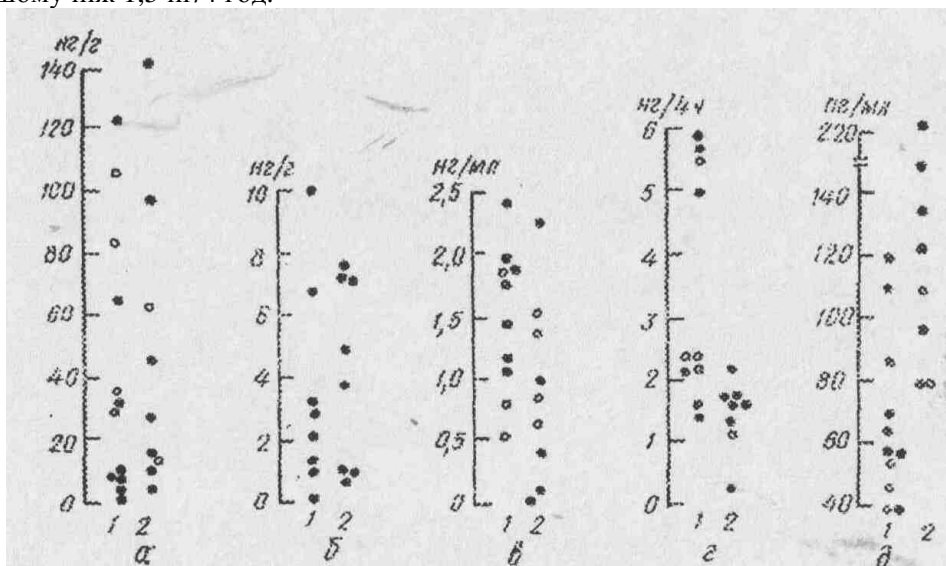


Рис. 2.10. Вміст гастрину в слизовій антрума (а), дуоденума (б), шлунковому соці (в, г) і сироватці крові (д) у самців (світлі кружечки) і самок (темні), стійких (1) та підлеглих (2) ульceraції, зумовленої перев'язкою воротаря.

З врахуванням виявлених протилежних співвідношень для сироваткового гастрину можна висунути дві гіпотези ульцерогенезу. Загальне вихідне посилення полягає в тому, що трофічну дію на слизову тіла шлунка чинить не сироватковий, як вважається, а люмінальний гастрин. Згідно з першою гіпотезою, ульцерогенний вплив порушує співвідношення між ендокринною та



ентерокринною секрецією гастрину на користь першої, в результаті чого послаблюється або ліквідується гастропротективна і трофічна дія люмінального гастрину, яка полягає в підтриманні рівноваги між швидкістю проліферації епітеліоцитів та їх деструкцією. Наслідком є ульceraція.

Оскільки залишається відкритим питання про те, чому один і той же вплив в одних випадках порушує співвідношення потоків гастрину в кров і порожнину шлунка, а в інших — ні, має право на існування альтернативна гіпотеза, яка виходить із посилення, що резистентність слизової оболонки (підлеглість її ульceraції) детермінується початковим співвідношенням цих потоків. При перевазі ентерокринної секреції гастрину (в міру тих чи інших обставин) слизова оболонка зберігає цілість, а при перевазі ендокринної секреції — підлегла ульceraції.

В цьому ж руслі було проведено експеримент, в якому щурі дослідної групи впродовж 4 тижнів самостійно вживали воду Нафтуса, контрольні — водопровідну воду. Після завершення курсу всі тварини на 2 дні позбавлялися їжі і переводилися на вживання ізотонічного розчину NaCl з глюкозою з наступним моделюванням ульцерогенезу за Н. Shay [].

Таблиця 2.12

Вплив курсу поїння Нафтусею на функціонально-морфологічні параметри шлунку за умови перев'язки воротаря

Показник	Контроль (24)	Дослід (27)	Д-К, %	lgД/К
Маса тіла, г	175±14	179+10	+2	+0,01
Секреція соку, мл/4 год	2,30±0,20	2,19+0,25	-5	-0,02
Секреція соку, мл/4 год•100 г	1,45±0,14	1,31+0,15	-10	-0,04
pH соку	1,65±0,15	1,76+0,15	-	-0,11
Концентрація H <sup>+</sup> , мМ/л	51±9,8	47+8,8	-8	-0,035
Секреція H <sup>+</sup> , мкМ/4год	131±28	118±30	-10	-0,05
Секреція H <sup>+</sup> , мкМ/4год•100 г	88±24	67+17	-24	-0,12
Протеолітична активність, од.	21,0+1,4	17,8+1,9	-15	-0,07
Концентрація пепсину, мг/л	172+39	132+30	-23	-0,12
Секреція пепсину, мкг/4год	378+85	236±46	-38	-0,20
Секреція пепсину, мкг/4год•100 г	236+51	144±31	-39	-0,21
Концентрація гастрину, пг/мл	555±188	ПЗО+219*	+103	+0,31
Ентерокреція гастрину, нг/4год	1,03+0,25	2,10+0,44*	+104	+0,31
Ентерокреція гастрину, нг/4год•100 г	0,47+0,10	0,90±0,17*	+92	+0,28
Гастрингістія антрума, нг/г	52+14	36±11	-31	-0,16
Гастрингістія дуоденума, нг/г	4,8+1,4	4,3±1,2	-10	-0,05
Гастринемія, пг/мл	111+10	82±9*	-26	-0,13
Кількість виразок на щура	1,92+0,44	0,55±0,19*	-71	-0,54
Довжина виразок, мм	2,6±0,58	0,70±0,25*	-73	-0,58
Важкість пошкоджень, балів	2,04±0,20	1,11±0,19*	-46	-0,26
Частість пошкоджень, %	92+5,8	67±9,3*	-27	-0,14
Частість ульceraції, %	71+9,5	33±9,3*	-54	-0,33
Груповий індекс ульceraції	5,38	2,33	-57	-0,36

Виявлено (табл. 2.12), що превентивний курс вживання Нафтусі суттєво обмежує міру пошкоджень слизової шлунку, особливо їх важкість — кількість виразок та їх загальну довжину. Гастропротективна дія супроводжується нижчим рівнем гастринемії, тобто ендокринної секреції гастрину, і вищим — його ентерокреції, тобто секреції в порожнину шлунка. При цьому має місце також зниження агресивності шлункового соку, в більшій мірі — продукції нежину, в меншій — кислоти, проте ці чинники не є детермінантами. На користь визначальної ролі саме ентерокреції гастрину свідчить співставлення її параметрів із станом фундальної слизової (рис. 2.11).

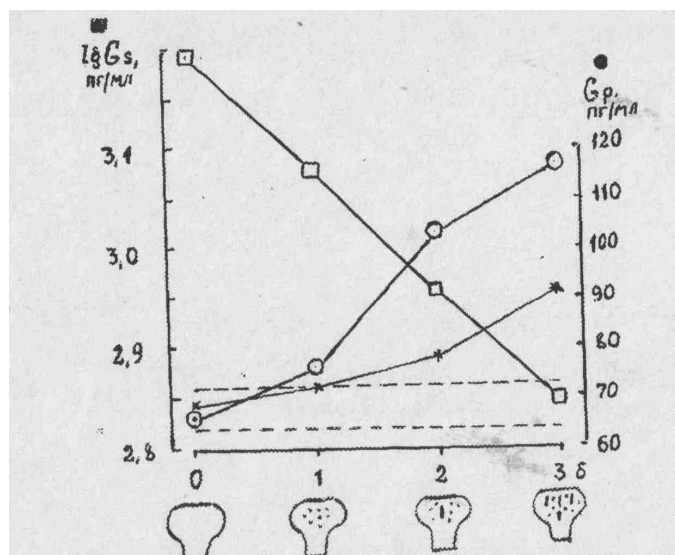


Рис. 2.11. Концентрація гастрину в сирватці (кружечки) та шлунковому соці (квадрати) щурів із різним станом слизової шлунка через 4 год після перев'язки воротаря. Зірочками показано рівень гастринемії у щурів, підданих іммобілізаційно-холодовому стресу. Переривистими лініями обмежено діапазон гастринемії ( $M \pm m$ ) інтактних щурів.

Видно, що у щурів з найважчими пошкодженнями, оціненими в 3 бали, яким відповідає в середньому  $3,7 \pm 0,5$  виразок загальною довжиною  $4,5 \pm 0,8$  мм, має місце мінімальна ентерокреція гастрину, асоційована з максимальною гастринемією. Одинока виразка середньою довжиною  $1,7 \pm 0,3$  мм супроводжується вищим вмістом гастрину в шлунковому соці і нижчим — в сирватці. Ще легші пошкодження у вигляді крапкових ерозій виникають у тих щурів, у котрих за даних умов гастринемія суттєво не перевищувала верхньої межі контролю. Нарешті, у малочисельної підгрупи щурів, непідлеглих пошкодженням, рівень ендокринної секреції гастрину знаходився на нижній межі контролю, а ентерокреції — досягав максимальних величин.

Коефіцієнт кореляцій між рівнем гастринемії та важкістю пошкоджень складає 0,39, кількість виразок: 0,31. Виявлено негативну кореляцію між концентрацією гастрину в шлунковому соці та дебітом пепсину (-0,40) і кислоти (-0,31). З другого боку, ентерокреція гастрину обернено зв'язана із вмістом його в антральній слизовій (-0,34). Якщо відмінності між показником дослідної і контрольної групи виразити у логарифмічній формі, то виявиться, що міра редукції загальної довжини виразок ( $U = -0,58$ ) є алгебраїчною сумою збільшення ентерокреції гастрину ( $ECG = 0,31$ ), зменшення гастринемії ангрума ( $GHA = -0,16$ ) та гастринемії ( $GE = -0,13$ ):

$$U = -ECG + GHA + GE.$$

Аналогічні результати отримано за умов іммобілізаційно-холодового стресу (рис. 2. 12).

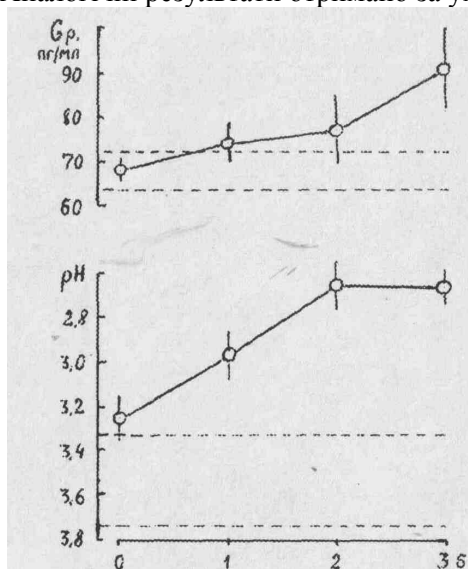


Рис. 2.12. Рівень гастринемії та величина рН фундальної слизової шлунка у щурів із різним її станом після іммобілізаційно-холодового стресу. Обмежено діапазони показників інтактних щурів.

Так, у щурів, фундальна слизова котрих вистояла проти пошкоджуючих чинників стресу, післястресорний рівень гастринемії не відрізнявся від такого інтактних тварин. Це стосується і рН на поверхні слизової. Поява ерозій асоціюється із зниженням рН і помірне підвищення гастрину сироватки. У щурів з одинокими виразками ( $2,5 \pm 0,8$  мм) гастринемія і кислотність були ще вищими. Нарешті, множинні виразки ( $3,6 \pm 0,6$  загальною довжиною  $4,8 \pm 0,9$  мм) супроводжуються гіпергастринемією без дальшого росту кислотності слизової.

Складається враження, що механізм гастропротективної дії Нафтусі полягає, по-перше, в індукції гіпертрофії G-клітин, а по-друге, в переорієнтації потоків гастрину таким чином, що за умов стресу зменшується вивільнення його в кров і збільшується — в порожнину шлунка, тобто на поверхню слизової. Відсутність гастропротективного ефекту від перорального введення пентагастрину наводить на думку, що вирішальне значення все ж має транспорт гастрину від антральної до фундальної слизової через гіпотетичну портальну вену (особисте повідомлення проф. С.Д. Гройсмана); тоді гастрин соку є лише супутнім явищем, маркером такого транспорту. Разом з тим, суть механізму констатованого нами гастропротективного ефекту від парентеральної ін'єкції пентагастрину може бути зведена до накопичення цього трофічного чинника в фундальній слизовій шляхом адсорбції G-рецепторами із кровоплину.

## РОЗДІЛ 3

### СТРЕСЛІМІТУЮЧА ДІЯ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ЗА УМОВ ГОСТРОГО СТРЕСУ

Експеримент поставлено на 58 білих щурів обох статей лінії Wistar масою 200-250 г, розділених на 4 групи: умовно інтактну, контрольну, дослідну і еталонну. Перед початком курсу напоювання оцінювали стан вегетативної регуляції. Для цього під легким ефірним наркозом реєстрували ЕКГ, вводячи голчасті електроди під шкіру лапок, з наступним розрахунком параметрів варіаційної кардіоінтервалограми: моди (Мо), амплітуди моди (АМо) і варіаційного розмаху ( $\Delta X$ ) - корелятив гуморального каналу регуляції, симпатичного і вагального тонусів відповідно [Баевский Р.М. и др., 1984].

Тварини першої групи практично не піддавались стресуючим впливам, отримуючи лише через зонд водопровідну воду із розрахунку 2% від маси тіла одноразово щоденно впродовж семи днів. Тварини контрольної групи через добу після закінчення курсу напоювання водопровідною водою піддавались водно-іммерсійному стресу (ВІС) за методикою J. Nakamura et al. [1977] в нашій модифікації, котра полягає у скороченні тривалості перебування щурів в холодній воді ( $t^{\circ}$  20-21 $^{\circ}$  С) від 8 до 4 годин. Щурі дослідної групи отримували замість водопровідної води біоактивну воду Нафтуса (св. 21N) за аналогічною схемою, після чого слідував ВІС. В еталонній групі давали щурам настоянку жень-шеню (в-ва "Лубнихімфарм") в дозі 0,5 мл/кг, розчиненій у водопровідній воді такого ж об'єму, як і в попередніх групах.

Наступного дня після ВІС спочатку брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста), в якій підраховували лейкоцитограму, визначали параметри фагоцитозу та імунограми за тестами I і II рівнів ВООЗ [Лаповець Л.Є. та ін., 2002; Передерий В.Г. и др., 1995; Хаитов Р.М. и др., 1995]: відносний вміст в крові популяції Т-лімфоцитів за тестом спонтанного розеткоутворення із еритроцитами барана за M. Jondal et al. [1972], їх теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляції (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за S. Limatibul et al. [1978]), популяції В-лімфоцитів - за тестом комплементарного розеткоутворення із еритроцитами барана за Bianco. Природні кіллери ідентифікували як великі грануловмісні лімфоцити. Природну кіллерну активність (ПКА) оцінювали в тесті лізису еритроцитів курки з додаванням до середовища інкубації 10% ембріональної телячої сироватки (співвідношення клітин-ефекторів і клітин-мішеней - 10:1, час інкубації - 4 год) за Гордиенко С.М. [1983].

Про стан фагоцитарної функції нейтрофілів (мікрофагів) і моноцитів (макрофагів) судили за фагоцитарним індексом, мікробним (фагоцитарним) числом та індексом кіллінгу стосовно *Staphylococcus aureus*, з обчисленням похідних показників: фагоцитарної ємності (кількість фагоцитів в одиниці об'єму крові, які поглинули мікроби), мікробної ємності (кількість мікробів, яку здатні поглинути фагоцити, що містяться в одиниці об'єму крові) та бактерицидної здатності (кількість мікробів, яку здатні знешкодити нейтрофіли, що містяться в одиниці об'єму крові).

Після забору крові знову реєстрували ЕКГ.

Експеримент завершували декапітацією тварин з метою збору максимально можливої кількості крові, яку розділяли у дві пробірки для отримання шляхом центрифугування сироватки і плазми. В біорідинах визначали показники гормонального статусу: кортизол, тироксин і трийодтиронін (імуноферментним методом, з використанням наборів реагентів ЗАО "Алкор Био", РФ), а також метаболізму.

Про ліпідний обмін судили за рівнем в плазмі триацилгліцеридів (метаперіодатно-ацетилацетоновий колориметричний метод), загального холестерину (прямий метод за реакцією Златкіса-Зака) і розподілом його в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів (застосовано ензиматичний метод Hiller G. [1987] після преципітації пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ліпопротеїдів з допомогою декстрансульфату/ $Mg^{2+}$ ) та пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ліпопротеїдів (турбідометричний метод Бурштейна-Самая) [Горячковский А.М., 1998].

Стан ліпопероксидації оцінено за вмістом в сироватці її продуктів: дієнових кон'югатів (спектрофотометрія гептанової фази екстракту ліпідів) [Гаврилов В.Б. и др., 1983] і малонового діальдегіду (тест з тіобарбітуровою кислотою) [Андреева Л.И. и др., 1988], та активністю ферментів антиоксидантного захисту: каталази сироватки і еритроцитів (за швидкістю розкладання перекису водню) [Королюк М.А. и др., 1988], пероксидази еритроцитів (за швидкістю окислення п-фенілендіаміном перекису водню) і супероксиддисмутази еритроцитів (за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності N-метилфеназонію метасульфата і НАДН) [Дубинина Е.Е. и др., 1988; Макаренко Е.В., 1988]. Про електролітний обмін судили за рівнем в плазмі кальцію (за реакцією з арсеназо III), фосфатів (фосфат-молібдатний метод), хлориду

(ртутно-роданідний метод), калію і натрію (метод полум'яної фотометрії), останні електроліти визначали також в еритроцитах.

Загальну антипротеазну активність плазми (ЗАПА) оцінювали за гальмуванням трипсином естерази етилового ефіру N-бензоїл-L-аргініну [Веремеєнко К.Н. и др., 1988], активність АлТ, АсТ, лужної і кислій фосфатази, креатинфосфокінази - уніфікованими методами.

Користувалися аналізаторами "Tecan" (Oesterreich), "Pointe-180" ("Scientific", USA), "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD) та полум'яним спектрофотометром.

Після декапітації у тварин видаляли селезінку, тимус і шлунок. Імунні органи зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограми [Базарнова М.А., 1988]. Шлунок розрізали по великій кривизні, монтували його на гастроліноскоп і під лупою оцінювали ерозивно-виразкові пошкодження за розробленою авторською шкалою, використавши індекси шкали Harrington E.C. [1965].

Таблиця 3.1

Шкала оцінки ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку (ЕВПСШ)

Ерозії	Кількість виразок	Довжина виразок, мм	Індекс ЕВПСШ	Характер ЕВПСШ
-	0	0	0	Відсутні
+	0	0	0,1	Дуже слабкі
+	1÷2	0,5÷3	0,285	Слабкі
+	1÷3	4÷8	0,5	Середньої важкості
+	≥4	8÷12	0,715	Понадсередні
+	≥4	>12	0,9	Важкі
ПЕРФОРАЦІЯ			1	Дуже важкі

Цифровий матеріал піддано статистичній обробці на комп'ютері за програмою Statistica, застосовано методи варіаційного, кореляційного, факторного, дискримінантного і канонічного аналізів [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1986; Klecka W.R., 1986].

### 3.1. Вплив біоактивної води Нафтуса на вегетативну регуляцію

Констатовано (табл. 3.1), що у щурів контрольної групи після тижневого напоювання водопровідною водою симпатичний тонус практично не відрізняється від такого у щурів, котрі вживали цю ж воду природнім шляхом, натомість вагальний тонус суттєво зростає, що, слід гадати, зумовлено неодноразовим подразненням металевим зондом слизової стравоходу. Разом з тим, стан гуморального каналу вегетативної регуляції незначно, але закономірно зсувається в бік симпатотонії, що свідчить за підвищення концентрації циркулюючих катехоламінів та, ймовірно, тироїдних гормонів.

Інтегральний індекс напруження вегетативної регуляції (ІНВР), обчислений за формулою:

$$\text{ІНВР} = (1000 \cdot \text{АМо} / 2 \cdot \text{Мо} \cdot \Delta X)^{1/3},$$

практично не відрізняється від такого інтактних щурів: 1,34±0,13 од. проти 1,44±0,18 од. відповідно.

Напоювання щурів БАВН спричиняє суттєве зниження симпатичного тонузу і зводить нанівець зумовлений зондом симпатотонічний зсув гуморального каналу; при цьому вагальний тонус зберігається на рівні контрольної групи. У підсумку ІНВР виявляється зниженим (1,09±0,14 од.) відносно як інтактних, так і контрольних щурів, що свідчить за ваготонічний характер ефекту БАВН на базальну вегетативну регуляцію.

Натомість жень-шень зсуває ІНВР в протилежний - симпатотонічний - бік (1,84±0,20 од.) за рахунок, головним чином, підвищення симпатичного тонузу і симпатотонічного зсуву гуморального каналу (підвищення концентрації циркулюючих катехоламінів?) та, меншою мірою, реципрокного зниження вагального тонузу. Це узгоджується із положенням про адреноміметичні властивості фітоадаптогенів взагалі і жень-шеню зокрема [Лупандин А.В., 1989], зумовлені здатністю присутніх в їх складі поліфенолів інгібувати катехол-о-метилтрансферазу [Барабой В.А., 1976].

Таблиця 3.1

Вплив тижневого напоювання щурів біоактивною водою Нафтуса (Н) на показники вегетативної регуляції в спокої

Група (вплив)	Пара-метр	Симпатотонус (АМо), %	Ваготонус (ΔХ), мс	Гуморальний канал (Мо), мс
Інтактна (вільне пиття ВВ) n=10	X±m	43±5	59±16	203±23
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,12	1,00±0,27	1,00±0,11
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (напоювання ВВ) n=30	X±m	42±5	92±14	179±5
	I <sub>D</sub> ±m	0,96±0,11	1,57±0,24 <sup>i</sup>	0,88±0,03
	d±m	-0,12±0,29	+0,66±0,28 <sup>i</sup>	-0,33±0,07
Дослідна (напоювання Н) n=10	X±m	36±5 <sup>c</sup>	92±16 <sup>c</sup>	211±15 <sup>c</sup>
	I <sub>D</sub> ±m	0,83±0,12 <sup>c</sup>	1,57±0,27 <sup>ie</sup>	1,04±0,07 <sup>ce</sup>
	d±m	-0,47±0,33 <sup>c</sup>	+0,66±0,32 <sup>ie</sup>	+0,12±0,20 <sup>ce</sup>
Еталонна (напоювання ВВ + Ж) n=8	X±m	57±6	48±14 <sup>c</sup>	163±13
	I <sub>D</sub> ±m	1,32±0,14 <sup>c</sup>	0,82±0,24 <sup>c</sup>	0,80±0,07 <sup>i</sup>
	d±m	+0,86±0,40 <sup>c</sup>	-0,21±0,28 <sup>c</sup>	-0,55±0,19 <sup>i</sup>

Примітки: 1. В кожній графі в першому рядку приведені абсолютні величини (X) та їх стандартні похибки (m), в другому - індекси девіації (I<sub>D</sub>) - відношення середніх величин до нормальних, в третьому - сигмальні відхилення середніх величин від нормальних (індекси d).

2. Буквами позначена вірогідна відмінність від інтактної (i) і контрольної (c) груп дослідної і еталонної груп та дослідної групи від еталонної (e).

Таблиця 3.2

Вплив тижневого напоювання щурів біоактивною водою Нафтуса (Н) на показники вегетативної регуляції через добу після гострого водно-імерсійного стресу (ВІС)

Група (вплив)	Пара-метр	Симпатотонус (АМо), %	Ваготонус (ΔХ), мс	Гуморальний канал (Мо), мс
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	58±8	42±14	170±9
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,14	1,00±0,32	1,00±0,06
	d±m	0,00±0,14	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	65±4	29±5	160±5
	I <sub>D</sub> ±m	1,12±0,07	0,68±0,11 <sup>i</sup>	0,94±0,03 <sup>i</sup>
	d±m	+0,26±0,15	-0,31±0,11 <sup>i</sup>	-0,37±0,16 <sup>i</sup>
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	56±6	31±4	182±10 <sup>c</sup>
	I <sub>D</sub> ±m	0,97±0,10	0,74±0,10 <sup>i</sup>	1,07±0,05 <sup>c</sup>
	d±m	-0,07±0,22	-0,26±0,10 <sup>i</sup>	+0,31±0,04 <sup>c</sup>
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	69±8	30±9	158±12
	I <sub>D</sub> ±m	1,19±0,14	0,71±0,21	0,93±0,07
	d±m	+0,41±0,32	-0,29±0,21	-0,40±0,40

Перш ніж аналізувати постстресорні зміни вегетативної регуляції на тлі вживання ВВ, БАВН і жень-шеню, звертаємо увагу (табл. 3.2) на суттєві відхилення достресових показників стосовно таких у інтактних щурів: зниження вагального тону на 29% і підвищення симпатичного - на 35% в поєднанні із симпатотонічним зсувом гуморального каналу на 19%, так що ПНВР досягає 2,01±0,34 од.

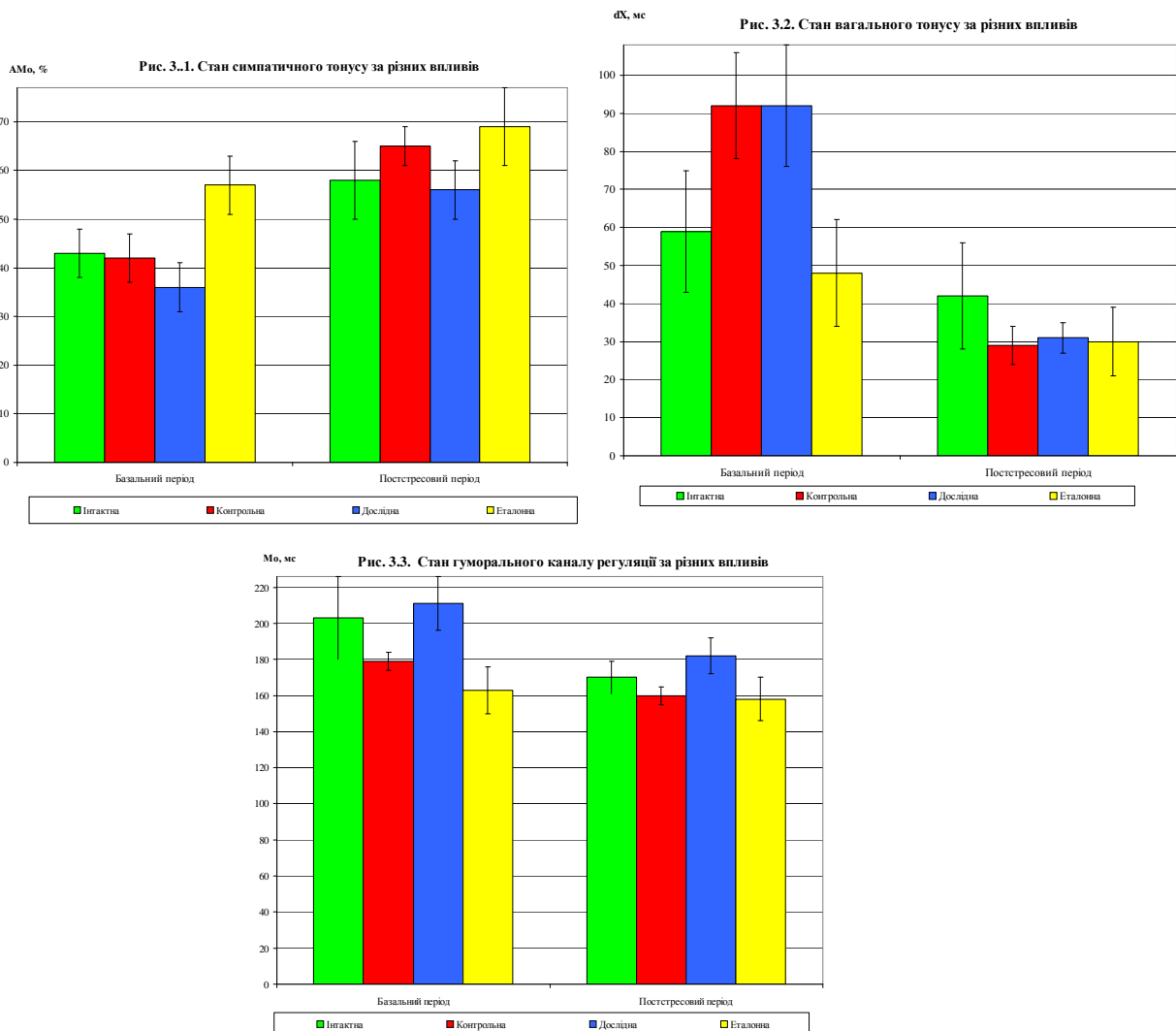
Отже, навіть поміщення щура у тісну клітку і взяття проби крові шляхом надрізу кінчика хвоста в сукупності спричиняють симпатотонічний зсув регуляції. На тлі курсового напоювання ВВ гострий стрес супроводжується значущим зниженням вагального тону в поєднанні із такою ж мірою симпатотонічним зсувом гуморального каналу, тоді як симпатичний тонус проявляє лише тенденцію до підвищення. На тлі ж напоювання БАВН постстресовий симпатичний тонус виявляється не тільки суттєво нижчим, ніж в контролі, а й дещо нижчим, ніж у достресовому періоді, а стан гуморального каналу демонструє ваготонічний (вірніше антисимпатотонічний) зсув відносно постстресового контролю і, ще більшою мірою, відносно достресового періоду. Разом з тим, на стресорне зниження вагального тону БАВН практично не впливає. У підсумку ПНВР виявляється нижчим від контрольного (1,83±0,14 од. проти 2,23±0,14 од.; p<0,05).

Жень-шень, не впливаючи, подібно до БАВН, на постстресову гіповаготонію, не впливає, на відміну від БАВН, і на симпатотонічний зсув гуморального каналу, а постстресову гіперсимпатотонію ще більш посилює, так що ПНВР досягає максимального рівня:  $2,56 \pm 0,30$  од., проте він значуще не відрізняється від контрольного.

При кореляційному аналізі виявлено, що у достресовому (базальному) періоді, після 7-денного курсу напоювання, має місце тісна пряма кореляція між гуморальним каналом вегетативної регуляції і вагальним тонусом ( $r=0,74$ ), і інверсна із симпатичним тонусом ( $r=-0,64$ ), а обидва тониуси пов'язані між собою реципрокно ( $r=-0,70$ ). Через добу після гострого стресу сила кореляційних зв'язків практично не змінюється ( $r=0,67$ ;  $-0,65$  і  $-0,69$  відповідно).

Це узгоджується із концепцією, що посилення симпатичних ефекторних впливів на  $\beta_1$ -адренорецептори постсинаптичних мембран супроводжується реципрокним ослабленням вагальних впливів на постсинаптичні мембрани через  $\beta_2$ - і, можливо,  $\alpha_2$ -адренорецептори пресинаптичних мембран парасимпатичних теміналей, що зменшує вивільнення ними ацетилхоліну. І навпаки, посилення вагальних ефекторних впливів на постсинаптичні М-холінорецептори асоційоване із реципрокним ослабленням симпатичних впливів через М-холінорецептори пресинаптичних мембран адренергічних нервових закінчень шляхом гальмування вивільнення ними норадреналіну [Ткаченко Б.И. и др., 1998; Henning R.J. et al., 1991; McGrattan P.A. et al., 1987].

Викладене візуалізовано на рис. 3.1-3.3.



З метою з'ясування зв'язків між до- і постстресовими показниками вегетативної регуляції база даних 48 напоюваних щурів була піддана канонічному аналізу.

Констатовано відсутність попарних кореляційних зв'язків між до- і постстресовими станами як вагального тонусу ( $r=-0,02$ ), так і гуморального каналу ( $r=0,12$ ) та слабкий прямий зв'язок між

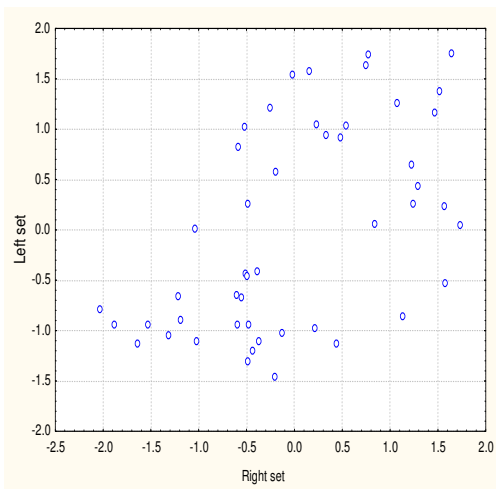
станами симпатичного тону (r=0,335). Достресовий стан гуморального каналу вегетативної регуляції зовсім не зв'язаний із постстресовим вагальним тонусом (r=0,02) і дуже слабо - із симпатичним (r=-0,20). Дещо сильніша інверсна кореляція між достресовим симпатичним і постстресовим вагальним тонусами (r=-0,28).

Проте канонічна кореляція, тобто кореляція між всіма трьома показниками вегетативної регуляції до стресу (right set) і такими після стресу (left set) виявляється **середньої** сили:  $r^*=0,54$ ;  $\chi^2=19,7$ ;  $\Lambda$  Prime=0,64;  $p=0,02$ . Це засвідчує більшу інформативність канонічного кореляційного аналізу порівняно із попарним.

Канонічний зв'язок між першою парою радикалів, візуалізований на рис. 3.4, описується рівнянням:

$$1,09 \cdot \Delta M_{0B} + 1,33 \cdot \Delta X_B - 0,68 \cdot M_{0B} = 0,97 \cdot \Delta M_{0S} + 0,16 \cdot \Delta X_S - 0,19 \cdot M_{0S}$$

Рис. 3.4. Канонічний зв'язок між базальними (вісь X) та постстресовими (вісь Y) показниками вегетативної регуляції у щурів після курсів напоювання



Факторна структура першого достресового (B) радикалу характеризується максимальною кореляцією із симпатичним тонусом (r=0,60), проміжною - із гуморальним каналом (r=-0,40) і мінімальною, вірніше її відсутністю - із вагальним тонусом (r=0,05). Суттєво інша факторна структура першого постстресового (S) радикалу (r=0,99; -0,71 і -0,64 відповідно).

Інші дві пари радикалів не заслуговують на увагу з огляду на їх статистичну характеристику:  $r^*=0,32$  і 0,04;  $\chi^2=4,7$  і 0,07;  $\Lambda$  Prime=0,90 і 0,998;  $p=0,32$  і 0,79 відповідно.

Отже, тижневе вживання біоактивної води Нафтуса, ідентифікованої нами раніше в якості адаптогенного стреслімітуючого агента, чинить у щурів вегетотропні ефекти як в базальних умовах, так і за умов гострого водно-імерсійного стресу, які відрізняються від таких еталонного адаптогену жень-шеню. Механізми вегетотропних ефектів мають, мабуть, рефлекторну та гуморально-гормональну природу.

### 3.2. Факторний і канонічний аналізи параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу, метаболізму та ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку у щурів за умов гострого водно-імерсійного стресу

Факторний аналіз нами застосовано з метою скорочення числа змінних (редукції даних) і визначення структури взаємозв'язків між змінними, тобто їх класифікації. Із низки методів факторного аналізу задіяно аналіз головних компонент (ГК). Вважається, що для вивчення факторної структури досліджуваного поля можна обмежитися розглядом такої кількості ГК, сумарний вклад яких у загальну дисперсію вихідних даних перевищує 2/3. Іншим підходом для визначення кількості ГК є застосування критеріїв Kaiser ( $\lambda > 1$ ) та Cattell (за максимальним уповільненням величини власного числа  $\lambda$ , візуалізованим графічно) [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1986]. За всіма критеріями, оптимальним числом ГК виявилось 12.

Для досягнення простішої інтерпретації рішень застосовується, як відомо, концепція косокутних (неортогональних) факторів, що дає можливість краще представити кластери змінних без відмови від ортогональності (незалежності) факторів. Тому після визначення кластерів змінних і ротації осей в межах кластерів нами було проведено обчислення кореляцій між знайденими



косокутними факторами. Результати, представлені в табл. 3.3, свідчать за взаємну незалежність факторів: модулі коефіцієнтів кореляції знаходяться в інтервалі 0,01÷0,38, тобто ортогональність факторів практично зберігається.

Таблиця 3.3

Кореляції між косокутними факторами (кластери змінних з одиничними навантаженнями).

Factor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	<b>1,00</b>											
2	0,05	<b>1,00</b>										
3	-0,02	-0,24	<b>1,00</b>									
4	0,06	-0,03	0,12	<b>1,00</b>								
5	0,07	0,15	0,17	-0,19	<b>1,00</b>							
6	0,01	-0,33	-0,25	-0,01	-0,07	<b>1,00</b>						
7	-0,38	-0,06	-0,14	0,09	-0,19	-0,07	<b>1,00</b>					
8	-0,27	-0,15	0,10	0,25	-0,06	-0,09	0,01	<b>1,00</b>				
9	-0,25	0,18	-0,06	0,16	-0,01	-0,14	0,34	0,15	<b>1,00</b>			
10	-0,25	0,05	-0,09	0,09	0,07	-0,12	-0,06	0,17	0,07	<b>1,00</b>		
11	-0,16	0,21	-0,14	-0,10	0,01	0,00	0,03	-0,15	0,17	0,24	<b>1,00</b>	
12	-0,33	-0,07	-0,08	-0,04	0,02	-0,24	0,12	-0,07	0,27	0,15	0,06	<b>1,00</b>

З метою знаходження матриці факторного відображення, найближчої до найпростішої ідеальної структури, проводиться процедура ортогональної ротації методами *quartimax*, *varimax* і *equamax*. Нами вибрано метод *equamax*, який поєднує властивості обидвох перших.

Видно (табл. 3.4), що перша ГК пояснює максимальну долю (12,3%) мінливості інформаційного поля і може бути інтерпретована як стан адрено-холінергічної і мінералокортикоїдної регуляції електролітного обміну та ліпопероксидації, з якими пов'язана активність фагоцитозу нейтрофілів. Друга ГК поглинає 8,4% дисперсії і характеризує вплив кортизолу на лейкоцитограму периферійної крові та інтегральні параметри фагоцитозу нейтрофілів, а також натуральну кіллерну активність. Третя ГК (6,5% варіабільності) інтерпретується як вплив тироїдних гормонів на вміст В- і субпопуляцій Т-лімфоцитів, пов'язаний, мабуть, із загальною антипротеазною активністю плазми. Четверта ГК, майже не поступаючись попередній за долею поглиненої дисперсії (6,0%), характеризує атерогенність плазми та активність каталази і пероксидази крові, з якими пов'язані плазмоцити крові і селезінки та макрофаги тимуса. П'ята ГК (5,3% дисперсії) характеризує головні параметри спленоцитограми, пов'язані з триацилгліцеридемією. Шоста ГК (4,5% мінливості) відображує вегетативну регуляцію, поєднану із мінорними компонентами лейкоцитограми та макрофагами селезінки. Сьома ГК (4,4% варіабільності) пов'язана, з одного боку, із кількісними характеристиками стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку, а з іншого - із ретикулоцитами селезінки та бактерицидністю нейтрофілів. Восьма ГК (4,1% дисперсії) характеризує фагоцитарну функцію моноцитів, пов'язану із вмістом в селезінці паличкоядерних нейтрофілів. Дев'ята ГК пояснює лише 3,8% дисперсії, об'єднуючи в одному кластері більшість компонентів тимоцитограми разом із показником інтенсивності фагоцитозу нейтрофілів.

Таблиця 3.4. Факторні навантаження (*equamax normalized*). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу базальних параметрів

Змінна	Код	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	K10	K11	K12
Са/К-індекс вегетативного балансу	Sa/K	0,87											
Калійемія	Kp	0,71											
Стать	Sex	0,78						-0,31					
Мінералокортикоїдна акт. (Nap/Kp)	MCA	0,77											
Кальційемія	Ca	0,73			0,31					-0,25			
Натрійемія	Nap	0,70								0,33			
Хлоридемія	Cl	0,70								0,36			
Супероксиддисмутаза еритроцитів	SOD	0,66			0,44								
Індекс маси наднирників	Adr	0,66								-0,43			
Лужна фосфатаза	AlPh	0,56						-0,42					
Еозинофіли селезінки	Eo Sp	0,50			-0,25							-0,26	-0,42
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	FIN	0,43	-0,26							-0,33			
Малоновий дигідроген плазми	MDA	0,42	0,26					-0,25		-0,37			
Холестерин α-ліпопротеїдів	α-LP	0,42			0,34			-0,34	-0,32				
Тільця Гассала тимуса	Gas Thy	0,41						0,36		-0,26			
Кисла фосфатаза	FePh	0,39										0,28	
Сегментоядерні нейтрофіли	SNNeu			0,83									
Лімфоцити крові	Lf			0,82									
Фагоцитарна ємність нейтрофілів	FCN			0,82		0,26							
Кортизолемія	Cortysol			0,80									
Мікробна ємність нейтрофілів	MCN			0,75		0,34				0,28			

Бактерицидна здатність нейтрофілів	BCCN		0,60			0,37		0,38		0,26			
Лейкоцити крові	Leu		0,49			0,48		0,26					
Креатинкіназа	CrK		0,43			0,31							
Натуральна кіллерна активність	NKA		0,32			-0,28	-0,27			0,25			
0-лімфоцити крові	0-Lf			<b>0,82</b>									
Заг. антипротеазна акт-ність плазми	GAPA			<b>0,78</b>									
T-кіллери/супресори крові	Ts			<b>0,72</b>									
Тироксинемія	T4		0,40	-0,28				-0,27	0,25				
B-лімфоцити крові	B-Lf		0,40						-0,26		-0,34	-0,30	
T-гелпери/індуктори крові	Th		0,38				-0,37						
Трийодтиронінемія	T3		0,35	-0,33								0,32	
Коефіцієнт атерогенності Клімова	CAGK			<b>0,77</b>									
Холестерин β-ліпопротеїдів	β-LP		0,28	0,65									
Каталаза плазми	Kat p			0,58				0,34					0,27
Каталаза еритроцитів	Kat e			0,54					0,34	0,26			
Пероксидаза еритроцитів	PO e			0,52									
Плазмоцити селезінки	Pla Sp			0,51					0,27				-0,26
Макрофаги тимуса	Mac Thy		-0,29	0,46					-0,37				
Плазмоцити крові	Pla			0,43					0,33				
Лімфоцити селезінки	Lc Sp				<b>0,81</b>								
Лімфоласти селезінки	Lb Sp				<b>0,72</b>								
Нейтрофіли селезінки	Neu Sp				0,67				-0,25				
Триацилгліцеридемія	TAG			-0,26	0,39								
Вагальний тонус	ΔX							<b>0,84</b>					
Симпатичний тонус	AMo							<b>0,81</b>					
Мода тривалості циклу ЕКГ	Mo							<b>0,81</b>					
Еозинофіли крові	Eos					0,26	0,54	0,29		-0,39			
Макрофаги селезінки	Mac Sp						0,37	-0,32	-0,26				
Дієнові кон'югати плазми	DC			-0,25			0,37	-0,33				-0,25	
Паличкоядерні нейтрофіли крові	BNNeu		0,28			-0,32	0,35	-0,25					
Довжина виразок шлунку	U lenth									<b>0,83</b>			
Інд. ерозивно-виразкових пошкодж.	IEUI									<b>0,81</b>			
Кількість виразок шлунку	U numb									<b>0,74</b>			
Ретикулоцити селезінки	Ret Sp					-0,36		0,53					
Індекс клінігу нейтрофілів	IKN	-0,27						0,51	0,25		0,36		0,30
Фагоцитарна смність моноцитів	FCM									<b>0,85</b>			
Мікробна смність моноцитів	MCM									<b>0,83</b>			
Фагоцитарний індекс моноцитів	FIM									<b>0,71</b>			
Моноцити крові	Mon		0,39							0,62			
Фагоцитарне число моноцитів	FNM			0,39					0,44		-0,26		-0,36
Паличкояд. нейтрофіли селезінки	Bac Sp				0,27				0,40				
Ретикулоцити тимуса	Ret Thy	-0,28								<b>0,80</b>			
Лімфоцити тимуса	Lf Thy									<b>0,75</b>			
Лімфоласти тимуса	Lb Thy									0,68			0,25
Базофіли тимуса	Bas Thy									0,51			
Епітеліоцити тимуса	Epy Thy									0,45	-0,28		0,42
Фагоцитарне число нейтрофілів	FNN				0,28					0,41			
Маса тіла	Massa	-0,38									0,61		
Фосфатемія	P										0,59		
Масовий індекс тимуса	Thymus	-0,36								0,34	0,57		
Масовий індекс селезінки	Splen					-0,40					0,44		-0,39
Кальцитонінова активність	CTA											<b>0,80</b>	
Паратиринова активність	PTA											<b>0,78</b>	
Аспарагінова трансаміназа	AsT	-0,35										0,59	
Аланинова трансаміназа	AIT	-0,28							-0,28			0,57	
Натуральні кіллери	NK												0,67
Натрій еритроцитів	Nae			-0,25									0,61
Калій еритроцитів	Ke	-0,26									0,35	-0,23	0,44
Фібробласти тимуса	Fib Thy	-0,26	0,25	0,24	-0,24	-0,22			0,23				0,27
<b>Власне число</b>	<b>λ</b>	<b>9,70</b>	<b>6,64</b>	<b>5,13</b>	<b>4,72</b>	<b>4,16</b>	<b>3,53</b>	<b>3,51</b>	<b>3,22</b>	<b>3,03</b>	<b>2,80</b>	<b>2,67</b>	<b>2,39</b>
<b>Доля поглиненої дисперсії</b>	<b>% total.</b>	<b>12,3</b>	<b>8,4</b>	<b>6,5</b>	<b>6,0</b>	<b>5,3</b>	<b>4,5</b>	<b>4,4</b>	<b>4,1</b>	<b>3,8</b>	<b>3,5</b>	<b>3,4</b>	<b>3,0</b>
<b>Канонічна кореляція</b>	<b>r*= λ/(λ+1)</b>	<b>0,91</b>	<b>0,87</b>	<b>0,84</b>	<b>0,83</b>	<b>0,81</b>	<b>0,80</b>	<b>0,78</b>	<b>0,76</b>	<b>0,75</b>	<b>0,74</b>	<b>0,73</b>	<b>0,71</b>

Десята ГК (3,5% дисперсії) характеризує масу тимуса і селезінки відносно маси тіла, з якими поєднується фосфатемія. Одинадцята ГК (3,4%) відображує кальцитонінову і паратиринову активності, які проявляються співвідношенням вмісту в плазмі кальцію і фосфатів, а також активність трансаміназ. Нарешті, дванадцята ГК (3,0% мінливості) поєднує вміст в крові натуральних кіллерів із вмістом в еритроцитах натрію і калію.

Звертає на себе увагу, що вміст в тимусі фібробластів скільки-небудь тісно не пов'язаний з жодною головною компонентою, здійснюючи при цьому мінімальні навантаження на сім з-поміж них.

Отже, 2/3 інформації про 77 параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу, метаболізму та ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку за умов гострого стресу може бути сконденсована у дванадцяти головних компонентах.

В табл. 3.5 відображено результати обчислення кореляцій кластерів із загальними та унікальними факторами. Видно, що перші сім кластерів параметрів **тісно** пов'язані лише із одним **загальним фактором**, а останні п'ять кластерів - із одним **унікальним фактором**. Разом з тим, всі 12 кластерів корелюють **посередньо** ще з одним загальним чи унікальним фактором. З іншого

боку, всі 5 унікальних факторів та 7 із 11 загальних факторів ( $S_5 \div S_{11}$ ) тісно корелюють з **одним** відповідним кластером параметрів, натомість перші 4 загальні фактори пов'язані зразу із **декількома** кластерами, але посередньо.

Отримана кореляційна матриця для косокутних факторів була піддана подальшому аналізу, щоб виділити множину ортогональних факторів, котрі розділяють мінливість в змінних на ту, що відноситься до загальної дисперсії (вторинні фактори) і на окремі дисперсії, що відносяться до кластерів або подібних змінних (первинні фактори).

Таблиця 3.5

Розширена матриця факторних навантажень. Кореляції кластерів змінних (косокутних факторів) з вторинними (S) і первинними (P) факторами.

Cluster	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
S1	-0,66	-0,03	-0,00	-0,10	0,05	-0,21	0,30	0,15	0,36	0,35	0,25	0,54
S2	0,04	0,31	-0,57	-0,29	-0,03	0,24	0,08	-0,44	0,04	-0,01	0,33	0,04
S3	0,12	0,62	0,02	0,10	0,16	-0,57	-0,03	-0,01	0,27	0,12	0,14	0,06
S4	0,22	0,03	0,23	-0,38	0,38	-0,10	-0,49	-0,28	-0,36	0,03	0,03	0,03
S5	<b>0,71</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S6	0,00	<b>0,72</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S7	0,00	0,00	<b>0,79</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S8	0,00	0,00	0,00	<b>0,87</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S9	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,91</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,75</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,82</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
P1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,84</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
P2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,82</b>	0,00	0,00	0,00
P3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,93</b>	0,00	0,00
P4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,90</b>	0,00
P5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,84</b>

Виявлено (табл.3.6), що існують 4 безпосередньо не виміряні гіпотетичні загальні фактори. При цьому перший загальний фактор ( $S_1$ ) об'єднує, з одного боку, нейро-гормональні параметри: зчеплені із статтю (очевидно, статеві стероїди і маса тіла), Ca/K-індекс плазми як маркер симпатовагального балансу [Коларов С.А., Гатєва В.А., 1979], масовий індекс наднирників, Na/K-індекс плазми і вміст в еритроцитах  $Na^+$  і  $K^+$  як маркери мінералокортикоїдної активності наднирників [Гаркави Л.Х. и др., 1990]; з другого боку - параметри цитограми головних органів імунітету: вміст в селезінці еозинофілів, в тимусі - ретикулоцитів, фібробластів, лімфобластів, тілець Гассалья, епітеліоцитів, масовий індекс тимуса, а також індекс кіллінгу нейтрофілів (критерій завершеності фагоцитозу) і вміст в крові натуральних кіллерів; з третього - метаболічні параметри, передовсім, активність супероксиддисмутази еритроцитів і вміст в плазмі малонового діальдегіду - маркерів генерації вільних радикалів кисню (ROS), які задіяні у кисеньзалежних механізмах бактерицидності тих же нейтрофілів, активності лужної і кислої фосфатаз, аланінової і аспарагінової трансаміназ, а також вміст в плазмі холестерину  $\alpha$ -ліпопротеїдів і триацилгліцеридів, підлеглих регуляторним впливам стероїдних гормонів і учасників імуногенезу.

Таблиця 3.6. Навантаження на загальні (S) та первинні (P) фактори

Фактор	S1	S2	S3	S4	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12
Sex	0,61				0,56											
Eo Sp	-0,50				-0,33											0,30
Ca/K	0,49				0,69											
Adren	0,45				0,48									0,37		
IKN	-0,45										0,40			-0,30		
MDA	-0,44												0,31			0,29
SOD e	0,43				0,49				0,42							
AlPh	-0,43				-0,39						0,31					
Ret Thy	-0,42			-0,37									0,66			
Thymus	0,41													0,50		
Ke	-0,40													-0,29		0,34
MCA	0,39				0,62											
Nae	0,37															-0,51
AlT	-0,35	0,32													0,48	
NK	0,34															-0,59
Cl	0,34				0,56									-0,40		
Massa	-0,29				-0,27									-0,57		
AsT	-0,29	0,23			-0,27										0,52	
AcPh	-0,28				-0,24			-0,31								
$\alpha$ -LP	-0,28		-0,23		-0,31			-0,31		-0,28	0,27					
Fib Thy	0,26					-0,27	-0,24	0,23								
Lb Thy	-0,24			-0,22									0,61	0,24		
Gas Thy	-0,23				-0,33							-0,42				
TAG	-0,23							-0,24	0,37							-0,29
Epy Thy	0,21												-0,41	-0,32		-0,37
GAPA		0,51					-0,61									
0-Lf		0,48					-0,66									
Ts		-0,43					0,58									
MCM		0,43										0,71				
FNM		0,38										-0,37				0,33
CAGK		-0,36						0,67								
$\beta$ -LP		-0,34						0,56								
FIM		0,33										-0,61				
Th		-0,31					0,28									
PTA		0,26													0,74	
MCN			0,60			0,52			0,31							
BCCN	-0,30		0,50			0,42			0,36		0,31					
SNNeu		0,26	0,45			0,63			-0,24							
$\Delta$ X			-0,43							-0,68						
Amo			0,42							0,62						
Mo		0,28	-0,39							-0,64						
Lf		-0,38	-0,38			-0,63										
Cortisol		0,28	0,34			0,64										
BNNeu			0,35				-0,25		0,32	0,26						
Eos			-0,34						0,29	-0,42	0,28		-0,34			
NKA			-0,34						0,30					0,25		
CrK			0,29			0,33			0,28							
Mac Sp	-0,24		0,25							0,27	0,27					
FNN	-0,23		0,24						0,27				0,33			-0,23
DC			-0,24							-0,26	-0,31		0,29			
Mac Thy			0,22					-0,44	-0,23				0,31			-0,24
Mon			-0,22				-0,34						-0,59			
IEUI	0,28			0,47								-0,66				
U length	0,28			0,41								0,69				
U number				0,43								-0,61				
Lb Sp				0,36					0,66							
Neu Sp				0,36					0,61							
Lf Thy				0,36									-0,64			0,25
Lc Sp				-0,35					-0,73							
Pla				0,32				-0,39		0,24			-0,25			
Kat p				-0,32				0,51				0,27				0,28
Bas Thy			0,22	-0,26	0,22								0,43			
Bac Sp				0,26								-0,34				
Kat e		-0,23		-0,25				0,45					0,27	-0,24		
T4				-0,24				-0,32	0,25				-0,25			-0,34
Ret Sp				0,22					0,32			-0,47				
PO e				0,24				0,40								
FIN					-0,39	0,25							0,28	0,24		-0,42
B-Lf							0,34					-0,30		0,35	-0,27	
T3							0,30	-0,35								
Pla Sp							0,43				-0,26					
Splen										-0,33				0,44		0,38
P														0,57		

Другий загальний фактор (S<sub>2</sub>) має максимальне навантаження з боку загальної антипротеазної активності плазми, яка приймає активну участь у імуногенезі [Веремеєнко К.Н. и др., 1988], як і  $\beta$ -ліпопротеїди, тому цілком закономірним є сусідство з ними низки параметрів імунітету: вмісту в

крові популяції 0-лімфоцитів, субпопуляцій Т-кіллерів/супресорів і Т-гелперів/індукторів та параметрів макрофагів/моноцитів: фагоцитарного індекса, фагоцитарної і мікробної ємності. Закономірною є присутність в складі даного загального фактора і Са/Р-індекса плазми як маркера паратиринової активності, з огляду на імунотропну активність Са<sup>2+</sup> [Дранник Г.Н. и др., 1994].

Третій загальний фактор (S<sub>3</sub>) об'єднує, передовсім, параметри фагоцитарної функції нейтрофілів/мікрофагів: їх фагоцитарну ємність і бактерицидну здатність, природну кіллерну активність крові та макрофаги селезінки і тимуса із параметрами нейро-гормональної регуляції: вагальним та симпатичним тонусами і так званім гуморальним каналом, а також кортизолом плазми. Цілком закономірним в світлі концепції Гаркави Л.Х и др. [1990] про лейкоцитограму периферійної крові як дзеркало адаптивних систем організму є знаходження в складі даного фактору всіх елементів лейкоцитарної формули. Разом з тим, тут виявляються активність креатинкінази (СгК) і концентрація в плазмі дієнових кон'югатів (DC).

Четвертий загальний фактор (S<sub>4</sub>) відображує, перш за все, стресорні ерозивно-виразкові пошкодження слизової шлунка, з якими пов'язані активність антиоксидантних ферментів (каталази і пероксидази) та низка параметрів сплено- і тимоцитограми, а також тироксинемія і вміст в крові плазмоцитів.

Отже, завдяки факторному аналізу вдалося виявити 4 незалежні кластери параметрів нейро-ендокринно-імуного комплексу, метаболізму та стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку, пов'язаних між собою причинно-наслідковими функціональними зв'язками.

На наступному етапі такі зв'язки було проаналізовано методом канонічного кореляційного аналізу.

Передовсім з'ясовано зв'язки між констелляціями шести параметрів лейкоцитограми периферійної крові (результативні ознаки) і 23 нейро-гормонально-метаболічних (НГМ) параметрів (факторні ознаки). Інформація структурується у 6 радикалів. При цьому перший радикал лейкоцитограми тісно корелює із обидвома її мажорними компонентами: лімфоцитами (r=-0,89) і СЯН (r=0,77) та посередньо - із двома мінорними: загальними лейкоцитами (r=0,52) і ПЯН (r=0,32). Відповідний НГМ радикал пов'язаний із кортизолемією (r=0,82), активністю креатинфосфокінази (r=0,60), фосфатемією (r=-0,33), вмістом в плазмі МДА (r=-0,27), активністю АсТ (r=0,27), вагальним тонусом (r=-0,27), хлоридемією (r=0,25), натрійемією (r=0,24) і загальною антипротеазною активністю плазми (r=0,22).

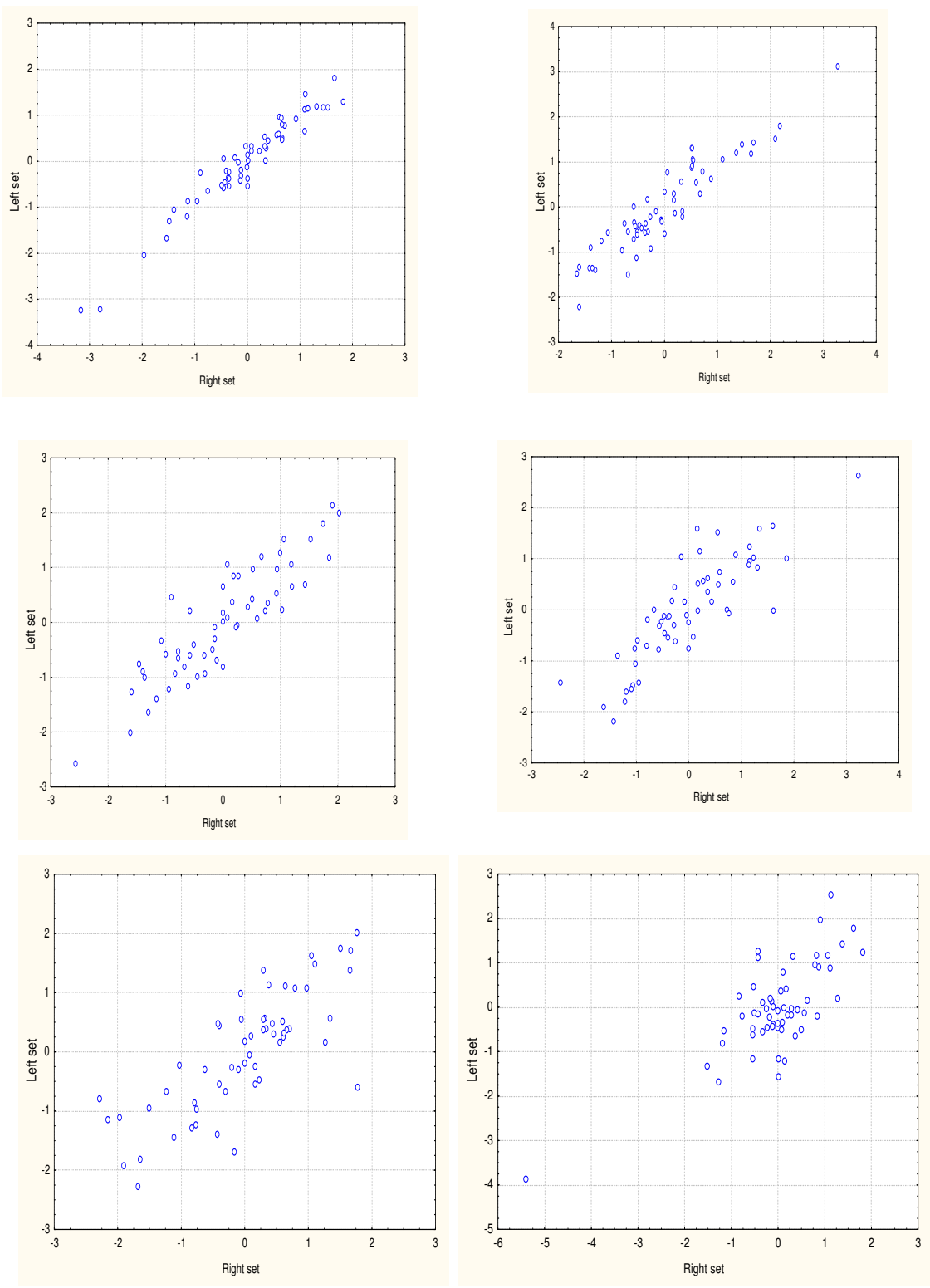
Коефіцієнт канонічної кореляції (r\*) між першою парою радикалів (рис. 3.5) складає 0,948 ( $\chi^2=270$ ; p<10<sup>-6</sup>;  $\Lambda$  Prime=0,002).

Другий радикал лейкоцитограми найтісніше пов'язаний із ПЯН (r=-0,62) та слабше - з рештою мінорних компонент: лейкоцитами (r=-0,42), еозинофілами (r=0,40), моноцитами (r=-0,34), а також із СЯН (r=0,46) та лімфоцитами (r=-0,37). Аналогічний НГМ радикал містить інформацію про паратиринову активність (r=-0,40), кальційемією (r=-0,39), фосфатемією (r=0,40), гуморальний канал регуляції ритму серця (r=0,39), вагальний тонус (r=0,38), Са/К-індекс адрено-холінергічного балансу (r=-0,34), кортизолемією (r=0,39), активність СОД (r=-0,36) і тригліцеридемією (r=-0,34). У підсумку: r\*=0,887 ( $\chi^2=174$ ; p<10<sup>-4</sup>;  $\Lambda$  Prime=0,016).

Третій радикал лейкоцитограми відображує, головним чином, інформацію про еозинофілі (r=0,68) і лейкоцитоз (r=0,50) та, певною мірою, моноцити (r=-0,24), натомість його спаринг корелює із величиною моди (r=0,35), активністю АлТ (r=-0,35), СОД (r=0,30), коефіцієнтом атерогенності Клімова (r=-0,33), холестерином  $\alpha$ -ЛП (r=0,33), так що r\* складає 0,808 ( $\chi^2=109$ ; p=0,034;  $\Lambda$  Prime=0,074).

Четвертий лейкоцитарний радикал пов'язаний посередньо лише із еозинофілами (r=-0,48) і ПЯН (r=-0,46), а відповідний йому НГМ радикал - із параметрами вегетативної регуляції: модою (r=-0,37), вагальним тонусом (r=-0,37), симпатичним тонусом (r=0,31) і Са/К-індексом адрено-холінергічного балансу (r=0,30), а також із активністю АсТ (r=-0,33). У підсумку канонічна кореляція виявляється статистично незначущою (r\*=0,715;  $\chi^2=65$ ; p=0,31;  $\Lambda$  Prime=0,214). Дві останні пари радикалів не заслуговують на увагу з огляду на їх параметри: r\*=0,624 і 0,532;  $\chi^2=35$  і 14; p=0,63 і 0,73;  $\Lambda$  Prime=0,44 і 0,72 для п'ятої і шостої пари відповідно.

Рис. 3.5. Канонічні зв'язки між параметрами лейкоцитограми (вісь Y) та нейрогормонально-метаболічними параметрами (вісь X)



В цілому, лейкоцитограма периферійної крові детермінується нейро-гормонально-метаболічними факторами на 90%.

Далі проаналізовано канонічний зв'язок між тією ж лейкоцитограмою і імунним статусом, представленим 16 параметрами (попередньо відібраними за модулями коефіцієнтів лінійної кореляції). На цей раз перший радикал лейкоцитограми екстрагує найбільшою мірою дисперсію лейкоцитів ( $r=0,90$ ), а також лімфоцитів ( $r=-0,62$ ), СЯН ( $r=0,58$ ) і ПЯН ( $r=0,41$ ). З іншого боку, імунний радикал характеризує, головним чином, фагоцитарну ємність нейтрофілів ( $r=0,96$ ) та їх бактерицидну здатність ( $r=0,71$ ), меншою мірою - фагоцитарну і мікробну ємність моноцитів ( $r=0,38$  і  $0,42$  відповідно), а також природну кіллерну активність ( $r=-0,32$ ). У підсумку канонічний зв'язок виявився дуже тісним (рис. 3.6):  $r^*=0,983$ ;  $\chi^2=326$ ;  $p<10^{-6}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,001.

Другий радикал лейкоцитограми репрезентує, передовсім, моноцити ( $r=-0,89$ ), а також СЯН ( $r=0,53$ ), тоді як спарений з ним імунний радикал - головним чином фагоцитарну ( $r=-0,75$ ) і мікробну ( $r=-0,51$ ) ємність моноцитів, меншою мірою - відносну масу тимуса ( $r=-0,29$ ) і вміст в ньому фібробластів ( $r=-0,30$ ), а також вміст в крові Т-кіллерів/супресорів ( $r=-0,28$ ). Канонічна кореляція теж дуже тісна:  $r^*=0,923$ ;  $\chi^2=173$ ;  $p<10^{-6}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,022.

Третій радикал лейкоцитограми посередньо пов'язаний з її мажорними компонентами - лімфоцитами ( $r=0,54$ ) та СЯН ( $r=-0,55$ ) і слабо - із мінорними ( $|r|=0,28\div 0,33$ ). Аналогічний імунний радикал репрезентує, в першу чергу, параметри макрофагів: активність фагоцитозу ( $r=-0,53$ ), фагоцитарну ( $r=-0,35$ ) і мікробну ( $r=-0,37$ ) ємність; в другу чергу - вміст в крові натуральних кіллерів ( $r=-0,46$ ) і їх активність ( $r=0,47$ ) та індекс кіллінгу нейтрофілів ( $r=0,47$ ); в третю чергу - вміст в тимусі ретикулоцитів ( $r=0,42$ ) і макрофагів ( $r=-0,32$ ), а також відносну масу селезінки ( $r=0,42$ ). У підсумку канонічний зв'язок виявляється вельми сильним:  $r^*=0,712$ ;  $\chi^2=86$ ;  $p=0,006$ ;  $\Lambda$  Prime=0,15.

Четвертий радикал лейкоцитограми відображує майже виключно вміст в ній еозинофілів ( $r=-0,85$ ) і лише до певної міри - лімфоцитів ( $r=0,33$ ), тоді як аналогічний імунний радикал - вміст плазмочитів в селезінці ( $r=0,52$ ), ретикулоцитів - в тимусі ( $r=0,38$ ) та натуральну кіллерну активність ( $r=-0,50$ ). Канонічна кореляція виявляється на межі значущості:  $r^*=0,689$ ;  $\chi^2=54$ ;  $p=0,058$ ;  $\Lambda$  Prime=0,31.

Дві останні пари радикалів теж не заслуговують на увагу своїми статистичними характеристиками:  $r^*=0,510$  і  $0,459$ ;  $\chi^2=24$  і  $11$ ;  $p=0,43$  і  $0,46$ ;  $\Lambda$  Prime=0,58 і  $0,79$  відповідно.

В цілому характер лейкоцитограми визначається імунним статусом на 98%.

Представлені нами підсумки канонічного аналізу підтверджують, в принципі, аналогічні результати наших клініко-фізіологічних спостережень про інформаційну цінність лейкоцитограми периферійної крові як адекватного маркера стану пристосувально-захисних систем [Попович І.Л. та ін., 2003; Чебаненко О.І. та ін., 2004].

Інший аспект канонічного аналізу стосується зв'язків між параметрами ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунка (ЕВПСШ) та нейро-гормонально-метаболічними і імунними параметрами.

Перший радикал ЕВПСШ відображує, головним чином, їх інтегральний індекс ( $r=0,88$ ), який враховує як кількість і довжину виразок, так і їх відсутність чи наявність лише ерозій. Екстракція дисперсії довжини виразок та їх кількості значно менша ( $r=0,66$  і  $0,63$  відповідно). Нейро-гормонально-метаболічний радикал має суттєві навантаження зі сторони 14 параметрів, при цьому 8 з них відображують альтеруючі впливи, а 7 - протективні. З-поміж останніх на чільному місці - активність лужної фосфатази ( $r=-0,55$ ), далі йдуть: калійемія ( $r=-0,51$ ), тироксинемія ( $r=-0,41$ ), активність каталази ( $r=-0,39$ ) і кальцитоніну ( $r=-0,36$ ) та холестерин  $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $r=-0,34$ ). Натомість перелік пошкоджувальних факторів очолюють два індекси плазми: Са/К, який відображує зсув адрено-холінергічного балансу в бік симпатотонії ( $r=0,49$ ), і Na/К, який відображує мінералокортикоїдну активність наднирників ( $r=0,47$ ). Далі йдуть: натрій еритроцитів як маркер натрійгистії ( $r=0,41$ ), фосфатемія ( $r=0,39$ ) і кальційемія ( $r=0,34$ ), детерміновані паратирином ( $r=0,31$ ) та кальцитоніном, а також маса наднирників ( $r=0,37$ ). Окремого розгляду потребують фактори, зчеплені із статтю. Якщо самців умовно квантифікувати одиницею, а самок - двійкою, то кореляція радикалу із отриманим таким чином секс-індексом складе  $+0,43$ , тобто жіноча стать виступає стосовно ЕВПСШ в ролі пошкоджувального фактора, а чоловіча - захисного. Своєю чергою, секс-індекс позитивно корелює із масою наднирників, як абсолютною ( $r=0,80$ ), так і відносною ( $r=0,78$ ), кальційемією ( $r=0,76$ ), активністю СОД ( $r=0,60$ ), хлоридемією ( $r=0,46$ ), натрійемією ( $r=0,43$ ), рівнем дієнових кон'югатів ( $r=0,38$ ), індексами Са/К ( $r=0,78$ ), Са/Р ( $r=0,73$ ) і Na/К ( $r=0,58$ ), натомість негативно - із кальцитоніновою активністю ( $r=-0,69$ ), активністю лужної

( $r=-0,73$ ) і кислоти ( $r=-0,48$ ) фосфатаз, калійемією ( $r=-0,62$ ), холестерином  $\alpha$ -ЛП ( $r=-0,51$ ), активністю АсТ ( $r=-0,34$ ), рівнем МДА ( $r=-0,31$ ), триацилгліцеридів ( $r=-0,31$ ), а також масою тіла ( $r=-0,34$ ). Тобто, їх слід вважати факторами, зчепленими із статтю, які детермінують ЕВПСШ.

Рис. 3.6. Канонічні зв'язки між параметрами лейкоцитограми (вісь Y) та імунітету (вісь X)

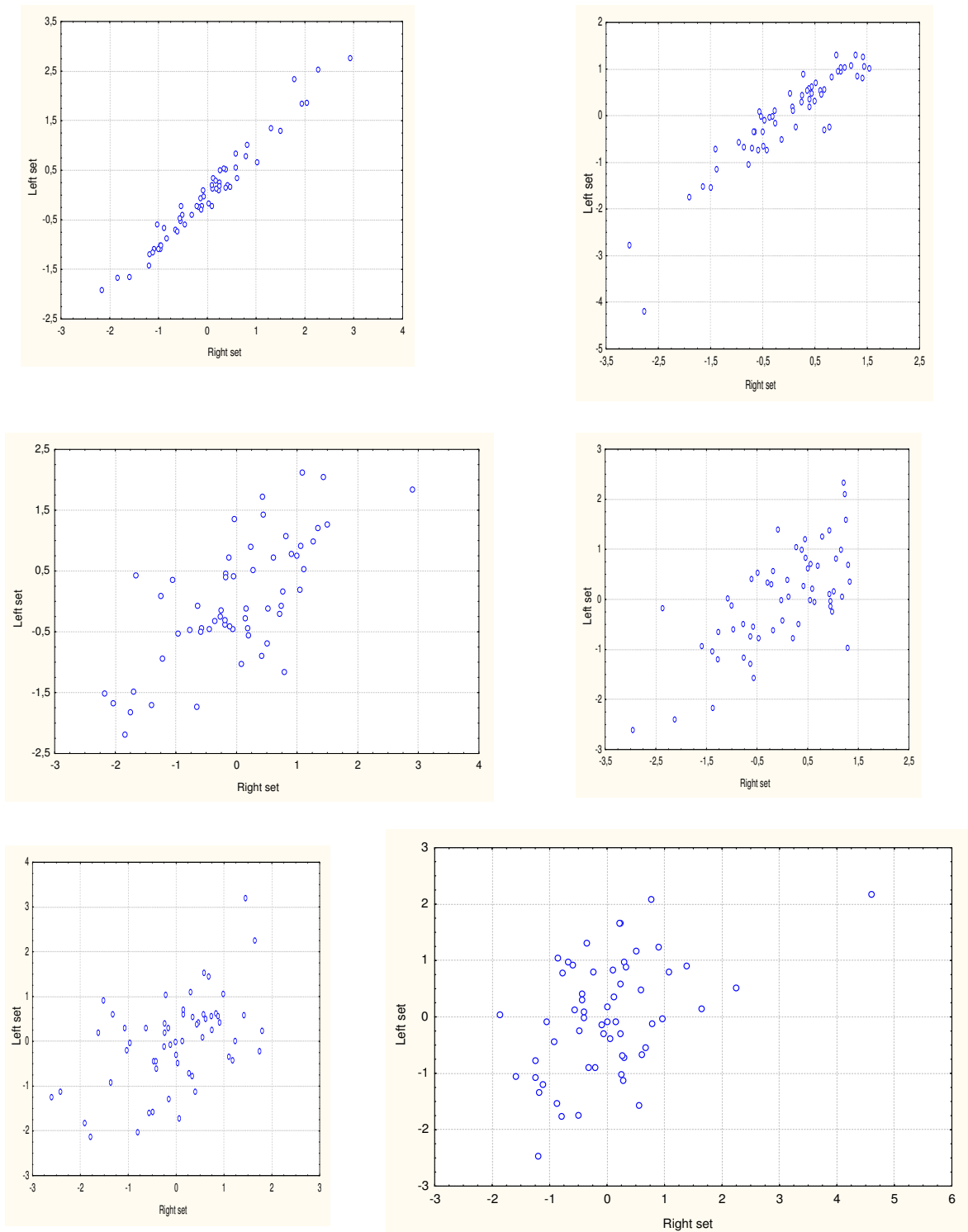
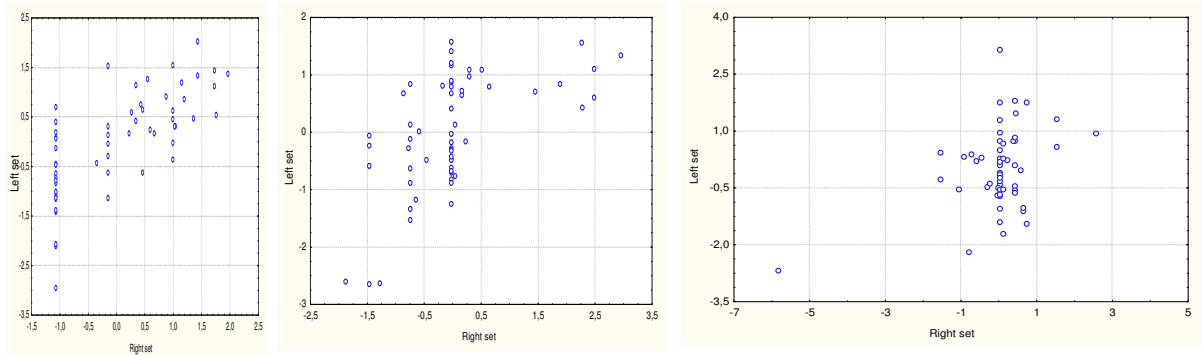




Рис. 3.7. Канонічна кореляція між ерозивно-виразковими пошкодженнями слизової шлунка (вісь Y) та нейро-гормонально-метаболічними параметрами (вісь X)



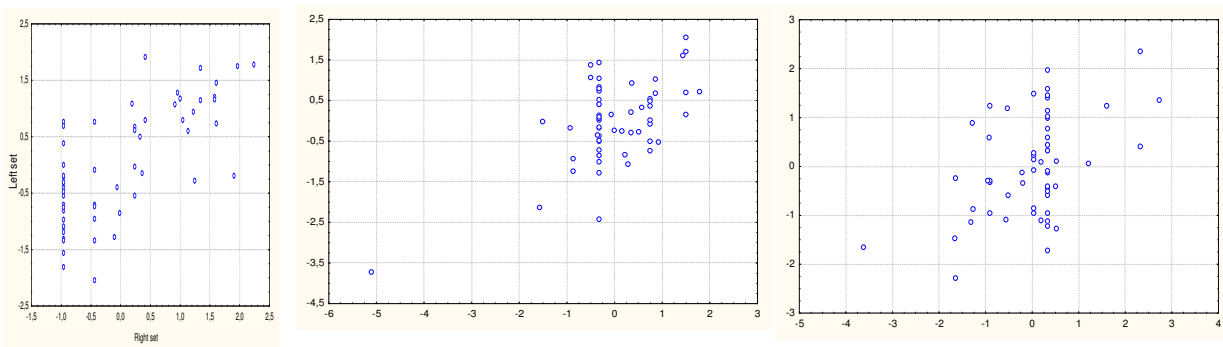
У підсумку канонічна кореляція для першої пари радикалів виявляється вельми тісною (рис. 3.7):  $r^*=0,689$ ;  $\chi^2=54$ ;  $p=0,058$ ;  $\Lambda$  Prime=0,31.

Другий радикал ЕВПСШ репрезентує, головним чином, довжину виразок ( $r=0,71$ ) і, меншою мірою, їх кількість ( $r=0,46$ ) та інтегральний індекс ( $r=0,42$ ). Відповідно з-поміж НГМ факторів суттєва кореляція виявлена лише для лужної фосфатази ( $r=-0,42$ ), маси наднирників ( $r=0,38$ ), натрійемії ( $r=0,29$ ), кальційемії ( $r=0,29$ ) і секс-індексу ( $r=0,31$ ), так що канонічний зв'язок незначущий ( $r^*=0,579$ ;  $\chi^2=27$ ;  $p=0,61$ ;  $\Lambda$  Prime=0,56).

Зовсім слабкою є канонічна кореляція для третьої пари радикалів, репрезентованої з одного боку кількістю виразок ( $r=-0,63$ ), а з іншого - вмістом натрію в еритроцитах ( $r=0,53$ ) і тироксинемією ( $r=0,33$ ):  $r^*=0,398$ ;  $\chi^2=8,1$ ;  $p=0,88$ ;  $\Lambda$  Prime=0,84. В цілому нейро-гормонально-метаболічні прояви стресу детермінують пошкодження слизової шлунку на 51%.

Наостанок досліджено канонічний зв'язок між ЕВПСШ та імунним статусом. З'ясовано, що лише перший радикал пошкодженень екстрагує суттєві долі дисперсій, при цьому максимальною мірою саме інтегральний індекс ( $r=0,96$ ), меншою - довжина виразок ( $r=0,89$ ) та їх кількість ( $r=0,73$ ), тоді як для другого радикалу відповідні цифри складають: -0,15; -0,45 і -0,49, а для третього: -0,24; -0,05 і -0,49.

Рис. 3.8. Канонічна кореляція між ерозивно-виразковими пошкодженнями слизової шлунка (вісь Y) та параметрами імунітету (вісь X)



Перший імунний радикал суттєво пов'язаний із 4 конкордантними параметрами, тобто такими, які змінюються під впливом стресу то більше, що важчі ЕВПСШ: вмістом в селезінці ретикулоцитів ( $r=0,50$ ) і лімфобластів ( $r=0,34$ ), в тимусі - лімфоцитів ( $r=0,39$ ), в крові - плазмоцитів ( $r=0,31$ ), та із 7 дискордантними параметрами: індексом кілінгу нейтрофілів ( $r=-0,64$ ), їх бактерицидною здатністю ( $r=-0,32$ ), фагоцитарним числом моноцитів ( $r=-0,30$ ), вмістом в тимусі ретикулоцитів ( $r=-0,44$ ) і лімфобластів ( $r=-0,28$ ), в селезінці - макрофагів ( $r=-0,33$ ), а також з масою селезінки ( $r=-0,44$ ).

Канонічна кореляція вельми тісна (рис. 3.8):  $r^*=0,708$ ;  $\chi^2=64$ ;  $p=0,16$ ;  $\Lambda$  Prime=0,25. Це не стосується ні другої ( $r^*=0,605$ ;  $\chi^2=32$ ;  $p=0,54$ ;  $\Lambda$  Prime=0,49), ні, тим більше, третьої пари радикалів ( $r^*=0,470$ ;  $\chi^2=11,5$ ;  $p=0,78$ ;  $\Lambda$  Prime=0,78).

В цілому важкість ЕВПСШ і зміни імунного статусу за умов гострого стресу взаємодетерміновані рівно на 50%.

### 3.3. Інформаційні ефекти біоактивної води Нафтуса: модуляція ентропійної, відвернення десинхронізувальної та обмеження дизгармонізувальної дій водно-імерсійного стресу на інформаційні складові нейро-ендокринно-імуноної системи і метаболізму

**Ентропія морфо-функціональних імунних систем.** У фізиці ентропія – це величина, яка у спостережуваних явищах і процесах характеризує знецінювання (розсіювання) енергії, зумовлене перетворенням усіх її видів на теплову з рівномірним розподілом тепла між тілами; в хімії і термодинаміці – міра кількості енергії у фізичній системі, яка не може бути використана для виконання роботи; в математиці – міра невизначеності випадкової функції; в теорії інформації – міра невизначеності ситуації, якого-небудь досвіду (випробування), що може мати різні наслідки; ентропія також – міра безладдя, ступінь хаосу, присутнього в системі (цит. за: Білошицький П.В. [2007]). Shannon С. [1963] зв'язав математичною залежністю поняття інформації і ентропії, яка характеризує ступінь упорядкованості системи. Ця оцінка кількості інформації співпадає з оцінкою кількісної міри усунування невизначеності ентропії, міри організованості системи. На думку Білошицького П.В. [2007], математична формула прямо вказує на можливість кількісною зміною інформації змінювати упорядкованість системи, що стосовно біосистем може означати зміну якості (стійкості, працездатності, здоров'я тощо) й тим самим вказувати шлях цілеспрямованого використання біоінформації в медичній практиці. Принагідно автор пропонує замість терміну ентропія використовувати термін **надійність функціонування організму**, що нам вельми імпонує, як і його припущення, що залежність надійності біосистеми від інформації і є та невловима *vis vitalis* (життєва сила).

Обчислення ентропії прийнятно, зокрема, стосовно імуно-, лейко-, сплено- і тимоцитограм, які являють собою замкнені системи різних формених елементів. Інформаційний аналіз цитограм дозволяє з допомогою узагальнених індексів оцінити стан морфо-функціональних пристосувально-захисних систем, інформація про які міститься у їх цитограмах [Автандилов Г.Г., 1990; Юшковська О.Г., 2001].

Інформаційний аналіз цитограм проведено, використавши рівняння Shannon С. [1963] для обчислення величини  $H$  - ентропії сукупності ймовірностей (інформаційної ентропії):

$$H = - \sum_{i=1}^n p_i \cdot \log_2 p_i,$$

де:  $i$  - кількість груп формених елементів;  
 $p$  - доля  $i$ -ї групи елементів у цитограмі.

Позаяк величина ентропії залежить від кількості складових елементів, для нівелювання цього факту і уможливлення порівняння систем із різною кількістю складників обчислювали показник відносної ентропії ( $h$ ), тобто долю актуальної ентропії ( $H$ ) у максимальній ентропії ( $H_{\max}$ ) системи із  $n$  елементів:

$$H_{\max} = \log_2 n; h = H/H_{\max}.$$

Для оцінки міри **відносної** організації системи рекомендують обчислювати коефіцієнт надмірності  $R$ :

$$R = (1-h) \cdot 100\%.$$

Коефіцієнт надмірності показує долю морфо-функціональної інформації, надмірної порівняно із оптимальною. Ця доля забезпечує резервну надійність, збільшує адаптаційні і компенсаторні можливості системи [Автандилов Г.Г., 1990]. Проте, за суттю,  $R$  є оберненою мірою  $h$ , тобто не несе додаткової інформації.

Для оцінки ефектів обчислювали інформаційний показник впливу (ІПВ) за рівнянням [Автандилов Г.Г., 1990]:

$$\text{ІПВ} = 1 - H_B/H_I,$$

де  $H_I$  - ентропія в інтактній групі;

$H_B$  - ентропія в групах впливу.

Як показує наш попередній досвід, математично коректнішим є оцінка впливу (ефекту) того чи іншого чинника за сигмальним відхиленням показника від норми, тобто віддаллю Евкліда [Попович І.Л. та ін., 2003]. Тому нами використано індекс  $d$ :

$$d = \text{ІПВ}/C_V,$$

де  $C_V$  - коефіцієнт варіації показника в інтактній групі.

В периферійній крові щурів інтактної групи відносний вміст теофілінрезистентної субпопуляції Т-лімфоцитів знаходиться в діапазоні 29÷30%, теофілінчутливої субпопуляції - 12÷18%, популяції В-лімфоцитів - 11÷16%, плазмоцитів - 0÷2%, натуральних кіллерів - 0,5÷2,5%, а

0-лімфоцитів - 34÷45%. Розрахований рівень відносної ентропії (h) імуноцитограми коливається в межах 0,72÷0,79, а коефіцієнт надмірності (R) - в межах 28÷21%. Як видно з табл. 3.7 і на рис. 3.9, під впливом ВІС пересічна величина ентропії практично не змінюється (+0,5%), як і коефіцієнт надмірності (24,2% проти 24,6% у інтактних), тому квазінульовими виявляються ІПВ і індекс d (рис. 3.10).

Таблиця 3.7

Параметри ентропії морфо-функціональних імунних систем щурів різних груп впливу

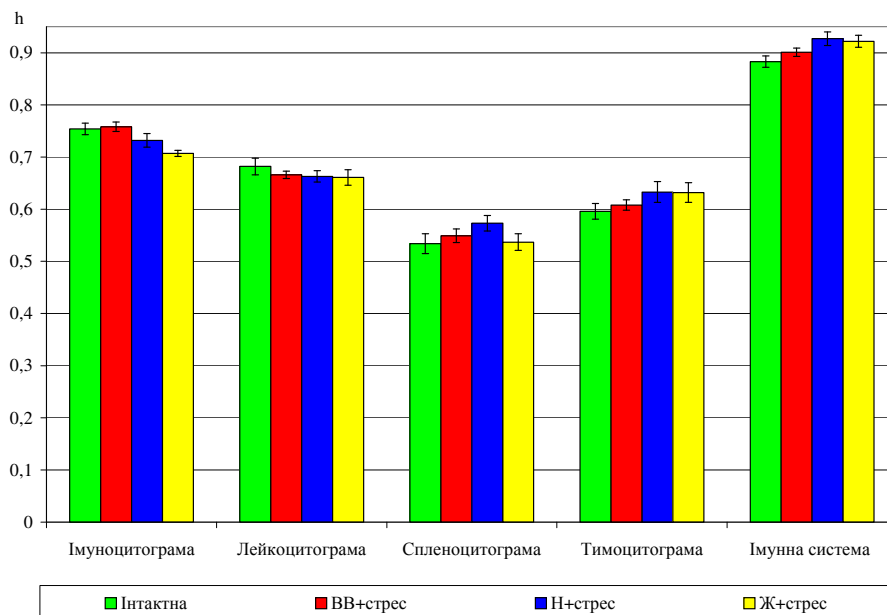
Група	n	Параметр ентропії	Імуноцитограма крові	Лейкоцитограма крові	Спленоцитограма	Тимоцитограма	Імунна система в цілому
		I	6	5	8	8	
Інтактна (вода з-під крану)	10	h±m ІПВ±m d±m	0,75±0,01 0 0	0,68±0,02 0 0	0,53±0,02 0 0	0,60±0,02 0 0	0,88±0,01 0 0
Контрольна (вода+ ВІС)	30	h±m ІПВ±m d±m	0,76±0,01 -0,01±0,01 -0,12±0,27	0,67±0,01 +0,02±0,01* +0,32±0,14*	0,55±0,01 -0,03±0,02 -0,24±0,21	0,61±0,01 -0,02±0,02 -0,24±0,20	0,90±0,01 -0,02±0,01* -0,51±0,23*
Дослідна (Нафтуся+ ВІС)	10	h±m ІПВ±m d±m	0,73±0,01 +0,03±0,02 +0,62±0,38	0,66±0,01 +0,03±0,02 +0,37±0,21	0,57±0,01 -0,07±0,03* -0,64±0,25*	0,63±0,02 -0,06±0,03 -0,76±0,41	0,93±0,01* -0,05±0,01* -1,28±0,37*
Еталонна (жень-шень+ ВІС)	8	h±m ІПВ±m d±m	0,71±0,01*# +0,06±0,01*# +1,36±0,18*#	0,66±0,01 +0,03±0,02 +0,42±0,29	0,54±0,02 -0,01±0,03 -0,04±0,26	0,63±0,02 -0,06±0,03 -0,72±0,39	0,92±0,01* -0,04±0,01* -1,12±0,33*

Примітки: 1. n - кількість тварин в групі; I - кількість елементів системи.

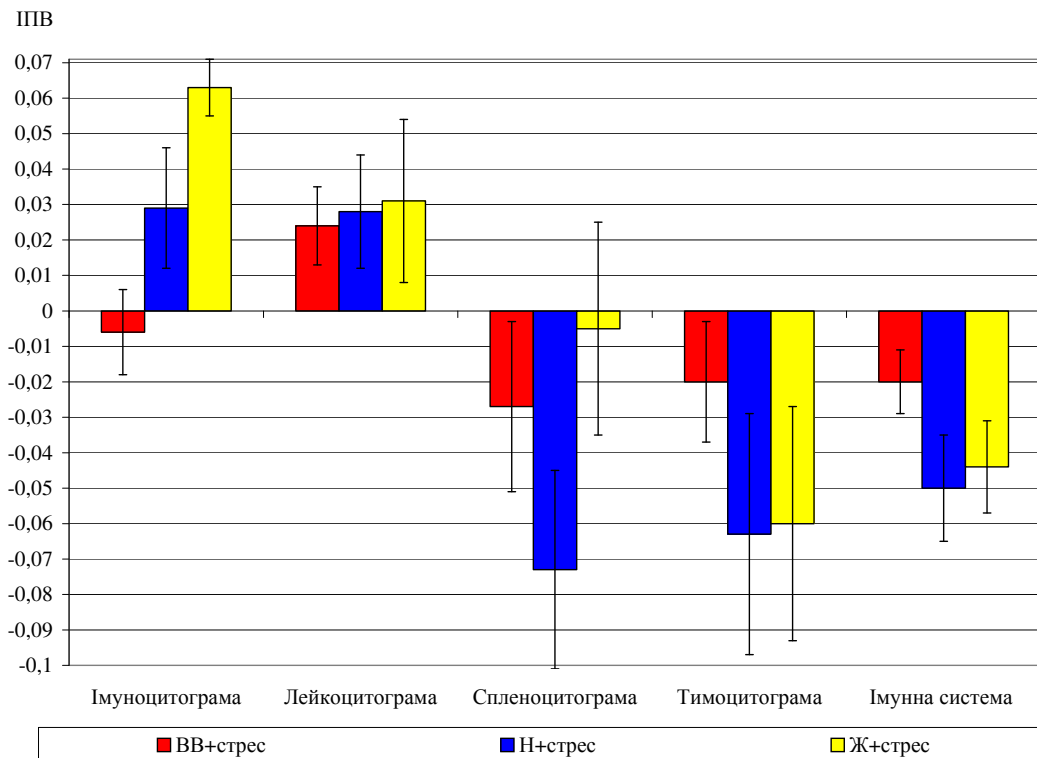
2. h - відносна ентропія; ІПВ - інформаційний показник впливу; d - нормований ІПВ.

3. Показники, які вірогідно відрізняються від інтактних, позначено \*, від контрольних - #.

Рис. 3.9. Ентропія окремих морфо-функціональних імунних систем та імунної системи в цілому у щурів різних груп впливу



**Рис. 3.10. Інформаційні впливи на ентропію окремих морфо-функціональних систем і імунітету в цілому у щурів**



Натомість на тлі превентивного вживання Нафтусі стрес спричиняє тенденцію до зменшення ентропії на 2,9% відносно інтактної (I) групи і на 3,4% - відносно контрольної (K) групи і збільшення R до 26,8%, тобто чинить незначущий негентропійний ефект, який складає +2,9% за ПІВ та +0,62σ за індексом d. В цьому плані Нафтуса поступається перед жень-шенем, який вірогідно зменшує h на 6,2% і 6,7% (відносно I і K відповідно), збільшує R до 29,3%, а отже спричиняє значущий негентропійний ефект: +6,3% за ПІВ та +1,36σ за d.

Елементи лейкоцитограми крові інтактних щурів знаходяться в наступних інтервалах: лімфоцити - 47÷57%, сегментоядерні нейтрофіли - 38÷31%, паличкоядерні нейтрофіли - 1÷3%, еозинофіли - 3÷7%, моноцити - 4÷8%, так що відносна ентропія коливається в межах 0,63÷0,73, а коефіцієнт надмірності - 37÷27%. Стрес спричиняє тенденцію до зменшення h на 2,3% і збільшення R від 31,8% до 33,4%, тобто чинить незначущий негентропійний ефект на лейкоцитограму: +2,4% та +0,32σ за ПІВ та d відповідно. Ні Нафтуса, ні жень-шень не впливають суттєво на описані ефекти ВІС (рис. 3.10).

При гістологічному дослідженні спленоцитограми інтактних тварин констатовано, що 63÷73% клітин складають лімфоцити, 5÷12% - лімфобласти, 1÷2% - плазмоцити, 2÷3% - макрофаги, локалізовані переважно в зоні **білої** пульпи, ретикулоцити - 2÷3%, розміщені в **капсулі** лімфатичних фолікулів, а також сегментоядерні нейтрофіли - 10÷15%, паличкоядерні нейтрофіли - 1÷3% і еозинофіли - 1÷3%, що складають основу **червоної** пульпи селезінки.

Такий розподіл елементів спленоцитограми характеризується ентропією в межах 0,47÷0,59 і величиною R - в межах 53÷41%. Під впливом стресу h зростає на 2,8%, відповідно R зменшується від 46,7% до 45,1%, проентропійний вплив складає -2,7% і -0,24σ, проте ці зміни незначущі. Натомість превентивне вживання Нафтусі зумовлює закономірне наростання ентропії на 7,3% в поєднанні із зниженням коефіцієнту надмірності до 42,7%, так що проентропійний ефект досягає -7,3% і -0,64σ. Вплив жень-шеню на розглянуті параметри виявляється непевним (рис. 3.10).

У щурів інтактної групи клітинність головного елемента тимоцитограми - лімфоцитів (за означенням, Т-популяції), компактно локалізованих у кірковій речовині, коливається в діапазоні 62÷70%, їх оточують макрофаги (4÷7%), ретикулоцити (2÷6%), епітеліоцити (6÷10%), а також лімфобласти (5÷10%), розміщені переважно у субкапсулярній зоні. Ще 3÷7% клітин складають фібробласти, 2÷4% - базофіли і лише 1% - тільця Гассаля.

Відносна ентропія знаходиться в інтервалі 0,55÷0,65, R - 45÷35%. Ефект стресу per se квазінульовий, тоді як і Нафтуса, і жень-шень, вжиті превентивно, практично однаковою мірою

спричиняють наростання параметрів ентропії на 6,3% і 6,0% та  $0,76\sigma$  і  $0,72\sigma$ , яке, проте, є на грані значущості.

Суцільний кореляційний аналіз показує, що величини  $h$  кожної окремої цитограми мають закономірні зв'язки як в межах своєї морфо-функціональної системи (внутрішньосистемні), так і міжсистемні.

Зокрема, ентропія імуноцитограми пов'язана, передовсім, з власними елементами: вмістом 0-лімфоцитів ( $r=-0,84$ ), натуральних кіллерів ( $r=0,70$ ), плазмоцитів ( $r=0,63$ ), теофілінчутливих Т-лімфоцитів ( $r=0,42$ ) і В-лімфоцитів ( $r=0,37$ ), але не теофілінрезистентних Т-лімфоцитів ( $r=0,19$ ). З-поміж елементів тимоцитограми заслуговують на увагу в цьому аспекті тільця Гассаля ( $r=-0,29$ ), ретикулоцити ( $r=-0,27$ ), епітеліоцити ( $r=0,26$ ) і лімфобласти ( $r=-0,22$ ); спленоцитограми - паличкоядерні нейтрофіли ( $r=0,36$ ), еозинофіли ( $r=-0,27$ ), лімфобласти ( $r=0,24$ ), а також маса селезінки ( $r=-0,26$ ); лейкоцитограми - лише паличкоядерні нейтрофіли ( $r=-0,22$ ). Разом з тим, виявлено зв'язки  $h$  тимоцитограми з показниками фагоцитозу: мікробним числом моноцитів ( $r=-0,42$ ), фагоцитарним індексом нейтрофілів ( $r=0,27$ ) та їх індексом кілінгу ( $r=-0,27$ ). З-поміж показників нейрогормонально-метаболическої (НГМ) плеяди варті уваги загальна антипротеазна активність плазми ( $r=-0,44$ ), малоновий диальдегід ( $r=-0,34$ ), активність АсТ ( $r=-0,29$ ) і каталази плазми ( $r=-0,27$ ), калій еритроцитів ( $r=-0,28$ ), гуморальний канал регуляції серцевого ритму ( $r=-0,25$ ), симпатичний тонус ( $r=0,21$ ) і масовий індекс наднирників ( $r=0,22$ ).

Ентропія лейкоцитограми має значущі зв'язки з трьома власними елементами: еозинофілами ( $r=0,71$ ), моноцитами ( $r=0,43$ ) і паличкоядерними нейтрофілами ( $r=0,33$ ) та слабкі - із лімфоцитами ( $r=-0,25$ ) і сегментоядерними нейтрофілами ( $r=-0,22$ ). Тут же доречно відзначити зв'язки із інтенсивністю фагоцитозу моноцитами ( $r=0,30$ ), активністю фагоцитозу нейтрофілами ( $r=-0,23$ ) та активністю натуральних кіллерів ( $r=0,24$ ). Варті уваги зв'язки із паличко- ( $r=0,35$ ) і сегментоядерними ( $r=0,28$ ) нейтрофілами та плазмоцитами ( $r=-0,31$ ) спленоцитограми, ретикулоцитами ( $r=-0,24$ ) і лімфобластами ( $r=-0,22$ ) тимоцитограми, а також 0-лімфоцитами ( $r=0,26$ ) імуноцитограми. З-поміж показників НГМ плеяди значущі зв'язки виявлено із фосфатемією ( $r=-0,31$ ), активністю супероксиддисмутази ( $r=0,29$ ) і гуморального каналу регуляції ( $r=0,25$ ).

Зв'язки ентропії спленоцитограми мають, в основному, внутрішньосистемний характер. За силою зв'язків її елементи розташовані в наступному порядку: лімфоцити ( $r=-0,97$ ), СЯН ( $r=0,64$ ), лімфобласти ( $r=0,60$ ), макрофаги ( $r=0,47$ ), ретикулоцити ( $r=0,40$ ), ПЯН ( $r=0,35$ ), еозинофіли ( $r=0,31$ ), за випадіння лише плазмоцитів ( $r=0,16$ ). Із інших систем варто відзначити лише теофілінрезистентні Т-лімфоцити ( $r=0,26$ ) і 0-лімфоцити ( $r=-0,23$ ) та активність креатинкінази ( $r=0,32$ ) і антипротеаз ( $r=-0,29$ ) плазми.

Внутрішньосистемні зв'язки ентропії тимоцитограми характеризуються наступним рядом: лімфоцити ( $r=-0,97$ ), ретикулоцити ( $r=0,78$ ), базофіли ( $r=0,52$ ), макрофаги ( $r=0,47$ ), лімфобласти ( $r=0,44$ ), тільця Гассаля ( $r=0,34$ ), фібробласти ( $r=0,31$ ) за випадіння лише епітеліоцитів ( $r=-0,10$ ). Має місце також зв'язок із масовим індексом тимуса ( $r=-0,34$ ). Міжсистемні зв'язки представлені показниками імунітету: інтенсивністю ( $r=0,30$ ) і активністю ( $r=0,22$ ) фагоцитозу нейтрофілами, активністю натуральних кіллерів ( $r=-0,23$ ), плазмоцитами крові ( $r=-0,22$ ) - та НГМ плеяди: активністю каталази еритроцитів ( $r=0,32$ ) і масовим індексом наднирників ( $r=-0,25$ ).

Окремого аналізу варті зв'язки ентропії імунних морфо-функціональних систем із показниками стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку. Виявлено, що лише ентропія тимоцитограми значуще інверсно корелює з кількістю виразок ( $r=-0,33$ ), їх загальною довжиною ( $r=-0,27$ ) та важкістю пошкоджень ( $r=-0,28$ ), тоді як зв'язки в цьому руслі лейко- і імуноцитограми слабкі ( $r=-0,23\div-0,18$  і  $0,20\div0,15$  відповідно), а спленоцитограми - практично відсутні ( $r=0,15\div0,07$ ).

Знаменно, що ентропії розглянутих чотирьох імунних морфо-функціональних систем між собою практично не пов'язані ( $r=-0,21\div+0,06$ ). З огляду на цю обставину, а також на скерованість змін ентропії цих систем під впливом стресу, ми розрахували ентропію імунної системи в цілому ( $h_{tot}$ ) за формулою:

$$h_{tot}=(h_{Th}\cdot h_{Sp}/h_{Im}\cdot h_{Leu})^{0,25}.$$

Розрахована таким чином ентропія виявилась значуще пов'язаною із 6 показниками тимуса: ретикулоцитами ( $r=0,61$ ), лімфоцитами ( $r=-0,54$ ), тільцями Гассаля ( $r=0,39$ ), базофілами ( $r=0,36$ ), лімфобластами ( $r=0,32$ ) і його масовим індексом ( $r=-0,39$ ); 6 показниками селезінки: лімфоцитами ( $r=-0,57$ ), макрофагами ( $r=0,38$ ), еозинофілами ( $r=0,36$ ), ретикулоцитами ( $r=0,32$ ), СЯН ( $r=0,30$ ) і плазмоцитами ( $r=0,27$ ); 6 імунними показниками крові: еозинофілами ( $r=-0,29$ ), моноцитами ( $r=-$

0,29), натуральними кіллерами ( $r=-0,28$ ), мікробним числом нейтрофілів ( $r=0,28$ ), плазмоцитами ( $r=-0,26$ ) і фагоцитарним індексом моноцитів ( $r=-0,25$ ), а також 4 показниками метаболізму: креатинкіназою ( $r=0,35$ ), каталазою еритроцитів ( $r=0,31$ ) і плазми ( $r=0,23$ ) та малоновим диальдегідом плазми ( $r=0,27$ ).

Як видно на табл. 3.1 та рис. 3.1 і 3.2, параметри тотальної (інтегральної) ентропії імунної системи змінюються вірогідно і відчутніше порівняно із такими парціальних ентропій. Зокрема, стрес *per se* спричиняє незначний, але закономірний приріст інтегральної ентропії на  $2,0\pm 0,9\%$  або  $0,51\pm 0,23\sigma$ , а превентивне вживання Нафтусі посилює цей ефект до  $5,0\pm 1,5\%$  або  $1,28\pm 0,37\sigma$ . Майже аналогічний проентропійний ефект чинить і жень-шень:  $4,4\pm 1,3\%$  і  $1,12\pm 0,33\sigma$ . Коефіцієнт надмірності під впливом стресу зменшується до  $9,9\pm 0,8\%$  проти  $11,7\pm 1,1\%$  у інтактних щурів, Нафтуса зумовлює його дальше зменшення до  $7,3\pm 1,3\%$ , а жень-шень - до  $7,8\pm 1,2\%$ .

Для обґрунтування власної інтерпретації неоднозначних, на перший погляд, результатів вважаємо за необхідне зробити преамбулу. На думку Гоженко А.И. і Гоженко Е.А. [2007], розвиток хвороби слід уявляти як лінійно-сіткову структуру, що базується на цілісному характері реагування організму на пошкодження. При цьому формуються такі, що саморозвиваються патологічні процеси, що значною мірою детермінує стан хвороби. Це співзвучно з висновком Зайчика А.Ш. і Чурилова Л.П. [1999], що патогенез може уявлятися як розвиток захворювання у вигляді паралельних, розгалужених і пересічених ланцюгів каузальних зв'язків і що патогенез розглядає хвороби як мозаїчні поєднання більш елементарних або менш специфічних компонентів - патологічних процесів. Проте одночасно в організмі спрацьовують численні адаптаційні механізми, тобто вмикаються, а потім зростають і навіть виникають "запасні сили" (термін В.В.Подвысоцкого). Останні різною мірою впливають на перебіг патологічних процесів, зменшують ступінь пошкодження, тобто модулюють перебіг хвороби, сприяючи одужанню організму. Сукупність цих переважно компенсаторно-адаптаційних механізмів номінується як саногенез. За Фроловим В.А. [1987], саногенез - динамічний процес захисно-приспосувальних механізмів (фізіологічного і патологічного характеру), який розвивається внаслідок дії на організм надзвичайного подразника, функціонує впродовж всього патологічного процесу (від преморбідної стадії до одужання) і скерований на відновлення саморегуляції організму. Отже, за сучасною парадигмою патофізіології, розвиток хвороби визначається співвідношенням і взаємодією патогенетичних і саногенетичних механізмів; всі процеси протікають у хворому організмі організовано і здійснюються за захисно-пошкоджувальним принципом; на розвиток цих процесів значуще впливають саногенетичні механізми. Наявність останніх не лише розширює сучасні уявлення про хворобу, а й є теоретичною основою профілактичної і реабілітаційної медицини [Гоженко А.И., Гоженко Е.А., 2007].

Прийнято вважати [Автандилов Г.Г., 1990], що наростання ентропії (*resp.* зниження коефіцієнту надмірності) свідчить за неадекватність реагування морфо-функціональної системи на екзогенні впливи і перехід її до преморбідного чи патологічного стану. За альтернативної інтерпретації [Юшковська О.Г., 2001], наростання ентропії, наприклад, під впливом бігових тренувань, може вказувати як на неповноцінність пристосувальних механізмів, так і на значну біологічну силу (і/або тривалість дії) подразників. В обох випадках є потреба щодо залучення значних резервів гомеостатичних систем.

Базуючись на викладених положеннях, ми схильні інтерпретувати спричинене стресом зменшення ентропії лейкоцитограми як активацію нейро-гормональних адаптивних систем, зеркалом яких вона (лейкоцитограма) вважається [Гаркави Л.Х. и др., 1990; Радченко О.М., 2004], а зростання ентропії сплено- і тимоцитограми (зі зниженням в них структурного запасу) - як мобілізацію резервних захисних саногенетичних механізмів, обтяжену, проте, патологічним процесом, зокрема ерозивно-виразковими пошкодженнями слизової шлунку. При цьому інформаційна складова морфо-функціонального стану імунітетів периферійної крові залишається практично інтактною, судячи за квазінульовими змінами ентропії імунітограми. Нафтуса, вживана перед стресом і діючи як адаптоген, зумовлює більш повну стресорну мобілізацію структурних резервів імунних систем (селезінки і тимуса), що поєднується із розвитком негентропійних змін імунітограми (а отже - підвищенням надійності функціонування імунітету) при збереженні стресорних негентропійних змін лейкоцитограми (а отже - підвищених адаптаційних і компенсаторних можливостей), що проявляється у пом'якшенні стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку. Майже аналогічний інтегральний ентропійний вплив (за 4 модулями індексів *d*) чинить еталонний адаптоген жень-шень:  $2,53\pm 0,28\sigma$  проти  $2,40\pm 0,31\sigma$  в дослідній групі, при цьому за відсутності розбіжностей між впливами на ентропії

лейко- і тимоцитограм (+0,04σ і -0,04σ відповідно) значно сильніший вплив жень-шеню на ентропію імунцитограми (+0,73σ) компенсується значно слабшим його впливом на ентропію спленцитограми (-0,60σ).

### **Внутрішньо- і міжсистемна синхронізація імунних і нейрогормонально-метаболических показників.**

Існує теоретичне положення [Баевский Р.М. и др., 1984], що в цілісному організмі будь-яка реакція здійснюється узгодженим ансамблем різноманітних систем. Нерідко, передовсім за умов субекстремальних впливів, які не викликають “явних” змін, проте все ж знижують резистентність цілісного організму і порушують його гомеостаз, впливаючи на внутрішні зв'язки в процесі життєдіяльності, реакція організму взагалі не може бути зафіксована, якщо аналізувати лише зміни середніх значень тих чи інших параметрів. За цих обставин слід аналізувати інформаційні складові біологічних систем шляхом застосування методів інформаційного аналізу.

Це, передовсім, кореляційний підхід, який дозволяє оцінити взаємозв'язок між показниками і з фізіологічної точки зору відображує процеси **синхронізації** в роботі регуляторних систем. Зменшення синхронізації (тобто зменшення коефіцієнтів кореляції) при збереженні високого ступеня напруження механізмів регуляції вказує на явища перенапруження і астенизації в системі управління. Отже, виявлені закономірності зміни кореляції між численними показниками мають діагностичну та прогностичну цінність. Для отримання інтегрального показника, який відображав би численні взаємовідносини показників гомеостазу, пропонується вивчати не попарну кореляцію показників, а суму коефіцієнтів кореляції, яка, як мультипараметричний показник, всесторонньо відображує складні регуляторні процеси під час розвитку загальних адаптаційних реакцій.

Інша група авторів [Передерий В.Г. и др., 1995] пропонує для виявлення прихованого дисбалансу імунної системи вираховувати два коефіцієнти: спряження (відношення кількості вірогідних кореляційних зв'язків до кількості можливих кореляційних зв'язків) і тісноти зв'язків (відношення кількості вірогідних кореляційних зв'язків до такої невірогідних). Наш попередній досвід показав, що інформативність обидвох коефіцієнтів дублюється, так що можна обмежитися першим з них [Флюнт І.С. та ін., 2001].

Про власне діагностичне значення аналізу системних кореляційних зв'язків організму говорить також Войтенко В.П. [1991]. Стосовно різних систем організму причинно-наслідкові зв'язки між окремими функціями (і кореляції як статистичний прояв цих зв'язків) мають в процесі формування хвороби і одужання неодинакову динаміку. Виділяють кілька вузлових позицій, навкруги яких відбуваються події. Функціональне напруження визначає “мобілізовану” взаємну ув'язку процесів життєдіяльності, а функціональна втома супроводжується “демобілізацією”. Хвороба супроводжується “аварійною” стратегією узгодженого підпорядкування всіх ресурсів меті виживання; неузгодженість в декомпенсованих і безповоротних її стадіях відображує розпад організму як цілісності, його перехід до стану конкуренції, а не взаємодії, підсистем.

Взявши за основу такий методологічний підхід, нами було запропоновано власну модифікацію його. В якості підготовчого етапу для кожної групи тварин створюються матриці коефіцієнтів лінійної кореляції між показниками в рамках окремих плеяд, наприклад, імунної і нейрогормонально-метаболическої (НГМ), що характеризує внутрішньосистемну синхронізацію (кон'югацію), та між показниками імунної і НГМ плеяд, що характеризує міжсистемну синхронізацію. На наступному етапі на основі таких матриць будувались гістограми модулів коефіцієнтів кореляції ( $|r|$ ) з використанням загальноприйнятих інтервалів [Сепетлиев Д., 1968], які характеризують градацію тісноти (сили) зв'язків: дуже слабку ( $<0,10$ ), слабку ( $0,10 \div 0,29$ ), помірну ( $0,30 \div 0,49$ ), значну ( $0,50 \div 0,70$ ), сильну ( $0,71 \div 0,90$ ) і дуже сильну ( $>0,90$ ).

Позаяк вірогідність коефіцієнту кореляції зумовлена не лише величиною його модуля, а й кількістю об'єктів аналізу, з метою нівелювання відмінностей кількісних складів груп нами пропонується оцінювати міру (коефіцієнт) спряження (КС) за частотями (чи долями)  $|r| \geq 0,30$  і  $\geq 0,50$ , номінованими як  $КС_{0,30}$  і  $КС_{0,50}$  відповідно. Крім того, вираховували для кожної плеяди показників пересічну величину  $|r|_m$  і її похибку  $\mu$  за формулою:

$$\mu = (1 - r^2) / (N_r - 2)^{0,5},$$

де  $N_r$  - кількість коефіцієнтів кореляції.

Нарешті, використавши відому формулу для обчислення індексу напруження варіаційної кардіоінтервалограми [Баевский Р.М. и др., 1984], ми запровадили обчислення індексу напруження взаємодії показників (ІНВП) в кожній плеяді зокрема та в інформаційному полі в цілому:

$$\text{ІНВП} = \text{АМ} / (2 \cdot \Delta X \cdot \text{М} \sigma),$$

де  $M_0$  - найчастіший інтервал  $lrl$ ;  $AM_0$  - доля  $M_0$ ;  $\Delta X$  - різниця між серединами крайніх інтервалів  $lrl$ .

**Імунну** плеяду склали 38 показників: 6 елементів імунцитограми крові разом із активністю натуральних кіллерів; 5 елементів лейкоцитограми разом із фагоцитарними індексами нейтрофілів і моноцитів, їх мікробними числами, індексом кіллінгу нейтрофілів, а також загальним лейкоцитозом; по 8 елементів сплено- і тимоцитограми разом із абсолютною і відносною масами селезінки та тимуса. В результаті суцільного кореляційного аналізу обчислено 703 коефіцієнти ( $38 \cdot 37/2 = 703$ ) для кожної із 4 груп щурів. Констатовано (табл. 3.8, рис. 3.11), що у інтактних щурів найчастішою є слабка кореляція, тобто величина  $M_0$  гістограми складає 0,20, а її амплітуда - 0,352. Наступні два ранги із майже однаковими  $AM_0$  посідають інтервали  $lrl$ , які характеризують як дуже слабку, так і помірну кореляцію, значна кореляція констатована для 92 пар показників, сильна - для 21, натомість дуже сильна - лише для 2. Варіаційний розмах гістограми сягає 0,90.

Таблиця 3.8

Внутрішньо- і міжсистемна синхронізація (кон'югація) імунних і нейрогормонально-метаболічних показників щурів різних груп впливу

Група щурів	Плеяда показників	К-ть		Інтервали $lrl$ та їх частоти							Частоти $lrl$		Груповий ІНВП	Пересічна кореляція
		$n_r$	$N_r$	<0,10	0,10÷0,29	0,30÷0,49	0,50÷0,70	0,71÷0,90	>0,90	≥0,30	≥0,50			
Інтактна (вода з-під крану) $n=10$	Імунна	38	p	23,9	35,2	24,5	13,1	3,0	0,3	40,9	16,4	0,978	$lrl$	0,286
		703	m	1,6	1,8	1,6	1,3	0,6	0,2	1,9	1,4		$\mu$	0,035
	Нейрогормон.-метаболіч. (НГМ)	38	p	23,0	34,1	23,5	13,1	5,1	1,1	42,8	19,3	0,947	$lrl$	0,303
		703	m	1,6	1,8	1,6	1,3	0,8	0,4	1,9	1,5		$\mu$	0,034
Імунна - НГМ	76	p	22,2	34,9	25,9	13,0	3,9	0,1	42,9	17,0	0,969	$lrl$	0,295	
	1444	m	1,1	1,3	1,2	0,9	0,5	0,1	1,3	1,0		$\mu$	0,024	
В цілому	76	p	22,8	34,8	25,0	13,0	4,0	0,4	42,4	17,4	0,967	$lrl$	0,295	
	2850	m	0,8	0,9	0,8	0,6	0,4	0,1	0,9	0,7		$\mu$	0,017	
Контрольна (вода+ВІС) $n=30$	Імунна	38	p	37,4	48,2	10,9	2,6	0,9	0	14,4	3,5	1,607	$lrl$	0,181
		703	m	1,8 <sup>i</sup>	1,9 <sup>i</sup>	1,2 <sup>i</sup>	0,6 <sup>i</sup>	0,4 <sup>i</sup>		1,3 <sup>i</sup>	0,7 <sup>i</sup>		$\mu$	0,037 <sup>i</sup>
	Нейрогормон.-метаболіч. (НГМ)	38	p	32,7	42,2	12,8	8,4	2,7	1,1	25,0	12,2	1,172	$lrl$	0,234
		703	m	1,8 <sup>i</sup>	1,9 <sup>i</sup>	1,3 <sup>i</sup>	1,0 <sup>i</sup>	0,6 <sup>i</sup>	0,4	1,6 <sup>i</sup>	1,2 <sup>i</sup>		$\mu$	0,036
Імунна - НГМ	76	p	34,5	46,7	16,2	2,1	0,4	0	18,7	2,5	1,557	$lrl$	0,191	
	1444	m	1,3 <sup>i</sup>	1,3 <sup>i</sup>	1,0 <sup>i</sup>	0,4 <sup>i</sup>	0,2 <sup>i</sup>		1,0 <sup>i</sup>	0,4 <sup>i</sup>		$\mu$	0,025 <sup>i</sup>	
В цілому	76	p	34,8	46,0	14,0	3,8	1,1	0,3	19,2	5,2	1,278	$lrl$	0,200	
	2850	m	0,9 <sup>i</sup>	0,9 <sup>i</sup>	0,6 <sup>i</sup>	0,4 <sup>i</sup>	0,2 <sup>i</sup>	0,1	0,7 <sup>i</sup>	0,4 <sup>i</sup>		$\mu$	0,018 <sup>i</sup>	
Дослідна (Нафтуся + ВІС) $n=10$	Імунна	38	p	18,9	37,9	26,4	11,1	5,3	0,4	43,2	16,8	1,053	$lrl$	0,304
		703	m	1,5 <sup>ic</sup>	1,8 <sup>ce</sup>	1,7 <sup>c</sup>	1,2 <sup>ce</sup>	0,8 <sup>ice</sup>	0,2 <sup>c</sup>	1,9 <sup>ce</sup>	1,4 <sup>c</sup>		$\mu$	0,034 <sup>c</sup>
	Нейрогормон.-метаболіч. (НГМ)	38	p	16,6	35,8	23,3	17,2	5,7	1,3	47,5	24,2	0,994	$lrl$	0,334
		703	m	1,4 <sup>ic</sup>	1,8 <sup>ce</sup>	1,6 <sup>ce</sup>	1,4 <sup>ice</sup>	0,9 <sup>c</sup>	0,4	1,9 <sup>ice</sup>	1,6 <sup>ice</sup>		$\mu$	0,034 <sup>c</sup>
Імунна - НГМ	76	p	18,3	37,0	26,1	15,2	3,3	0,1	44,7	18,6	1,028	$lrl$	0,306	
	1444	m	1,0 <sup>ic</sup>	1,3 <sup>ce</sup>	1,2 <sup>c</sup>	0,9 <sup>ce</sup>	0,5 <sup>ce</sup>	0,1 <sup>c</sup>	1,3 <sup>ce</sup>	1,0 <sup>ce</sup>		$\mu$	0,024 <sup>c</sup>	
В цілому	76	p	18,0	36,9	25,5	14,7	4,4	0,5	45,1	19,6	1,025	$lrl$	0,303	
	2850	m	0,7 <sup>ice</sup>	0,9 <sup>ce</sup>	0,8 <sup>c</sup>	0,7 <sup>ce</sup>	0,4 <sup>ce</sup>	0,1 <sup>c</sup>	0,9 <sup>ice</sup>	0,7 <sup>ice</sup>		$\mu$	0,017 <sup>ce</sup>	
Еталонна (женьшень+ВІС) $n=8$	Імунна	38	p	15,9	25,6	25,0	24,1	8,5	0,9	58,5	33,5	0,711	$lrl$	0,380
		703	m	1,4 <sup>ic</sup>	1,6 <sup>ic</sup>	1,6 <sup>c</sup>	1,6 <sup>ic</sup>	1,1 <sup>ic</sup>	0,4 <sup>c</sup>	1,9 <sup>ic</sup>	1,8 <sup>ic</sup>		$\mu$	0,032 <sup>ic</sup>
	Нейрогормон.-метаболіч. (НГМ)	38	p	13,4	25,0	27,9	23,0	8,5	2,1	61,5	33,6	0,388	$lrl$	0,394
		703	m	1,3 <sup>ic</sup>	1,6 <sup>ic</sup>	1,7 <sup>c</sup>	1,6 <sup>ic</sup>	1,1 <sup>ic</sup>	0,5	1,8 <sup>ic</sup>	1,8 <sup>ic</sup>		$\mu$	0,032 <sup>c</sup>
Імунна - НГМ	76	p	16,3	33,1	26,1	18,1	5,6	0,8	50,6	24,5	0,919	$lrl$	0,340	
	1444	m	1,0 <sup>ic</sup>	1,2 <sup>c</sup>	1,2 <sup>c</sup>	1,0 <sup>ic</sup>	0,6 <sup>ic</sup>	0,2 <sup>ic</sup>	1,3 <sup>ic</sup>	1,1 <sup>ic</sup>		$\mu$	0,023 <sup>c</sup>	
В цілому	76	p	15,5	29,3	26,3	20,8	7,0	1,1	55,2	28,9	0,814	$lrl$	0,363	
	2850	m	0,7 <sup>ic</sup>	0,8 <sup>ic</sup>	0,8 <sup>c</sup>	0,8 <sup>ic</sup>	0,5 <sup>ic</sup>	0,2 <sup>ic</sup>	0,9 <sup>ic</sup>	0,8 <sup>ic</sup>		$\mu$	0,016 <sup>ic</sup>	

Примітки: 1.  $n_r$  - кількість показників, підданих кореляційному аналізу;  $N_r$  - кількість коефіцієнтів кореляції; p - частість (у %) інтервалів  $lrl$ , m - її стандартна похибка, обчислена за формулою:  $m = [p \cdot (100 - p) / (N_r - 1)]^{0,5}$ ;  $lrl$  - середня величина коефіцієнтів кореляції без врахування знаку,  $\mu$  - її стандартна похибка.

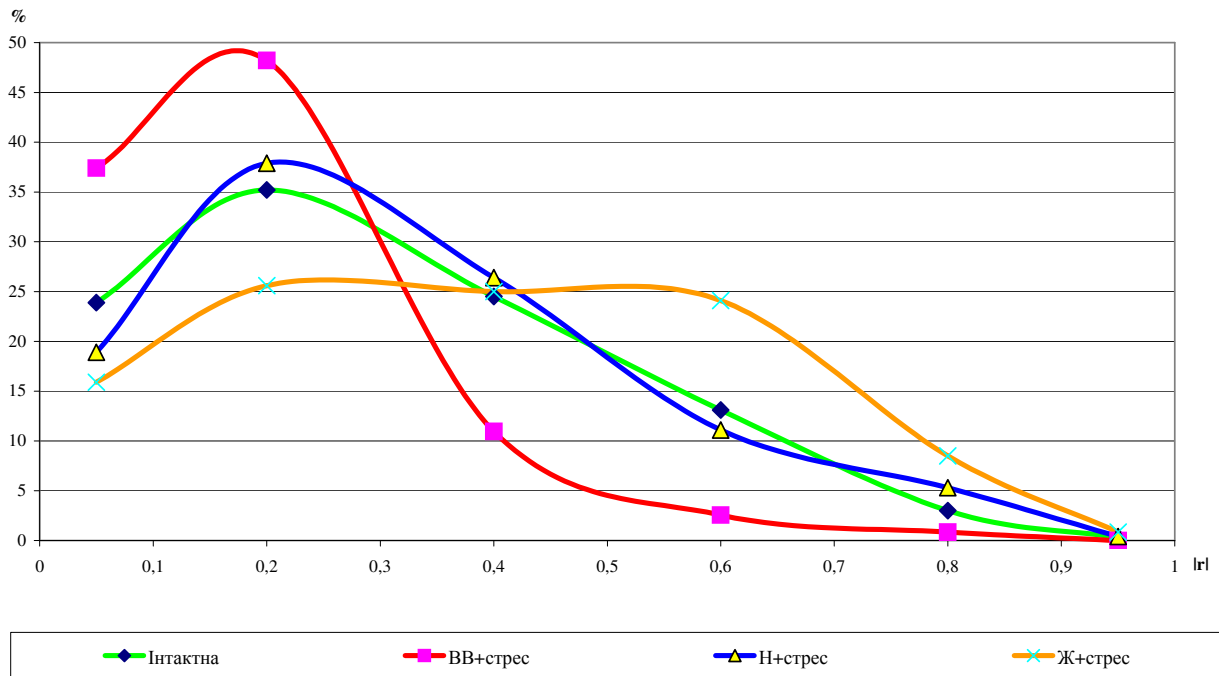
2. Для кожної плеяди позначена вірогідна відмінність від інтактної (i) і контрольної (c) груп дослідної і еталонної груп та дослідної групи від еталонної (e).

Груповий індекс напруження взаємодії показників (ІНВП) імунної плеяди виявляється рівним 0,978 (ІНВП=0,352/2•0,90•0,20).  $KS_{0,30}$ , тобто доля у плеяді суттєвих  $lrl$ , складає 0,409, відповідно



коефіцієнт тісноти зв'язків (КТЗ) - співвідношення долей суттєвих і несуттєвих  $lrl$  - 0,692. Пересічна величина  $lrl$  знаходиться на межі, яка розділяє слабку і помірну кореляції. Отже, внутрішньосистемна синхронізація (кон'югація) у інтактній групі щурів може бути охарактеризована в цілому як помірна.

**Рис. 3.11. Гістограми модулів коефіцієнтів кореляції між параметрами імунітету**

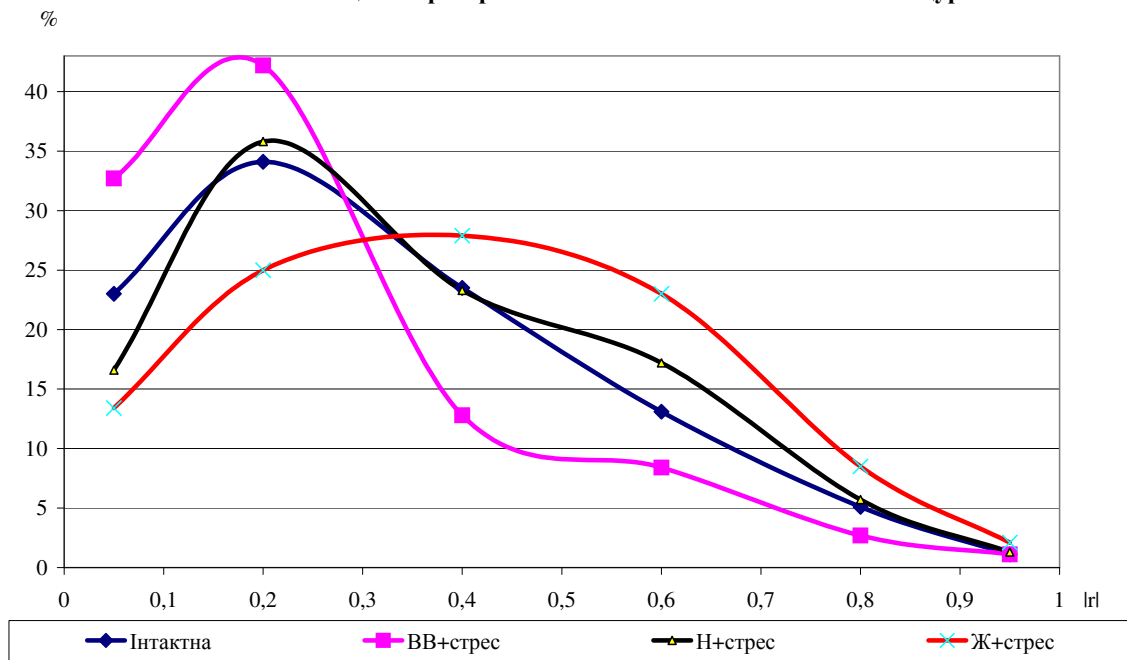


Стрес спричиняє кількісно-якісні зміни параметрів гістограми (рис. 3.11, табл. 3.8). Зокрема, за аналогічної інтактній групі моди  $lrl$  її амплітуда у контрольній групі зростає на 13 абсолютних % або на 37 відносних %; це супроводжується підвищенням частоти дуже слабких (на 13,5% і 57%) і реципрокним зниженням частот помірних (на 13,6% і 56%), значних (на 10,5% і 80%) і сильних (на 2,1% і 70%) зв'язків і зникненням - дуже сильних кореляційних зв'язків, а отже - зменшенням варіаційного розмаху з 0,90 до 0,75.  $КС_{0,30}$  знижується на 65%, КТЗ - на 78% (до 0,168), а ІНВП - зростає на 64%. Середня величина  $lrl$  зміщується в середину інтервалу слабкої кореляції. Викладені цифри в сукупності свідчать за **десинхронізувальну** дію стресу.

Превентивне вживання Нафтусі практично цілком відвертає стресорні зміни параметрів гістограми та її інтегральних характеристик (рис. 3.11, табл. 3.8):  $КС_{0,30}$ ,  $КС_{0,50}$ , КТЗ, ІНВП,  $lrl_m$  складають 106%, 102%, 110%, 108% і 106% порівняно із відповідними величинами інтактної групи. Отже, Нафтуса відвертає десинхронізувальну дію стресу на імунну плеяду, тобто чинить ресинхронізувальний ефект.

Натомість жень-шень не тільки превентує стресорну десинхронізацію, а й реверсує її у гіперсинхронізацію (рис. 3.11, табл. 3.8): гістограма набуває трапецієвидної форми внаслідок значного зниження частоти слабких і реципрокного підвищення - значних кореляційних зв'язків, що разом із підвищенням амплітуди сильних зв'язків дає збільшення  $КС_{0,30}$  на 43%,  $КС_{0,50}$  - на 104%, КТЗ - на 104%,  $lrl_m$  - на 33% і зниження ІНВП на 27%.

Рис. 3.12. Кон'югація нейрогормонально-метаболических показників щурів

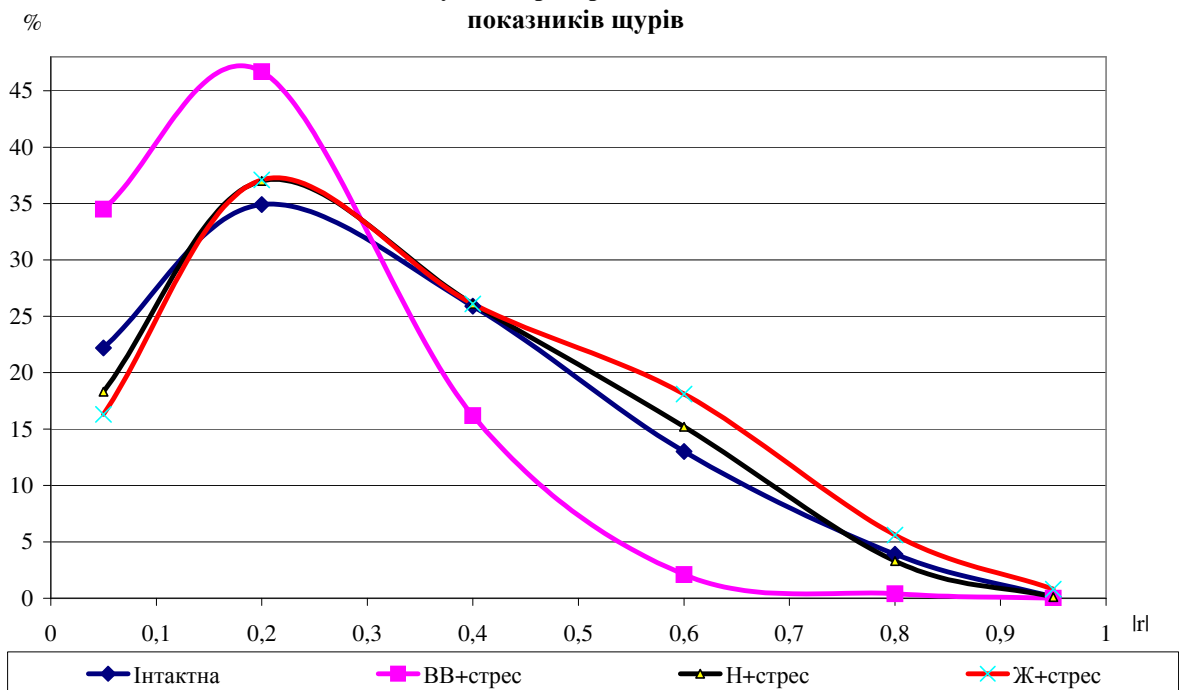


**Нейрогормонально-метаболическа (НГМ) плеяда** складається теж із 38 показників: 4 з них стосуються адрено-холінергічної нервової регуляції, 8 - гормональної регуляції, 23 - білкового, ліпідного і електролітного обміну, сюди ж включено масу щура, секс-індекс та індекс важкості стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку, тобто показників, пов'язаних із нейрогормональною регуляцією і метаболізмом.

У інтактній групі щурів параметри кон'югації показників НГМ плеяди близькі до таких імунної плеяди (рис.3.12, табл. 3.8), тобто свідчать за помірну синхронізацію. Стрес теж спричиняє десинхронізацію, проте дещо менш відчутну внаслідок збереження частоти дуже сильних зв'язків, а отже - і варіаційного розмаху гістограми. Проявляється також ресинхронізувальний ефект Нафтусі і гіперсинхронізувальний ефект жень-шеню. При цьому останній значно відчутніший, ніж стосовно імунної плеяди, що зумовлено якісною зміною гістограми - переміщенням моди у інтервал помірних  $lrl$ .

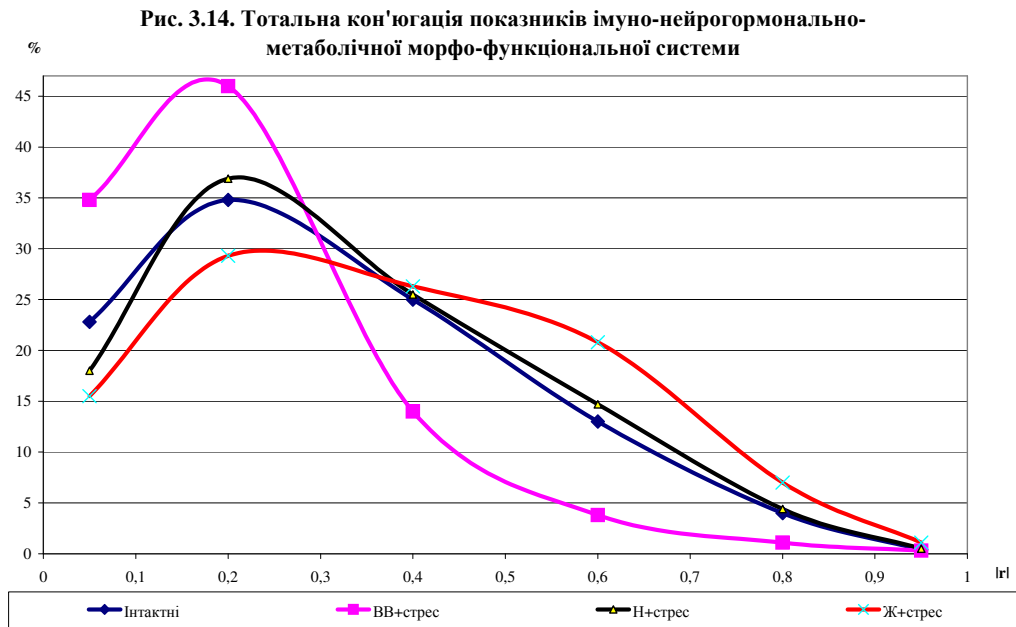
**Міжсистемна імунно-нейрогормонально-метаболическа синхронізація** проаналізована за 1444 коефіцієнтами кореляції між 38 показниками імунної і 38 - НГМ плеяд (рис. 3.13, табл. 3.8). І в цьому випадку виявлено принципово аналогічні таким в попередніх десинхронізувальний ефект стресу і превентивний ресинхронізувальний ефект Нафтусі, натомість гіперсинхронізувальний ефект жень-шеню менш відчутний і близький до ефекту Нафтусі.

Рис. 3.13. Міжсистемна імунно-нейрогормонально-метаболическа кон'югація показників щурів



Викладене дає підстави для аналізу синхронізації показників **всього** інформаційного поля. Виявлено (рис. 3.14, табл. 3.8), що імуні-нейрогормонально-метаболічна морфо-функціональна надсистема у щурів інтактної групи характеризується помірною синхронізацією (кон'югацією) своїх елементів.

Під впливом стресу ні мода (частість слабких зв'язків) гістограми, ні її варіаційний розмах не змінюються, проте амплітуда моди зростає на 11,2 абсолютних % або на 32 відносних %, а частість дуже слабких зв'язків - на 12,0% або 53%, натомість знижуються частоті помірних (на 11,0% або



44%), значущих (на 9,2% або 71%) і сильних (на 2,9% або 72%) зв'язків. Це зумовлює зменшення  $КС_{0,30}$  на 55%,  $КС_{0,50}$  - на 70%,  $КТЗ$  - на 68%,  $lrl_m$  - на 32% та збільшення ІНВП на 32% (табл. 3.8, рис. 3.15,3.16), що свідчить за відчутну десинхронізувальну дію стресу.

**Рис. 3.15. Параметри синхронізації морфо-функціональної надсистеми у щурів різних груп впливу**

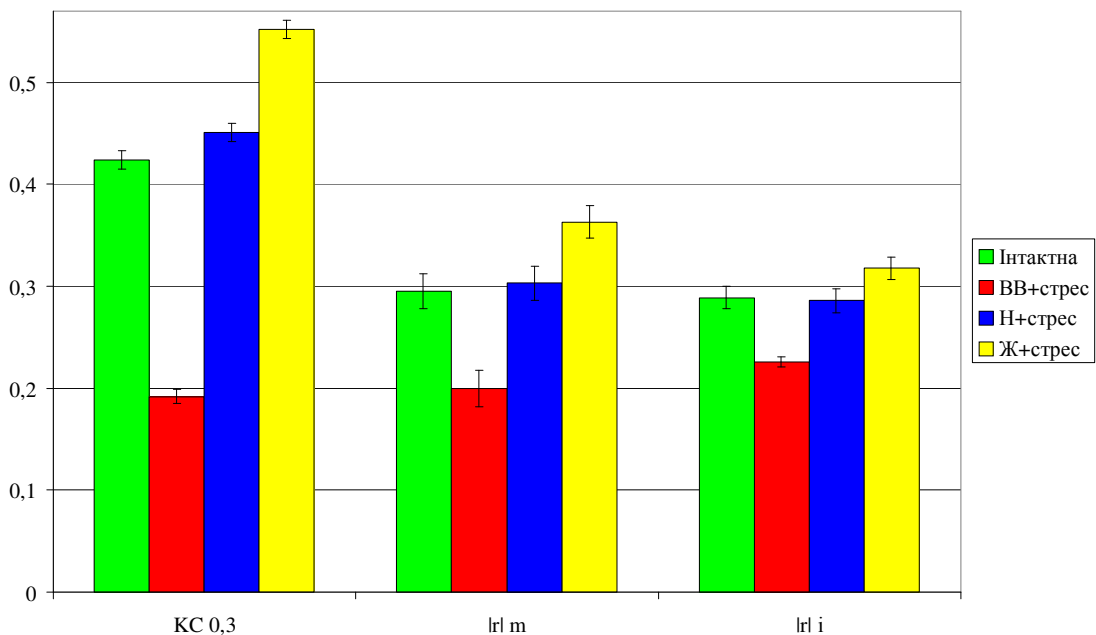
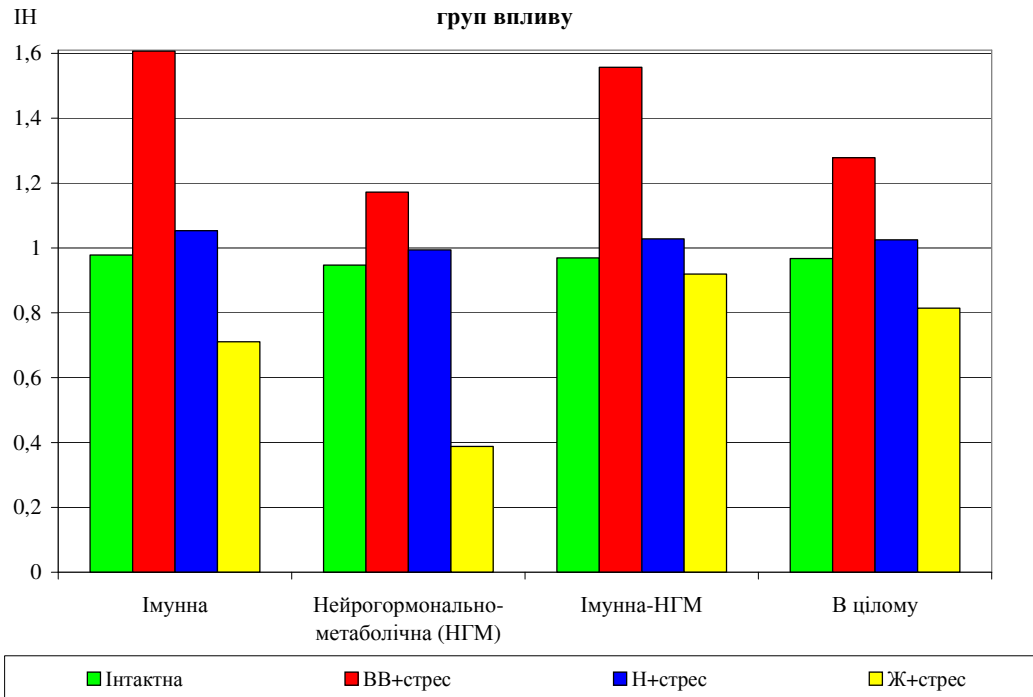


Рис. 3.16. Індекси напруження взаємодії в плеядах показників щурів різних груп впливу



Превентивне вживання Нафтусі зумовлює утримання параметрів синхронізації на рівнях, практично аналогічних таким у інтактній групі, які складають відповідно 106%, 113%, 112%, 103% і 106%, тобто спричиняє ресинхронізацію. Жень-шень спричиняє якісно інший стан взаємодії елементів - гіперсинхронізацію, що характеризується зниженням (відносно інтактної групи) частотей дуже слабких і слабких зв'язків і підвищенням - значних і сильних, за відсутності змін з боку помірних і дуже сильних зв'язків і проявляється у підвищенні пересічних величин  $КС_{0,30}$  до 130%,  $КС_{0,50}$  - до 166%,  $КТЗ$  - до 167%,  $Іr_m$  - до 123% (табл. 3.8, рис. 3.14, 3.15) та реципрокному зниженні ІНВП до 84% від відповідних у інтактній групі (рис. 3.16).

На наступному етапі аналізу з'ясовано, що середньогрупові модулі коефіцієнтів кореляції ( $Іr_m$ ) пов'язані з показниками як своєї плеяди, так і іншої (табл 3.9, 3.10).

Таблиця 3.9

Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між середньогруповими коефіцієнтами кореляції **імунної** плеяди показників і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	±m	t	p
<b>Лімфоцити крові</b>	<b>0,54</b>	<b>0,00719</b>	<b>0,00331</b>	<b>2,17</b>	<b>0,035</b>
<b>Сегментоядерні нейтрофіли крові</b>	<b>-0,53</b>	<b>-0,00010</b>	<b>0,00272</b>	<b>0,05</b>	<b>0,97</b>
<b>Фагоцитарний індекс моноцитів</b>	<b>-0,42</b>	<b>-0,01085</b>	<b>0,00405</b>	<b>2,68</b>	<b>0,01</b>
<b>Натуральні кіллери крові</b>	<b>-0,41</b>	<b>-0,01281</b>	<b>0,00491</b>	<b>2,61</b>	<b>0,012</b>
Кортизолемія	-0,39	0,00071	0,00049	1,45	0,15
<b>Активність натуральних кіллерів</b>	<b>0,38</b>	<b>0,00084</b>	<b>0,00100</b>	<b>0,85</b>	<b>0,40</b>
Довжина виразок слизової шлунку	-0,37	-0,00729	0,00252	2,90	0,006
Малоновий диальдегід плазми	0,37	0,00047	0,00063	0,75	0,45
<b>Індекс кілінгу нейтрофілів крові</b>	<b>0,28</b>	<b>-0,00136</b>	<b>0,00088</b>	<b>1,55</b>	<b>0,13</b>
Індекс маси наднирників	-0,27	-0,82800	1,0095	0,82	0,42
		<b>a=-0,0138</b>	<b>0,2634</b>	<b>0,05</b>	<b>0,96</b>

Стандартна похибка для залежної змінної:  $\pm 0,053$ ;  $R=0,766$ ;  $R^2=0,587$ ;  $F_{(10,5)}=6,69$ ;  $p<10^{-5}$

Таблиця 3.10

Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між середньогруповими коефіцієнтами кореляції **нейрогормонально-метаболічної** плеяди показників і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	±m	t	p
Лімфоцити крові	0,53	0,00438	0,00261	1,68	0,10
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,51	-0,00165	0,00220	0,75	0,46
Фагоцитарний індекс моноцитів	-0,43	-0,00674	0,00315	2,14	0,038
Натуральні кіллери крові	-0,41	-0,00845	0,00374	2,26	0,029
<b>Кортизолемія</b>	<b>-0,38</b>	<b>0,00073</b>	<b>0,00038</b>	<b>1,90</b>	<b>0,06</b>
<b>Малоновий диальдегід плазми</b>	<b>0,36</b>	<b>0,00035</b>	<b>0,00049</b>	<b>0,71</b>	<b>0,48</b>
Активність натуральних кіллерів	0,35	0,00060	0,00078	0,77	0,44
<b>Довжина виразок слизової шлунку</b>	<b>-0,35</b>	<b>-0,00504</b>	<b>0,00184</b>	<b>2,74</b>	<b>0,009</b>
<b>Фосфатемія</b>	<b>0,28</b>	<b>0,49519</b>	<b>0,19856</b>	<b>2,49</b>	<b>0,016</b>
<b>Індекс маси наднирників</b>	<b>-0,28</b>	<b>-0,00347</b>	<b>0,77627</b>	<b>0,005</b>	<b>0,996</b>
		<b>a=-0,5025</b>	<b>0,2988</b>	<b>1,68</b>	<b>0,10</b>

Стандартна похибка для залежної змінної:  $\pm 0,041$ ;  $R=0,773$ ;  $R^2=0,598$ ;  $F_{(10,6)}=6,98$ ;  $p<10^{-5}$

Аналогічна ситуація спостерігається для міжсистемної (табл. 3.11) і тотальної (табл. 3.12) кореляції. Це дає можливість за відповідними рівняннями множинної регресії вирахувати індивідуальні модулі коефіцієнтів кореляції ( $|r_i|$ ) як міру синхронізації. Така своєрідна "кореляція другого порядку", тобто між  $|r_m|$  і  $|r_i|$ , для імунної плеяди характеризується величиною 0,71, для НГМ - 0,77; міжсистемна кореляція - 0,78, тотальна - 0,77, що зумовлює принципову подібність паттернів окремих інтегральних параметрів синхронізації у щурів різних груп впливу (рис. 3.15).

Таблиця 3.11

Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між середньогруповими коефіцієнтами кореляції **імунно-нейрогормонально-метаболічної** плеяди показників і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	±m	t	p
Лімфоцити крові	0,56	0,00603	0,00268	2,25	0,029
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,56	-0,00062	0,00219	0,28	0,78
Кортизолемія	-0,41	0,00066	0,00039	1,69	0,10
Активність натуральних кіллерів	0,40	0,00087	0,00080	1,08	0,28
Фагоцитарний індекс моноцитів	-0,40	-0,00794	0,00327	2,42	0,019
Довжина виразок слизової шлунку	-0,40	-0,00636	0,00204	3,12	0,003
Натуральні кіллери крові	-0,39	-0,00940	0,00397	2,37	0,022
Малоновий диальдегід плазми	0,38	0,00051	0,00050	1,02	0,31
Індекс кілінгу нейтрофілів	0,29	-0,00094	0,00069	1,37	0,18
		<b>a=-0,0016</b>	<b>0,2108</b>	<b>0,01</b>	<b>0,99</b>

Стандартна похибка для залежної змінної:  $\pm 0,043$ ;  $R=0,774$ ;  $R^2=0,598$ ;  $F_{(9,48)}=7,94$ ;  $p<10^{-5}$

Таблиця 3.12

Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між середньогруповими коефіцієнтами тотальної кореляції показників і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	±m	t	p
Лімфоцити крові	0,55	0,00624	0,00280	2,23	0,031
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,54	-0,00026	0,00230	0,11	0,91
Довжина виразок слизової шлунку	-0,41	-0,00635	0,00213	2,98	0,005
Фагоцитарний індекс моноцитів	-0,40	-0,00886	0,00344	2,58	0,013
Натуральні кіллери крові	-0,40	-0,01058	0,00416	2,54	0,014
Кортизолемія	-0,40	0,00063	0,00041	1,53	0,13
Активність натуральних кіллерів	0,39	0,00075	0,00084	0,89	0,38
Малоновий диальдегід плазми	0,38	0,00044	0,00053	0,83	0,41
Індекс кілінгу нейтрофілів	0,28	-0,00114	0,00075	1,52	0,13
Індекс маси наднирників	-0,26	-0,53990	0,85552	0,63	0,53
		<b>a=0,0236</b>	<b>0,2232</b>	<b>0,11</b>	<b>0,92</b>

Стандартна похибка для залежної змінної:  $\pm 0,045$ ;  $R=0,770$ ;  $R^2=0,593$ ;  $F_{(10,5)}=6,85$ ;  $p<10^{-5}$

Згідно з концепцією К.А. Лебедева и И.Д. Понякиной [1990], ступінь активності імунної системи тісно пов'язаний з рівнем спряження її компонентів. У здорових осіб із відносно спокійним станом імунної системи кількість і інтенсивність взаємозв'язків між компонентами мінімальні; при розвитку запального процесу, в період активної роботи імунної системи, спряження компонентів різко, в кілька разів, зростає; при сприятливому завершенні процесу зв'язаність знову знижується. Якщо вважати, що рівень спряження параметрів відображає ступінь напруження імунної системи, то підвищення спряження в процесі інфекційного захворювання можна розцінити як "синдром напруження". Зв'язаність посилюється за рахунок нагромадження імунокомпетентних клітин в певних місцях, активації синтезу медіаторів, збільшення кількості рецепторів, які сприймають регуляторні сигнали. Зв'язаність подвоюється в період 7-12 років порівняно із 3-річним віком, в періоді 18-40 років спостерігається стабілізація, після чого - повторний ріст, так що у 70-90-річних ступінь її знову подвоюється порівняно із середнім віком. Якщо у дітей посилення спряження зумовлене включенням нових компонентів і елементів гормональної регуляції, то в старечому віці - прискоренням процесів руйнування, катаболізму, ростом числа мікрозапальних процесів. Ремісія хронічного запалення ("практично здоровий") характеризується підтриманням високого рівня зв'язаності імунних компонентів, при переході у фазу загострення спряження компонентів імунної системи порівняно із вже наявним її високим рівнем не лише не зростає, але навіть може суттєво знизитись. При відновленні ремісії зв'язаність знову підвищується. Високий рівень спряження в фазі ремісії автори пояснюють триваючою боротьбою із персистуючою інфекцією, що підтримує компенсований рівень. Спад зв'язаності при декомпенсації, тобто при загостренні, пояснюється зламом ефективної роботи імунної системи після тривалого напруження в умовах ремісії. Зв'язаність зменшується також у важких випадках гострого процесу, що переходить у декомпенсовану фазу, при цьому спостерігається спад до значень, нижчих від таких у здорових.

Виходячи із наведеного пасажу, виявлений в нашому експерименті **десинхронізувальний** ефект гострого стресу слід інтерпретувати як прояв **декомпенсації** регуляторних і морфо-функціональних систем, яка превентується Нафтусею, а під впливом жень-шеню трансформується у **суперкомпенсацію**. Зазначимо, що  $|r|$  різних плеяд значуще пов'язані лише із ентропією імуноцитограми ( $r = -0,34 \div -0,38$ ).

**Гармонія інформаційних складових нейро-ендокринно-імунної морфо-функціональної надсистеми.** Ще одним інформаційним параметром є гармонія. Згідно з концепцією Shannon С. [1963], розвиненою Суворовым Н.П. і Суворовой И.Г. [2003], математичне трактування гармонії будь-якої складної складової енергоінформаційної структури - технічної чи біологічної, в тому числі організму тварин, - єдине, також єдині і принципи гармонії та критерії **оптимальності** технічних і **досконалості** біологічних структур. Єдиним універсальним критерієм оптимальності і досконалості є максимум гармонії - найкраща внутрішня і зовнішня гармонії, що еквівалентно максимуму автокореляції ( $\rho$ ) і мінімуму взаємної кореляції ( $r$ ). Нами вперше (за свідченням авторів) в біології та медицині застосовано згадану концепцію для кількісної оцінки міри гармонії інформаційних складових нейроендокринно-імунної морфо-функціональної системи та метаболізму.

Для досягнення мети проведено факторний аналіз (метод головних компонент) інформаційного поля зареєстрованих показників лейко- і імуноцитограми крові, сплено- і тимоцитограми, нейроендокринного і метаболічного статусів різних груп щурів. Для обчислення групових коефіцієнтів  $\rho$  і  $r$  використано розширену матрицю факторних навантажень, що містить кореляції кластерів змінних (косокутних факторів) з вторинними і первинними факторами [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1989].

На підготовчому етапі методом факторного аналізу було з'ясовано, що все інформаційне поле 76 показників щурів інтактної групи конденсуються у 9 кластерів змінних, котрі тією чи іншою мірою корелюють із 11 факторами; 93% інформації контрольної групи згущено у матрицю із 19 кластерів і 27 факторів; 100% інформації дослідної групи представляють 9 кластерів і 13 факторів, а все інформаційне поле еталонної групи редукується до 7 кластерів і 9 факторів (табл.3.13).

Констатовано, що у інтактних тварин  $\rho$  складає  $0,86 \pm 0,03$  (в ідеалі - 1), а  $r$  -  $0,06 \pm 0,02$  (в ідеалі - 0), тобто величина ( $\rho$ - $r$ ) як кількісна міра гармонії рівна 0,80. Через добу після стресу  $\rho$  падає до  $0,69 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ) за відсутності суттєвих змін  $r$  ( $0,05 \pm 0,01$ ), так що міра гармонії зменшується до 0,64 (на 20%). Профілактичне вживання Нафтусі мінімізує падіння  $\rho$  до  $0,79 \pm 0,03$  ( $p > 0,1$  відносно інтактної і  $< 0,02$  відносно контрольної групи), знову ж майже не впливаючи на  $r$  ( $0,07 \pm 0,02$ ), тобто обмежує дизгармонізувальну дію стресу на 13% (до 0,72).

Таблиця 3.13

Розширена матриця факторних навантажень. Кореляції кластерів змінних (косокутних факторів) з вторинними (S) і первинними (P) факторами.

Інтактна група

Cl	1	2	3	4	5	6	7	8	9
S1	0,68	-0,22	-0,52	0,01	0,66	0,04	0,03	-0,33	-0,29
S2	0,02	0,15	-0,06	-0,40	-0,16	-0,30	0,48	0,54	0,32
S3	<b>0,73</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S4	0,00	<b>0,97</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S5	0,00	0,00	<b>0,85</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S6	0,00	0,00	0,00	<b>0,92</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S7	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,73</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
S8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,95</b>	0,00	0,00	0,00
P1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,88</b>	0,00	0,00
P2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,77</b>	0,00
P3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,90</b>

$\rho_9=0,856\pm0,030$ ;  $r_{90}=0,058\pm0,016$

Контрольна група

Cluster	11	12	13	14	15	16	17	18	19	10
S1	0,23 -0,53	-0,44 0,00	0,06 0,40	-0,53 0,06	-0,57 0,01	0,04 0,04	-0,09 -0,06	0,16 0,17	0,14 -0,08	-0,19
S2	0,02 -0,06	0,08 0,05	-0,02 -0,38	-0,16 -0,75	0,05 0,02	0,44 -0,11	0,47 -0,02	0,54 -0,05	0,10 -0,04	0,14
S3	-0,03 -0,04	0,09 0,64	0,09 0,24	0,48 -0,01	-0,04 -0,11	0,37 0,06	0,08 0,04	0,01 -0,14	0,06 -0,48	0,44
S4	-0,04 0,16	0,38 -0,21	0,14 0,00	0,02 0,08	0,07 0,10	0,10 -0,67	0,10 0,08	0,04 0,04	-0,59 -0,14	0,38
S5	0,55 0,19	-0,10 0,03	0,00 0,02	-0,27 -0,07	0,04 0,11	0,07 -0,00	-0,23 0,64	-0,19 -0,18	-0,10 -0,02	0,14
S6	-0,12 0,06	0,01 -0,07	-0,72 0,17	0,03 0,00	0,11 -0,01	0,02 0,18	0,39 0,01	0,01 -0,11	0,03 0,41	0,39
S7	-0,42 0,07	0,07 -0,03	0,09 -0,25	-0,13 -0,09	-0,01 0,68	-0,12 -0,29	0,14 0,15	-0,21 0,08	0,10 0,23	0,29
S8	0,42 -0,41	0,14 0,15	-0,04 0,02	-0,13 -0,01	0,12 0,01	-0,03 -0,03	0,11 0,03	0,44 -0,61	0,15 -0,01	0,19
S9	<b>0,52</b> <b>0,69</b>	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
S10	0,00 0,00	<b>0,79</b> <b>0,72</b>	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
S11	0,00 0,00	0,00 0,00	<b>0,66</b> <b>0,74</b>	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
S12	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	<b>0,58</b> <b>0,64</b>	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
S13	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	<b>0,80</b> <b>0,71</b>	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
S14	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	<b>0,80</b> <b>0,65</b>	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
S15	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	<b>0,72</b> <b>0,74</b>	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
S16	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	<b>0,64</b> <b>0,73</b>	0,00 0,00	0,00 0,00
S17	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	<b>0,76</b> <b>0,72</b>	0,00 0,00
S18	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	<b>0,57</b>
P1	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
P2	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
P3	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
P4	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
P5	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
P6	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
P7	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
P8	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00
P9	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00	0,00 0,00

$\rho_{19}=0,693\pm0,019$ ;  $r_{494}=0,053\pm0,006$

Дослідна група

Cl	1	2	3	4	5	6	7	8	9
S1	-0,08	0,12	0,06	-0,68	0,15	-0,14	0,01	0,49	0,59
S2	0,59	0,01	0,09	-0,05	0,03	-0,42	0,41	0,03	-0,52
S3	0,03	0,06	-0,59	0,17	0,06	0,28	-0,04	0,44	0,07
S4	0,11	0,43	0,00	0,08	-0,56	0,00	-0,07	0,06	0,14
S5	<b>0,80</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S6	0,00	<b>0,89</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S7	0,00	0,00	<b>0,80</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S8	0,00	0,00	0,00	<b>0,71</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
P1	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,81</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
P2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,85</b>	0,00	0,00	0,00
P3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,91</b>	0,00	0,00
P4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,75</b>	0,00
P5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,59</b>

$\rho_9=0,791\pm0,032$ ;  $r_{108}=0,071\pm0,015$

Еталонна група

Cl	1	2	3	4	5	6	7
S1	0,43	0,34	-0,82	0,07	0,01	-0,48	0,43
S2	0,66	-0,01	-0,19	-0,49	0,08	0,08	-0,64
S3	<b>0,62</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S4	0,00	<b>0,94</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
S5	0,00	0,00	<b>0,54</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
S6	0,00	0,00	0,00	<b>0,87</b>	0,00	0,00	0,00
P1	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>1,00</b>	0,00	0,00
P2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,88</b>	0,00
P3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,64</b>

$\rho_7=0,783\pm0,068$ ;  $r_{56}=0,084\pm0,026$

Ця здатність Нафтусі аналогічна такій жень-шеню:  $\rho=0,78\pm0,07$ ;  $r=0,08\pm0,03$ ;  $(\rho-r)=0,70$ , що є додатковим свідченням її адаптогенних властивостей, виявлених в наших попередніх дослідженнях. Міра групової гармонії прямо корелює із лімфоцитозом крові, активністю природних кіллерів, рівнем МДА, холестерину пре- $\beta$  і  $\beta$ -ЛП, лімфобластозом тимусу і індексом кіллінгу нейтрофілів крові та інверсно - із нейтрофіліозом крові, індексом СПСШ і кортизолемією (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між індексом гармонії і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,52	-0,00257	0,00220	1,17	0,25
Лімфоцити крові	0,46	0,00135	0,00275	0,49	0,63
Активність натуральних кіллерів	0,45	0,00097	0,00082	1,18	0,24
Індекс пошкоджень слизової шлунку	-0,45	-0,08885	0,02772	3,21	0,002
Кортизолемія	-0,35	0,00022	0,00038	0,58	0,56
Малоновий диальдегід плазми	0,34	0,00051	0,00052	0,99	0,33
Холестерин пре- $\beta$ - і $\beta$ -ліпопротеїдів	0,32	0,03311	0,02069	1,60	0,12
Лімфобласти тимуса	0,30	0,00461	0,00367	1,25	0,22
Індекс кіллінгу нейтрофілів крові	0,29	-0,00041	0,00065	0,36	0,53
		a=0,6771	0,2129	3,18	0,003

Стандартна похибка для залежної змінної:  $\pm 0,043$ ;  $R=0,757$ ;  $R^2=0,574$ ;  $F_{(10,5)}=6,33$ ;  $p<10^{-5}$

На цій основі складено рівняння множинної регресії, які уможливають розрахунок індивідуальних величин гармонії, а також коефіцієнтів  $\rho$  (табл. 3.15) і  $r$  (табл. 3.16).

Таблиця 3.15

КРА зв'язків між коефіцієнтом автокореляції ( $\rho$ ) і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	$\pm m$	t	p
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,55	-0,00235	0,00232	1,01	0,31
Лімфоцити крові	0,51	0,00340	0,00283	1,20	0,23
Активність натуральних кіллерів	0,46	0,00122	0,00088	1,40	0,17
Індекс пошкоджень слизової шлунку	-0,44	-0,08652	0,02842	3,04	0,004
Кортизолемія	-0,38	0,00034	0,00041	0,84	0,41
Малоновий диальдегід плазми	0,36	0,00098	0,00052	1,90	0,06
Холестерин пре- $\beta$ - і $\beta$ -ліпопротеїдів	0,31	0,04261	0,02171	1,96	0,055
Індекс кіллінгу нейтрофілів крові	0,30	-0,00034	0,00069	0,45	0,65
		a=0,5553	0,2202	2,52	0,015

Стандартна похибка для залежної змінної:  $\pm 0,046$ ;  $R=0,749$ ;  $R^2=0,561$ ;  $F_{(8,49)}=7,84$ ;  $p<10^{-5}$



Таблиця 3.16

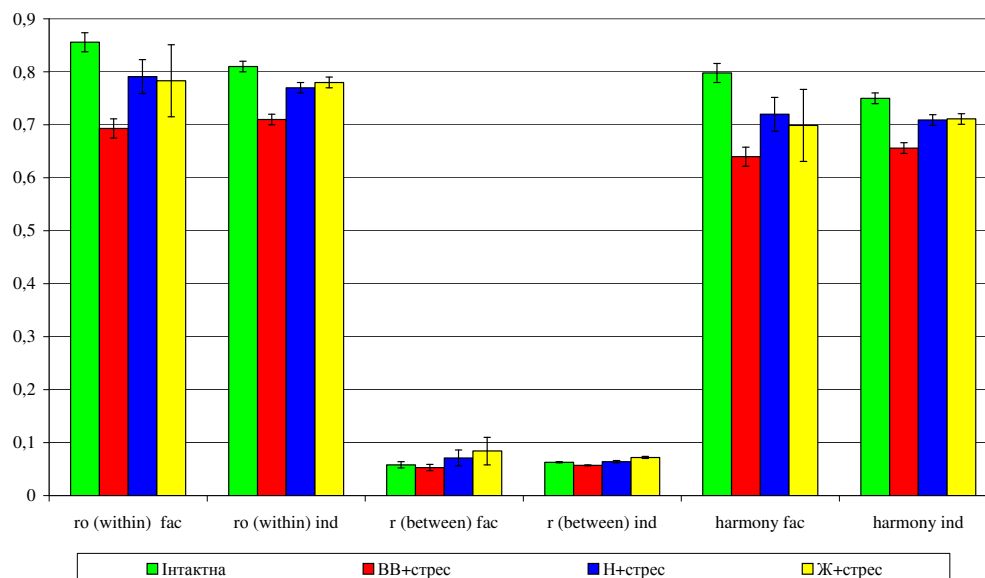
КРА зв'язків між коеф-том взаємної кореляції (r) і показниками морфо-функціональних систем

Детермінуючі змінні	r	b	±m	t	p
Лімфоцити крові	0,46	0,00061	0,00054	1,13	0,26
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	-0,44	-0,00158	0,00067	2,37	0,02
Сегментоядерні нейтрофіли крові	-0,42	-0,00034	0,00043	0,78	0,44
Натуральні кіллери крові	-0,40	-0,00169	0,00079	2,15	0,037
Фосфатемія	0,33	0,08374	0,04136	2,02	0,048
Кортизолемія	-0,33	0,00010	0,00008	1,26	0,21
Малоновий диальдегід плазми	0,31	0,00007	0,00010	0,66	0,51
Індекс маси наднирників	-0,28	-0,11574	0,16192	0,71	0,48
		a=-0,0549	0,0584	0,94	0,35

Стандартна похибка для залежної змінної:  $\pm 0,009$ ;  $R=0,690$ ;  $R^2=0,476$ ;  $F_{(8,49)}=5,56$ ;  $p<10^{-4}$ 

"Факторні" (fac) та "індивідуальні" (ind) величини гармонії,  $\rho$  і  $r$  тісно пов'язані попарно, що засвідчується цифрами 0,75; 0,77 і 0,69 відповідно. Такі зв'язки зумовлюють принципову подібність паттернів інформаційних складових (рис. 3.17): дизгармонізувальний ефект стресу (за рахунок, головним чином, ослаблення автокореляції) і суттєве пом'якшення цього ефекту за умов превентивного вживання як Нафтусі, так і жень-шеню.

Рис 3.17. Інформаційні складові морфо-функціональної надсистеми щурів різних груп впливу



Міра гармонії практично не корелює із ентропією імунних систем (хіба що дуже слабо із h імуноцитограми:  $r=-0,20$ ), разом з тим має місце пряма сильна кореляція із  $|r|_i$  - індивідуальною мірою синхронізації - імунної ( $r=0,79$ ) і НГМ ( $r=0,72$ ) плеяд та міжсистемною ( $r=0,83$ ) і тотальною ( $r=0,80$ ) синхронізацією показників. Із іншими параметрами синхронізації - коефіцієнтами спряження та індексами напруження - зв'язки міри гармонії слабші ( $r=0,72\pm 0,44$ ).

Окремої уваги варті зв'язки інформаційних параметрів із важкістю стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку. Виявлено, що вона детермінується сумісним впливом індексів гармонії, напруження міжсистемної взаємодії імуно-нейрогормонально-метаболічних показників і ентропії тимоцитограми на 44,4% (табл. 3.17, рис. 3.18).

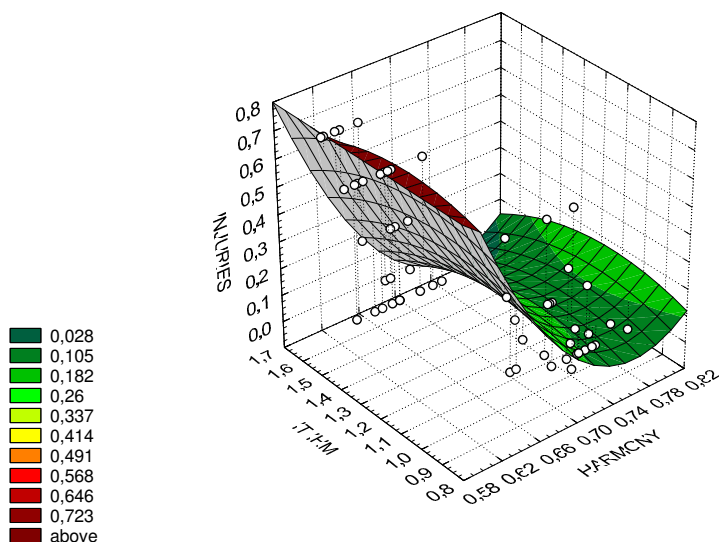
Таблиця 3.17

Кореляційно-регресивний аналіз (КРА) зв'язків між важкістю пошкоджень слизової шлунку і інформаційними показниками морфо-функціональних систем

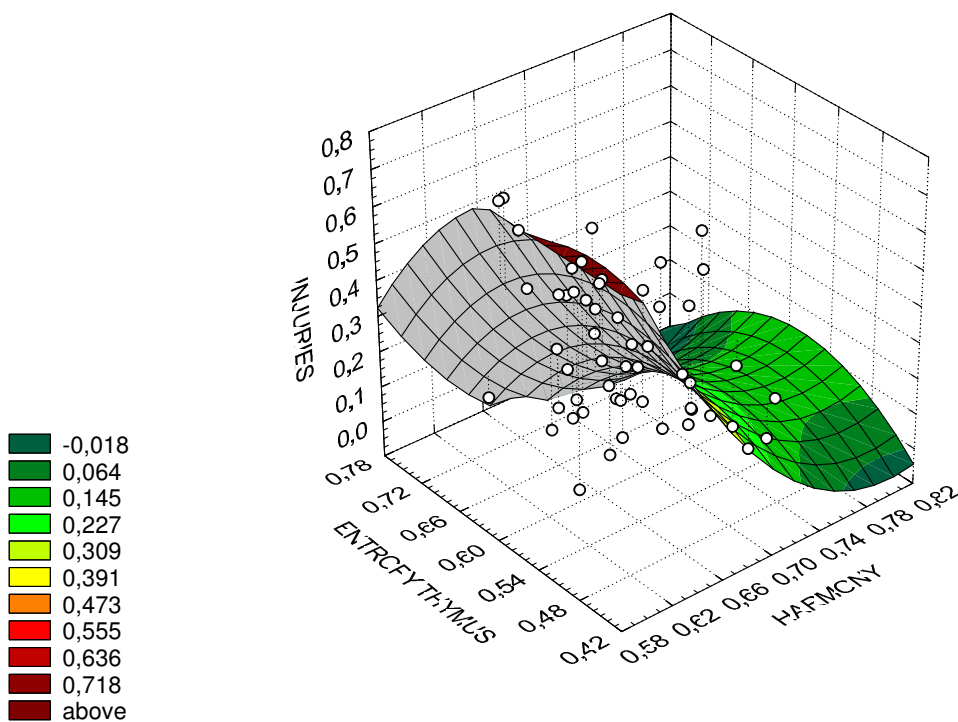
Детермінуючі змінні	r	b	±m	t	p
Індивідуальний індекс гармонії	-0,60	-3,810	0,780	4,88	$=10^{-5}$
Індекс напруження взаємодії в імуно-НГМ плеяді	0,37	-0,142	0,122	1,16	0,25
Ентропія тимоцитограми	-0,29	-1,236	0,463	2,67	0,01
		a=3,795	0,734	5,17	$<10^{-5}$

Стандартна похибка для залежної змінної:  $\pm 0,19$ ;  $R=0,666$ ;  $R^2=0,444$ ;  $F_{(3,54)}=14,4$ ;  $p<10^{-5}$

Рис. 3.18. Залежність важкості стресорних пошкоджень слизової шлунку від стану гармонії, індексу напруження взаємодії імунних і нейрогормонально-метаболических показників (ІТ ІНМ) та ентропії тимоцитограми



$$Z=14,84-40,1*X+0,91*Y+26,2*X^2+0,12*XY-0,44Y^2$$



$$Z=12,37-33,6*X+2,91*Y+19,5*X^2+5,71*XY-6,50*Y^2$$

Отже, застосовані і апробовані нами в руслі бальнеофізіології методи кількісної оцінки інформаційних параметрів можуть бути успішно застосовані в медицині для діагностики та оцінки ефективності профілактики і лікування.

Біоактивна вода Нафтуса, подібно до жень-шеню, не змінюючи спричиненого стресом зменшення ентропії лейкоцитограми крові, посилює стресогенне зростання ентропії тимоцитограми; ентропія спленоцитограми на тлі Нафтусі також наростає відносно контролю (стрес), тоді як ефект жень-шеню непевний; на ентропію імуноцитограми крові стрес не впливає, тоді як превентивне вживання Нафтусі викликає негентропійний ефект, який поступається такому жень-шеню. Нафтуса попереджує спричинену стресом десинхронізацію морфо-функціональних систем, а жень-шень навіть реверсує її стосовно інтактних щурів. Дизгармонізувальний ефект стресу, оцінений за зниженням на 20% різниці коефіцієнтів авто- і взаємкореляції показників,

суттєво послаблюється приблизно в однаковій мірі на тлі як Нафтусі, так і жень-шеню. Індекс стресорних пошкоджень слизової шлунка знижується приблизно однаковою мірою на тлі вживання як Нафтусі, так і жень-шеню; він корелює інверсно з індексом гармонії та ентропії тимоцитограми і прямо - з індексом напруження взаємодії в імуні-нейрогормонально-метаболичній плеяді показників.

#### 3.4. Ефекти біоактивної води Нафтуса на нейро-гормональні, метаболічні та імунні патогенні і саногенні прояви гострого стресу

Зареєстрована сукупність 71 нейрогормональних, метаболічних і імунних показників ретроспективно була згрупована на першому етапі аналізу у 7 плеяд, а на другому етапі - укрупнена до 4. В першій плеяді зібрано показники, величини яких гострий стрес per se значуще підвищує, а превентивні ефекти Нафтусі щодо них поступаються таким жень-шеню.

Виявлено (табл. 3.18), що еталонний адаптоген обмежує спричинене стресом підвищення мінералокортикоїдної активності (МКА, оціненої за Na/K-коефіцієнтом плазми), зводить нанівець гіперкортизолемію, гіпертрофію наднирників, сегменто- (СЯН) і паличкоядерний (ПЯН) нейтрофілоз, підвищення активності креатинкінази плазми (КК) та симпатичний зсув симпто-вагального балансу (СВБ, оціненого за Ca/K-коефіцієнтом плазми), а підвищення фагоцитарної активності моноцитів (ФІМ) і, особливо, вмісту в крові натуральних кіллерів (НК) - вивертає навиворіть (реверсує).

Таблиця 3.18

Обмежувальні ефекти біоактивної води Нафтуса (Н), що поступаються таким жень-шеню (Ж), на стимуляційні патогенні прояви гострого водно-імерсійного стресу (ВІС) у щурів

Група (вплив)	Параметр	Кортизол, нМ/л	Na/K (МКА)	Ca/K (СВБ)	Маса наднирників, мг	СЯН, %	ПЯН, %	ФІМ, %
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	48±5	33,3±2,1	0,81±0,09	55±5	34,7±1,1	2,20±0,25	5,85±0,54
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,11	1,00±0,06	1,00±0,12	1,00±0,08	1,00±0,03	1,00±0,11	1,00±0,09
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	70±6 <sup>i</sup>	37,6±1,6	0,97±0,07	62±2	42,4±1,0 <sup>i</sup>	2,85±0,35	6,43±0,29
	I <sub>D</sub> ±m	1,47±0,13 <sup>i</sup>	1,13±0,05 <sup>i</sup>	1,20±0,09 <sup>i</sup>	1,12±0,04 <sup>i</sup>	1,22±0,03 <sup>i</sup>	1,30±0,15 <sup>i</sup>	1,10±0,05 <sup>i</sup>
	d±m	+1,40±0,39 <sup>i</sup>	+0,66±0,24 <sup>i</sup>	+0,53±0,23 <sup>i</sup>	+0,47±0,17 <sup>i</sup>	+2,25±0,31 <sup>i</sup>	+0,82±0,40 <sup>i</sup>	+0,34±0,16 <sup>i</sup>
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	49±4 <sup>c</sup>	35,8±2,7	0,94±0,11	61±4 <sup>c</sup>	35,8±1,9 <sup>c</sup>	2,50±0,22	5,35±0,65
	I <sub>D</sub> ±m	1,02±0,08 <sup>c</sup>	1,08±0,08	1,17±0,13	1,11±0,05 <sup>ic</sup>	1,03±0,06 <sup>c</sup>	1,14±0,10	0,91±0,11
	d±m	+0,07±0,25 <sup>c</sup>	+0,38±0,41	+0,46±0,35	+0,42±0,20 <sup>ic</sup>	+0,32±0,56 <sup>c</sup>	+0,38±0,28	-0,29±0,38
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	45±2 <sup>c</sup>	35,6±3,7	0,79±0,11	51±3 <sup>c</sup>	35,3±1,4 <sup>c</sup>	2,13±0,40	4,00±0,60 <sup>ic</sup>
	I <sub>D</sub> ±m	0,95±0,04 <sup>c</sup>	1,07±0,11	0,98±0,13	0,92±0,05 <sup>c</sup>	1,02±0,04 <sup>c</sup>	0,97±0,18	0,68±0,10 <sup>ic</sup>
	d±m	-0,15±0,13 <sup>c</sup>	+0,34±0,56	-0,05±0,38	-0,30±0,19 <sup>c</sup>	+0,16±0,42 <sup>c</sup>	-0,10±0,50	-1,07±0,34 <sup>ic</sup>

Продовження табл. 3.18

Група (вплив)	Параметр	Натуральні кіллери, %	Креатинкіназа, мккат/л
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	1,6±0,4	1,68±0,10
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,23	1,00±0,06
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	2,4±0,3	1,87±0,06
	I <sub>D</sub> ±m	1,48±0,22 <sup>i</sup>	1,12±0,03 <sup>i</sup>
	d±m	+0,64±0,30 <sup>i</sup>	+0,59±0,17 <sup>i</sup>
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	1,3±0,3 <sup>ce</sup>	1,84±0,10
	I <sub>D</sub> ±m	0,80±0,17 <sup>ce</sup>	1,10±0,06
	d±m	-0,27±0,22 <sup>ce</sup>	+0,50±0,38
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	0,5±0,2 <sup>ic</sup>	1,70±0,04 <sup>c</sup>
	I <sub>D</sub> ±m	0,30±0,16 <sup>ic</sup>	1,02±0,02 <sup>c</sup>
	d±m	-0,94±0,21 <sup>ic</sup>	+0,08±0,11 <sup>c</sup>

Примітки: 1. В кожній графі в першому рядку приведені абсолютні величини (X) та їх стандартні похибки (m), в другому - індекси девіації (I<sub>D</sub>) - відношення середніх величин до нормальних, в третьому - сигмальні відхилення середніх величин від нормальних (індекси d).

2. Буквами позначена вірогідна відмінність від інтактної (i) і контрольної (c) груп дослідної і еталонної груп та дослідної групи від еталонної (e).

Натомість Нафтуса, теж цілком превентуючи підвищення кортизолу і лише дещо в меншій мірі, порівняно із жень-шенем, мінімізуючи підвищення МКА, лише обмежує нейтрофіліоз, практично не відвертає гіпертрофії наднирників, зсуву СВБ і підвищення КК, а також не реверсує, на відміну від жень-шеню, а лише зводить нанівець підвищення ФІМ та рівня НК. В цілому перелічені стимуляційні патогенні прояви стресу, оцінені за усередненим індексом девіації ( $I_D$ ), на тлі жень-шеню зменшуються від  $1,24 \pm 0,05$  до  $0,88 \pm 0,08$ , натомість на тлі Нафтусі - до  $1,04 \pm 0,04$ , тобто, в першому випадку реверсуються, а в другому - лише нівелюються. Інтегральні оцінки за сигмальними відхиленнями приводять до аналогічного висновку: Нафтуса ефект стресу зводить нанівець (від  $+0,86 \pm 0,20\sigma$  до  $+0,22 \pm 0,10\sigma$ ), тоді як жень-шень вивертає його навиворіть - до  $-0,23 \pm 0,16\sigma$  (рис. 3.19).

Показники іншої плеяди під впливом стресу, навпаки, значуще пригнічуються (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

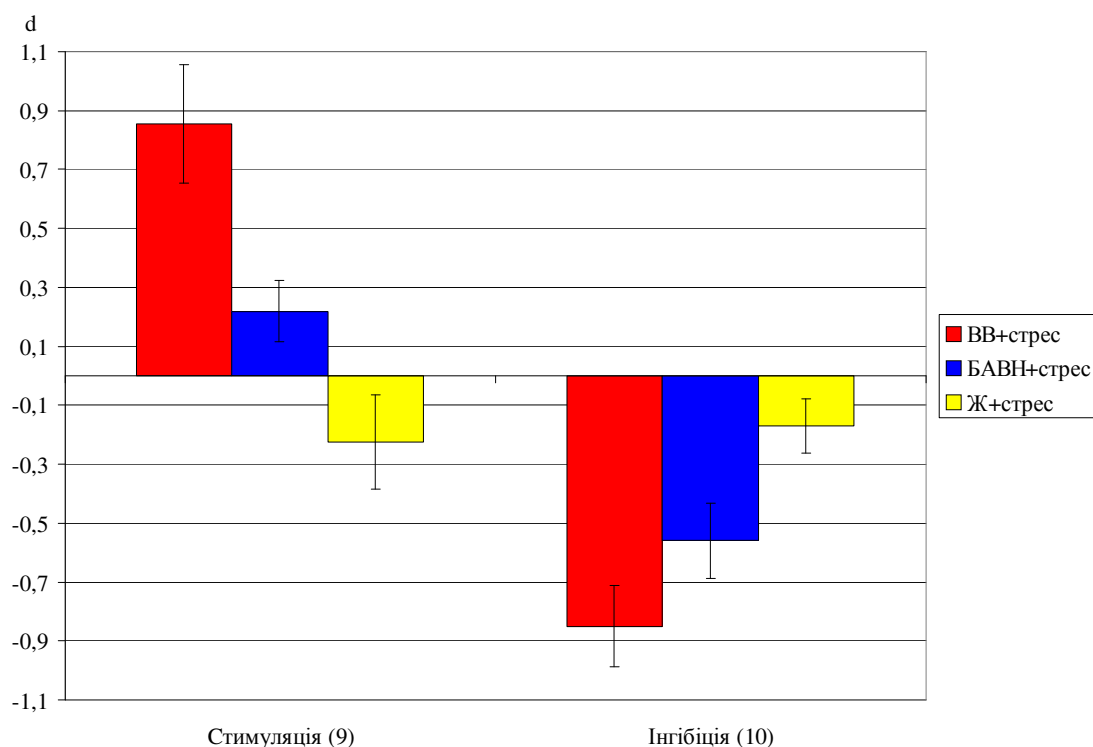
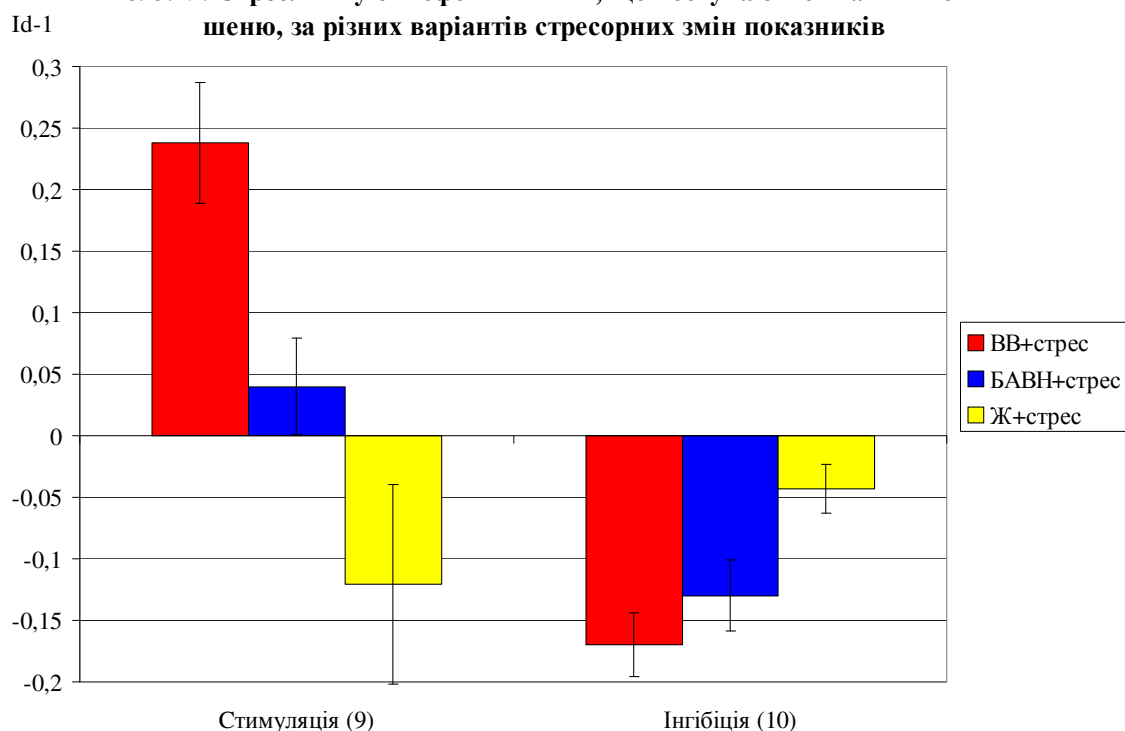
Обмежувальні ефекти біоактивної води Нафтуса (Н), що поступаються таким жень-шеню (Ж), на інгібіторні патогенні прояви ВІС у щурів

Група (вплив)	Параметр	Лімфоцити крові, %	Еозинофіли крові, %	ІК нейтрофілів, %	АНК, %	МДА, мкМ/л	Калійемія, мМ/л
Інтактна (ВВ+ забір крові) n=10	X±m	51,8±1,5	4,90±0,72	47,5±2,9	40,0±1,8	63,5±5,6	4,10±0,20
	$I_D$ ±m	1,00±0,03	1,00±0,15	1,00±0,06	1,00±0,04	1,00±0,09	1,00±0,06
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	45,9±0,9 <sup>i</sup>	3,35±0,34	39,6±1,8 <sup>i</sup>	29,8±0,6 <sup>i</sup>	52,9±1,2	3,69±0,14
	$I_D$ ±m	0,89±0,02 <sup>i</sup>	0,68±0,07 <sup>i</sup>	0,83±0,04 <sup>i</sup>	0,75±0,02 <sup>i</sup>	0,83±0,02 <sup>i</sup>	0,90±0,03 <sup>i</sup>
	d±m	-1,26±0,19 <sup>i</sup>	-0,68±0,15 <sup>i</sup>	-0,85±0,19 <sup>i</sup>	-1,81±0,11 <sup>i</sup>	-0,60±0,07 <sup>i</sup>	-0,63±0,21 <sup>i</sup>
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	52,3±1,8 <sup>c</sup>	3,60±0,60	42,1±3,8	34,0±3,4	60,9±5,9	3,84±0,23
	$I_D$ ±m	1,01±0,04 <sup>c</sup>	0,73±0,12 <sup>i</sup>	0,89±0,08	0,85±0,08	0,96±0,09	0,94±0,06
	d±m	+0,11±0,39 <sup>c</sup>	-0,57±0,26 <sup>i</sup>	-0,58±0,41	-1,08±0,61	-0,15±0,33	-0,40±0,36
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	52,7±1,0 <sup>c</sup>	4,25±1,14	47,1±2,9 <sup>c</sup>	36,9±4,0	64,7±4,6	4,09±0,27
	$I_D$ ±m	1,02±0,02 <sup>c</sup>	0,87±0,23	0,99±0,06 <sup>c</sup>	0,92±0,10	1,02±0,07	1,00±0,07
	d±m	+0,20±0,20 <sup>c</sup>	-0,29±0,50	-0,04±0,31 <sup>c</sup>	-0,55±0,73	+0,07±0,26	-0,02±0,40

Продовження табл. 3.19

Група (вплив)	Параметр	Пре-β- і β-ЛП, од	ХС пре-β- і β-ЛП, мМ/л	ХС α-ЛП, мМ/л	Тироксина, нМ/л
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	4,47±0,28	1,04±0,07	0,84±0,05	68±7
	$I_D$ ±m	1,00±0,06	1,00±0,07	1,00±0,06	1,00±0,10
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	3,76±0,24	0,78±0,06 <sup>i</sup>	0,76±0,03	63±4
	$I_D$ ±m	0,84±0,05 <sup>i</sup>	0,75±0,05 <sup>i</sup>	0,91±0,03 <sup>i</sup>	0,93±0,04
	d±m	-0,82±0,27 <sup>i</sup>	-1,07±0,24 <sup>i</sup>	-0,52±0,18 <sup>i</sup>	-0,22±0,12
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	3,55±0,34	0,88±0,07	0,74±0,05	57±2
	$I_D$ ±m	0,79±0,08 <sup>i</sup>	0,85±0,07 <sup>i</sup>	0,88±0,06 <sup>i</sup>	0,84±0,03 <sup>i</sup>
	d±m	-1,05±0,38 <sup>i</sup>	-0,67±0,32 <sup>i</sup>	-0,70±0,31 <sup>i</sup>	-0,52±0,11 <sup>i</sup>
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	4,38±0,39	0,90±0,06	0,78±0,05	67±7
	$I_D$ ±m	0,98±0,08	0,87±0,06 <sup>i</sup>	0,94±0,06	1,00±0,10
	d±m	-0,11±0,40	-0,58±0,25 <sup>i</sup>	-0,37±0,33	-0,01±0,32

**Рис. 3.19. Стреслімітуючі ефекти БАВН, що поступають таким жень-шеню, за різних варіантів стресорних змін показників**



При цьому жень-шень мінімізує пригнічення активності натуральних кіллерів (АНК), зниження рівня в плазмі холестерину (ХС) пре- $\beta$ - і  $\beta$ - та  $\alpha$ -ліпопротеїдів (ЛП), нівелює зниження індексу кіллінгу (ІК) нейтрофілів, рівня суми пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ЛП, малонового диальдегіду (МДА), тироксину, гіпокаліємію, еозинопенію і лімфоцитопенію. Нафтуса, нівелюючи подібно до жень-шеню лімфопенію і зниження рівня МДА та обмежуючи зниження ХС пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ЛП, меншою мірою обмежує стресорне пригнічення кіллерної активності НК-лімфоцитів і нейтрофілів, еозинопенію і гіпокаліємію, ще на два показники (пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ЛП і ХС  $\alpha$ -ЛП) практично не впливає,

а зниження тироксинемії навіть поглиблює. У підсумку (рис. 1) жень-шень практично нівелює інгібіторну патогенну дію стресу ( $I_{D10}$  зростає від  $0,83\pm 0,03$  до  $0,96\pm 0,02$ , індекс  $D_{10}$  - від  $-0,85\pm 0,14\sigma$  до  $-0,17\pm 0,09\sigma$ ), тоді як Нафтуса лише мінімізує її (зниження  $I_{D10}$  зменшується до  $0,87\pm 0,03$ , а  $D_{10}$  - до  $-0,56\pm 0,13\sigma$ ).

Разом з тим, Нафтуса (табл. 3.20) практично нівелює стресорне підвищення активності кислої фосфатази плазми (маркера резорбції кісткової тканини) і симпатичного тону, тоді як жень-шень спричиняє тенденцію до дальшого їх підвищення.

Таблиця 3.20

Обмежувальні ефекти біоактивної води Нафтуса (Н), що переважають такі жень-шеню (Ж), на стимуляційні патогенні прояви ВІС у щурів

Група (вплив)	Параметр	Плазмоцити крові, %	Макрофаги тимуса, %	Кисла фосфатаза, МО/л	Симпатотонус (АМО), %
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	0,40±0,26	5,4±0,5	31±2	58±7
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,67	1,00±0,09	1,00±0,06	1,00±0,14
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	0,89±0,24	6,9±0,3 <sup>i</sup>	36±2 <sup>i</sup>	65±4
	I <sub>D</sub> ±m	2,24±0,61 <sup>i</sup>	1,27±0,06 <sup>i</sup>	1,14±0,05 <sup>i</sup>	1,12±0,06 <sup>i</sup>
	d±m	+0,59±0,29 <sup>i</sup>	+0,94±0,22 <sup>i</sup>	+0,76±0,28 <sup>i</sup>	+0,26±0,13 <sup>i</sup>
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	0,20±0,19	6,1±0,5	33±3	56±6
	I <sub>D</sub> ±m	0,50±0,49	1,13±0,08	1,06±0,11	0,97±0,10
	d±m	-0,24±0,23	+0,46±0,29	+0,32±0,57	-0,07±0,21
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	0,22±0,21	6,3±0,4 <sup>i</sup>	42±5	69±6
	I <sub>D</sub> ±m	0,54±0,53	1,17±0,07 <sup>i</sup>	1,35±0,15 <sup>i</sup>	1,19±0,10
	d±m	-0,22±0,25	+0,57±0,25 <sup>i</sup>	+1,88±0,79 <sup>i</sup>	+0,41±0,21

Стресорне підвищення вмісту в тимоцитограмі макрофагів обмежується на тлі Нафтусі дещо більшою мірою порівняно з жень-шенем. Лесть вираженішою є і реверсуюча дія Нафтусі на вміст в крові плазмоцитів. У підсумку, в даній плеяді стреснівелюючий ефект Нафтусі виявляється вираженішим, ніж жень-шеню:  $I_{D4}$  знижується від  $1,44\pm 0,20$  до  $0,91\pm 0,08$  проти  $1,06\pm 0,12$ , а індекс  $D_4$  - від  $+0,64\pm 0,14\sigma$  до  $+0,12\pm 0,16\sigma$  проти  $+0,66\pm 0,22\sigma$  відповідно (рис. 3.20).

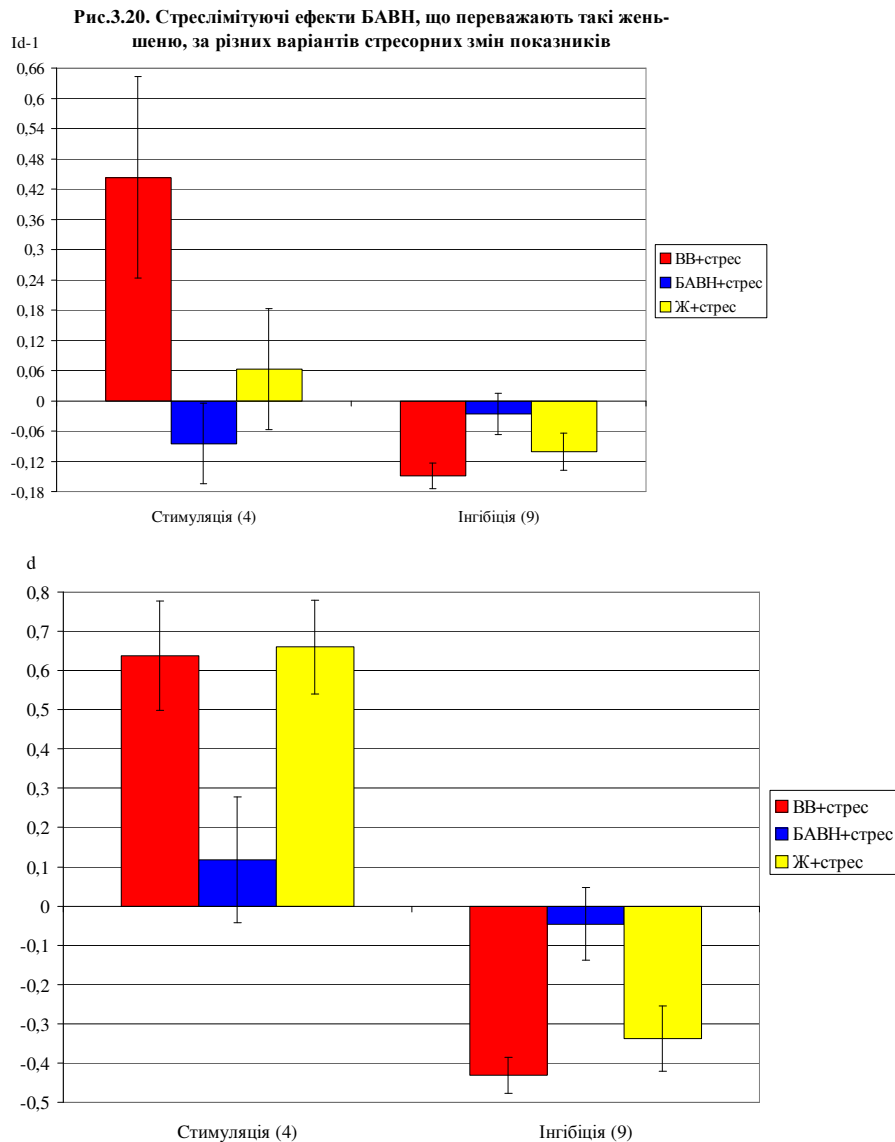
З іншого боку, стресорне пригнічення плеяди із 9 показників на тлі Нафтусі в цілому нівелюється, тоді як на тлі жень-шеню - лише незначно обмежується:  $I_{D9}$  зростає від  $0,85\pm 0,03$  до  $0,97\pm 0,04$  проти  $0,90\pm 0,04$ , а індекс  $D_9$  - від  $-0,43\pm 0,05\sigma$  до  $-0,05\pm 0,09\sigma$  проти  $-0,34\pm 0,08\sigma$  відповідно (рис. 3.20).

Таблиця 3.21. Обмежувальні ефекти біоактивної води Нафтуса (Н), що переважають такі жень-шеню (Ж), на інгібіторні патогенні прояви ВІС у щурів

Група (вплив)	Параметр	Моноцити крові, %	T-кіллери крові, %	Маса тимуса, мг	Лімфобласти тимуса, %	Ретикулоцити тимуса, %	Маса селезінки, мг
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	6,20±0,72	15,3±1,1	144±9	7,5±1,0	4,2±0,7	773±58
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,12	1,00±0,07	1,00±0,07	1,00±0,13	1,00±0,18	1,00±0,08
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	5,15±0,28	12,9±0,5 <sup>i</sup>	131±5	6,2±0,3	3,7±0,3	686±25
	I <sub>D</sub> ±m	0,83±0,04 <sup>i</sup>	0,84±0,03 <sup>i</sup>	0,91±0,04 <sup>i</sup>	0,83±0,04 <sup>i</sup>	0,89±0,06	0,89±0,03 <sup>i</sup>
	d±m	-0,46±0,12 <sup>i</sup>	-0,67±0,14 <sup>i</sup>	-0,41±0,18 <sup>i</sup>	-0,42±0,09 <sup>i</sup>	-0,20±0,12	-0,47±0,13 <sup>i</sup>
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	5,70±0,61	14,2±1,3	142±9	7,8±0,5 <sup>c</sup>	4,9±0,5 <sup>c</sup>	704±43
	I <sub>D</sub> ±m	0,92±0,10	0,93±0,08	0,99±0,07	1,04±0,07 <sup>c</sup>	1,18±0,13 <sup>c</sup>	0,91±0,06
	d±m	-0,22±0,27	-0,31±0,36	-0,06±0,33	+0,09±0,17 <sup>c</sup>	+0,33±0,23 <sup>c</sup>	-0,37±0,23
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	5,50±0,73	13,1±0,8	127±9	6,6±0,4	4,7±0,3 <sup>c</sup>	686±42
	I <sub>D</sub> ±m	0,89±0,12	0,86±0,05 <sup>i</sup>	0,88±0,07	0,88±0,05 <sup>i</sup>	1,14±0,07 <sup>c</sup>	0,89±0,06
	d±m	-0,30±0,32	-0,61±0,22 <sup>i</sup>	-0,55±0,32	-0,30±0,13 <sup>i</sup>	+0,25±0,13 <sup>c</sup>	-0,47±0,23

Група (вплив)	Параметр	Коеф. атерогенності	Мода ЕКГ, мс	Ваготонус ( $\Delta X$ ), мс
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	$X \pm m$	$1,27 \pm 0,10$	$170 \pm 9$	$42 \pm 14$
	$I_D \pm m$	$1,00 \pm 0,09$	$1,00 \pm 0,05$	$1,00 \pm 0,32$
	$d \pm m$	$0,00 \pm 0,32$	$0,00 \pm 0,32$	$0,00 \pm 0,32$
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	$X \pm m$	$1,08 \pm 0,09$	$159 \pm 5$	$29 \pm 5$
	$I_D \pm m$	$0,85 \pm 0,07^i$	$0,94 \pm 0,03^i$	$0,68 \pm 0,11^i$
	$d \pm m$	$-0,58 \pm 0,28^i$	$-0,37 \pm 0,16^i$	$-0,31 \pm 0,11^i$
Дослідна (Н+ВІС) n=10	$X \pm m$	$1,26 \pm 0,18$	$182 \pm 10^c$	$31 \pm 4$
	$I_D \pm m$	$0,99 \pm 0,14$	$1,07 \pm 0,06^c$	$0,74 \pm 0,11^i$
	$d \pm m$	$-0,02 \pm 0,56$	$+0,41 \pm 0,34^c$	$-0,26 \pm 0,10^i$
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	$X \pm m$	$1,15 \pm 0,10$	$159 \pm 12$	$30 \pm 9$
	$I_D \pm m$	$0,91 \pm 0,08$	$0,93 \pm 0,07$	$0,71 \pm 0,23$
	$d \pm m$	$-0,37 \pm 0,30$	$-0,40 \pm 0,42$	$-0,28 \pm 0,22$

Аналіз змін окремих інгібіторних патогенних проявів стресу свідчить (табл. 3.21), що Нафтуса обмежує зниження вагального тону, маси селезінки, рівня в крові Т-кіллерів, зводить нанівель моноцитопенію, зниження маси тимуса і вмісту в ньому лімфобластів, а також холестеринового коефіцієнту атерогенності плазми (за Клімовим). При цьому реверсується ефект стресу на вміст в плазмі ретикулоцитів і величину моди ЕКГ (маркер гуморального каналу регуляції серцевого ритму).



Натомість жень-шень на зменшення останнього показника практично не впливає, як і на зменшення маси селезінки і тимуса та рівня в крові Т-кіллерів. Менше вираженим порівняно із Нафтусею виявляється обмеження зниження атерогенності і моноцитопенії; лімфобластопенія тимуса за цих умов лише обмежується, але не нівелюється. Разом з тим, лімітуючий ефект жень-шеню стосовно стресорних змін ваготонії і реверсуючий - стосовно вмісту ретикулоцитів в тимусі практично аналогічні таким Нафтусі.

В цілому ж як стимуляційні, так і інгібіторні патогенні стресорні зміни нейро-гормональних, метаболічних та імунних показників на тлі як Нафтусі, так і жень-шеню зводяться нанівець. Зокрема, інтегральний індекс  $I_{D13}$  стимуляційних проявів стресу, який складає в контролі  $1,30 \pm 0,09$ , під впливом Нафтусі нівелюється до  $1,00 \pm 0,05$ , а під впливом жень-шеню навіть проявляє тенденцію до реверсії, знижуючись до  $0,94 \pm 0,08$ . Аналогічного, в принципі, висновку можна дійти за змінами інтегрального індексу  $D_{13}$ , який зменшується від  $+0,79 \pm 0,14\sigma$  до  $+0,19 \pm 0,08\sigma$  і  $+0,05 \pm 0,16\sigma$  відповідно. З іншого боку, інтегральний індекс  $I_{D19}$  інгібіторних проявів стресу, навпаки, зростає від  $0,84 \pm 0,02$  в контрольній групі до  $0,92 \pm 0,03$  і  $0,93 \pm 0,02$  в дослідній і еталонній групах відповідно. Для індексу  $D_{13}$  відповідні цифри складають:  $-0,68 \pm 0,07\sigma$ ;  $-0,32 \pm 0,08\sigma$  і  $-0,26 \pm 0,06\sigma$ , тобто обидва адаптогени чинять практично однакові стреслімітуючі ефекти.

Якщо стресорні відхилення (в той чи інший бік) від норми 32 показників на тлі обидвох адаптогенів тою чи іншою мірою обмежуються, то відхилення низки інших посилюються (табл. 3.22).

Це навіть думку, що підвищення активності аланінової (АлТ) і аспарагінової (АсТ) трансаміназ, вмісту в крові Т-гелперів, інтенсивності фагоцитозу нейтрофілів (ФЧН), вмісту в тимусі тілець Гассалья і фібробластів, а в селезінці - ретикулоцитів, плазмоцитів і еозинофілів є саногенними (захисно-приспосувальними) проявами стресу, як це впливає із існуючих уявлень [Гоженко А.И., Гоженко Е.А., 2007]. Адаптогени ("фактори пристосування"), за визначенням, посилюють такі зміни. В цілому, Нафтуса посилює саногенні зміни, що засвідчується підвищенням  $I_{D10}$  від  $1,14 \pm 0,04$  до  $1,31 \pm 0,08$ ;  $D_{10}$  - від  $+0,60 \pm 0,12\sigma$  до  $+1,12 \pm 0,19\sigma$ , а жень-шень, всупереч очікуванням, спричиняє слабший ефект ( $I_{D10}=1,28 \pm 0,08$ ;  $D_{10}=+0,73 \pm 0,12\sigma$ ).

Таблиця 3.22

Стимуляційні ефекти біоактивної води Нафтуса (Н) і жень-шеню (Ж) на саногенні прояви ВІС у щурів

Група (вплив)	Параметр	Ретикулоцити селезінки, %	Плазмоцити селезінки, %	Еозинофіли селезінки, %	Тільця Гассалья, %	Фібробласти тимуса, %	Базофіли тимуса, %
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	$X \pm m$	$2,7 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,7$	$1,00 \pm 0,14$	$5,3 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,4$
	$I_D \pm m$	$1,00 \pm 0,08$	$1,00 \pm 0,13$	$1,00 \pm 0,34$	$1,00 \pm 0,14$	$1,0 \pm 0,12$	$1,00 \pm 0,14$
	$d \pm m$	$0,00 \pm 0,32$	$0,00 \pm 0,32$	$0,00 \pm 0,32$	$0,00 \pm 0,31$	$0,00 \pm 0,32$	$0,00 \pm 0,32$
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	$X \pm m$	$3,1 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$1,45 \pm 0,09^i$	$5,5 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,3$
	$I_D \pm m$	$1,18 \pm 0,06^i$	$1,24 \pm 0,12$	$1,01 \pm 0,10$	$1,45 \pm 0,09^i$	$1,03 \pm 0,05$	$1,01 \pm 0,10$
	$d \pm m$	$+0,67 \pm 0,24^i$	$+0,57 \pm 0,28$	$+0,02 \pm 0,09$	$+1,03 \pm 0,21^i$	$+0,07 \pm 0,14$	$+0,02 \pm 0,24$
Дослідна (Н+ВІС) n=10	$X \pm m$	$3,2 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,5^i$	$2,3 \pm 0,6$	$1,78 \pm 0,31^i$	$5,7 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,5$
	$I_D \pm m$	$1,21 \pm 0,10^i$	$1,93 \pm 0,30^{icc}$	$1,17 \pm 0,30$	$1,78 \pm 0,31^i$	$1,06 \pm 0,08$	$1,12 \pm 0,18$
	$d \pm m$	$+0,79 \pm 0,38^i$	$+2,20 \pm 0,70^{icc}$	$+0,15 \pm 0,29$	$+1,79 \pm 0,71^i$	$+0,16 \pm 0,22$	$+0,27 \pm 0,42$
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	$X \pm m$	$2,9 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,6^c$	$1,71 \pm 0,27^i$	$6,1 \pm 0,6$	$3,4 \pm 0,5$
	$I_D \pm m$	$1,07 \pm 0,10$	$1,11 \pm 0,12$	$1,71 \pm 0,30^c$	$1,71 \pm 0,27^i$	$1,15 \pm 0,10$	$1,23 \pm 0,18$
	$d \pm m$	$+0,27 \pm 0,38$	$+0,27 \pm 0,34$	$+0,66 \pm 0,29^c$	$+1,64 \pm 0,61^i$	$+0,40 \pm 0,27$	$+0,53 \pm 0,42$

Продовження таблиці 3.22

Група (вплив)	Параметр	Т-гелпери крові, %	ФЧН, бак./фаг.	АлТ, мккат/л	АсТ, мккат/л
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	$X \pm m$	$29,7 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,3$	$0,53 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,02$
	$I_D \pm m$	$1,00 \pm 0,01$	$1,00 \pm 0,06$	$1,00 \pm 0,09$	$1,00 \pm 0,10$
	$d \pm m$	$0,00 \pm 0,31$	$0,00 \pm 0,32$	$0,00 \pm 0,32$	$0,00 \pm 0,32$
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	$X \pm m$	$31,3 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,2$	$0,61 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,01^i$
	$I_D \pm m$	$1,05 \pm 0,02^i$	$1,12 \pm 0,04^i$	$1,15 \pm 0,06^i$	$1,21 \pm 0,07^i$
	$d \pm m$	$+1,88 \pm 0,57^i$	$+0,59 \pm 0,20^i$	$+0,53 \pm 0,20^i$	$+0,65 \pm 0,21^i$
Дослідна (Н+ВІС) n=10	$X \pm m$	$32,2 \pm 0,8^i$	$6,3 \pm 0,2$	$0,70 \pm 0,08^i$	$0,28 \pm 0,02^i$
	$I_D \pm m$	$1,08 \pm 0,03^i$	$1,15 \pm 0,04^i$	$1,32 \pm 0,15^i$	$1,31 \pm 0,10^i$
	$d \pm m$	$+3,01 \pm 0,95^i$	$+0,74 \pm 0,20^i$	$+1,09 \pm 0,52^i$	$+0,97 \pm 0,32^i$
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	$X \pm m$	$30,1 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,3$	$0,73 \pm 0,09^i$	$0,29 \pm 0,04$
	$I_D \pm m$	$1,01 \pm 0,02$	$1,13 \pm 0,05^i$	$1,37 \pm 0,17^i$	$1,34 \pm 0,16^i$
	$d \pm m$	$+0,51 \pm 0,57$	$+0,64 \pm 0,28^i$	$+1,29 \pm 0,61^i$	$+1,06 \pm 0,52^i$



Решта 29 показників: 3 гормональних - трийодтироніємія, кальцитонінова (КТА) і паратиринива (ПТА) активність (табл. 3.23), 6 електролітних (табл. 3.24), 8 метаболічних - рівень триацилгліцеридів (ТАГ) і дієнових кон'югатів (ДК) плазми, активність каталази плазми і еритроцитів, супероксиддисмутази (СОД) і пероксидази (ПО) еритроцитів, лужної фосфатази плазми та її загальної антипротеазної активності (ЗАПА) (табл. 3.25), 5 гематоімунних - загальний вміст в крові лейкоцитів, рівень популяцій 0- і В-лімфоцитів, фагоцитарний індекс нейтрофілів (ФІН) і фагоцитарне число моноцитів (ФЧМ) (табл. 3.26) та 7, що стосуються сплено- і тимоцитограми (табл. 10) - суттєво не змінюються ні під впливом стресу *per se*, ні за умов превентивного вживання обидвох адаптогенів (рис. 3.21).

Таблиця 3.23

Ефекти біоактивної води Нафтуса (Н) і жень-шеню (Ж) на гормональні показники, непіддєглі впливу ВІС

Група (вплив)	Параметр	T <sub>3</sub> -емія, нМ/л	1/Ca*P (КТА)	Ca/P (ПТА)	Σ <sub>3</sub>
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	2,59±0,12	0,52±0,03	1,58±0,08	1,00±0,05 0,00±0,32
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,05	1,00±0,06	1,00±0,05	
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	2,58±0,13	0,51±0,02	1,61±0,04	0,99±0,01 -0,01±0,08
	I <sub>D</sub> ±m	0,99±0,05	0,97±0,03	1,02±0,03	
	d±m	-0,03±0,34	-0,14±0,16	+0,13±0,17	
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	2,70±0,22	0,49±0,02	1,65±0,06	1,01±0,03 +0,10±0,19
	I <sub>D</sub> ±m	1,04±0,09	0,94±0,04	1,04±0,04	
	d±m	+0,28±0,57	-0,28±0,21	+0,29±0,26	
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	2,40±0,22	0,54±0,03	1,47±0,08	0,96±0,03 -0,25±0,21
	I <sub>D</sub> ±m	0,93±0,09	1,03±0,05	0,93±0,05	
	d±m	-0,48±0,57	+0,17±0,26	-0,45±0,35	

Таблиця 3.24

Ефекти біоактивної води Нафтуса (Н) і жень-шеню (Ж) на показники електролітного обміну, непіддєглі впливу ВІС

Група (вплив)	Параметр	Калій ер., мМ/л	Натрій ер., мМ/л	Натрійемія, мМ/л	Хлоридемія, мМ/л	Кальційемія, мМ/л	Фосфатемія, мМ/л	Σ <sub>6</sub>
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	79±4	22,0±1,6	133±1	97,8±1,0	3,18±0,27	1,24±0,01	1,00±0,05 0,00±0,20
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,05	1,00±0,07	1,00±0,01	1,00±0,01	1,00±0,09	1,00±0,06	
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,03	0,00±0,03	0,00±0,32	0,00±0,20	
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	76±1	21,9±1,2	133±1	98,0±1,0	3,32±0,16	1,25±0,01	1,00±0,01 -0,01±0,05
	I <sub>D</sub> ±m	0,96±0,03	1,00±0,05	1,00±0,01	1,00±0,01	1,04±0,05	1,00±0,01	
	d±m	-0,25±0,13	-0,01±0,24	0,00±0,03	+0,01±0,06	+0,16±0,18	+0,02±0,01	
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	80±4	21,1±2,1	132±1,5	97,3±2,2	3,45±0,25	1,25±0,01	1,01±0,02 +0,02±0,07
	I <sub>D</sub> ±m	1,01±0,05	0,96±0,10	0,99±0,01	0,99±0,02	1,09±0,08	1,00±0,01	
	d±m	+0,05±0,33	-0,17±0,42	-0,04±0,07	-0,04±0,14	+0,31±0,29	+0,01±0,03	
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	82±5	23,4±2,2	131±2	95,4±2,7	2,84±0,30	1,28±0,02	0,99±0,02 0,00±0,11
	I <sub>D</sub> ±m	1,03±0,06	1,06±0,10	0,98±0,02	0,97±0,03	0,89±0,10	1,03±0,02	
	d±m	+0,23±0,40	+0,29±0,44	-0,10±0,10	-0,16±0,18	-0,40±0,35	+0,12±0,07	

Таблиця 3.25

Ефекти біоактивної води Нафтуса (Н) і жень-шеню (Ж) на метаболічні показники, непіддєглі впливу ВІС

Група (вплив)	Параметр	ТАГ, мМ/л	Каталаза пл., пкат/л	Каталаза ер., пкат/л	СОД ер., од./мл	ПО ер., нкат/мг НВ	ДК плазми, E <sup>232</sup> /мл
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	1,07±0,02	39,7±3,3	62,0±4,7	61,8±5,4	2,07±0,19	1,47±0,11
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,02	1,00±0,09	1,00±0,07	1,00±0,09	1,00±0,09	1,00±0,07
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	1,05±0,02	37,5±2,5	63,6±4,2	61,0±2,5	1,95±0,13	1,47±0,06
	I <sub>D</sub> ±m	0,98±0,01	0,95±0,06	1,01±0,06	0,99±0,04	0,94±0,06	1,00±0,04
	d±m	-0,32±0,28	-0,20±0,23	+0,03±0,28	-0,05±0,14	-0,19±0,23	0,00±0,18
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	1,06±0,03	39,4±4,4	71,9±5,5	64,1±5,6	2,05±0,25	1,66±0,12
	I <sub>D</sub> ±m	0,99±0,02	0,99±0,11	1,14±0,09	1,04±0,09	0,99±0,12	1,13±0,07
	d±m	-0,23±0,45	-0,04±0,42	+0,60±0,38	+0,13±0,35	-0,05±0,40	+0,55±0,32
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	1,10±0,04	42,8±5,5	68,3±6,4	54,1±4,2	2,23±0,30	1,48±0,11
	I <sub>D</sub> ±m	1,03±0,02	1,07±0,14	1,09±0,10	0,87±0,07	1,08±0,14	1,00±0,08
	d±m	+0,57±0,32	+0,27±0,50	+0,37±0,43	-0,46±0,25	+0,28±0,50	+0,02±0,03

Група (вплив)	Параметр	Лужна фосфатаза, МО/л	ЗАПА, г/л	$\Sigma_8$
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	418±51	2,44±0,05	
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,12	1,00±0,02	1,00±0,07
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	398±39	2,47±0,03	
	I <sub>D</sub> ±m	0,95±0,09	1,01±0,01	0,98±0,01
	d±m	-0,13±0,24	+0,23±0,18	-0,08±0,06
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	411±37	2,38±0,07	
	I <sub>D</sub> ±m	0,98±0,09	0,98±0,03	1,03±0,02
	d±m	-0,05±0,23	-0,33±0,46	+0,07±0,12
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	505±75	2,51±0,06	
	I <sub>D</sub> ±m	1,21±0,12	1,03±0,02	1,05±0,03
	d±m	+0,54±0,32	+0,48±0,37	+0,26±0,12

Таблиця 3.26

Ефекти біоактивної води Нафтуса (Н) і жень-шеню (Ж) на імунні показники крові, непідлеглі впливу ВІС

Група (вплив)	Параметр	Лейкоцити, Г/л	D-лімфоцити, %	B-лімфоцити, %	ФІН, %	ФЧМ, бак./фаг.	$\Sigma_5$
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	13,8±2,1	39,6±1,7	13,4±0,8	55,2±1,8	4,5±0,2	
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,15	1,00±0,04	1,00±0,06	1,00±0,03	1,00±0,05	1,00±0,07
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	15,4±0,9	39,9±1,0	12,7±0,4	56,6±1,4	4,5±0,4	
	I <sub>D</sub> ±m	1,12±0,06	1,01±0,02	0,95±0,03	1,02±0,02	1,02±0,09	1,02±0,03
	d±m	+0,25±0,13	+0,06±0,18	-0,29±0,15	+0,24±0,25	+0,11±0,51	+0,07±0,10
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	15,1±1,5	39,8±2,0	12,3±1,0	61,5±3,0	4,2±0,6	
	I <sub>D</sub> ±m	1,10±0,11	1,01±0,05	0,92±0,07	1,11±0,05	0,94±0,13	1,02±0,04
	d±m	+0,20±0,22	+0,04±0,37	-0,44±0,39	+1,11±0,53	-0,33±0,75	+0,12±0,27
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	13,2±0,8	44,1±1,6	12,0±0,8	52,1±2,3	5,3±0,6	
	I <sub>D</sub> ±m	0,95±0,06	1,11±0,04 <sup>ic</sup>	0,90±0,06	0,94±0,04	1,18±0,13	1,03±0,05
	d±m	-0,09±0,13	+0,82±0,29 <sup>ic</sup>	-0,56±0,30	-0,54±0,41	+1,05±0,75	+0,14±0,34

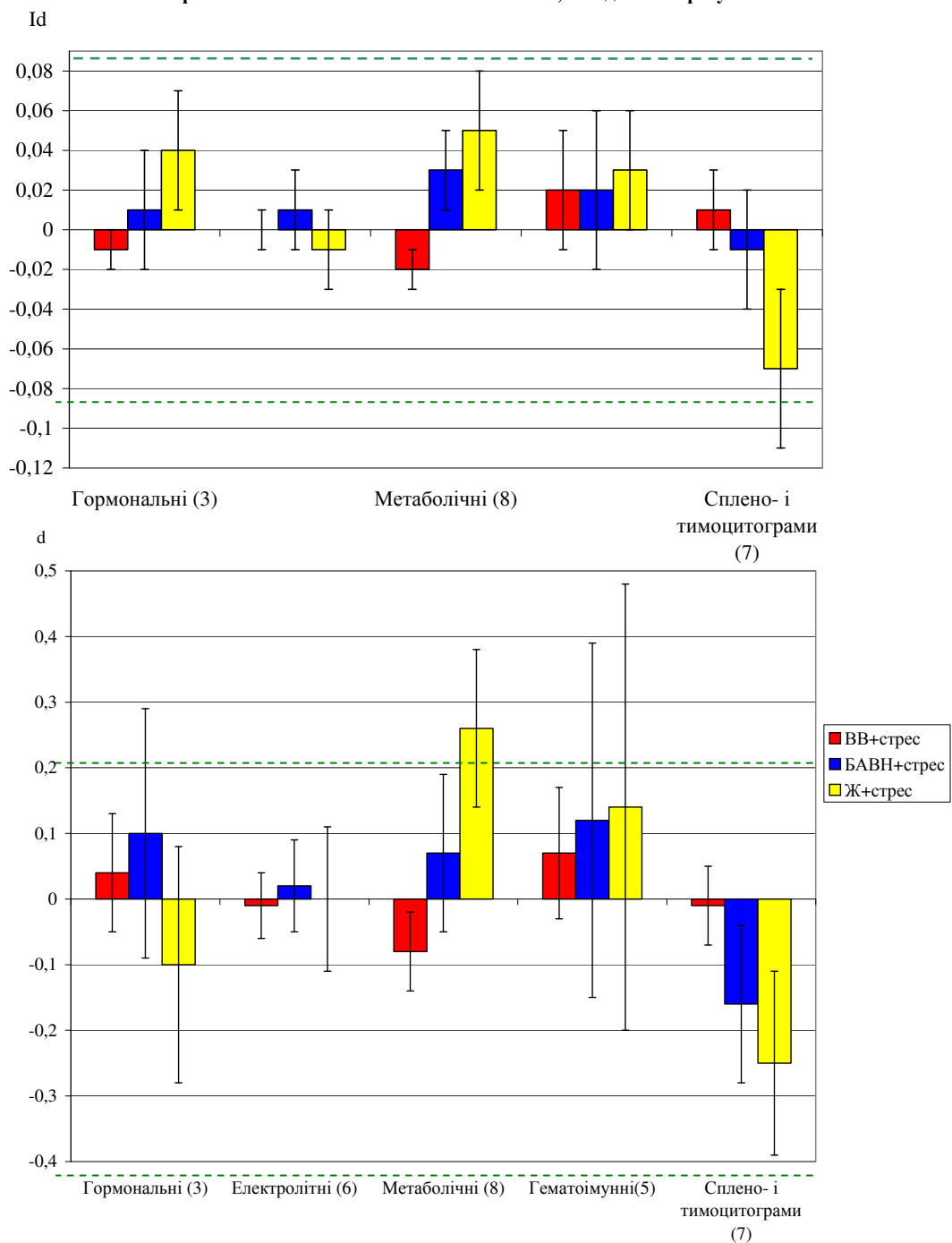
Таблиця 3.27

Ефекти біоактивної води Нафтуса (Н) і жень-шеню (Ж) на показники сплено- і тимоцитограми, непідлеглі впливу ВІС

Група (вплив)	Параметр	ПЯН, %	СЯН, %	Макрофаги, %	Лімфобласти, %	Лімфоцити, %
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	1,8±0,3	12,3±0,9	2,6±0,3	8,6±1,0	68,4±1,6
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,15	1,00±0,07	1,00±0,12	1,00±0,12	1,00±0,02
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,0±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	2,0±0,1	12,0±0,6	2,5±0,2	8,6±0,6	67,7±1,1
	I <sub>D</sub> ±m	1,12±0,08	0,97±0,05	0,97±0,07	1,00±0,07	0,99±0,02
	d±m	+0,27±0,16	-0,12±0,20	-0,07±0,19	+0,01±0,18	-0,14±0,22
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	1,9±0,4	11,8±1,0	2,9±0,5	8,6±0,9	66,1±1,2
	I <sub>D</sub> ±m	1,06±0,22	0,96±0,08	1,13±0,19	1,00±0,11	0,97±0,02
	d±m	+0,13±0,48	-0,20±0,35	+0,33±0,47	0,00±0,28	-0,45±0,23
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	1,4±0,2	10,1±1,2	2,9±0,32	8,0±1,1	69,4±1,6
	I <sub>D</sub> ±m	0,80±0,11	0,82±0,10	1,12±0,12	0,94±0,12	1,01±0,02
	d±m	-0,42±0,22	-0,78±0,42	+0,30±0,31	-0,17±0,32	+0,19±0,32

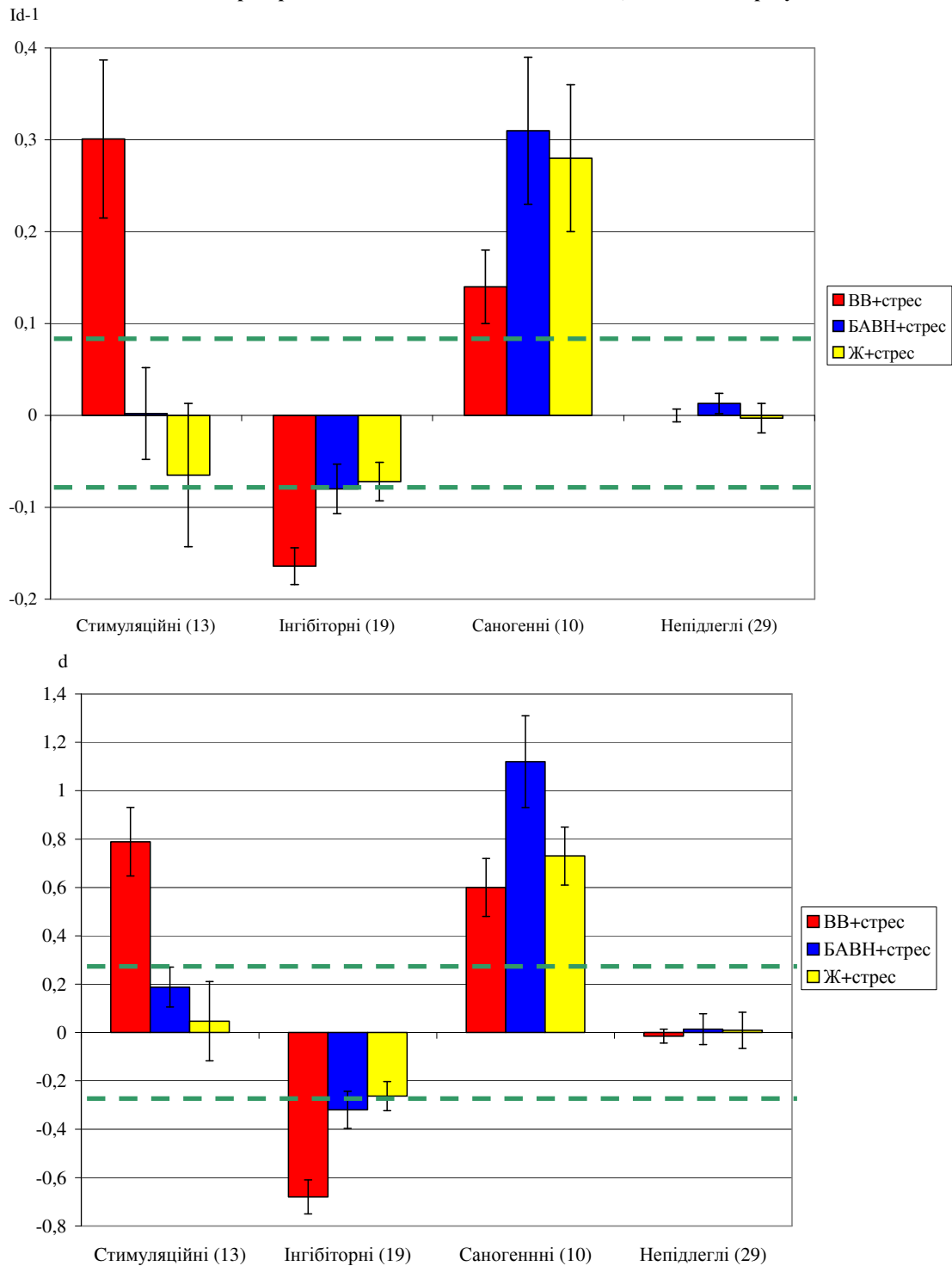
Група (вплив)	Параметр	Епітеліоцити тимуса, %	Лімфоцити тимуса, %	$\Sigma_7$
Інтактна (ВВ+забір крові) n=10	X±m	8,0±0,8	65,8±1,3	
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,10	1,00±0,02	1,00±0,09
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,31	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+ВІС) n=30	X±m	8,4±0,5	65,2±0,8	
	I <sub>D</sub> ±m	1,04±0,06	0,99±0,01	1,01±0,02
	d±m	+0,13±0,20	-0,15±0,20	-0,01±0,06
Дослідна (Н+ВІС) n=10	X±m	7,2±0,8	63,4±1,6	
	I <sub>D</sub> ±m	0,89±0,10	0,96±0,02	0,99±0,03
	d±m	-0,35±0,33	-0,58±0,39	-0,16±0,12
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	7,0±0,5	64,1±1,5	
	I <sub>D</sub> ±m	0,87±0,06	0,97±0,02	0,93±0,04
	d±m	-0,43±0,18	-0,41±0,36	-0,25±0,14
Еталонна (Ж+ВІС) n=8	X±m	7,0±0,5	64,1±1,5	
	I <sub>D</sub> ±m	0,87±0,06	0,97±0,02	0,93±0,04
	d±m	-0,43±0,18	-0,41±0,36	-0,25±0,14

Рис. 3.21. Ефекти БАВН і жень-шеню на показники, невідлеглі стресу



Викладені дані про інтегральні ефекти стресу як такого та на тлі превентивного вживання адаптогенів сконцентровані і візуалізовані на рис. 3.22. На ньому чіткіше, ніж на рис. 3, контрастують показники, невідчутливі стресу. Отже, як Нафтуса, так і жень-шень проявляють свої стреслімітуючі ефекти лише стосовно тих нейрогормональних, метаболічних та імунних показників, які є об'єктом стресорного впливу, і практично індиферентні стосовно показників, невідчутливих стресу.

**Рис.3.22. Ефекти БАВН і жень-шеню на стимуляційні і інгібіторні патогенні та саногенні стресорні зміни показників і на показники, невідчутливі стресу**



Співставлення низки приведених на табл. 3.28 усереднених параметрів інформаційних ефектів з одного боку (в якості факторних ознак), та параметрів патогенних і саногенних ефектів стресу - з іншого боку (в якості результативних ознак), виявляє наступні закономірні причинно-наслідкові зв'язки.

Таблиця 3.28

Ефекти біоактивної води Нафтуса (Н) і жень-шеню (Ж) на інформаційні параметри, саногенні і патогенні прояви стресу та показники ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку

Група (вплив)	Пара-метр	$\rho$	$r_{\text{between}}$	$ \text{r} _{\text{ihm}}$	$h_{\text{I tot}}$	nU	IU	Injuries
Інтактна (ВВ)	X $\pm m$	0,856 0,009	0,058 0,002	0,295 0,024	0,883 0,011	0 0	0 0	0,01 0,01
Контрольна (ВВ+ВІС)	X $\pm m$	0,693 0,006 <sup>i</sup>	0,053 0,001 <sup>i</sup>	0,191 0,025 <sup>i</sup>	0,901 0,008	1,8 0,4 <sup>i</sup>	3,7 0,7 <sup>i</sup>	0,32 0,05 <sup>i</sup>
Дослідна (Н+ВІС)	X $\pm m$	0,791 0,012 <sup>ic</sup>	0,071 0,002 <sup>icc</sup>	0,306 0,024 <sup>c</sup>	0,927 0,013 <sup>i</sup>	0,8 0,3 <sup>ic</sup>	1,9 0,9 <sup>i</sup>	0,22 0,07 <sup>i</sup>
Еталонна (Ж+ВІС)	X $\pm m$	0,783 0,011 <sup>ic</sup>	0,084 0,002 <sup>ic</sup>	0,340 0,023 <sup>c</sup>	0,922 0,011 <sup>i</sup>	0,9 0,3 <sup>i</sup>	1,0 0,3 <sup>ic</sup>	0,20 0,04 <sup>i</sup>

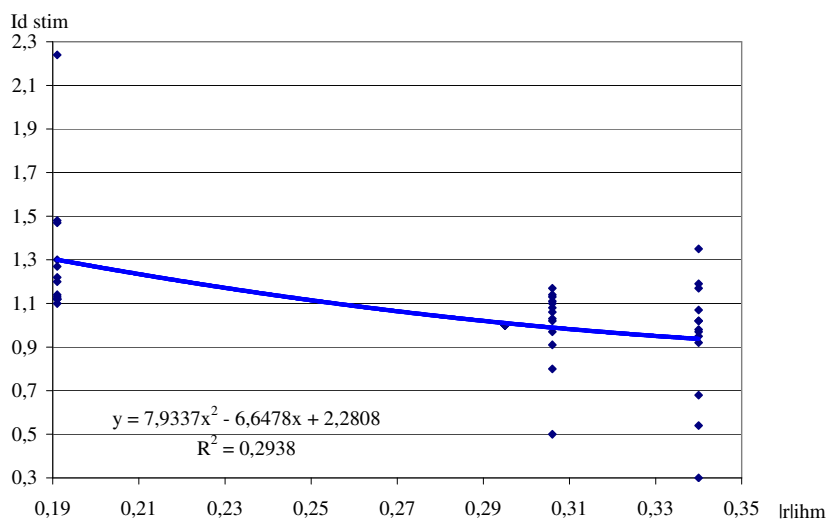
Продовження таблиці 3.28

Група (вплив)	Пара-метр	Саногенні впливи стресу		Патогенні впливи стресу				Патогенні впливи в цілому	
		$I_{D10}$	$D_{10}$	стимуляційні		інгібіторні		$I_{D32}$	$D_{32}$
				$I_{D13}$	$D_{13}$	$I_{D19}$	$D_{19}$		
Інтактна (ВВ)	X	1	0	1	0	1	0	1	0
Контрольна (ВВ+ВІС)	X $\pm m$	1,14 0,04 <sup>i</sup>	+0,60 0,12 <sup>i</sup>	1,30 0,09 <sup>i</sup>	+0,79 0,14 <sup>i</sup>	0,84 0,02 <sup>i</sup>	-0,68 0,07 <sup>i</sup>	1,24 0,03 <sup>i</sup>	+0,73 0,07 <sup>i</sup>
Дослідна (Н+ВІС)	X $\pm m$	1,31 0,08 <sup>i</sup>	+1,12 0,12 <sup>icc</sup>	1,00 0,05 <sup>c</sup>	+0,19 0,08 <sup>ic</sup>	0,92 0,03 <sup>ic</sup>	-0,32 0,08 <sup>ic</sup>	1,05 0,02 <sup>ic</sup>	+0,27 0,06 <sup>ic</sup>
Еталонна (Ж+ВІС)	X $\pm m$	1,28 0,08 <sup>i</sup>	+0,73 0,12 <sup>i</sup>	0,94 0,08 <sup>c</sup>	+0,05 0,16 <sup>c</sup>	0,93 0,02 <sup>ic</sup>	-0,26 0,06 <sup>ic</sup>	1,02 0,03 <sup>c</sup>	+0,17 0,08 <sup>c</sup>

Примітка. Параметри:  $\rho$  - автокореляція;  $r_{\text{between}}$  - взаємна кореляція;  $|\text{r}|_{\text{ihm}}$  - синхронізація імунно-нейрогормонально-метаболічної плеяди показників;  $h_{\text{I tot}}$  - ентропія імунної системи в цілому; nU - кількість виразок на щура; IU - загальна довжина виразок; Injuries - індекс ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку.

По-перше (рис. 3.23), індекси  $I_D$  стимуляційних патогенних ефектів стресу (per se і на тлі адаптогенів) на 13 показників (5 нейро-гормональних, 2 метаболічних і 6 імунних) значно інверсно ( $r=-0,542$ ;  $p<10^{-3}$ ) пов'язані із мірою міжсистемної синхронізації, оціненою за середнім модулем коефіцієнтів кореляції між 38 показниками імунної плеяди і 38 - нейрогормонально-метаболічної

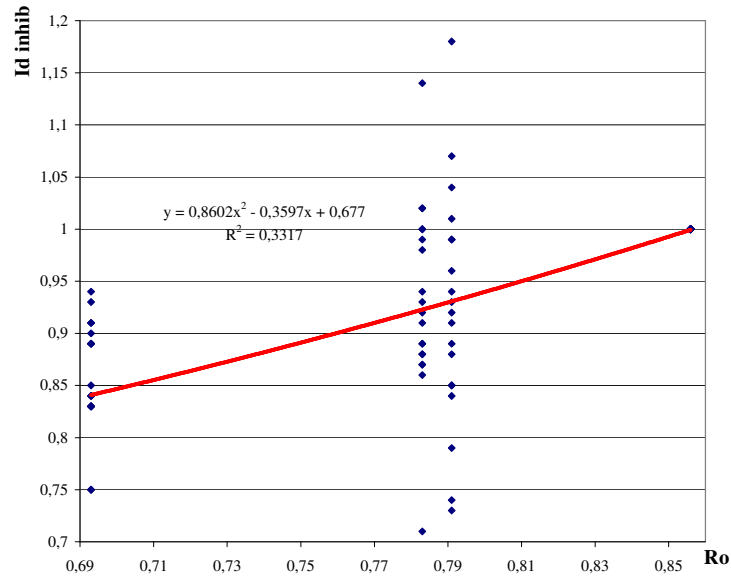
Рис. 3.23. Залежність між стимуляційними патогенними ефектами стресу та синхронізацією показників імунно-нейрогормонально-метаболічної плеяди



плеяди ( $Ir_{i\text{hm}}$ ). Іншими словами, стимуляційні патогенні прояви стресу у контрольних тварин асоціюються із його десинхронізувальним ефектом, а їх мінімізація, нівелювання чи реверсія як Нафтусею, так і жень-шенем супроводжуються спричиненими ними ресинхронізувальним чи гіперсинхронізувальним ефектами.

По-друге (рис.3.24), аналогічною значною мірою, але прямо ( $r=0,576$ ;  $p<10^{-6}$ ) виразність інгібиторних патогенних ефектів стресу на 19 показників (3 нейро-гормональні, 6 метаболічних і 10 імунних) пов'язана із коефіцієнтом автокореляції (мірою гармонізації) імуно-нейрогормонально-метаболічної плеяди.

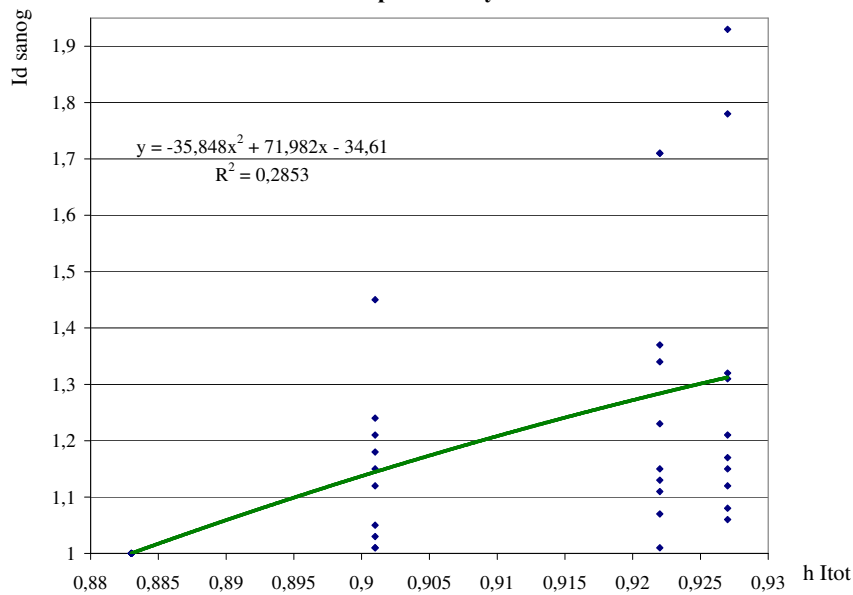
**Рис. 3.24. Залежність між інгібиторними патогенними ефектами стресу (вісь Y) та автокореляцією показників імуно-нейрогормонально-метаболічної плеяди (вісь X)**



Тобто, інгібиторні патогенні прояви стресу супроводжуються його дизгармонізувальною дією, а зменшення дизгармонії захисно-приспосувальних систем на тлі адаптогенів асоціюється із обмеженням, зведенням нанівець чи вивертанням стресорних змін їх показників.

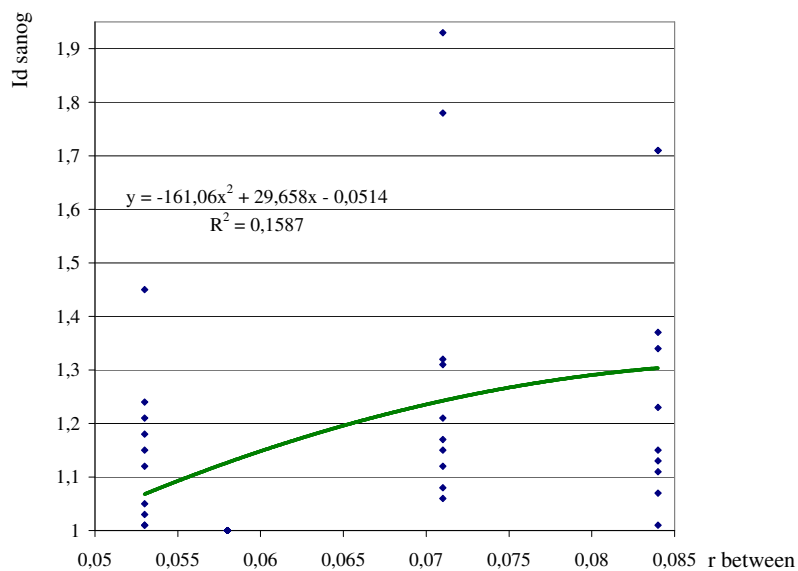
По-третє (рис.3.25), тотальна ентропія імунної системи ( $h_{\text{tot}}$ ), розрахована за імуно- і лейкоцитограмами крові та сплено- і тимоцитограмами, інтерпретована нами раніше як маркер активації нейро-гормональних адаптивних систем в поєднанні із мобілізацією резервних захисних саногенетичних механізмів, прямо значно ( $r=0,534$ ;  $p<0,002$ ) пов'язана із інтегральними індексами, номінованими нами як саногенні прояви стресу. Тобто, потенціювання адаптогенами стресорного підвищення індексу  $h_{\text{tot}}$  асоціюється із зростанням саме цих індексів, що свідчить за їх саногенний пристосувально-компенсаторний характер.

**Рис. 3.25. Залежність між саногенними ефектами стресу (вісь Y) та загальною ентропією імунної системи**



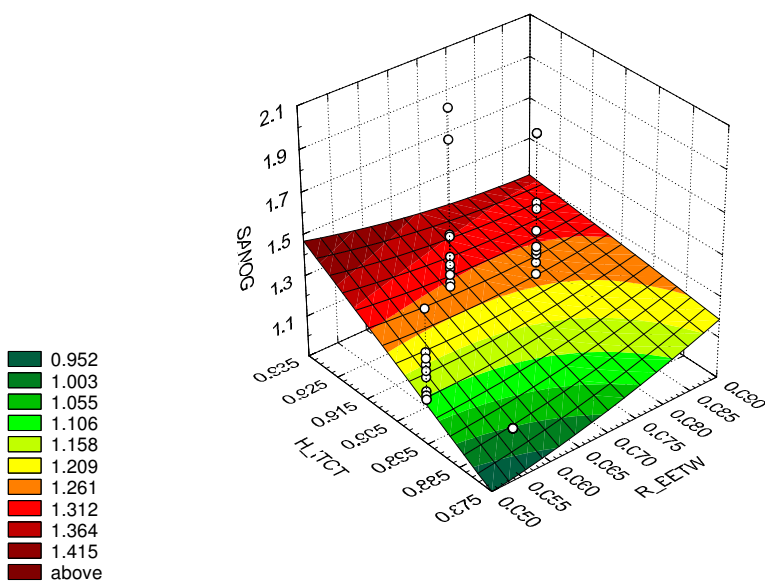
Помірна пряма залежність ( $r=0,398$ ;  $p<0,01$ ) виявлена також між цими індексами та мірою взаємної кореляції ( $r_{\text{between}}$ ) показників імунно-нейрогормонально-метаболічної плеяди (рис. 3.26). Це узгоджується із інтерпретацією  $r_{\text{between}}$  в інформатиці в якості "інформаційного шуму" [Суворов Н.П., Суворова И.Г., 2003], що за означенням зближує цей параметр із ентропією як мірою невизначеності.

**Рис. 3.26. Залежність між саногенними ефектами стресу (вісь Y) та взаємною кореляцією показників імунно-нейрогормонально-метаболічної плеяди (вісь X)**



З'ясувалось, що сумісний вплив двох інформаційних факторів на саногенні прояви стресу такий же ( $R=0,534$ ), як однієї лише ентропії ( $r=0,534$ ), тобто взаємкореляція не потенціює впливу останньої, що свідчить за однакову природу обидвох факторів (рис. 3.27).

Рис. 3.27. Залежність між саногенними ефектами стресу (вісь Z), взаємною кореляцією показників імуно-нейрогормонально-метаболічної плеяди (вісь X) та загальною ентропією



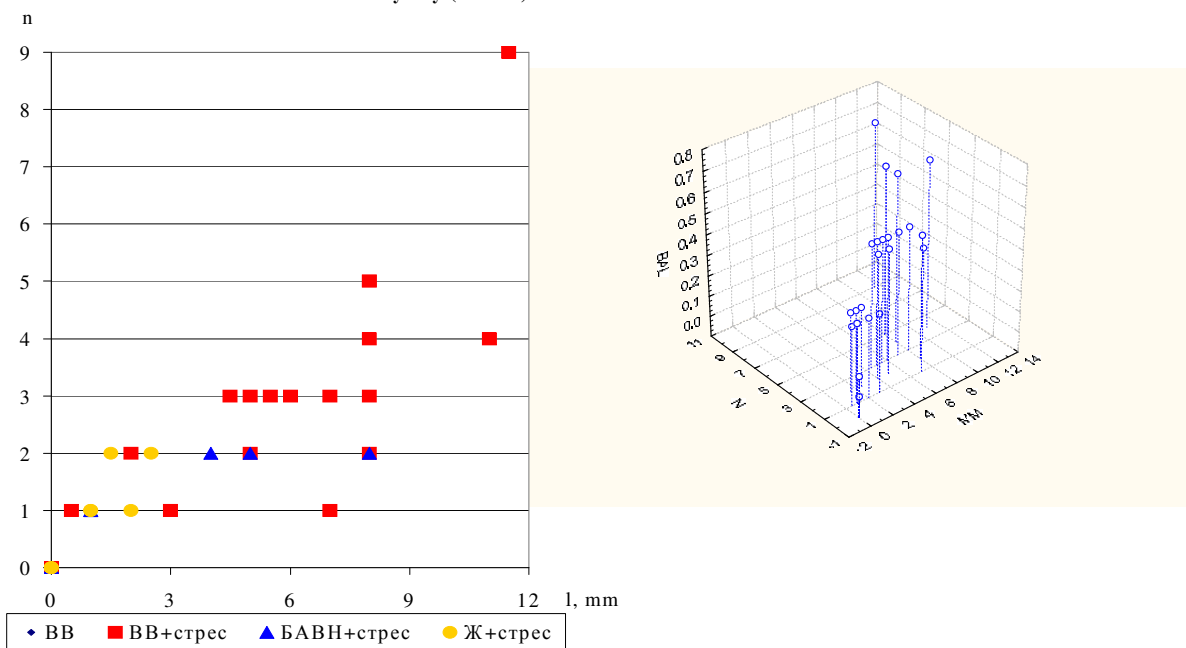
імуноцитів (вісь Y)

$$Z = -17,88 + 156,9 * X + 24,0 * Y + 78,55 * X^2 - 183,6 * XY - 2,95 * Y^2$$

$$Z = -5,41 - 0,428 * X + 7,298 * Y$$

$$R = 0,534; R^2 = 0,285; F = 7,36; p = 0,002$$

Рис. 3.28. Загальна довжина виразок (вісь X), їх кількість (вісь Y) та бал ЕВП шлунку (вісь Z)



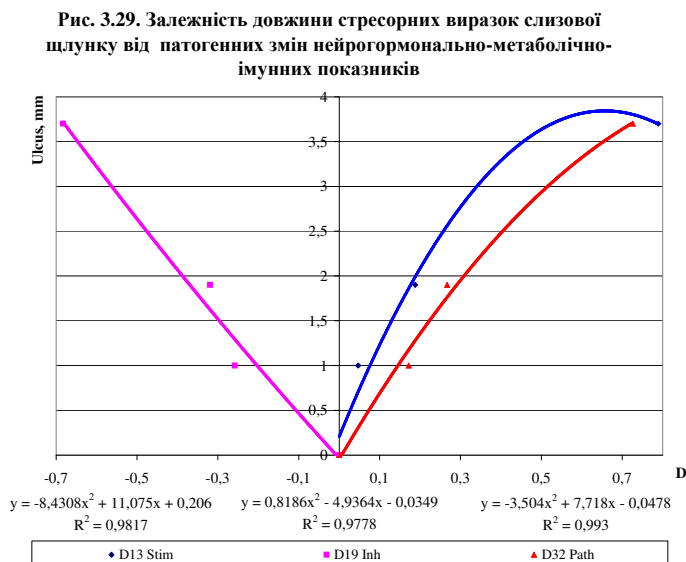
Описані стресорні зміни нейро-гормональних, метаболічних, імуних та інформаційних показників супроводжуються ерозивно-виразковими пошкодженнями слизової шлунку - атрибутом класичної тріади Н. Selye. Видно (рис. 3.28), що, як правило, множинність ульceraції (кількість виразок на шлунок) у щурів дослідної і еталонної груп не відрізняється і суттєво менша, ніж у контролі, тоді як загальна довжина виразок, в цілому, суттєво зменшується лише на тлі жень-шеню, що підтверджується варіаційною статистикою (табл. 3.28).

Позаяк, окрім ульceraції, мають місце випадки лише ерозій слизової, більш повна картина стресорних пошкоджень слизової може бути дана з використанням бальної оцінки за



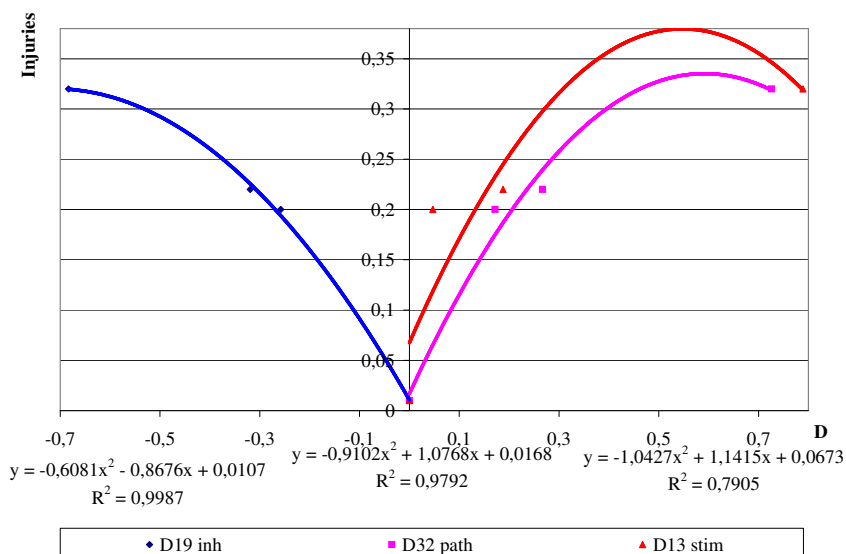
запропонованою нами шкалою (рис. 3.28, табл. 3.28). За цим критерієм гастропротективні ефекти Нафтусі і жень-шеню виявляються практично однаковими.

Графічний аналіз показує (рис. 3.29), що загальна довжина виразок практично однаковою мірою детермінується як стимуляційними (прямо), так і інгібіторними (інверсно) патогенними змінами нейрогормонально-метаболічно-імунної плеяди показників, тобто характер (скерованість) стресорних змін не відіграє ролі у інтенсивності ульceraції, така роль належить інтегральному індексу патогенних змін, обчисленому за модулями 13 стимуляційних і 19 інгібіторних стресорних ефектів.



При використанні бальної оцінки важкості стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку (рис. 3.30) максимально тісна інверсна залежність констатована з боку інгібіторних патогенних ефектів стресу, натомість детермінація з боку стимуляційних ефектів виявилась значно слабшою. Це схиляє нас при виборі найбільш адекватного критерію стресорних пошкоджень слизової шлунку віддати перевагу саме загальній довжині виразок.

**Рис. 3.30. Залежність важкості стресорних пошкоджень слизової шлунку від патогенних змін нейрогормонально-метаболічно-імунних показників**



З метою ідентифікації як кожної із чотирьох груп тварин, так і кожного щура зокрема, ми скористались класифікаційною здатністю дискримінантного аналізу (метод forward stepwise). При розгляді всього інформаційного поля показників програмою включено у модель 38 з-поміж них, які для зручності дальшого аналізу нами ретроспективно розподілено на три блоки, але із зазначенням порядкового номера кожного показника у загальній ієрархії, який визначається критерієм  $\Lambda$  Wilks'.

Таблиця 3.29

Підсумки дискримінантного аналізу показників нейро-гормональної регуляції, лейкоцитограми периферійної крові і ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку

N <sub>Δ</sub>	Дискримінантна змінна	Група n	ВВ	ВВ	БАВН	Жень-шень		
			(інтактна) 10	+ВІС 30	+ВІС 10	+ВІС 8		
1	Сегментоядерні нейтрофіли крові, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	34,7±1,1 0,819 -0,022 0,069 116,3	42,4±1,0 0,819 -0,022 0,069 171,2	35,8±1,9 0,819 -0,022 0,069 166,1	35,3±1,4 0,819 -0,022 0,069 161,0	Λ F p	0,669 8,92 <10 <sup>-4</sup>
2	Ерозивно-виразковий індекс слизової шлунку, балів	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	0,01±0,01 -15,24 -7,66 10,34 -572,4	0,32±0,05 -15,24 -7,66 10,34 -595,5	0,22±0,07 -15,24 -7,66 10,34 -484,7	0,20±0,04 -15,24 -7,66 10,34 -395,4	Λ F p	0,535 6,48 <10 <sup>-5</sup>
5	Загальна довжина виразок, мм	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	0 1,449 0,405 -0,653 83,7	3,7±0,7 1,449 0,405 -0,653 88,0	1,9±0,9 1,449 0,405 -0,653 78,4	1,0±0,3 1,449 0,405 -0,653 69,1	Λ F p	0,296 5,12 <10 <sup>-6</sup>
14	Кортизолемія, нМ/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	48±5 -0,108 0,020 0,042 -8,0	70±6 -0,108 0,020 0,042 -8,5	49±4 -0,108 0,020 0,042 -8,0	45±2 -0,108 0,020 0,042 7,0	Λ F p	0,069 4,28 <10 <sup>-6</sup>
16	Тривалість циклу ЕКГ (Мо), мс	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	170±9 -0,016 -0,005 -0,001 -5,3	159±5 -0,016 -0,005 -0,001 -5,3	182±10 -0,016 -0,005 -0,001 -5,2	159±15 -0,016 -0,005 -0,001 -5,2	Λ F p	0,051 4,16 <10 <sup>-6</sup>
19	Паличкоядерні нейтрофіли крові, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	2,2±0,2 -0,177 0,301 0,876 -76,8	2,9±0,3 -0,177 0,301 0,876 -74,3	2,5±0,2 -0,177 0,301 0,876 -76,1	2,1±0,4 -0,177 0,301 0,876 -70,2	Λ F p	0,034 3,99 <10 <sup>-6</sup>
20	Вагальний тонус (ΔX), мс	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	42±14 0,004 -0,025 0,009 3,7	29±5 0,004 -0,025 0,009 3,8	31±4 0,004 -0,025 0,009 3,9	30±14 0,004 -0,025 0,009 3,8	Λ F P	0,029 4,01 <10 <sup>-6</sup>
24	Симпатичний тонус (АМо), %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	58±8 -0,070 -0,050 -0,027 -0,9	65±4 -0,070 -0,050 -0,027 -1,3	56±6 -0,070 -0,050 -0,027 -0,6	69±9 -0,070 -0,050 -0,027 -0,5	Λ F p	0,018 3,69 <10 <sup>-6</sup>
29	Лімфоцити крові, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	51,8±1,5 0,106 0,043 0,128 122,7	45,9±0,9 0,106 0,043 0,128 123,8	52,3±1,8 0,106 0,043 0,128 122,7	52,7±1,0 0,106 0,043 0,128 122,7	Λ F p	0,009 3,48 <10 <sup>-6</sup>
38	Еозинофіли крові, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	4,90±0,72 0,648 -0,435 -0,311 170,7	3,35±0,34 0,648 -0,435 -0,311 173,5	3,60±0,60 0,648 -0,435 -0,311 172,1	4,25±1,14 0,648 -0,435 -0,311 164,4	Λ F p	0,002 3,39 <10 <sup>-5</sup>

Примітки. 1. N<sub>Δ</sub> - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.

2. X±m - середні значення змінних та їх стандартні похибки.

3. RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).

4. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

5. ConDF - константи дискримінантних функцій.

6. ConCF - константи класифікуючих функцій.

7. Root - середні величини канонічних змінних.

Перший блок (табл. 3.29), а разом з тим всю відібрану констеляцію дискримінуючих (розділяючих) показників очолюють відносний сегментоядерний нейтрофіліоз і індекс ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку, а також загальна довжина виразок, що чудово узгоджується із класичним поглядом на ці показники як на атрибути стресу. В цьому ж блоці знаходяться маркери головних стресреалізуючих систем: глюкокортикоїдної і вегетативної - та елементи лейкоцитограми периферійної крові як маркера загальної адаптаційної реакції організму.

Другий блок (табл. 3.30) об'єднує показники метаболізму неорганічних і органічних фосфатів (фосфатемія і активність кислоти фосфатази та креатинфосфокінази), трансмінування, ліпідів і ліпопероксидації та електролітного обміну.

Таблиця 3.30

Підсумки дискримінантного аналізу показників метаболізму

№	Дискримінантна змінна	Група	ВВ (інтактна)	ВВ +ВІС	БАВН +ВІС	Жень-шень +ВІС		
			10	30	10	8		
3	Фосфатемія, мМ/л	X±m	1,24±0,01	1,25±0,01	1,25±0,01	1,29±0,02	Λ F p	0,422 6,00 =10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-66,49	-66,49	-66,49	-66,49		
		RCCDF2	29,41	29,41	29,41	29,41		
		RCCDF3	23,39	23,39	23,39	23,39		
		CoeCF	-11126	-111333	-11200	-10525		
8	Пре-β- і β-ліпопротеїди, од.	X±m	4,5±0,3	3,8±0,2	3,6±0,3	4,4±0,5	Λ F p	0,182 4,56 p<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,196	0,196	0,196	0,196		
		RCCDF2	0,863	0,863	0,863	0,863		
		RCCDF3	-0,427	-0,427	-0,427	-0,427		
		CoeCF	-240,3	-242,6	-247,0	-244,8		
9	Дієнові кон'югати, E <sup>232</sup> /мл	X±m	1,47±0,11	1,47±0,06	1,66±0,12	1,48±0,11	Λ F p	0,157 4,43 p<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-7,159	-7,159	-7,159	-7,159		
		RCCDF2	-1,974	-1,974	-1,974	-1,974		
		RCCDF3	3,363	3,363	3,363	3,363		
		CoeCF	-749,7	-770,1	-722,9	-676,8		
13	Малоновий діальдегід, мкМ/л	X±m	63,5±5,6	52,8±1,2	60,9±5,9	64,7±4,7	Λ F p	0,082 4,25 p<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,063	0,063	0,063	0,063		
		RCCDF2	0,004	0,004	0,004	0,004		
		RCCDF3	-0,075	-0,075	-0,075	-0,075		
		CoeCF	8,4	8,4	8,1	7,5		
14	Супероксиддисмутаза, од/мл	X±m	62±5	61±2	64±6	54±4	Λ F p	0,059 4,25 p<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,003	-0,003	-0,003	-0,003		
		RCCDF2	-0,017	-0,017	-0,017	-0,017		
		RCCDF3	-0,029	-0,029	-0,029	-0,029		
		CoeCF	5,5	5,4	5,5	5,3		
18	Натрій еритроцитів, мМ/л	X±m	22,0±1,6	21,9±1,2	21,1±2,1	23,4±2,2	Λ F p	0,039 4,06 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,239	-0,239	-0,239	-0,239		
		RCCDF2	0,084	0,084	0,084	0,084		
		RCCDF3	0,008	0,008	0,008	0,008		
		CoeCF	-26,3	-27,7	-26,6	-24,6		
22	Каталаза еритроцитів, пкат/л	X±m	62,0±4,7	63,6±4,2	71,9±5,5	68,3±6,4	Λ F p	0,023 3,84 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	4,822	4,822	4,822	4,822		
		RCCDF2	-3,126	-3,126	-3,126	-3,126		
		RCCDF3	0,899	0,899	0,899	0,899		
		CoeCF	363,3	399,1	382,2	336,4		
23	Коефіцієнт атерогенності Клімова, од	X±m	1,27±0,10	1,08±0,09	1,26±0,18	1,15±0,10	Λ F p	0,020 3,77 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-4,271	-4,271	-4,271	-4,271		
		RCCDF2	1,542	1,542	1,542	1,542		
		RCCDF3	0,416	0,416	0,416	0,416		
		CoeCF	-59,0	-83,0	-64,6	-26,9		
26	Креатинфосфокіназа, мккат/л	X±m	1,68±0,10	1,87±0,06	1,84±0,16	1,71±0,04	Λ F p	0,014 3,60 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-2,902	-2,902	-2,902	-2,902		
		RCCDF2	-0,010	-0,010	-0,010	-0,010		
		RCCDF3	-0,643	-0,643	-0,643	-0,643		
		CoeCF	260,4	241,7	260,7	277,0		
30	Кальційемія, мМ/л	X±m	3,18±0,27	3,32±0,16	3,45±0,25	2,84±0,30	Λ F p	0,008 3,44 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	2,584	2,584	2,584	2,584		
		RCCDF2	-0,631	-0,631	-0,631	-0,631		
		RCCDF3	-0,554	-0,554	-0,554	-0,554		
		CoeCF	272,0	284,6	272,6	250,5		
31	Хлоридемія, мМ/л	X±m	97,8±0,8	98,0±0,9	97,3±2,2	95,4±2,8	Λ F p	0,007 3,38 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-2,507	-2,507	-2,507	-2,507		
		RCCDF2	0,278	0,278	0,278	0,278		
		RCCDF3	0,913	0,913	0,913	0,913		
		CoeCF	-1134	-1144	-1132	-1111		
32	Кисла фосфатаза, МО/л	X±m	31±2	36±2	33±3	42±5	Λ F p	0,006 3,33 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,003	0,003	0,003	0,003		
		RCCDF2	0,029	0,029	0,029	0,029		
		RCCDF3	0,079	0,079	0,079	0,079		
		CoeCF	-26,2	-25,9	-26,2	-25,8		
33	ХС α-ліпопротеїдів, мМ/л	X±m	0,84±0,05	0,76±0,03	0,74±0,05	0,78±0,05	Λ F p	0,005 3,27 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-11,39	-11,39	-11,39	-11,39		
		RCCDF2	-1,905	-1,905	-1,905	-1,905		
		RCCDF3	0,749	0,749	0,749	0,749		
		CoeCF	-511,5	-566,9	-489,5	-424,7		

34	Аланінова грансаміназа, мккат/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	0,53±0,05 -4,103 -1,962 1,022 244,3	0,61±0,03 -4,103 -1,962 1,022 229,9	0,70±0,11 -4,103 -1,962 1,022 262,3	0,73±0,14 -4,103 -1,962 1,022 280,9	Λ F p	0,004 3,24 =10 <sup>-6</sup>
35	Триацилгліцериди, мМ/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	1,07±0,02 -4,103 -1,962 1,022 4005	1,05±0,02 -4,103 -1,962 1,022 4061	1,06±0,03 -4,103 -1,962 1,022 3974	1,10±0,04 -4,103 -1,962 1,022 3854	Λ F p	0,003 3,28 =10 <sup>-6</sup>
36	Натрійемія, мМ/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	133±1 3,081 -0,503 -1,287 1553	133±1 3,081 -0,503 -1,287 1565	132±1,5 3,081 -0,503 -1,287 1551	131±2 3,081 -0,503 -1,287 1524	Λ F p	0,003 3,34 =10 <sup>-6</sup>
37	Аспарагінова грансаміназа, мккат/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	0,21±0,02 25,74 -4,324 -7,638 5962	0,26±0,01 25,74 -4,324 -7,638 6075	0,28±0,04 25,74 -4,324 -7,638 5950	0,29±0,05 25,74 -4,324 -7,638 5734	Λ F p	0,002 3,43 =10 <sup>-6</sup>

Останній блок (табл. 3.31) закономірно очолюють тимусні тільця Гассаля - концентричні нашарування епітеліоцитів і ретикулоцитів, з якими пов'язано набуття Т-лімфоцитами імунокомпетентності.

Таблиця 3.31

Підсумки дискримінантного аналізу показників імунітету

№	Дискримінантна змінна	Група n	ВВ	ВВ	БАВН	Жень-шень		
			(інтактна) 10	+ВІС 30	+ВІС 10	+ВІС 8		
4	Тільця Гассаля тимуса, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	1,0±0,0 -3,100 -1,783 1,121 -293,9	1,4±0,1 -3,100 -1,783 1,121 -302,7	1,8±0,3 -3,100 -1,783 1,121 -277,4	1,7±0,3 -3,100 -1,783 1,121 -263,9	Λ F p	0,347 5,54 <10 <sup>-6</sup>
6	Фагоцитарний індекс моноцитів крові, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	5,9±0,5 0,895 0,051 -0,393 123,0	6,4±0,3 0,895 0,051 -0,393 126,0	5,4±0,6 0,895 0,051 -0,393 120,9	4,0±0,6 0,895 0,051 -0,393 114,1	Λ F p	0,252 4,85 <10 <sup>-6</sup>
7	Т-гелпери крові, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	29,7±0,3 0,299 -0,472 0,050 23,8	31,3±0,5 0,299 -0,472 0,050 26,5	32,2±0,8 0,299 -0,472 0,050 26,7	30,1±1,1 0,299 -0,472 0,050 22,3	Λ F p	0,214 4,68 <10 <sup>-6</sup>
10	Макрофаги тимуса, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	5,4±0,5 0,707 0,071 0,360 81,7	6,9±0,3 0,707 0,071 0,360 87,1	6,1±0,5 0,707 0,071 0,360 81,8	6,3±0,4 0,707 0,071 0,360 78,9	Λ F p	0,136 4,31 <10 <sup>-6</sup>
11	Фагоцитарний індекс нейтрофілів крові, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	55,2±1,8 -0,185 -0,183 -0,066 -33,4	56,6±1,4 -0,185 -0,183 -0,066 -34,4	61,5±3,0 -0,185 -0,183 -0,066 -32,3	52,1±2,3 -0,185 -0,183 -0,066 -32,3	Λ F p	0,118 4,22 <10 <sup>-6</sup>
12	Натуральні кіллери крові, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	1,59±0,37 1,319 0,829 -0,084 99,4	2,35±0,35 1,319 0,829 -0,084 104,8	1,27±0,27 1,319 0,829 -0,084 93,1	0,47±0,25 1,319 0,829 -0,084 89,1	Λ F p	0,097 4,26 <10 <sup>-6</sup>
17	Плазмоцити селезінки, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	1,7±0,2 1,297 -1,035 -0,888 188,6	2,1±0,3 1,297 -1,035 -0,888 193,4	3,2±0,5 1,297 -1,035 -0,888 191,7	1,9±0,2 1,297 -1,035 -0,888 174,4	Λ F p	0,045 4,11 <10 <sup>-6</sup>
21	Лімфобласти тимуса, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	7,5±1,0 0,193 -0,005 -0,495 58,9	6,2±0,3 0,193 -0,005 -0,495 57,7	7,8±0,5 0,193 -0,005 -0,495 57,4	6,6±0,4 0,193 -0,005 -0,495 54,5	Λ F p	0,026 3,90 <10 <sup>-6</sup>
25	Ретикулоцити селезінки, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 RCCDF3 CoeCF	2,7±0,2 2,281 1,123 -0,118 304,1	3,1±0,2 2,281 1,123 -0,118 314,1	3,2±0,5 2,281 1,123 -0,118 295,1	2,9±0,3 2,281 1,123 -0,118 286,5	Λ F p	0,015 3,67 <10 <sup>-6</sup>

27	Макрофаги селезінки, %	X±m	2,6±0,3	2,5±0,2	2,9±0,5	2,9±0,3	Λ F p	0,012 3,54 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,769	-0,769	-0,769	-0,769		
		RCCDF2	-0,052	-0,052	-0,052	-0,052		
		RCCDF3	0,049	0,049	0,049	0,049		
		CoeCF	-195,0	-198,9	-194,0	-189,2		
28	Еозинофіли селезінки, %	X±m	2,0±0,7	2,0±0,2	2,3±0,6	3,4±0,7	Λ F p	0,010 3,50 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,325	-0,325	-0,325	-0,325		
		RCCDF2	0,741	0,741	0,741	0,741		
		RCCDF3	0,438	0,438	0,438	0,438		
		CoeCF	-176,2	-177,2	-179,4	-171,6		
		<b>ConDF1</b>	<b>-123,0</b>	<b>-123,0</b>	<b>-123,0</b>	<b>-123,0</b>		
		<b>ConDF2</b>	<b>33,18</b>	<b>33,18</b>	<b>33,18</b>	<b>33,18</b>		
		<b>ConDF3</b>	<b>54,41</b>	<b>54,41</b>	<b>54,41</b>	<b>54,41</b>		
		<b>ConCF</b>	<b>-48886</b>	<b>-49363</b>	<b>-48860</b>	<b>-47727</b>		
		<b>Root1</b>	<b>-1,71</b>	<b>3,73</b>	<b>-2,41</b>	<b>-8,83</b>		
<b>Root2</b>	<b>2,06</b>	<b>0,33</b>	<b>-4,24</b>	<b>1,47</b>				
<b>Root3</b>	<b>-3,67</b>	<b>0,84</b>	<b>-0,88</b>	<b>2,53</b>				

В цьому ж блоці розміщені інші лімфоїдні і макрофагальні клітини тимусу, а селезінки та крові з їх функціональними характеристиками.

Вельми цікаво, що середні величини рангових номерів нейро-гормональних і імунних показників виявляються практично рівними: 16,8 і 16,2 відповідно, значно відрізняючись від такої метаболічних показників - 23,8.

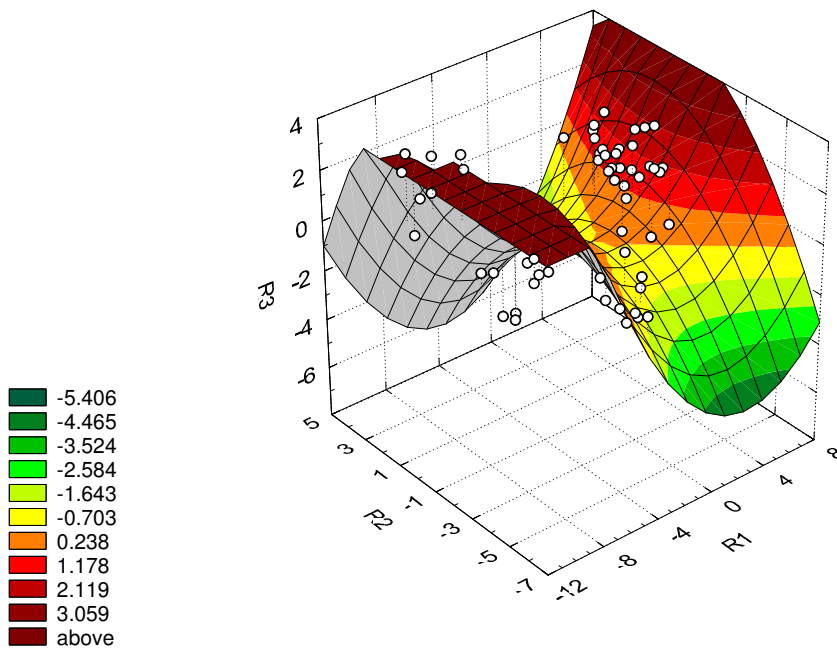
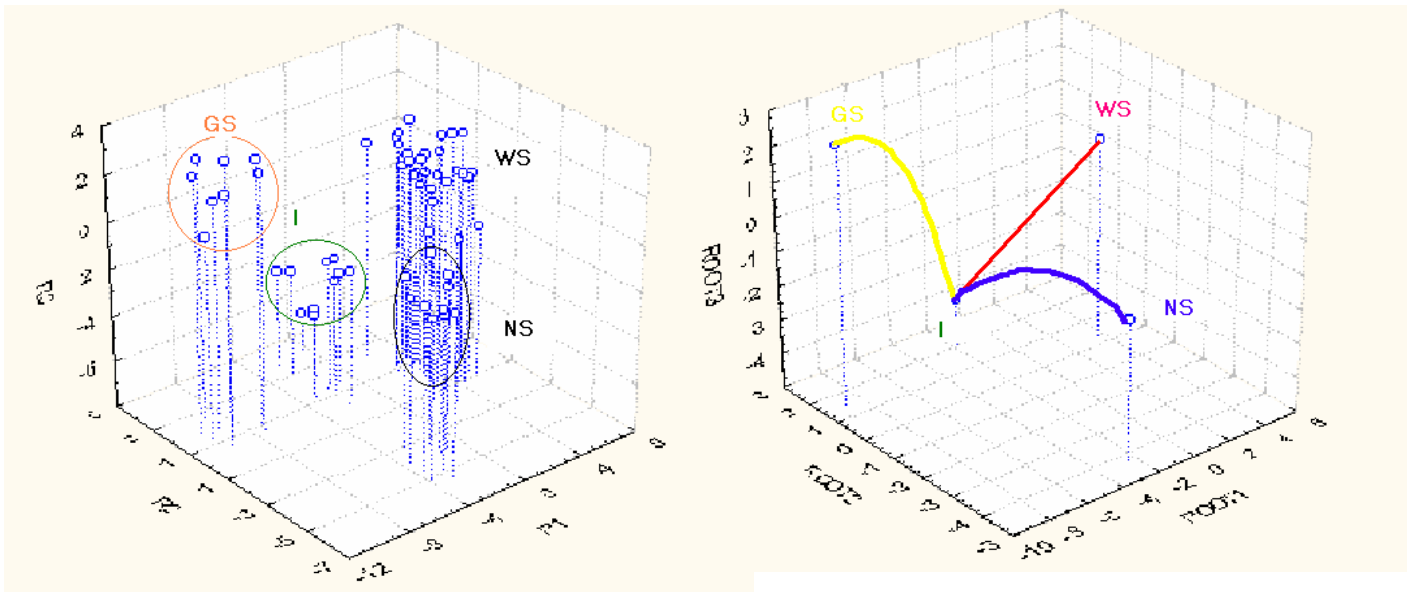
Перелічені показники в своїй сукупності чітко дискримінують чотири групи шурів, про що свідчать квадрати віддалей Mahalanobis ( $D^2_M$ ) між ними. Зокрема  $D^2_M$  між інтактною і контрольною групами складає 56,9 ( $F=3,24$ ;  $p=0,006$ ), інтактною і дослідною - 51,5 ( $F=1,92$ ;  $p=0,07$ ), інтактною і еталонною - 96,0 ( $F=3,13$ ;  $p=0,007$ ), контрольною і дослідною - 66,2 ( $F=3,77$ ;  $p=0,002$ ), контрольною і еталонною - 173,8 ( $F=8,12$ ;  $p<10^{-4}$ ), дослідною і еталонною - 91,8 ( $F=2,99$ ;  $p=0,009$ ).

На наступному етапі 38-мірний простір дискримінантних змінних (показників) трансформовано у 3-мірний простір канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних), кожна з яких є лінійною комбінацією дискримінантних змінних. Перша функція, за визначенням, володіє максимальною дискримінуючою (розрізняючою) здатністю: коефіцієнт канонічної кореляції ( $r^*$ ) як міра зв'язку, ступеня залежності між групами і дискримінантною функцією складає 0,977, а її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи ( $\eta^2=r^{*2}$ ) - 0,954 (Wilks'  $\Lambda=0,002$ ;  $\chi^2=230$ ;  $p<10^{-6}$ ). Друга і третя дискримінантні функції характеризуються менш вагомими відповідними величинами параметрів:  $r^*=0,904$  і  $0,894$ ;  $\eta^2=0,818$  і  $0,799$ ; Wilks'  $\Lambda=0,037$  і  $0,201$ ;  $\chi^2=119$  і  $58$ ;  $p=0,001$  і  $0,012$ .

При оцінці реальної корисності дискримінантних функцій за відносним вмістом (долею так званого власного числа в їх сумі - 29,4) виявлено, що перша функція містить 71,1% (20,9) дискримінантних можливостей, друга - 15,3% (4,5), а третя - 13,6% (4,0).

Про абсолютний вклад кожної змінної у значення тієї чи іншої дискримінантної функції дають інформацію нестандартизовані (біжучі) коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF), приведені в табл. 3.29-3.31. Сума добутоків RCCDF на значення дискримінантних змінних плюс константа (ConCF) дають значення дискримінантної функції (радикала) як для групи в цілому, так і для кожного шура зокрема. Це уможливило візуалізацію як груп - за локалізацією центрів, тобто "найбільш типового розташування" (рис. 3.31), так і їх індивідуальних членів (рис. 3.31, 3.32) в просторі дискримінантних функцій (радикалів).

Рис. 3.31. Середні та індивідуальні величини канонічних змінних різних груп впливу

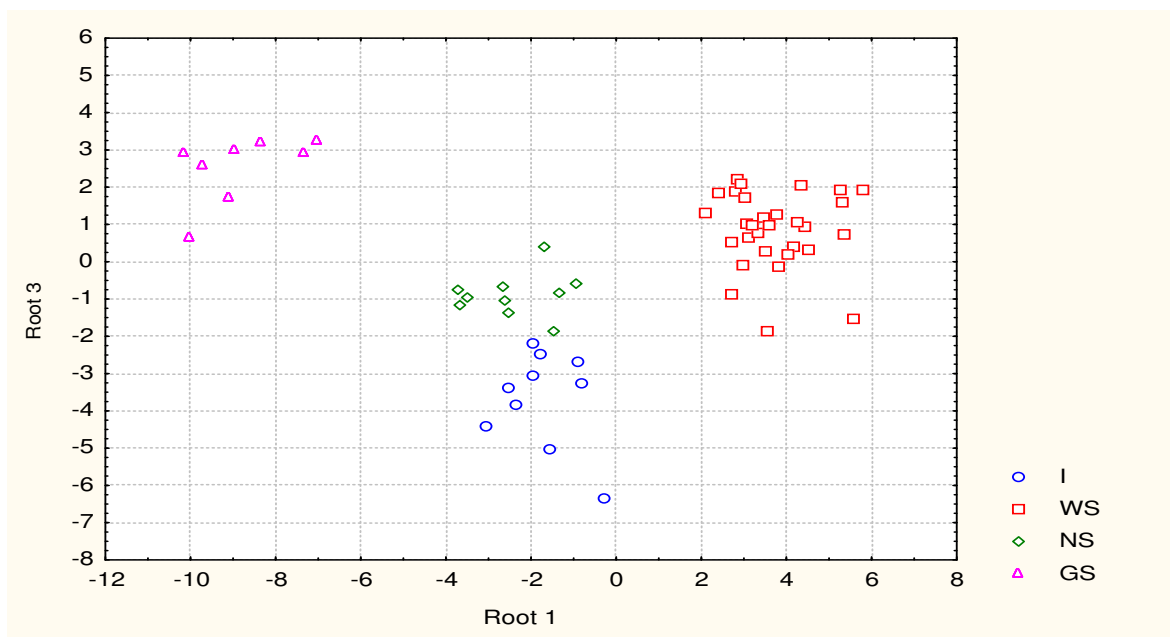
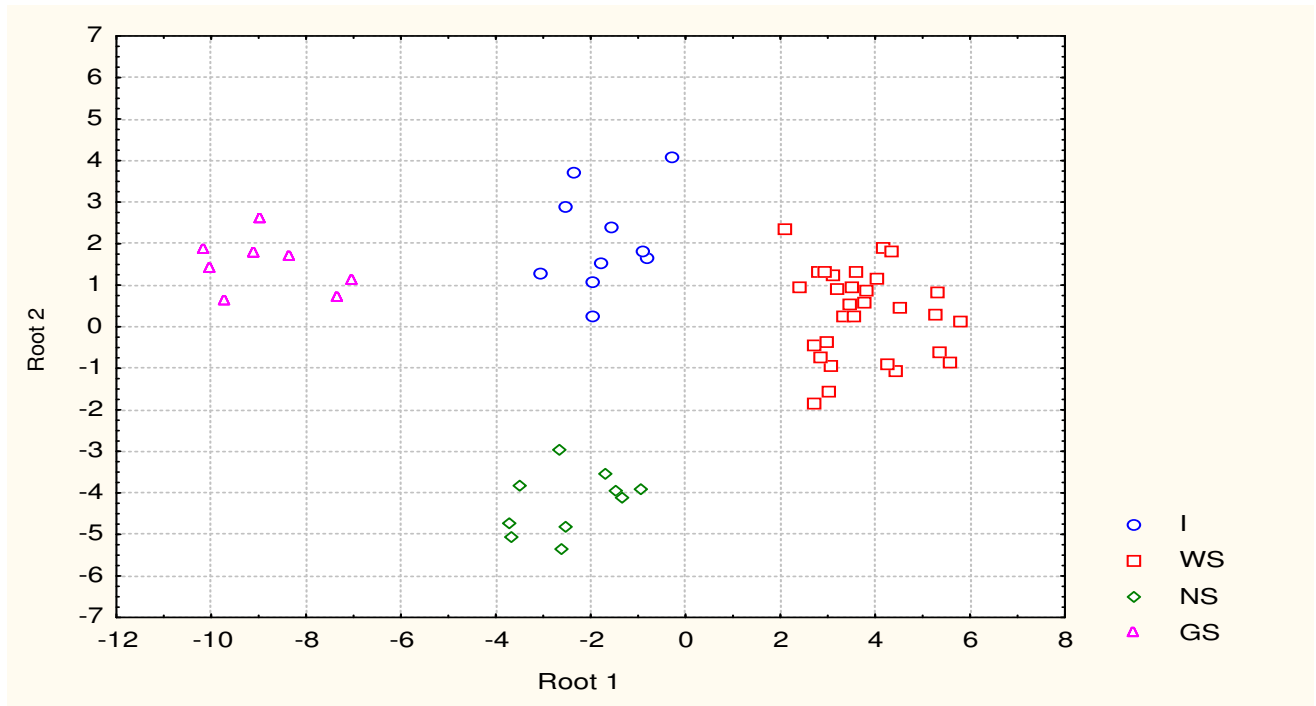


Попри односкерованість і, навіть, судячи за інтегральними індексами, еквівалентність ефектів на прояви стресу, Нафтуса і жень-шень не є аналогами, що чітко видно на рис. 3.31 і 3.32: розміщення в тривимірному інформаційному просторі кластерів тварин дослідної і еталонної груп стосовно таких як інтактної, так і контрольної груп розмежоване.

Часто, але далеко не завжди канонічні дискримінантні функції (корені) тісно корелюють з окремими дискримінантними змінними, що дозволяє відповідно іменувати ці корені, тобто більш-менш чітко їх інтерпретувати. В нашому випадку значущих **повних структурних коефіцієнтів** не виявлено стосовно жодного кореня, що свідчить за розпорошеність дискримінуючої інформації між трьома коренями. Все ж заслуговують на увагу слабкі зв'язки першого кореня із сегментоядерними нейтрофілами ( $r=0,13$ ) і лімфоцитами ( $r=-0,14$ ) лейкоцитограми крові, інверсні зв'язки другого кореня із плазмочитами спленоцитограми ( $r=-0,18$ ), фагоцитарним індексом нейтрофілів ( $r=-0,16$ ), Т-гелперами крові ( $r=-0,14$ ) і тільцями Гассаля тимоцитограми ( $r=-0,13$ ). Третій корінь, як і перший, корелює із СЯН ( $r=0,17$ ) і лімфоцитами ( $r=-0,13$ ) аналогічно, та із тільцями Гассаля, але прямо ( $r=0,15$ ); разом з тим, виявлена слабка кореляція із макрофагами ( $r=0,14$ ) і лімфобластами

( $r=-0,13$ ) тимуса, активністю кислотої фосфатази ( $r=0,15$ ) і фосфатемією ( $r=0,15$ ), а також з бальністю пошкоджень слизової шлунку ( $r=0,20$ ) і довжиною виразок ( $r=0,15$ ).

**Рис. 3.32. Нестандартизовані канонічні величини трьох коренів у щурів інтактної групи (I), підданих стресу на тлі вживання води з-під крану (WS), Нафтусі (NS), жень-шеню (GS)**



Виявляється, що навіть такі слабкі структурні коефіцієнти дозволяють проілюструвати викладені попередньо факти (рис. 3.32). По-перше, зміщення по осі **першого кореня** кластера інтактних (кружечки) щурів вправо відносно кластера контрольних (квадратики) візуалізує стресорні нейтрофіліоз і реципрокну лімфопенію, котрі нівелюються на тлі Нафтусі (ромбики) і реверсуються - на тлі жень-женю (трикутнички). По-друге, глибше опускання по осі **другого кореня** кластера щурів, напоюваних Нафтусею, ніж таке контрольного кластера ілюструє посилення Нафтусею саногенних стресорних ефектів - підвищення вмісту в крові Т-гелперів, в селезінці - плазмоцитів, в тимусі - тілець Гассалья, а також - фагоцитарного індекса нейтрофілів, переважаюче таке на тлі жень-шеню. По-третє, зміщення вверх по осі **третього радикалу**

контрольного кластера відображує стресорне підвищення активності кислої фосфатази та вмісту в тимусі макрофагів в поєднанні із зниженням - його лімфобластів, тоді як на тлі Нафтусі, але не жень-шеню, перелічені патогенні прояви стресу суттєво обмежуються.

Ще одним наслідком дискримінантного аналізу є можливість класифікувати учасників як даного експерименту (ретроспективно), так і майбутніх експериментів (проспективно) щодо приналежності їх до тієї чи іншої групи впливу. Це досягається шляхом обчислення **класифікуючих дискримінантних функцій** - особливих лінійних комбінацій для кожної групи, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) не стандартизовані, тому не інтерпретуються (табл. 3.29-3.31). Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин дискримінантних змінних на CoeCF плюс їх константи. В нашому випадку досягнуто 100%-на коректність класифікації. Це означає, що за наявності відібраних 38 дискримінантних показників щура можна безпомилково віднести його до певної групи впливу.

## **РЕЗЮМЕ**

В експерименті на пацюках показано, що БАВН курорту Трускавець, у цілому подібно еталонному адаптогену жень-шеню, обмежує, зводить нанівець чи повертає назад 13 стимуляційних і 19 інгібіторних патогенних ефектів гострого водно-імерсійного стресу на нейрогормональні, метаболічні й імунні показники. Ці ефекти корелюють з кількістю і загальною довжиною стресорних виразок слизової шлунка. Разом з тим, 10 ефектів стресу на тлі БАВН і, у меншому ступені, жень-шеня підсилюються, що дає підставу інтерпретувати ці ефекти як саногенні. На інші 29 показників нейрогормонально-метаболічної і імунної плеяд, що істотно не змінюються під дією стресу, ні БАВН, ні жень-шень також не впливають. Таким чином, стеслімітуючі властивості Нафтусі в цілому відповідають таким еталонного адаптогена, але, за даними дискримінантного аналізу, не аналогічні їм.



## РОЗДІЛ 4 СТРЕСЛІМУЮЧА ДІЯ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ

### 4.1. Факторний аналіз інформаційного поля

Другий експеримент поставлено на 50 здорових щурах-самцях лінії Wistar масою 240-280 г. Тварини першої групи залишались інтактними, вживаючи водопровідну воду з поїлок ad libitum. Щурі другої групи впродовж 6 днів піддавалися помірному хронічному стресу (ХС) шляхом щоденної 30-хвилинної іммобілізації в тісних індивідуальних клітках з одноразовим введенням через зонд водопровідної води в дозі 15 мл/кг. В третій групі на тлі ХС щоденно напоювали тварин біоактивною водою Нафтуса. В четвертій групі щурам наносили 3 аплікації озокериту (на хвіст, температура 40-42°C, тривалість 30 хв, через день), а в останній - піддавали тварин комбінованій дії обидвох адаптогенних бальнеочинників курорту Трускавець.

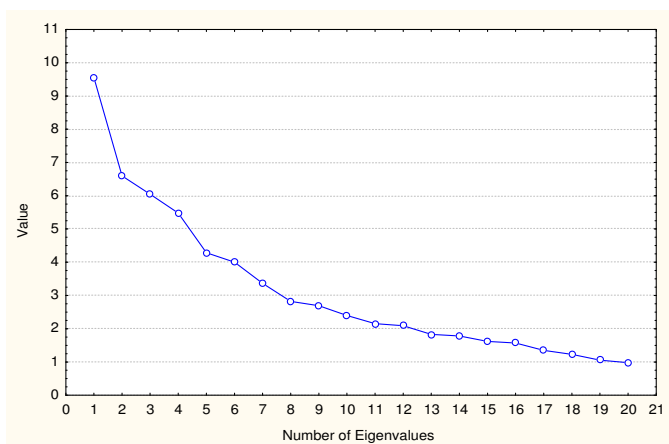
Наступного дня після завершення курсу у всіх щурів спочатку брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста) для аналізу лейкоцитограми. Після забору крові під легким ефірним наркозом реєстрували ЕКГ з метою оцінки вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалометрії. Далі тварин поміщали у індивідуальні камери з перфорованим дном для збору добової сечі. Експеримент завершували декапітацією щурів з метою збору максимально можливої кількості крові, в плазмі якої визначали вміст показників ендокринного статусу: загального тироксину ( $T_4$ ) і трийодтироніну ( $T_3$ ), ТТГ, кортикостерону та тестостерону - імуноферментним методом на аналізаторі "Тесом" (Oesterreich) з використанням відповідних наборів, а також кальцію (за реакцією з арсеназо III) і фосфатів (фосфат-молібдатним методом [16]) з метою оцінки паратиринемії (за Ca/P-коефіцієнтом) і кальцитонінемії (за коефіцієнтом:  $1/Ca \cdot P$ ). В добовій сечі визначали вміст калію і натрію (метод полум'яної фотометрії), з метою оцінки мінералокортикоїдної активності, та 17-кетостероїдів (за кольоровою реакцією з м-динітробензолом). Користувалися аналізаторами "Pointe-180" ("Scientific", USA) і "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD) з відповідними наборами та полум'яним спектрофотометром.

В крові визначали параметри фагоцитозу, кілінгу та імунограми за тестами I і II рівнів ВООЗ.

Після декапітації у тварин видаляли селезінку, тимус і наднирники. Імунні органи зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитогам. В наднирниках після зважування вимірювали під мікроскопом товщину гломерулярної, фасцикулярної, ретикулярної та медулярної зон.

На першому етапі факторного аналізу (метод головних компонент) з'ясовано, що дисперсія інформаційного поля 69 параметрів нейро-ендокринно-імуного комплексу та водно-електролітного обміну поглинається 20 факторами (рис. 4.1). Застосувавши прийом Cattell, кількість аналізованих факторів нами обмежена тринадцятьма, сумарний вклад яких у загальну дисперсію вихідних даних складає 75,2%, тобто значно перевищує необхідний критичний рівень (2/3).

Рис. 4.1. Власні числа факторів (головних компонент)



Виявлено (табл. 4.1), що перша головна компонента (ГК) поглинає 13,8% дисперсії і включає в себе, передовсім, кальційемію і пов'язані з нею паратиринову та кальцитонінову активності, а також натрійемію - з одного боку, та відносний вміст в тимусі тілець Гассалія, в селезінці і крові плазмочитів - з іншого. Асоціація ендокринних і імуних показників має місце і в структурі другої ГК (9,3% мінливості): першу констелляцію складають тиродні гормони, пов'язана з ними маса тіла

та відносна маса наднирників, а другу констеляцію - відносні маси тимуса і селезінки, вміст в останній фібробластів і лімфобластів, а також загальний рівень лейкоцитів крові, вміст в ній натуральних кіллерів та бактерицидна здатність її нейтрофілів. Третя ГК пояснює 8,7% дисперсії, що стосується, знову ж, як імунних показників - параметрів тимоцитограми, так і метаболічних, регульованих мінералокортикоїдною активністю - вмісту в еритроцитах натрію і калію. Екскреція останніх з добовою сечею, разом із метаболітами, в основному, андрогенів і, частково, глюкокортикоїдів об'єднані у четвертій ГК (7,9% розсіювання). П'ята ГК поглинає 5,9% дисперсії, що стосується головних елементів лейкоцитограми. Шоста ГК (5,3% мінливості) об'єднує три параметри вегетативної регуляції, з якими пов'язані два імунні - вміст в селезінці макрофагів і активність натуральних кіллерів крові. Останній параметр, якби не лише дещо менше факторне навантаження, претендував би на входження і в сьому ГК, яка, своєю чергою, включає в себе показники імуноцитограми периферійної крові разом із товщиною медулярної зони кори наднирників як характеристики гормональної ланки симпато-адреналової системи, поглинаючи 4,7% дисперсії.

Таблиця 4.1

Факторні навантаження (Varimax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу базальних параметрів

Змінна	Код	ГК1	ГК2	ГК3	ГК4	ГК5	ГК6	ГК7	ГК8	ГК9	ГК10	ГК11	ГК12	ГК13
Кальцій плазми	Cap	<b>0,94</b>												
Паратирінова активність	Cap/Pr	<b>0,94</b>												
Натрій плазми	NaP	<b>0,92</b>												
Тільця Гассала тимуса	GasT	<b>0,89</b>												
Кальцитонінова активність	1/Cap•Pr	<b>0,87</b>												
Плазмочити селезінки	Pla S	0,49				-0,34			0,36					
Плазмочити крові	Pla	0,38			0,35		0,33		0,34					
Трийодтиронін плазми	T <sub>3</sub>		<b>0,78</b>											
Тироксин плазми	T <sub>4</sub>		0,63											
Відносна маса тимуса	Thym %		0,59		-0,29									
Фіброласти селезінки	Fib S		0,55					-0,29						
Маса тіла	Massa	-0,39	0,51											
Лейкоцити крові	Leu		0,50			-0,36	<b>-0,34</b>							
Бактерицидність нейтрофілів крові	BCCN		0,50			0,46					-0,29			
Лімфоласти селезінки	Lb S		0,46								0,28		-0,33	
Відносна маса наднирників	Adr %		0,46					-0,31		0,39				
Натуральні кіллери крові	NK		0,45			-0,28			0,39		0,35			
Відносна маса селезінки	Spl %		0,44				<b>-0,43</b>						-0,42	
Ентропія тимоцитограми	hT			<b>0,84</b>										
Лімфоцити тимуса	Lc T			<b>0,77</b>									0,47	
Натрій еритроцитів	Nae			<b>0,73</b>										
Калій еритроцитів	Ke			<b>0,70</b>										
Ретикулоцити тимуса	Ret T			0,63										
Ендотеліоцити тимуса	End T			0,55								0,50		
Лімфоласти тимуса	Lb T	-0,33		0,36					0,29					
Екскреція 17-KC з сечею	17-KS <sub>U</sub>				<b>0,88</b>									
Добовий калійурез	E <sub>K</sub>				<b>0,88</b>									
Добовий діурез	Di <sub>u</sub>				<b>0,85</b>									
Добовий натрійурез	E <sub>Na</sub>				<b>0,70</b>									-0,49
Лімфоцити крові	L					<b>0,88</b>								
Сегментоядерні нейтрофіли крові	S					<b>0,87</b>								
Паличкоядерні нейтрофіли крові	Pal					<b>0,79</b>								
Ентропія лейкоцитограми крові	hL				0,66						0,46			
Вагальний тонус	ΔX						<b>0,93</b>							
Симпатичний тонус	AMo						<b>0,89</b>							
Гуморальний канал регуляції	Mo						<b>0,87</b>							
Макрофаги селезінки	Mac S	0,31					<b>0,79</b>							
Активність натуральних кіллерів	NKA					0,28	0,43	0,36						0,32
Ентропія імуноцитограми	hI	-0,34						<b>0,80</b>						
0- лімфоцити крові	0							<b>0,79</b>			-0,40		0,28	
T-супресори/кіллери крові	Ts							<b>0,71</b>						
B-лімфоцити крові	B			-0,32				0,59						0,33
Медулярна зона наднирників	Medul							0,45						
Ентропія спленоцитограми	hS								<b>0,86</b>					
Лімфоцити селезінки	Lc S								<b>0,83</b>					
Фагоцитарний індекс моноцитів	FIM						-0,29		0,57					
Ретикулярна зона кори наднирників	Retic	0,35								0,62				
Тестостерон плазми	Test					0,29				0,62				
Фасцикулярна зона кори наднирників	Fasc	0,42								-0,30	0,55	0,33		
Кортикостерон плазми	Cor				-0,30					0,48	0,31			
T-гелпери/індуктори крові	Th											0,69		
Еозинофіли селезінки	E S			-0,39		0,41						0,62		
Еозинофіли крові	E											0,56		
Базофіли крові	Bas											0,51		0,46
Нейтрофіли селезінки	Neu S				0,33					-0,38	0,49			
Калій плазми	Kp	0,41							-0,35		0,44			
Індекс клілінгу нейтрофілів	IK		-0,29					0,30			0,41			0,28
Фосфати плазми	Pp						-0,42						<b>0,76</b>	

Моноцити крові	M												0,64		
Бактерицидність моноцитів крові	BCCM									-0,43			0,54	-0,30	
Гломерулярна зона кори наднирників	Glom							-0,39					0,49		
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	FIN													<b>0,77</b>	
Епітеліоцити тимуса	Epy T									-0,31				<b>0,74</b>	
Фагоцитарне число нейтрофілів	FNN		-0,32						0,40					0,58	
Фагоцитарне число моноцитів	FNM		0,43						0,47					0,58	
Р-я бласттрансформації лімфоцитів	RBTL													0,56	0,38
Макрофаги тимуса	Mac T			0,50										0,51	
Мінералокортикоїдна активність	Ku/Nau														<b>0,80</b>
Ретикулоцити селезінки	Ret S														0,50
Власне число	$\lambda$	<b>9,49</b>	<b>6,43</b>	<b>6,02</b>	<b>5,44</b>	<b>4,07</b>	<b>3,69</b>	<b>3,28</b>	<b>2,77</b>	<b>2,60</b>	<b>2,35</b>	<b>2,15</b>	<b>1,86</b>	<b>1,81</b>	
Доля поглиненої дисперсії	% total.	<b>13,8</b>	<b>9,3</b>	<b>8,7</b>	<b>7,9</b>	<b>5,9</b>	<b>5,3</b>	<b>4,7</b>	<b>4,0</b>	<b>3,8</b>	<b>3,4</b>	<b>3,1</b>	<b>2,7</b>	<b>2,6</b>	
Канонічна кореляція	$r^* = \lambda/(\lambda+1)$	<b>0,90</b>	<b>0,87</b>	<b>0,86</b>	<b>0,84</b>	<b>0,80</b>	<b>0,79</b>	<b>0,77</b>	<b>0,73</b>	<b>0,72</b>	<b>0,70</b>	<b>0,68</b>	<b>0,65</b>	<b>0,64</b>	

Восьма ГК пояснює 4,0% мінливості і включає в себе лише три імунні показники, що стосуються мажорного елемента спленоцитограми - лімфоцитів, її ентропії, а також активності макрофагів крові. Натомість дев'ята ГК (3,8% дисперсії) містить лише чотири показники, що стосуються стероїдних гормонів. Десята ГК (3,4% мінливості) об'єднує імунні показники периферійної крові і селезінки, а також калійемію. Звертає на себе увагу, що товщина фасцикулярної зони кори наднирників та її продукт кортикостерон мають досить вагомий навантаження ще й на першу, третю і десятую ГК, в які входять параметри електролітного обміну та імунітету. Одинадцята ГК, поглинаючи 3,1% дисперсії, стосується, з одного боку, фосфатемії і мінералокортикоїдів, а з іншого - моноцитів/макрофагів. Неможливо обминути увагою вельми значне факторне навантаження з боку ендотеліоцитів тимуса, котрі формально відносяться до третьої ГК. Це навіть думку про їх зв'язок з бактерицидністю макрофагів крові. Дванадцята ГК (2,7% мінливості) об'єднує в собі показники фагоцитозу макро- і мікрофагів, РБТЛ на ФГА та епітеліоцити тимуса - джерело його гормонів. До слова, макрофаги тимуса можна було б віднести і до третьої ГК, яка включає більшість елементів тимоцитограми. Нарешті, остання ГК поглинає лише 2,6% дисперсії, проте отримує факторні навантаження з боку як гормонального, так і імунного показників, тобто і в даному випадку підкреслює загальну закономірність - об'єднання в окремих ГК нейро-ендокринних і імунних показників, що, на нашому матеріалі, ілюструє правильність концепції триединого нейроендокринно-імунного комплексу, елементи якого здійснюють двосторонню взаємодію.

На другому етапі отримана кореляційна матриця для косокутних факторів, яка була піддана подальшому аналізу, щоб виділити множину ортогональних факторів, котрі розділяють мінливість в змінних на ту, що відноситься до загальної дисперсії (вторинні фактори) і на окремі дисперсії, що відносяться до кластерів або подібних змінних (первинні фактори).

Виявлено (табл.4.2), що існують 4 безпосередньо не виміряні гіпотетичні загальні фактори. При цьому перший загальний фактор ( $S_1$ ) об'єднує, з одного боку, імунні параметри, передовсім ентропію лейкоцитограми як дзеркала нейро-гормональних адаптивних систем, далі - мажорні елементи лейкоцитограми - лейкоцити і СЯН та її мінорні елементи - ПЯН, еозинофіли, базофіли і лейкоцитоз, а також еозинофіли спленоцитограми, відносну масу тимуса з вмістом в ньому ретикулоцитів і Т-лімфоцитів, вміст в крові Т-гелперів і натуральних кіллерів з їх активністю; а з іншого боку - елементи головної адаптивної системи - гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадrenalової - кортикостеронемію і товщину фасцикулярної зони кори наднирників; сюди ж закономірно входить тестостерон, як елемент гіпоталамо-гіпофізарно-гонадальної адаптивної системи, та калій еритроцитів, як маркер калійгистії - об'єкта регуляторних ефектів низки факторів, в тому числі стероїдних гормонів.

В структурі другого загального фактора чільні місця посідають теж показники імунітету, передовсім його фагоцитарної ланки - інтенсивність фагоцитозу макрофагів та інтенсивність і активність мікрофагів крові, а також Т- і В-ланок, зокрема ентропія імуноцитограми крові і її елементи, епітеліоцити тимуса та фібробласти і лімфобласти селезінки. З іншого боку, тут присутні паратиринова і кальцитонінова активності та кальційемія як об'єкт їх регуляторного впливу, а також натрій- і калійемія. Остання на майже аналогічних підставах може бути віднесена й до першого загального фактора.

Третій загальний фактор очолює бактерицидна здатність мікрофагів крові, яка, до того ж, дає вагомий навантаження і на другий фактор. Компанію цьому показнику складають плазмоцити селезінки і крові, моноцити крові, а також ентропія тимоцитограми як міра її структурного запасу і мобілізації резервних захисних саногенетичних механізмів. До слова, за високу інформативність ентропії тимоцитограми додатково свідчать її досить вагомий навантаження ще й на перший і четвертий загальні фактори. Знаменно, що друге місце посідає екскреція з сечею 17-кетостероїдів -

метаболітів гормонів, які чинять регуляторні впливи як на імунні показники, так і на показники водно-електролітного обміну, в даному випадку - екскрецію калію, натрію і діурез, а також фосфатемію і натрійгістію еритроцитів.

Ієрархію четвертого загального фактора знову ж очолює імунний показник - макрофаги спленоцитограми; вона представлена також своїми ретикулоцитами, лімфоцитами та ентропією. Останні дають вагоме навантаження і на третій фактор. Бактерицидність мікрофагів і фагоцитарна активність макрофагів крові посідають посередні позиції, а тільця Гассалія і макрофаги тимуса замикають перелік показників цього фактора, проте майже аналогічні навантаження дають і на суміжні загальні фактори.

Перелічені імунні показники супроводжуються показниками вегетативної нейро-гуморальної регуляції та мінералокортикоїдної функції кори наднирників, репрезентованої товщиною їх гломерулярної зони. До слова, досить вагоме навантаження на даний фактор, окрім першого, дає і товщина фасцикулярної зони.

Таблиця 4.2

Навантаження на загальні (S) та первинні (P) фактори

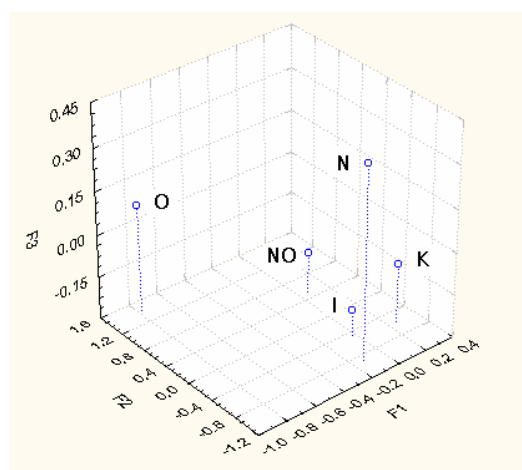
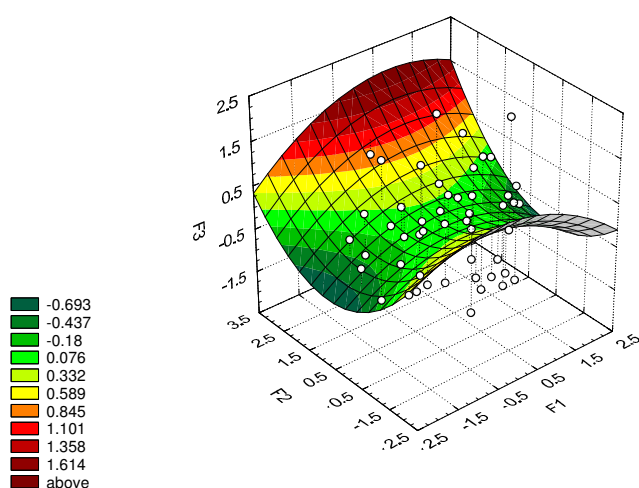
Фактор	S1	S2	S3	S4	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
hL	<b>-0,73</b>								-0,39								
L	<b>0,70</b>								0,62								
Pal	-0,53								-0,58								
S	-0,53								-0,68								
E S	0,48													0,49			
Cor	-0,46												-0,42				
E	-0,45		0,30											-0,39			
Ret T	0,42		-0,32					-0,47									
Thym%	0,36					0,51					-0,29						
Fasc	0,35			0,33	-0,29								0,48				
Leu	0,35					0,45											
Th	-0,35	-0,30												-0,55			
NK	-0,33					-0,39						0,34					
Lc T	-0,32		0,31	0,32			0,60									-0,36	
Bas	-0,32													-0,44			0,40
Ke	0,31		-0,29				-0,59										
Test	0,29												0,51				
NKA	0,29									0,37	0,32						-0,30
FNM		0,58				-0,37					-0,34					0,39	
FNN		-0,58														-0,38	
0		0,55									-0,67			0,32			
FIN		-0,54														-0,58	
hI		-0,50									0,69						
Cap		0,45			<b>-0,75</b>												
PTA		0,45			<b>-0,75</b>												
Nap		0,42			<b>-0,74</b>												
Ts		-0,40										0,61					
Epy T		0,38														0,52	
Kp	0,36	0,37												0,32			
CTA		-0,37		-0,28	<b>0,71</b>												
Fib S		0,33				-0,45											
Lb S		-0,33				0,41											
RBTL		-0,31														-0,45	-0,40
B		-0,30										0,51					-0,31
BCCM		0,31	-0,49												-0,42		
17-KSU			0,46					<b>-0,77</b>									
E <sub>K</sub>			0,46					<b>-0,76</b>									
Pla S			0,44		-0,38				-0,33								
E <sub>Na</sub>			0,43						-0,59								0,48
M			-0,42												-0,56		
hT	0,33		-0,40	-0,31			-0,66										
Pp			0,40						0,33						0,66		
Diurese			0,38						<b>-0,76</b>								
Na E			0,36				0,61										
Pla			-0,34														
Mac S				-0,65						-0,53							
AMo				-0,61						-0,64							
ΔX				0,61						0,68							
Lc S			-0,31	0,60								-0,54					
Mo				0,55						0,66							
hS			0,42	-0,54								0,55					
Glom				0,40											0,44		
IK				0,39										0,31			

FIM			-0,37	0,39							-0,33				
Ret S				-0,39							0,33				0,44
Gas T		-0,36		-0,37	<b>0,71</b>										
Mac T			-0,33	-0,34			-0,39								0,39
BCCN				0,28		0,45		-0,46				0,30			
T <sub>3</sub>						<b>0,75</b>									
T <sub>4</sub>						-0,54									
Massa						-0,48									-0,30
Adr%						0,43						-0,39			
Lb T					-0,29		-0,33								
Medul											-0,44				
Retic											0,56				
Neu S								-0,31			-0,40	0,45			
End T							-0,47							0,48	
Splen%						0,40			0,32					-0,42	
MCA															<b>-0,79</b>

Отже, завдяки факторному аналізу вдалося виявити 4 незалежні кластери параметрів нейро-ендокринно-іmunного комплексу і водно-електролітного обміну, пов'язаних між собою причинно-наслідковими функціональними зв'язками.

На рис. 4.2 (зліва) візуалізована поверхня розсіювання індивідуальних величин факторних навантажень перших трьох головних компонент (факторів), які в сумі поглинають 31,8% дисперсії інформаційного поля зареєстрованих 69 показників нейро-ендокринно-іmunного комплексу та водно-електролітного обміну. Якщо ж індивідуальні величини згрупувати у центроїди кожної із експериментальних груп, можна бачити їх досить чітке просторове розмежування (справа). Зокрема, стан шурів інтактної (I) групи (координанти: -0,02; -0,46; -0,21) під впливом хронічного стресу переміщується по осі першого фактора значно вправо (до +0,26), другого - дещо проксимально (до -0,58), третього - дещо ввєрх (до -0,09). Вживання на тлі стресу Нафтусі (N) мінімізує зміщення по осі F<sub>1</sub> до -0,13, натомість значно посилює зміщення по осі F<sub>2</sub> (до -0,91) і реверсує рух по осі F<sub>3</sub> (до +0,38), тобто чинить неоднозначний вплив на факторну структуру інформаційного поля. Поєднання пиття Нафтусі із аплікаціями озокериту (NO), з одного боку, відновлює центроїди першого (+0,07) і третього (-0,16) факторів, проте реверсує центроїд другого фактора (+0,52). Очевидно, це зумовлено тим, що сам озокерит (O), застосований на тлі стресу, драстично зміщує центроїд по двох перших осях, а Нафтуса - мінімізує його вплив.

Рис. 4.2. Індивідуальні та середньогрупові величини факторних навантажень перших трьох головних компонент



#### 4.2. Функціональні взаємозв'язки між параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу у шурів-самців

На першому етапі нами проведено ревізію концепції про високу інформативність рутинної лейкоцитограми периферійної крові як дзеркала нейро-ендокринно-імунного комплексу [Гаркави Л.Х. и др., 1990; Радченко О.М., 2004]. Завдання реалізовано шляхом канонічного кореляційного аналізу. При цьому параметри лейкоцитограми розглядались в якості результативної ознаки (left set), натомість факторними ознаками (right set) виступали, по черзі, констеляції параметрів нейро-ендокринної регуляції, фагоцитозу, імунно-, тимо- і спленоцитограм.

Виявлено помірні і слабкі, але значущі ( $p \leq 0,05$ ) кореляційні зв'язки вмісту лейкоцитів із рівнем  $T_3$  ( $r=0,37$ ), симпатичним тонусом ( $r=-0,34$ ), індексом маси наднирників ( $r=0,28$ ) та загальним тонусом ( $r=0,27$ ). З-поміж елементів лейкоцитограми відносний вміст лімфоцитів корелює інверсно із кортикостеронемією ( $r=-0,31$ ) та симпатичним тонусом ( $r=-0,26$ ) і прямо - із тестостеронемією ( $r=0,27$ ) та товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=0,27$ ); моноцитів - із  $T_4$  ( $r=0,30$ ),  $T_3$  ( $r=-0,29$ ) та добовою екскрецією 17-КС ( $r=-0,26$ ); базофілів - із симпатичним тонусом ( $r=0,30$ ) і товщиною фасцикулярної зони ( $r=-0,30$ ); еозинофілів - із модою - параметром гуморального каналу вегетативної регуляції ( $r=0,30$ ).

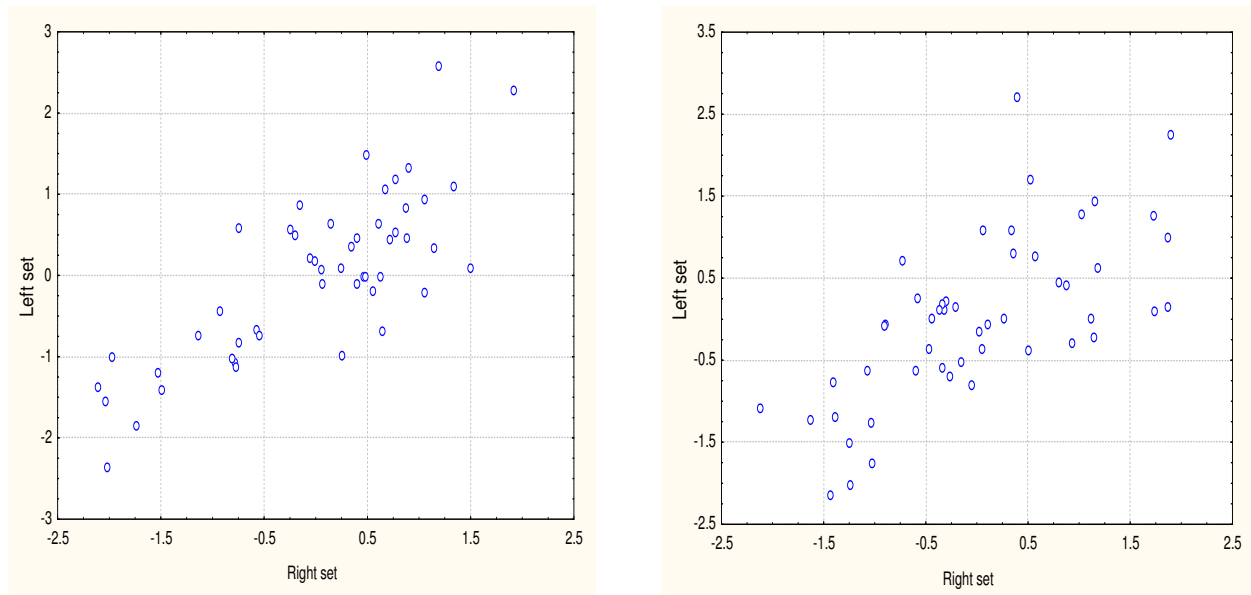
Вміст паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН) корелює прямо із кальцитоніном ( $r=0,30$ ) та симпатичним тонусом ( $r=0,27$ ) і інверсно - із паратиринном ( $r=-0,26$ ) та, незначуще, із загальним тонусом ( $r=-0,24$ ) і мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,24$ ), оціненою за К/Na-коефіцієнтом добової сечі. Натомість вміст сегментоядерних нейтрофілів (СЯН) закономірно не пов'язаний з жодним параметром нейро-ендокринної регуляції, хоч все ж варто відзначити тестостерон ( $r=-0,25$ ), симпатичний тонус ( $r=0,24$ ) і кальцитонін ( $r=0,24$ ).

Канонічний аналіз засвідчує, що інформація про обидві констеляції параметрів конденсується у 6 парах радикалів, проте варта уваги, з огляду на статистичні параметри, лише перша з них. При цьому радикал нейро-ендокринної регуляції корелює із товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=0,47$ ), симпатичним тонусом ( $r=-0,41$ ), індексом маси наднирників ( $r=0,35$ ) і їх мінералокортикоїдною активністю ( $r=0,33$ ), а комплементарний йому радикал лейкоцитограми - із вмістом базофілів ( $r=-0,78$ ), еозинофілів ( $r=-0,59$ ), лімфоцитів ( $r=0,54$ ), ПЯН ( $r=-0,47$ ) і лейкоцитів ( $r=0,47$ ).

Коефіцієнт канонічної кореляції  $r^*$  для першої пари радикалів складає 0,80 ( $\chi^2=91,5$ ;  $p=0,14$ ;  $\Lambda$  Prime=0,095). Зв'язок візуалізовано на рис. 4.3.

В цілому, параметри лейкоцитограми периферійної крові детермінуються параметрами нейро-ендокринної регуляції на 63,9%, що, в принципі, підтверджує існуючу концепцію.

Рис. 4.3. Канонічний зв'язок між параметрами нейро-гормональної регуляції (вісь X) та лейкоцитограми периферійної крові (вісь Y) шурів



Стосовно параметрів фагоцитозу найтіснішу кореляцію виявлено між долею СЯН

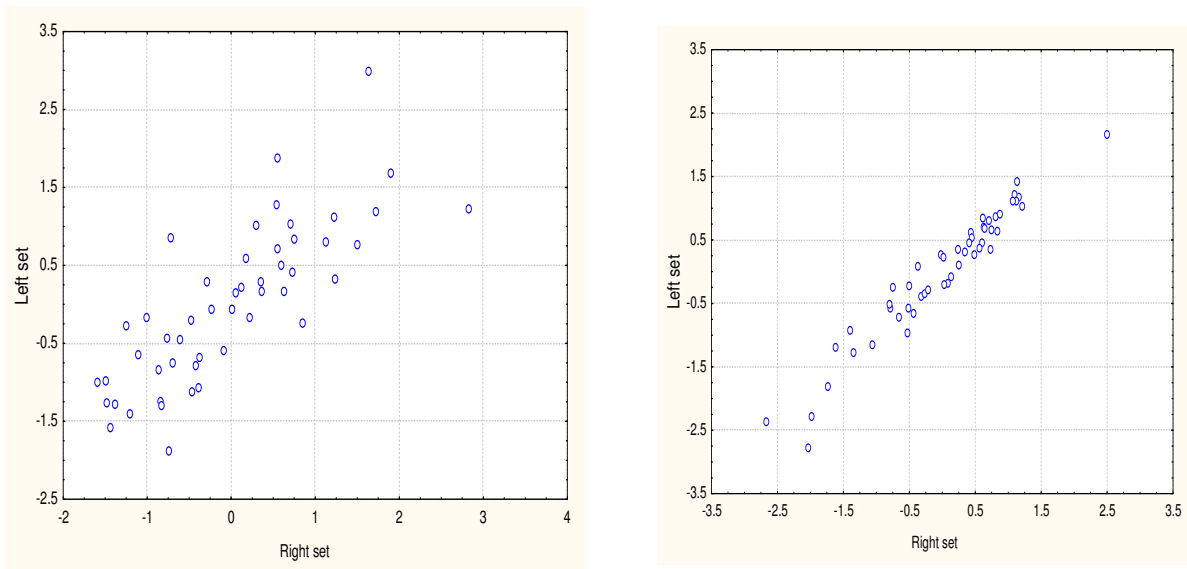
лейкоцитограми і бактерицидною здатністю мікрофагів ( $r=0,46$ ), лева частка котрих якраз і представлена цією компонентою лейкоцитограми. Вона ж корелює і з фагоцитарним індексом моноцитів/макрофагів ( $r=0,29$ ), тоді як кореляції ПЯН з обидвома параметрами фагоцитозу незначущі ( $r=0,24$  і  $0,23$  відповідно). Інші потенційні мікрофаги - еозинофіли - корелюють, тим не менше, інверсно із індексом кіллінгу нейтрофілів ( $r=-0,37$ ) та бактерицидною здатністю макрофагів ( $r=-0,28$ ). Вміст моноцитів, цілком природно, значно корелює з їх бактерицидною здатністю ( $r=0,52$ ). Цікаво, що із бактерицидною здатністю мікрофагів рівень лейкоцитів корелює позитивно ( $r=0,43$ ), тоді як вміст в лейкоцитограмі його мажорної компоненти - лімфоцитів - негативно ( $r=-0,30$ ). Нарешті, базофіли зовсім не пов'язані із параметрами фагоцитозу.

Факторна структура першого фагоцитарного радикалу представлена виключно бактерицидною здатністю мікрофагів ( $r=-0,82$ ), а відповідного радикалу лейкоцитограми - долею СЯН ( $r=-0,59$ ), лімфоцитів ( $r=0,46$ ), ПЯН ( $r=-0,42$ ) та вмістом лейкоцитів ( $r=0,53$ ). Коефіцієнт  $r^*$  складає  $0,97$  ( $\chi^2=183,8$ ;  $p<10^{-6}$ ;  $\Lambda$  Prime= $0,014$ ). Канонічний зв'язок візуалізовано на рис. 4.4. (зверху).

Другий фагоцитарний радикал пов'язаний із бактерицидною здатністю макрофагів ( $r=0,72$ ), причому протилежним чином, що відображує конкуренцію між обидвома ланками фагоцитів. Природно, що відповідний радикал лейкоцитограми найтісніше прямо корелює із долею моноцитів/макрофагів ( $r=0,82$ ) і інверсно - із долею мікрофагів: ПЯН ( $r=-0,45$ ) і СЯН ( $r=-0,42$ ), а також прямо - із вмістом лейкоцитів ( $r=0,45$ ).

Параметри канонічної кореляції між радикалами другої пари:  $r^*=0,80$ ;  $\chi^2=63,1$ ;  $p<10^{-5}$ ;  $\Lambda$  Prime= $0,23$ . Зв'язок візуалізовано на рис. 4.4 (справа).

Рис. 4.4. Канонічний зв'язок між параметрами фагоцитозу (вісь X) та лейкоцитограми периферійної крові (вісь Y) щурів

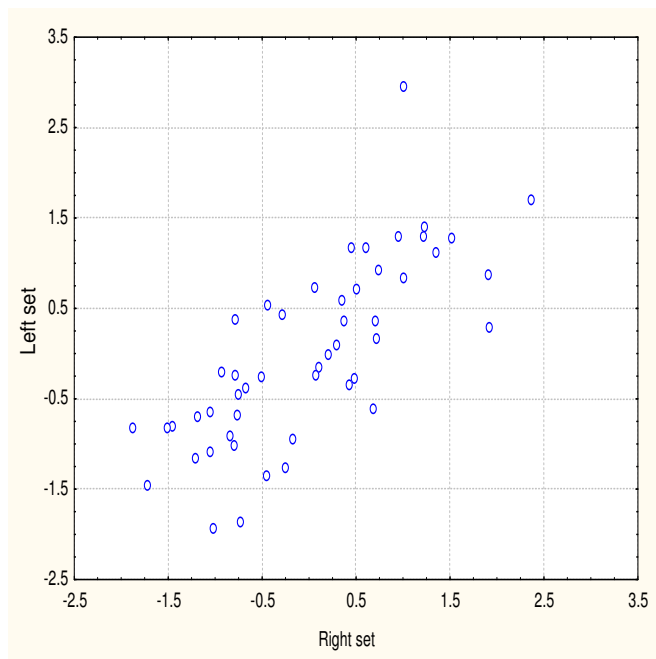


Отже, лейкоцитограма периферійної крові детермінується параметрами фагоцитозу мікро- і макрофагів на 94,0%.

Із параметрами імуноцитограми корелює доля в лейкоцитограмі лімфоцитів: інверсно - з рівнем натуральних кіллерів ( $r=-0,35$ ) та прямо - з їх активністю ( $r=0,32$ ); базофілів - з рівнем плазмоцитів ( $r=0,37$ ); еозинофілів - з Т-гелперами ( $r=0,35$ ) і НК ( $r=0,27$ ); СЯН і ПЯН - з активністю останніх ( $r=-0,28$  і  $-0,25$ ) та їх рівнем ( $r=0,26$  і  $0,26$ ), а також вміст лейкоцитів - із активністю НК ( $r=0,30$ ). Натомість зв'язки долі моноцитів з параметрами імуноцитограми, як це не дивно, відсутні.

Перший радикал імуноцитограми представлений активністю НК ( $r=0,49$ ), їх відносним вмістом ( $r=-0,49$ ), а також вмістом плазмоцитів ( $r=-0,42$ ) і Т-гелперів ( $r=-0,32$ ). Аналогічний радикал лейкоцитограми репрезентований долею лімфоцитів ( $r=0,85$ ), СЯН ( $r=-0,67$ ), ПЯН ( $r=-0,65$ ), базофілів ( $r=-0,48$ ) і еозинофілів ( $r=-0,44$ ), а також вмістом лейкоцитів ( $r=0,70$ ). Коефіцієнт канонічної кореляції складає  $0,76$  ( $\chi^2=61,8$ ;  $p=0,005$ ;  $\Lambda$  Prime= $0,23$ ). Візуалізація - на рис. 4.5.

Рис. 4.5. Канонічний зв'язок між параметрами імуноцитограми (вісь X) та лейкоцитограми периферійної крові (вісь Y) щурів



Отже, лейкоцитограма визначається імуноцитограмою на 75,8%.

Із параметрами тимоцитограми найтісніше пов'язана доля еозинофілів в лейкоцитограмі, зокрема, із вмістом в тимусі Т-лімфоцитів ( $r=0,41$ ), ендотеліоцитів ( $r=-0,38$ ) і, з натяжкою, макрофагів ( $r=-0,25$ ). Доля лімфоцитів крові однаково ( $r=0,31$ ) корелює як із індексом маси тимуса, так і з долею в ньому ретикулоцитів. Натомість функціонально-морфологічний антипод лімфоцитів - СЯН - корелюють із долею ретикулоцитів інверсно ( $r=-0,32$ ), як і базофіли ( $r=-0,26$ ). Моноцити ж пов'язані із ретикулоцитами тимуса прямо ( $r=0,27$ ), як і з його лімфобластами ( $r=0,29$ ). Вміст лейкоцитів в крові помірно інверсно корелює із долею в тимоцитограмі ендотеліоцитів ( $r=-0,39$ ). І лише ПЯН не пов'язані значуще з жодним параметром тимоцитограми.

Факторна структура першого радикалу тимоцитограми представлена ендотеліоцитами ( $r=0,86$ ), Т-лімфоцитами ( $r=-0,51$ ), ретикулоцитами ( $r=0,41$ ) і індексом маси тимуса ( $r=0,27$ ), а радикалу лейкоцитограми - долею лімфоцитів ( $r=0,65$ ), еозинофілів ( $r=-0,61$ ), СЯН ( $r=-0,44$ ) та вмістом в крові лейкоцитів ( $r=-0,37$ ). Коефіцієнт канонічної кореляції складає 0,69 ( $\chi^2=59,4$ ;  $p=0,04$ ;  $\Lambda$  Prime=0,24), що візуалізовано на рис. 4.6. В цілому, структура лейкоцитограми детермінується такою тимоцитограми на 48,1%.

Нарешті, стосовно параметрів спленоцитограми (рис. 4.7) найтісніше корелюють: доля в лейкоцитограмі базофілів - з долею еозинофілів ( $r=-0,42$ ) і ретикулоцитів ( $r=0,33$ ); лімфоцитів - з долею еозинофілів ( $r=0,38$ ) і макрофагів ( $r=-0,33$ ); ПЯН - з долею еозинофілів ( $r=-0,42$ ) і макрофагів ( $r=0,29$ ); СЯН - з долею макрофагів ( $r=0,32$ ); еозинофілів крові - з еозинофілами селезінки ( $r=-0,27$ ). Вміст в крові лейкоцитів корелює з долею макрофагів ( $r=-0,30$ ) і еозинофілів ( $r=0,27$ ) спленоцитограми. З боку моноцитів лейкоцитограми зв'язки відсутні.

Факторна структура першого радикалу спленоцитограми репрезентується, передовсім, її еозинофілами ( $r=0,78$ ), меншою мірою - макрофагами ( $r=-0,57$ ), нейтрофілами ( $r=0,34$ ), ретикулоцитами ( $r=-0,29$ ) та індексом маси селезінки ( $r=0,42$ ). Йому відповідає радикал лейкоцитограми, представлений базофілами ( $r=-0,71$ ), лімфоцитами ( $r=0,65$ ), ПЯН ( $r=-0,63$ ), СЯН ( $r=-0,50$ ), еозинофілами ( $r=-0,40$ ), а також всіма лейкоцитами ( $r=0,62$ ). В цілому, структура лейкоцитограми детермінується структурою спленоцитограми на 53,3% ( $r^*=0,73$ ;  $\chi^2=54,6$ ;  $p=0,24$ ;  $\Lambda$  Prime=0,27).



Рис. 4.6. Канонічний зв'язок між параметрами тимоцитограми (вісь X) та лейкоцитограми периферійної крові (вісь Y) щурів

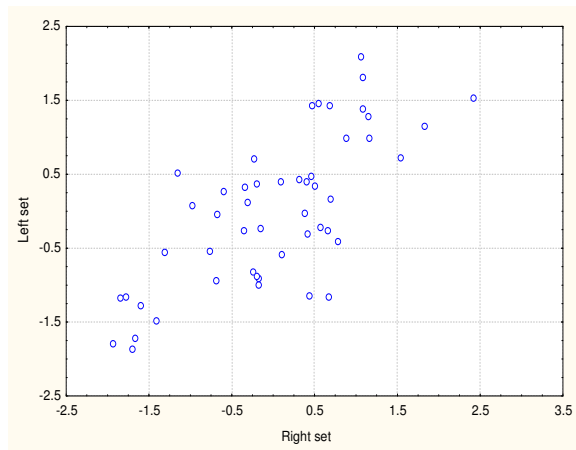
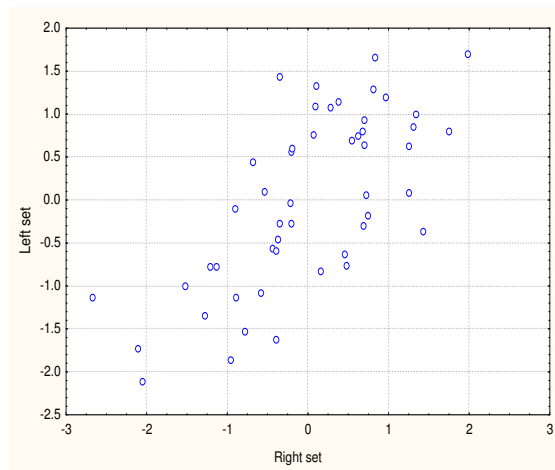


Рис. 4.7. Канонічний зв'язок між параметрами спленоцитограми (вісь X) та лейкоцитограми периферійної крові (вісь Y) щурів



Отже, отримані нами нами експериментальні дані, в принципі, підтверджують концепцію про лейкоцитограму периферійної крові як дзеркало нейроендокринно-імунного морфофункціонального комплексу.

На заключному етапі проведено канонічний аналіз зв'язків між констеляціями параметрів нейро-ендокринної регуляції та імунного статусу, умовно вважаючи, що перша є факторною, а друга - результативною ознакою, маючи, все ж, на увазі інтерактивний характер їх взаємодії.

Спочатку виявлено, що симпатичний тонус прямо сильно пов'язаний із вмістом в селезінці макрофагів ( $r=0,85$ ), помірно - із вмістом в тимусі тілець Гассаля ( $r=0,32$ ), в крові - плазмоцитів ( $r=0,31$ ) і базофілів ( $r=0,30$ ), слабко - із ендотеліоцитами ( $r=0,28$ ) і макрофагами ( $r=0,27$ ) тимоцитограми та ПЯН лейкоцитограми ( $r=0,27$ ). Інверсна помірна кореляція має місце із індексом маси селезінки ( $r=-0,46$ ) і вмістом в ній нейтрофілів ( $r=-0,34$ ), індексом кіллінгу нейтрофілів крові ( $r=-0,35$ ), вмістом в ній лейкоцитів ( $r=-0,34$ ), бактерицидною здатністю макрофагів крові ( $r=-0,30$ ), слабко - із активністю НК крові ( $r=-0,29$ ), вмістом в селезінці лімфоцитів ( $r=-0,29$ ) і еозинофілів ( $r=-0,29$ ), фагоцитарним індексом моноцитів крові ( $r=-0,28$ ) і вмістом в ній лімфоцитів ( $r=-0,26$ ), а також долею лімфобластів в тимоцитограмі ( $r=-0,26$ ).

Натомість вагальний тонус, будучи антиподом симпатичного ( $r=-0,96$ ), корелює інверсно із макрофагами селезінки ( $r=-0,83$ ), тільцями Гассаля ( $r=-0,32$ ), плазмоцитами крові ( $r=-0,28$ ), ендотеліоцитами ( $r=-0,28$ ) і макрофагами ( $r=-0,28$ ) тимуса та прямо - із масовим індексом селезінки ( $r=0,42$ ), її лімфоцитами ( $r=0,31$ ), індексом кіллінгу нейтрофілів ( $r=0,33$ ), активністю НК ( $r=0,30$ ), лейкоцитозом ( $r=0,27$ ), бактерицидною здатністю макрофагів ( $r=0,27$ ) і лімфобластами тимуса ( $r=0,27$ ).

Активність гуморального каналу вегетативної регуляції, яка сама тісно пов'язана із вагальним ( $r=0,92$ ) і симпатичним ( $r=-0,80$ ) тонурами та, меншою мірою, із кортикостероном ( $r=0,27$ ), паратирином ( $r=0,29$ ), кальцитоніном ( $r=-0,26$ ),  $T_3$  ( $r=-0,24$ ) крові і товщиною гломерулярного

шару ( $r=0,26$ ), прямо корелює із вмістом в селезінці лімфоцитів ( $r=0,32$ ) і її масою ( $r=0,28$ ), еозинофілами крові ( $r=0,30$ ), активністю NK ( $r=0,28$ ) і вмістом лімфобластів в тимусі ( $r=0,28$ ) та інверсно - із вмістом макрофагів в селезінці ( $r=-0,72$ ), В-лімфоцитів - в крові ( $r=-0,31$ ), тілець Гассалья ( $r=-0,31$ ), макрофагів ( $r=-0,31$ ) і ендотеліоцитів ( $r=-0,31$ ) - в тимусі і його масою ( $r=-0,27$ ).

З-поміж гормонів найвідчутливіший вплив на параметри імунітету чинить  $T_3$ . Зокрема, його рівень в плазмі прямо корелює з масовим індексом тимуса ( $r=0,38$ ), вмістом в крові лейкоцитів ( $r=0,34$ ), в селезінці - лімфобластів ( $r=0,33$ ), а також - із бактерицидною здатністю мікрофагів крові ( $r=0,28$ ). Натомість інверсна кореляція виявлена із фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=-0,33$ ), вмістом в ній моноцитів ( $r=-0,29$ ) і NK ( $r=-0,31$ ), а також фібробластів в селезінці ( $r=-0,27$ ). Вміст в плазмі попередника триодтироніну - тироксину - обернений до першого ( $r=-0,56$ ), чим можна пояснити протилежний характер кореляційних зв'язків  $T_4$  з параметрами імунітету. Так,  $T_4$  інверсно корелює із лімфобластами селезінки ( $r=-0,41$ ), її масою ( $r=-0,29$ ), масою тимуса ( $r=-0,28$ ) і фагоцитарним числом мікрофагів крові ( $r=-0,28$ ) та прямо - із вмістом фібробластів в селезінці ( $r=0,39$ ), моноцитів в крові ( $r=0,30$ ) і їх фагоцитарним числом ( $r=0,29$ ).

Разом з тим, рівень ТТГ значуще корелює лише із вмістом лімфобластів в тимусі ( $r=0,28$ ).

Масовий індекс наднирників корелює прямо помірно із масовим індексом селезінки ( $r=0,38$ ), бактерицидною здатністю мікрофагів крові ( $r=0,31$ ) і вмістом в ній лейкоцитів ( $r=0,28$ ) та інверсно - із вмістом макрофагів в селезінці ( $r=-0,34$ ).

Товщина фасцикулярної зони кори наднирників - джерела глюкокортикоїдів - негативно пов'язана із вмістом в тимусі тілець Гассалья ( $r=-0,45$ ) і макрофагів ( $r=-0,33$ ), в селезінці - ретикулоцитів ( $r=-0,33$ ), в крові - NK ( $r=-0,31$ ) і базофілів ( $r=-0,30$ ), натомість позитивно - із індексом кіллінгу нейтрофілів ( $r=0,41$ ), масою тимуса ( $r=0,32$ ), долею лімфоцитів в лейкоцитограмі і ( $r=0,27$ ) та лімфобластів - в тимоцитограмі ( $r=0,27$ ).

Рівень в плазмі кортикостерону - мажорного глюкокортикоїду щурів - перебуває в оберненій залежності від товщини фасцикулярної зони ( $r=-0,39$ ) і чинить негативний вплив на вміст в тимусі ретикулоцитів ( $r=-0,33$ ), а в крові - загальних лімфоцитів ( $r=-0,31$ ), підвищуючи, однак, вміст Т-гелперів ( $r=0,28$ ).

Товщина гломерулярної зони кори наднирників - джерела мінералокортикоїдів - інверсно корелює із вмістом в селезінці макрофагів ( $r=-0,44$ ) і фібробластів ( $r=-0,32$ ) та прямо - із вмістом в ній лімфобластів ( $r=0,32$ ), в тимусі - ендотеліоцитів ( $r=0,26$ ), індексом кіллінгу нейтрофілів крові ( $r=0,31$ ) і активністю її NK ( $r=0,26$ ) натуральних кіллерів. Остання такою ж мірою пов'язана із мінералокортикоїдною активністю, оціненою за K/Na-коефіцієнтом сечі, який, своєю чергою, прямо корелює із вмістом в крові В-лімфоцитів ( $r=0,37$ ).

Товщина ретикулярної зони кори наднирників - джерела андрогенів - позитивно корелює із вмістом в селезінці лімфоцитів ( $r=0,31$ ) і плазмоцитів ( $r=0,29$ ), індексом кіллінгу нейтрофілів ( $r=0,30$ ) і масою тимуса ( $r=0,26$ ) та негативно - із вмістом в ньому тілець Гассалья ( $r=-0,38$ ). Аналогічний зв'язок ( $r=-0,27$ ) із останніми виявлено для екскреції з сечею 17-кетостероїдів - метаболітів андрогенів. 17-КС корелюють негативно також із вмістом в крові плазмоцитів ( $r=-0,34$ ) і моноцитів ( $r=-0,26$ ), а в селезінці - ретикулоцитів ( $r=-0,30$ ), натомість позитивно - із вмістом в ній еозинофілів ( $r=0,41$ ) і плазмоцитів ( $r=0,27$ ). В той же час тестостеронемія слабо пов'язана лише із долею в лейкоцитограмі лімфоцитів ( $r=0,27$ ) і активністю NK крові ( $r=0,27$ ).

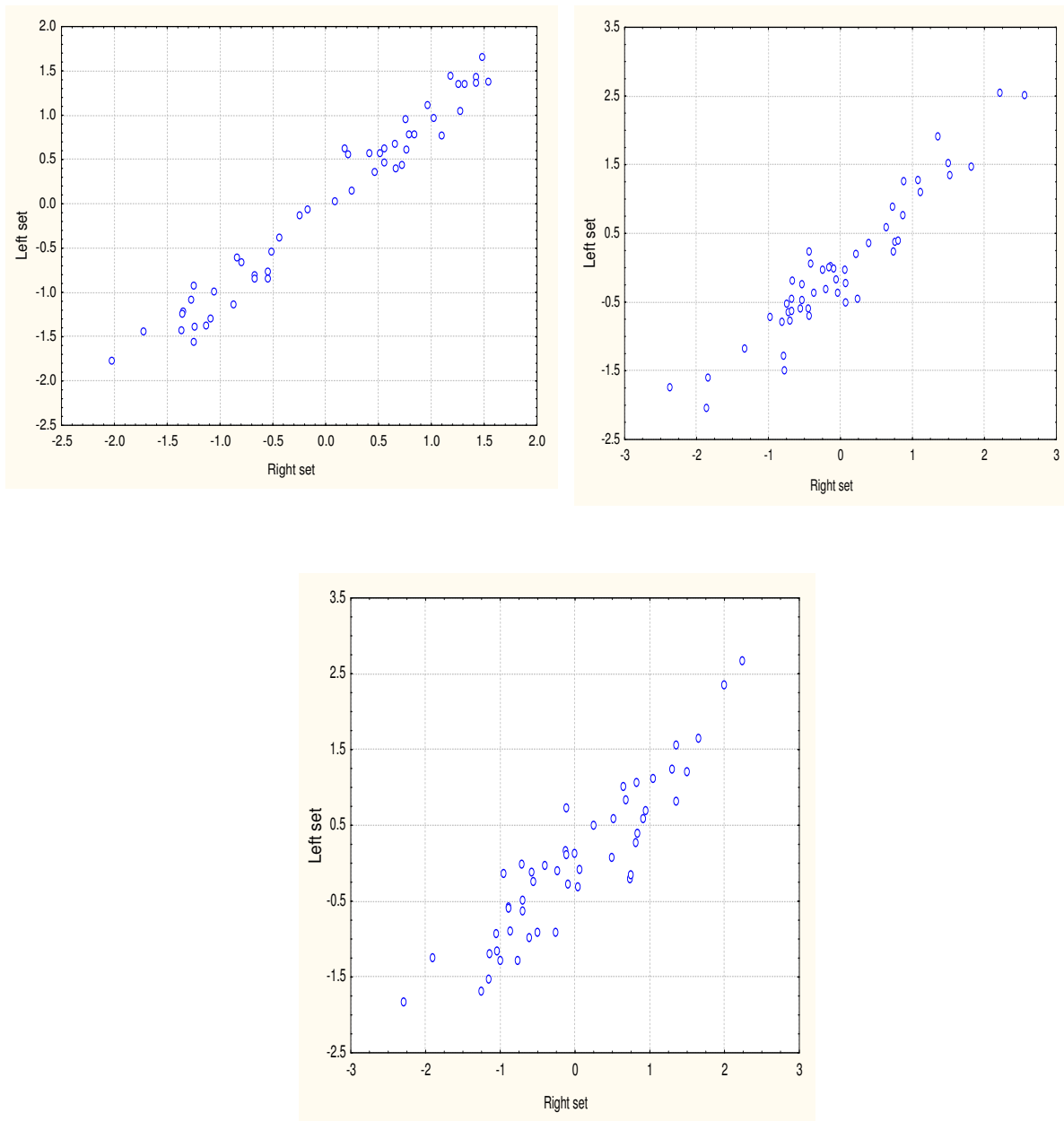
Товщина медулярної зони наднирників - джерела катехоламінів - виявилась лише дуже слабо пов'язаною із симпатичним тонусом ( $r=0,15$ ), корелюючи при цьому із вмістом в крові В-лімфоцитів ( $r=-0,33$ ), масою тимуса ( $r=-0,26$ ) і вмістом в ньому епітеліоцитів ( $r=-0,27$ ).

Ще один гормональний параметр - кальцитонінова активність - корелює лише із ПЯН ( $r=0,30$ ).

Інформація про взаємозв'язки між нейро-ендокринними (right set) та імунними (left set) параметрами сконденсована у 12 парах радикалів, проте варті уваги лише три з них. При цьому нейро-ендокринний радикал першої пари репрезентується симпатичним ( $r=0,95$ ) і вагальним ( $r=-0,935$ ) тонусами, гуморальним каналом вегетативної регуляції ( $r=-0,80$ ), товщиною гломерулярної зони кори наднирників ( $r=-0,44$ ), їх масовим індексом ( $r=-0,41$ ) та тироксинемією ( $r=0,37$ ), тоді як імунний радикал представлений масовим індексом селезінки ( $r=-0,52$ ), вмістом в ній макрофагів ( $r=0,875$ ), лімфоцитів ( $r=-0,35$ ) і нейтрофілів ( $r=-0,32$ ), в тимусі - тілець Гассалья ( $r=0,39$ ), індексом кіллінгу нейтрофілів крові ( $r=-0,41$ ), вмістом в ній лейкоцитів ( $r=-0,39$ ), плазмоцитів ( $r=0,36$ ), базофілів ( $r=0,28$ ) і ПЯН ( $r=0,28$ ), бактерицидною здатністю мікрофагів ( $r=-0,29$ ) і активністю NK ( $r=-0,27$ ) крові.

Коефіцієнт канонічної кореляції складає 0,98 ( $\chi^2=422$ ;  $p<10^{-4}$ ;  $\Lambda$  Prime $<10^{-5}$ ). Зв'язок візуалізовано на рис. 4.8, (зверху).

Рис. 4.8. Канонічний зв'язок між нейро-ендокринними (вісь X) та імунними (вісь Y) параметрами щурів



Нейро-ендокринний радикал другої пари пов'язаний із вмістом в плазмі  $T_3$  ( $r=-0,51$ ) і  $T_4$  ( $r=0,42$ ), товщиною гломерулярної ( $r=-0,44$ ), ретикулярної ( $r=0,35$ ) і медулярної ( $r=0,32$ ) зон наднирників та із добовою екскрецією 17-КС ( $r=-0,36$ ). Натомість імунний радикал корелює із фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=0,35$ ), вмістом в селезінці нейтрофілів ( $r=-0,34$ ), фібробластів ( $r=0,31$ ) і лімфоцитів ( $r=-0,28$ ), а також із масовим індексом тимуса ( $r=-0,33$ ).

Канонічна кореляція між радикалами другої пари теж дуже сильна:  $r^*=0,95$ ;  $\chi^2=324$ ;  $p=0,02$ ;  $\Lambda$  Prime  $< 10^{-4}$  (рис. 4.8, посередині).

Нарешті, третій нейро-ендокринний радикал репрезентується товщиною фасцикулярної ( $r=-0,67$ ) і ретикулярної ( $r=-0,32$ ) зон кори наднирників, а його імунний спаринг - вмістом в крові В-лімфоцитів ( $r=0,51$ ), в тимусі - макрофагів ( $r=0,46$ ) і тілець Гассалья ( $r=0,38$ ), в селезінці - лімфоцитів ( $r=-0,37$ ), її масовим індексом ( $r=0,28$ ), а також індексом кіллінгу нейтрофілів крові ( $r=-0,27$ ).

Канонічна кореляція між цими радикалами (рис. 4.8, внизу) складає  $0,91$  ( $\chi^2=256$ ;  $p=0,23$ ;  $\Lambda$  Prime  $< 10^{-3}$ ).

В цілому, імунна і нейро-ендокринна системи взаємодетермінуються на 96,4%.

Підтверджено концепцію про лейкоцитограму периферійної крові як дзеркала загальної

адаптаційної реакції організму. Виявлено тісний взаємозв'язок між параметрами нейроендокринної та імунної систем, чим конкретизовано і поглиблено концепцію триєдиного нейроендокринно-імунного комплексу. Продемонстровано більш високу інформативність методу канонічного кореляційного аналізу порівняно із попарним аналізом кореляційних зв'язків.

#### 4.3. Вплив біоактивної води Нафтуса на патогенні ефекти хронічного стресу на нейроендокринну систему і водно-електролітний обмін.

Констатовано (табл. 4.3, рис. 4.9), що реакція на хронічний стресор асоціюється, передовсім, із значною гіперкортикостеронемією, яка є, окрім альдостерону, фактором підвищення мінералокортикоїдної активності, оціненої за підвищенням К/Na-коефіцієнту добової сечі, за рахунок, головним чином, ретенції натрію. Разом з тим, збільшується товщина ретикулярної зони кори наднирників, що супроводжується тенденцією до збільшення екскреції 17-кетостероїдів - метаболітів, в основному, андрогенів, мінорним джерелом яких у самців ця зона служить. Натомість товщина медулярної зони кори наднирників зменшується, як і рівень в плазмі тироксину. Врахувавши стимуляційні ефекти стресу з позитивним знаком, а інгібіторні - із негативним, отримаємо величину інтегрального індексу патогенних стресорних нейрогормонально-метаболических ефектів:  $1,40 \pm 0,04$  за індексом дев'яти І<sub>9</sub> і  $+0,85 \pm 0,08\sigma$  за індексом D<sub>7</sub>.

Нафтуса різко обмежує стресорне підвищення рівня кортикостерону і збільшення ретикулярної адреналової зони та зводить нанівещь інші як стимуляційні, так і інгібіторні ефекти стресу, так що у підсумку інтегральні нейро-гормонально-метаболическі індекси хронічного стресу практично нівелюються, складаючи  $1,07 \pm 0,01$  і  $+0,17 \pm 0,03\sigma$  відповідно.

Сумісне застосування озокериту практично не впливає на мінімізуючі і нівелюючі ефекти Нафтусі стосовно стероїдів, разом з тим, спричиняє тенденцію до підвищення рівня тироксинемії і розширення адреналінсекретуючої зони наднирників, проте величини інтегральних стреслімітуючих ефектів суттєво не змінюються:  $1,06 \pm 0,02$  і  $+0,09 \pm 0,05\sigma$  відповідно.

Таблиця 4.3

Обмеження бальнеочинниками патогенних нейро-гормонально-метаболических ефектів хронічного стресу у щурів

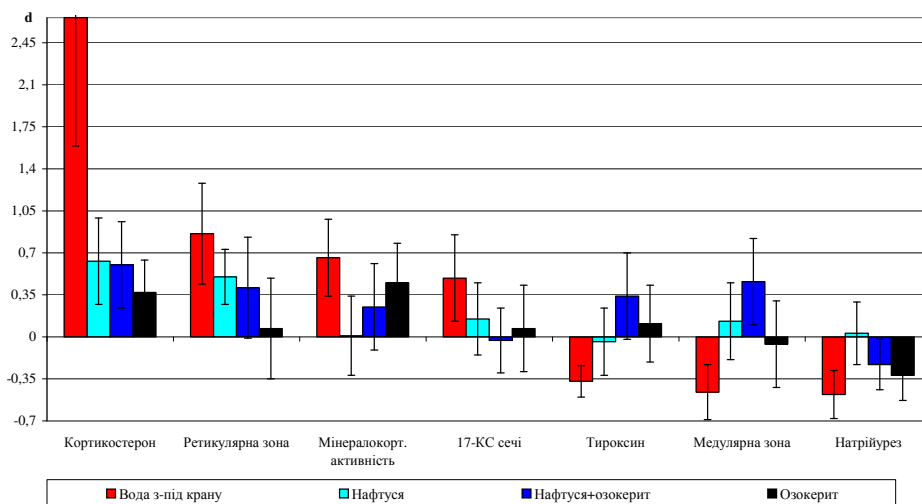
Група (вплив)	Параметр	Кортико-стерон, нМ/л	Ретикулярна зона КН, мкм	МКА (К/Na сечі)	17-КС сечі, нМ/100г*д
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	X±m	333±43	20,7±1,7	0,57±0,09	24±6
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,13	1,00±0,08	1,00±0,16	1,00±0,25
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	X±m	691±160	25,5±2,4	0,76±0,09	34±7
	I <sub>D</sub> ±m	2,08±0,43	1,23±0,11	1,34±0,16	1,39±0,29
	d±m	+2,66±1,07	+0,86±0,42	+0,66±0,32	+0,49±0,36
Нафтуса+ хронічний стрес n=10	X±m	418±92	23,5±1,3	0,57±0,10	27±6
	I <sub>D</sub> ±m	1,26±0,15	1,13±0,06	1,00±0,17	1,12±0,24
	d±m	+0,63±0,36	+0,50±0,23	+0,01±0,33	+0,15±0,30
Нафтуса+озокерит+ хронічний стрес n=10	X±m	441±61	23,0±2,4	0,64±0,11	24±5
	I <sub>D</sub> ±m	1,24±0,16	1,11±0,11	1,13±0,18	0,98±0,21
	d±m	+0,60±0,36	+0,41±0,42	+0,25±0,36	-0,03±0,27
Озокерит+ хронічний стрес n=10	X±m	382±37	21,1±2,3	0,70±0,10	26±7
	I <sub>D</sub> ±m	1,15±0,11	1,02±0,11	1,24±0,17	1,06±0,29
	d±m	+0,37±0,27	+0,07±0,42	+0,45±0,33	+0,07±0,36

Продовження таблиці 4.3

Група (вплив)	Параметр	Тироксинемія, нМ/л	Медулярна зона КН, мкм	Натрійурез, мкМ/100г*д
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	X±m	61±6	86±7	371±81
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,10	1,00±0,09	1,00±0,22
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	X±m	54±2	75±6	247±51
	I <sub>D</sub> ±m	0,88±0,04	0,87±0,06	0,67±0,14
	d±m	-0,37±0,13	-0,46±0,23	-0,48±0,20
Нафтуса+ хронічний стрес n=10	X±m	60±5	89±7	377±66
	I <sub>D</sub> ±m	0,99±0,09	1,03±0,09	1,02±0,18
	d±m	-0,04±0,28	+0,13±0,32	+0,03±0,26
Нафтуса+озокерит+ хронічний стрес n=10	X±m	67±7	97±8	312±54
	I <sub>D</sub> ±m	1,11±0,11	1,13±0,09	0,84±0,14
	d±m	+0,34±0,36	+0,46±0,36	-0,23±0,21
Озокерит+ хронічний стрес n=10	X±m	63±6	85±8	288±55
	I <sub>D</sub> ±m	1,04±0,10	0,98±0,09	0,78±0,15
	d±m	+0,11±0,32	-0,06±0,36	-0,32±0,21

Примітка. В кожній графі в першому рядку приведені абсолютні величини (X) та їх стандартні похибки (m), в другому - індекси девіації (I<sub>D</sub>) - відношення середніх величин до нормальних, в третьому - сигмальні відхилення середніх величин від нормальних (індекси d).

Рис. 4.9. Вплив бальнеочинників на патогенні нейро-гормонально-метаболичні ефекти хронічного стресу у щурів



Озокерит per se дещо відчутніше, ніж Нафтуса, відвертає стресорні ефекти стосовно андрогенів, натомість дещо слабше - на мінералокортикоїдну активність, що в цілому не відбивається суттєво на інтегральному ефекті ( $1,11 \pm 0,01$  і  $+0,18 \pm 0,02\sigma$ ).

#### 4.4. Вплив біоактивної води Нафтуса на патогенні імунотропні ефекти хронічного стресу.

З-поміж показників імунітету (табл. 4.4, рис. 4.10) у відповідь на стресор виявлено суттєве зниження вмісту в селезінці ретикулоцитів, в тимусі - ендотеліоцитів, в крові - Т- і натуральних кіллерів, а також кіллерної активності останніх і мітотичної реакції Т-лімфоцитів на фітогемаглютинін. Натомість зростає вміст в тимусі макрофагів, в селезінці - лімфоцитів, а в крові - 0-лімфоцитів (тобто незрілих і/або пошкоджених, переважно, Т-лімфоцитів), що ми розцінюємо як теж несприятливі зміни.

Таблиця 4.4

#### Обмеження бальнеочинниками патогенних імунотропних ефектів хронічного стресу у щурів

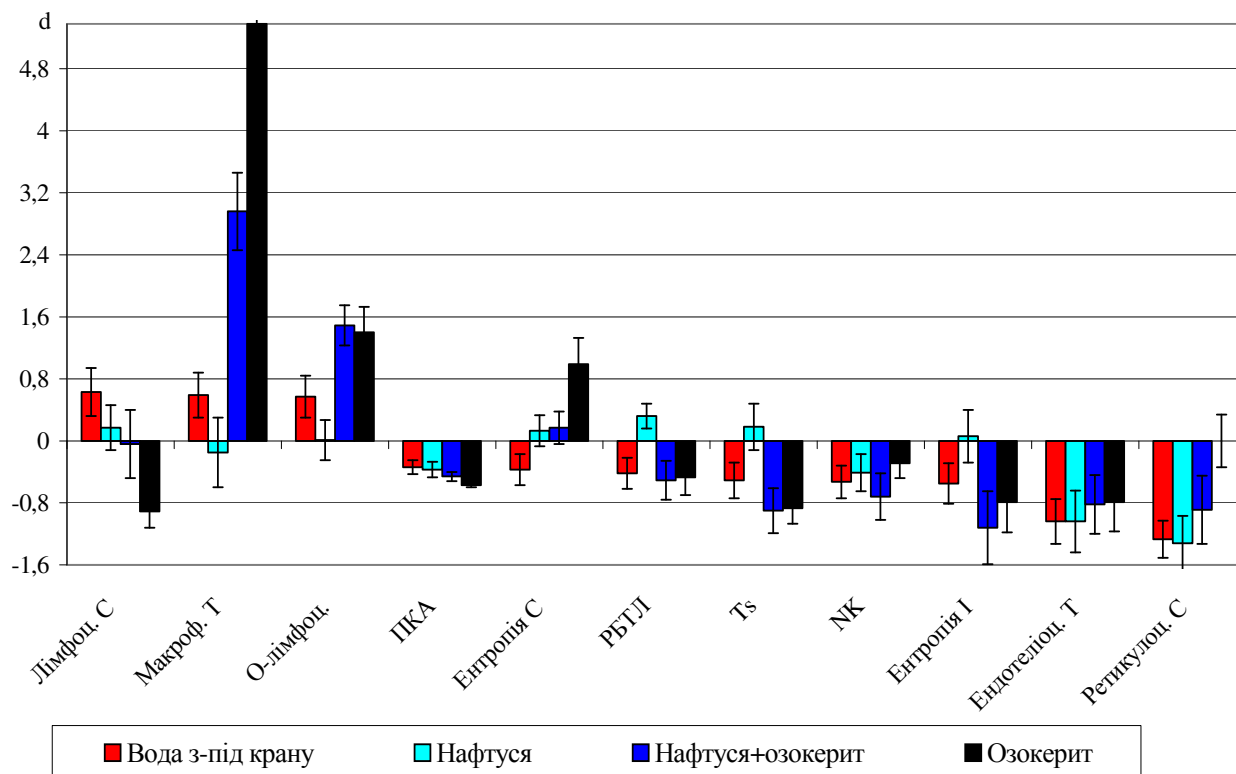
Група (вплив)	Пара-метр	Ретикулоцити селезінки, %	Ендотеліоцити тимуса, %	Макрофаги тимуса, %	Лімфоцити селезінки, %	Т-супресори/кіллери, %	0-лімфоцити крові, %
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	X±m	14,5±0,5	7,4±0,4	4,7±0,2	52,8±0,9	14,9±1,0	29,6±1,5
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,03	1,00±0,06	1,00±0,04	1,00±0,02	1,00±0,07	1,00±0,05
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	X±m	12,5±0,4	6,0±0,4	5,1±0,2	54,6±0,9	13,2±0,8	32,4±1,3
	I <sub>D</sub> ±m	0,86±0,03	0,81±0,05	1,09±0,04	1,03±0,02	0,88±0,05	1,09±0,04
	d±m	-1,27±0,24	-1,04±0,29	+0,59±0,29	+0,63±0,31	-0,51±0,23	+0,57±0,27
Нафтуса+хронічний стрес n=10	X±m	14,0±0,6	6,0±0,5	4,6±0,3	53,3±0,8	15,5±1,0	29,7±1,2
	I <sub>D</sub> ±m	0,97±0,04	0,81±0,07	0,98±0,06	1,01±0,01	1,04±0,07	1,00±0,04
	d±m	-0,32±0,35	-1,04±0,40	-0,15±0,45	+0,17±0,29	+0,18±0,30	+0,01±0,26
Нафтуса+озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	13,1±0,7	6,3±0,5	6,7±0,3	52,7±1,3	11,9±1,0	36,9±1,3
	I <sub>D</sub> ±m	0,90±0,05	0,85±0,07	1,43±0,07	1,00±0,02	0,80±0,07	1,24±0,04
	d±m	-0,89±0,44	-0,82±0,38	+2,96±0,50	-0,04±0,44	-0,90±0,29	+1,49±0,26
Озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	14,5±0,5	6,3±0,5	8,3±0,4	50,2±0,6	12,0±0,7	36,5±1,6
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,04	0,86±0,07	1,77±0,09	0,95±0,01	0,81±0,04	1,23±0,05
	d±m	0,00±0,34	-0,79±0,38	+5,38±0,62	-0,91±0,21	-0,87±0,20	+1,40±0,33

Група (вплив)	Параметр	РБТЛ на ФГА, %	Натуральні кіллери, %	Акт-ть нат. кіллерів, %	Ентропія імунограми	Ентропія селезінки
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	X±m	65,4±3,9	10,3±0,6	42,7±8,0	0,524±0,004	0,591±0,007
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,06	1,00±0,06	1,00±0,19	1,00±0,01	1,00±0,01
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	X±m	60,2±2,4	9,3±0,4	34,0±2,3	0,517±0,003	0,582±0,010
	I <sub>D</sub> ±m	0,92±0,04	0,90±0,04	0,80±0,06	0,985±0,01	0,98±0,01
	d±m	-0,42±0,20	-0,53±0,21	-0,34±0,09	-0,55±0,26	-0,37±0,20
Нафтуса+хронічний стрес n=10	X±m	69,4±2,0	9,5±0,5	33,2±2,5	0,525±0,004	0,594±0,008
	I <sub>D</sub> ±m	1,06±0,03	0,92±0,04	0,78±0,06	1,00±0,01	1,01±0,01
	d±m	+0,32±0,16	-0,41±0,22	-0,37±0,10	+0,06±0,34	+0,13±0,20
Нафтуса+озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	59,1±2,9	8,9±0,6	31,1±1,5	0,509±0,006	0,595±0,008
	I <sub>D</sub> ±m	0,90±0,05	0,87±0,06	0,73±0,03	0,97±0,01	1,01±0,01
	d±m	-0,51±0,25	-0,72±0,30	-0,46±0,06	-1,12±0,47	+0,17±0,21
Озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	59,6±3,0	9,8±0,4	28,1±0,9	0,514±0,005	0,614±0,006
	I <sub>D</sub> ±m	0,91±0,05	0,95±0,03	0,66±0,02	0,98±0,01	1,04±0,01
	d±m	-0,47±0,23	-0,29±0,19	-0,57±0,03	-0,79±0,39	+0,99±0,34

З врахуванням зниження ентропії імуноцитограми крові і спленоцитограми інтегральні індекси патогенних імуотропних ефектів стресу складають за I<sub>D</sub> 1,11±0,01, а за D<sub>11</sub> +0,62±0,03σ.

Нафтуса нівелює як підвищення, так і зниження п'яти показників, а стосовно реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів на мітоген і вмісту в крові Т-кіллерів навіть спричиняє реверсію стресорних змін. Разом з тим, вона не в змозі вплинути на стресорне зниження вмісту в крові натуральних кіллерів і їх активності, а також - ендотеліоцитів в тимусі і ретикулоцитів в селезінці. Проте інтегральний імуопротективний ефект Нафтусі виявляється суттєвим: зниження ефекту стресу за I<sub>D</sub> до 1,04±0,01, а за D<sub>11</sub> - до +0,13±0,04σ.

**Рис. 4.10. Вплив бальнеочинників на патогенні імуотропні ефекти хронічного стресу у щурів**



Натомість доповнення пиття Нафтусі аплікаціями озокериту в цілому обтяжує патогенний імуотропний ефект стресу до 1,15±0,01 і +0,88±0,08σ відповідно. Це зумовлено, передовсім, драстичним підвищенням вмісту в тимусі макрофагів, котрі, мабуть, несприятливо впливають на формування Т-лімфоцитів, що проявляється у підвищенні вмісту в периферійній крові О-

лімфоцитів і зниженні - Т-кіллерів, а також у зниженні здатності Т-лімфоцитів до трансформації у бласти. При цьому поглиблюється зниження ентропії імунотограми, що інтерпретується нами як зниження надійності функціонування імунітету і зменшення його структурного запасу. Меншою мірою несприятлива дія озокериту стосується тенденції до поглиблення дефіциту НК і ПКА. На інші стреслімітуючі ефекти Нафтусі чи їх відсутність озокерит суттєво не впливає.

Обчислення алгебраїчної суми патогенних ефектів стресу на нейро-ендокринно-імунний комплекс і водно-електролітний обмін свідчить, що доповнення озокеритом погіршує інтегральний стреслімітуючий ефект Нафтусі до  $1,12 \pm 0,01$  і  $+0,57 \pm 0,05\sigma$  за індексами  $I_D$  і  $D_{18}$  відповідно.

#### 4.5. Вплив біоактивної води Нафтуся на саногенні нейро-гормональні ефекти хронічного стресу.

Згідно з концепцією Гоженко А.И. і Гоженко Е.А. [2007], у відповідь на хворобливий чинник в організмі одночасно розгортаються як патогенні, так і саногенні процеси. Адаптогени, за визначенням, посилюють процеси саногенезу. В даному експерименті сприятливими саногенними нейро-гормональними змінами, спричиненими хронічним стресом, нами вважаються (табл. 4.5, рис. 4.11): збільшення товщини фасцикулярної зони кори наднирників як свідчення депонування в ній кортикостерону, підвищення рівня в плазмі тестостерону - функціонального антагоніста кортикостерону, та трийодтироніну - функціонального синергіста симпато-адреналової системи. Нафтуся як адаптоген, не впливаючи на підвищений рівень трийодтироніну, посилює розширення фасцикулярної зони, а також індукує збільшення маси наднирників, підвищення симпатичного тону в поєднанні із реципрокним зниженням вагального тону і симпатотонічним зсувом гуморального каналу вегетативної регуляції, зумовленого, принаймні, трийодтироніном і циркулюючими катехоламінами. При цьому зменшується товщина гломерулярної зони кори наднирників, що можна інтерпретувати як вивільнення в кров її мінералокортикоїдів - важливих чинників антистресової загальної адаптаційної реакції організму [Гаркави Л.Х. і др., 1990].

Таблиця 4.5

Вплив бальнеочинників на саногенні нейро-гормональні ефекти хронічного стресу у щурів

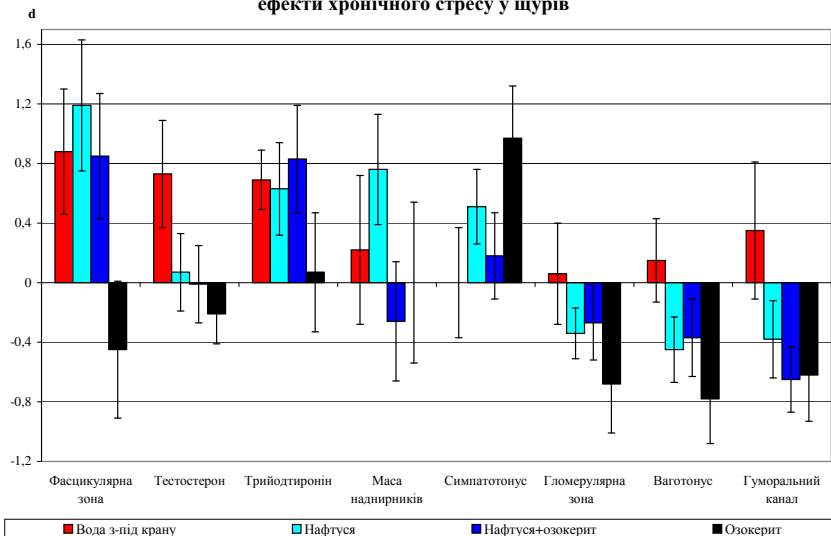
Група (вплив)	Параметр	Фасцикулярна ЗКН, мкм	Індекс маси наднирників, мкг/г	$T_3$ плазми, нМ/л	Симпатичний тонус (АМо), %	Тестостерон плазми, нМ/л
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	$X \pm m$	222±10	194±6	2,43±0,16	55,6±7,0	37±4
	$I_D \pm m$	1,00±0,05	1,00±0,03	1,00±0,07	1,00±0,13	1,00±0,12
	$d \pm m$	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,30
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	$X \pm m$	251±13	198±9	2,78±0,10	55,5±8,2	48±5
	$I_D \pm m$	1,13±0,06	1,02±0,05	1,14±0,04	1,00±0,15	1,30±0,14
	$d \pm m$	+0,88±0,42	+0,22±0,50	+0,69±0,20	0,00±0,37	+0,73±0,36
Нафтуся+ хронічний стрес n=10	$X \pm m$	262±14	208±7	2,75±0,14	67,0±5,5	38±4
	$I_D \pm m$	1,18±0,06	1,07±0,03	1,13±0,06	1,21±0,10	1,03±0,11
	$d \pm m$	+1,19±0,44	+0,76±0,37	+0,63±0,31	+0,51±0,25	+0,07±0,26
Нафтуся+озокерит+ хронічний стрес n=10	$X \pm m$	251±14	189±7	2,86±0,18	59,6±6,4	37±4
	$I_D \pm m$	1,13±0,06	0,98±0,04	1,18±0,08	1,07±0,11	1,00±0,10
	$d \pm m$	+0,85±0,42	-0,26±0,40	+0,83±0,36	+0,18±0,29	-0,01±0,26
Озокерит+ хронічний стрес n=10	$X \pm m$	208±16	194±10	2,47±0,21	77,1±7,7	34±3
	$I_D \pm m$	0,93±0,07	1,00±0,05	1,02±0,08	1,39±0,14	0,91±0,08
	$d \pm m$	-0,45±0,46	0,00±0,54	+0,07±0,40	+0,97±0,35	-0,21±0,20

Продовження таблиці 4.5

Група (вплив)	Параметр	Гломерулярна зона КН, мкм	Вагальний тонус ( $\Delta X$ ), мс	Гуморальний канал регуляції (Мо), мс
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	$X \pm m$	122±8	41±7	181±10
	$I_D \pm m$	1,00±0,07	1,00±0,18	1,00±0,06
	$d \pm m$	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	$X \pm m$	123±8	45±6	193±10
	$I_D \pm m$	1,01±0,07	1,08±0,15	1,07±0,06
	$d \pm m$	+0,06±0,34	+0,15±0,28	+0,35±0,32
Нафтуся+ хронічний стрес n=10	$X \pm m$	113±4	31±5	169±9
	$I_D \pm m$	0,92±0,04	0,74±0,12	0,93±0,05
	$d \pm m$	-0,34±0,17	-0,45±0,22	-0,38±0,26
Нафтуся+озокерит+ хронічний стрес n=10	$X \pm m$	114±6	33±6	159±8
	$I_D \pm m$	0,94±0,05	0,79±0,14	0,88±0,04
	$d \pm m$	-0,27±0,25	-0,37±0,26	-0,65±0,22
Озокерит+ хронічний стрес n=10	$X \pm m$	104±8	23±7	160±10
	$I_D \pm m$	0,86±0,07	0,56±0,17	0,88±0,06
	$d \pm m$	-0,68±0,33	-0,78±0,30	-0,62±0,31

Проте, нівелюється підвищення рівня тестостерону. У підсумку під впливом Нафтусі індекс  $D_8$  саногенних нейро-гормональних ефектів хронічного стресу зростає від  $+0,25 \pm 0,05\sigma$  до  $+0,54 \pm 0,04\sigma$ . Натомість озокерит значно послаблює саногенну дію Нафтусі (до  $+0,36 \pm 0,04\sigma$ ).

Рис. 4.11. Вплив бальнеочинників на саногенні нейро-гормональні ефекти хронічного стресу у щурів



#### 4.6. Вплив біоактивної води Нафтуса на саногенні імунотропні ефекти хронічного стресу.

Спектр імунотропних саногенних ефектів хронічного стресу ширший, ніж нейро-ендокринних, і включає 15 показників (табл. 4.6, рис. 4.12).

Таблиця 4.6

Вплив бальнеочинників на саногенні імунотропні ефекти хронічного стресу у щурів

Група (вплив)	Пара-метр	Індекс маси тимуса, мг/г	Еозинофіли крові, Г/л	Бактериц. моноцитів крові, Г/л	Т-гелпери крові, %	Моноцити крові, Г/л
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	X±m	0,29±0,02	0,30±0,05	0,077±0,014	31,7±0,7	0,40±0,07
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,07	1,00±0,18	1,00±0,19	1,00±0,02	1,00±0,18
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	X±m	0,36±0,03	0,39±0,04	0,100±0,012	32,6±0,6	0,46±0,04
	I <sub>D</sub> ±m	1,25±0,11	1,30±0,15	1,31±0,15	1,03±0,02	1,14±0,10
	d±m	+1,09±0,48	+0,53±0,26	+0,52±0,26	+0,41±0,26	+0,24±0,19
Нафтуса+хронічний стрес n=10	X±m	0,34±0,02	0,52±0,05	0,084±0,013	32,6±0,8	0,61±0,09
	I <sub>D</sub> ±m	1,18±0,08	1,71±0,16	1,10±0,17	1,03±0,02	1,53±0,23
	d±m	+0,79±0,37	+1,23±0,29	+0,16±0,29	+0,41±0,35	+0,92±0,40
Нафтуса+озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	0,33±0,02	0,34±0,06	0,101±0,012	29,7±0,7	0,50±0,06
	I <sub>D</sub> ±m	1,14±0,08	1,11±0,21	1,31±0,15	0,94±0,02	1,25±0,14
	d±m	+0,62±0,37	+0,19±0,37	+0,52±0,26	-0,90±0,32	+0,44±0,25
Озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	0,33±0,02	0,35±0,06	0,133±0,027	29,2±0,9	0,52±0,08
	I <sub>D</sub> ±m	1,14±0,08	1,15±0,20	1,73±0,36	0,92±0,03	1,28±0,19
	d±m	+0,59±0,37	+0,25±0,34	+1,22±0,60	-1,13±0,38	+0,50±0,35

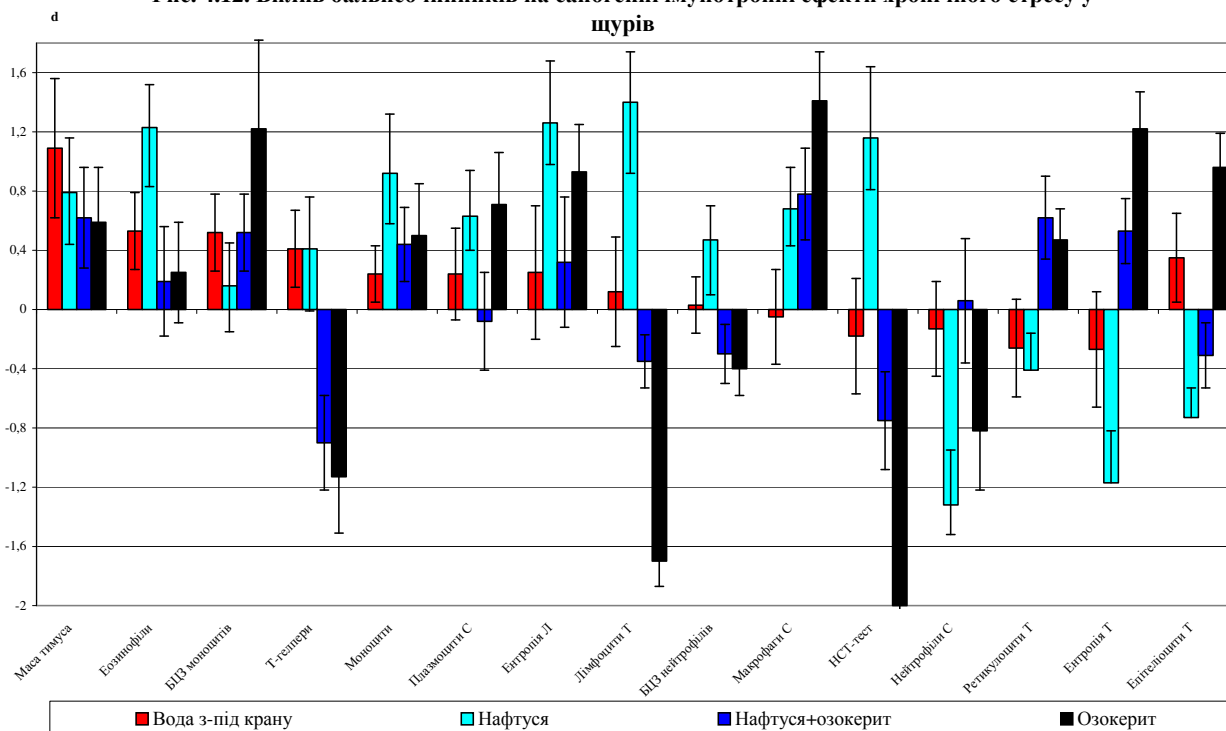
Продовження таблиці 4.6

Група (вплив)	Пара-метр	Плазмцити селезінки, %	Ентропія лейкоцитограми	Лімфоцити тимуса, %	Бактериц. нейтрофілів крові, Г/л	Макрофаги селезінки, %
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	X±m	2,6±0,4	0,342±0,007	54,8±1,0	11,15±1,15	5,9±0,6
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,15	1,00±0,02	1,00±0,02	1,00±0,10	1,00±0,10
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,31	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	X±m	2,9±0,4	0,348±0,010	55,2±1,2	11,27±0,69	5,8±0,6
	I <sub>D</sub> ±m	1,12±0,15	1,02±0,03	1,01±0,02	1,01±0,06	0,98±0,10
	d±m	+0,24±0,31	+0,25±0,45	+0,12±0,37	+0,03±0,19	-0,05±0,32
Нафтуса+хронічний стрес n=10	X±m	3,4±0,4	0,371±0,010	59,4±1,1	12,85±0,83	7,2±0,5
	I <sub>D</sub> ±m	1,31±0,15	1,09±0,03	1,08±0,02	1,15±0,07	1,22±0,09
	d±m	+0,63±0,31	+1,26±0,42	+1,40±0,34	+0,47±0,23	+0,68±0,28
Нафтуса+озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	2,5±0,4	0,349±0,010	53,7±0,6	10,05±0,74	7,4±0,6
	I <sub>D</sub> ±m	0,96±0,15	1,02±0,03	0,98±0,01	0,90±0,07	1,25±0,10
	d±m	-0,08±0,33	+0,32±0,44	-0,35±0,18	-0,30±0,20	+0,78±0,31
Озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	3,5±0,5	0,363±0,007	49,2±0,6	9,70±0,64	8,6±0,6
	I <sub>D</sub> ±m	1,35±0,17	1,06±0,02	0,90±0,01	0,87±0,06	1,46±0,11
	d±m	+0,71±0,35	+0,93±0,32	-1,70±0,17	-0,40±0,18	+1,41±0,33



Група (вплив)	Параметр	НСТ-тест нейтрофілів, %	Нейтрофіли селезінки, %	Ретикулоцити тимуса, %	Епітеліоцити тимуса, %	Ентропія тимуса
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	X±m	17,5±0,9	11,5±0,5	5,3±0,6	20,4±0,8	0,503±0,008
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,05	1,00±0,04	1,00±0,11	1,00±0,04	1,00±0,02
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	X±m	17,0±1,1	11,3±0,5	4,8±0,6	21,3±0,8	0,496±0,010
	I <sub>D</sub> ±m	0,97±0,06	0,98±0,04	0,91±0,12	1,04±0,04	0,98±0,02
	d±m	-0,18±0,39	-0,13±0,32	-0,26±0,33	+0,35±0,30	-0,27±0,39
Нафтуса+хронічний стрес n=10	X±m	20,7±1,3	9,4±0,6	4,5±0,5	18,5±0,5	0,472±0,009
	I <sub>D</sub> ±m	1,18±0,08	0,82±0,05	0,85±0,09	0,91±0,03	0,94±0,02
	d±m	+1,16±0,48	-1,32±0,37	-0,41±0,25	-0,73±0,20	-1,17±0,35
Нафтуса+озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	15,4±0,9	11,6±0,7	6,5±0,5	19,6±0,6	0,518±0,006
	I <sub>D</sub> ±m	0,88±0,05	1,01±0,06	1,23±0,10	0,96±0,03	1,03±0,01
	d±m	-0,75±0,33	+0,06±0,42	+0,62±0,28	-0,31±0,22	+0,53±0,22
Озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	12,0±1,1	10,2±0,6	6,2±0,4	22,9±0,6	0,536±0,007
	I <sub>D</sub> ±m	0,69±0,06	0,89±0,05	1,17±0,08	1,12±0,03	1,06±0,01
	d±m	-2,00±0,39	-0,82±0,40	+0,47±0,21	+0,96±0,23	+1,22±0,25

Рис. 4.12. Вплив бальнеочинників на саногенні імунотропні ефекти хронічного стресу у щурів



Це, передовсім, збільшення відносної маси тимуса, вмісту в крові еозинофілів і моноцитів/макрофагів та їх бактерицидної здатності, а також Т-гелперів в поєднанні з тенденцією до підвищення вмісту в селезінці плазмочитів і зростання ентропії лейкоцитограми, зниження вмісту в тимусі ретикулоцитів та падіння ентропії тимоцитограми.

Вживання Нафтусі, по-перше, посилює перелічені саногенні ефекти, або, принаймі, суттєво не впливає на них, а по-друге, ініціює зростання вмісту в тимусі лімфоцитів і зменшення - ендотеліоцитів, зростання вмісту в селезінці макрофагів, а також посилення бактерицидності нейтрофілів/мікрофагів крові. У підсумку індекс  $D_{15}$  саногенних імунотропних ефектів стресу зростає від  $+0,23 \pm 0,03$  до  $+0,85 \pm 0,03$ .

Натомість аплікації озокериту зводять його нанівець ( $D_{15} = -0,03 \pm 0,04$ ), що зумовлено як протилежними змінами рівнів Т-гелперів крові, Т-лімфоцитів і ретикулоцитів тимуса та ентропії тимоцитограми, НСТ-тесту і бактерицидності нейтрофілів, так і нівелювання змін еозинофілії, плазмочитозу і нейтрофілопенії селезінки.

Алгебраїчна сума 23 індексів  $d$  нейро-гормональних і імунотропних саногенних ефектів хронічного стресу засвідчує, що Нафтуса збільшує її від  $+0,24 \pm 0,03$  до  $+0,74 \pm 0,02$ , тоді як додаткове застосування озокериту - нівелює до  $+0,11 \pm 0,03$ , як і вплив озокериту *per se* ( $D_{23} = +0,04 \pm 0,06$ ).

Таблиця 4.7

Відсутність суттєвого впливу бальнеочинників на показники водно-електролітного обміну та гормональної активності, неспідеглі ефекту хронічного стресу у щурів

Група (вплив)	Пара-метр	Діурез, мл/100*д	Калійурез, мкМ/100*д	Na плазми, мМ/л	Na еритроцитів, мМ/л	К плазми, мМ/л	К еритроцитів, мМ/л
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	X±m	2,05±0,35	160±25	133±8	21,4±1,1	3,85±0,36	77,7±2,7
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,17	1,00±0,15	1,00±0,06	1,00±0,05	1,00±0,09	1,00±0,03
	d±m	0,00±0,3	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	X±m	2,07±0,42	175±31	123±8	22,3±2,1	3,94±0,25	80,1±4,1
	I <sub>D</sub> ±m	1,01±0,21	1,10±0,19	0,93±0,06	1,05±0,10	1,02±0,06	1,03±0,05
	d±m	+0,02±0,38	+0,19±0,40	-0,39±0,30	+0,27±0,55	+0,08±0,22	+0,27±0,48
Нафтуся+ хронічний стрес n=10	X±m	1,92±0,31	187±27	137±10	22,9±1,3	3,69±0,38	77,3±3,2
	I <sub>D</sub> ±m	0,94±0,15	1,17±0,17	1,03±0,07	1,07±0,06	0,96±0,10	0,99±0,04
	d±m	-0,11±0,28	+0,34±0,34	+0,16±0,38	+0,42±0,35	-0,14±0,34	-0,05±0,38
Нафтуся+озокерит+ хронічний стрес n=10	X±m	1,84±0,33	184±33	126±8	25,0±1,8	3,99±0,29	76,4±2,4
	I <sub>D</sub> ±m	0,90±0,16	1,15±0,20	0,95±0,06	1,17±0,08	1,04±0,08	0,98±0,03
	d±m	-0,19±0,30	+0,31±0,42	-0,27±0,32	+1,01±0,50	+0,12±0,26	-0,16±0,29
Озокерит+ хронічний стрес n=10	X±m	2,15±0,34	181±32	137±8	19,6±2,1	4,48±0,31	79,6±3,7
	I <sub>D</sub> ±m	1,05±0,17	1,13±0,20	1,03±0,06	0,92±0,09	1,17±0,08	1,02±0,05
	d±m	+0,09±0,31	+0,26±0,40	+0,16±0,29	-0,48±0,55	+0,56±0,28	+0,22±0,43

Продовження таблиці 4.7

Група (вплив)	Пара-метр	Са плазми, мМ/л	Рн плазми, мМ/л	ПТА (Са/Р)	КТА (1/Са*Р)
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	X±m	3,40±0,25	1,27±0,02	2,69±0,20	0,25±0,03
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,07	1,00±0,02	1,00±0,07	1,00±0,11
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,30	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	X±m	3,16±0,32	1,26±0,02	2,50±0,17	0,26±0,02
	I <sub>D</sub> ±m	0,93±0,07	0,99±0,02	0,93±0,06	1,06±0,09
	d±m	-0,31±0,38	-0,10±0,20	-0,30±0,27	+0,18±0,27
Нафтуся+ хронічний стрес n=10	X±m	3,40±0,25	1,25±0,02	2,71±0,20	0,25±0,02
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,07	0,98±0,02	1,01±0,07	0,99±0,08
	d±m	0,00±0,31	-0,20±0,21	+0,04±0,32	-0,03±0,24
Нафтуся+озокерит+ хронічний стрес n=10	X±m	3,21±0,30	1,26±0,02	2,55±0,23	0,29±0,05
	I <sub>D</sub> ±m	0,94±0,09	0,99±0,02	0,95±0,09	1,16±0,17
	d±m	-0,24±0,38	-0,12±0,19	-0,22±0,37	+0,48±0,50
Озокерит+ хронічний стрес n=10	X±m	3,51±0,20	1,25±0,02	2,79±0,16	0,24±0,02
	I <sub>D</sub> ±m	1,03±0,06	0,98±0,02	1,04±0,06	0,94±0,06
	d±m	+0,13±0,25	-0,22±0,20	+0,16±0,25	-0,17±0,19

Нарешті, ще 10 гормонально-метаболічних (табл. 4.7) і 13 імунних (табл. 4.8) показників суттєво не змінюються під впливом хронічного стресу і не модулюються застосованими на його тлі бальнеочинниками. Ця ситуація візуалізована на рис. 7 разом із вже описаними інтегральними патогенними і саногенними ефектами.

Таблиця 4.8

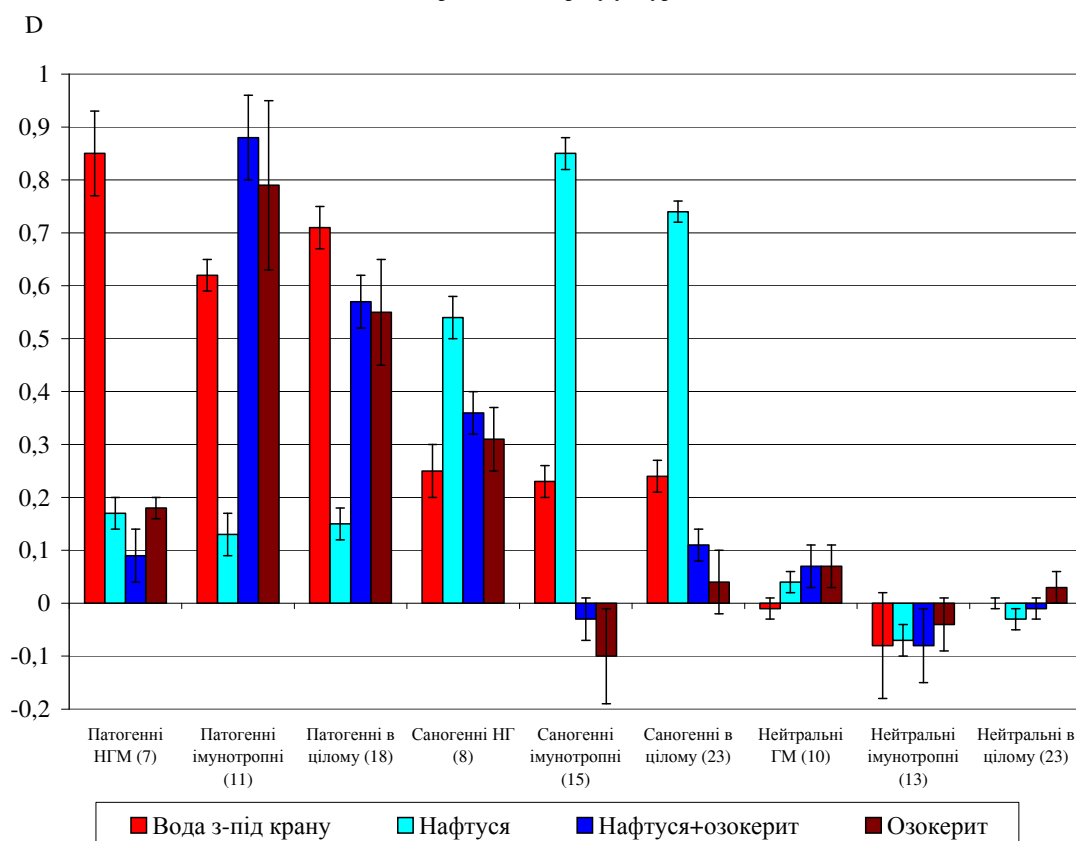
Відсутність суттєвого впливу бальнеочинників на імунні показники, неспідеглі ефекту хронічного стресу у щурів

Група (вплив)	Пара-метр	Лейкоцити крові, Г/л	Лейкоцитограма крові, %				Імуноцитограма крові, %	
			Лімфоцити	СЯН	ПЯН	Базофіли	Плазмодити	В-лімфоцити
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	X±m	9,76±0,54	61,9±1,5	27,2±1,7	3,3±0,2	0,30±0,15	0,68±0,27	12,8±0,7
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,06	1,00±0,02	1,00±0,06	1,00±0,06	1,00±0,50	1,00±0,40	1,00±0,06
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,31	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	X±m	10,19±0,50	61,5±2,0	26,8±1,4	3,1±0,3	0,10±0,10	0,84±0,28	12,5±0,7
	I <sub>D</sub> ±m	1,04±0,05	0,99±0,03	0,98±0,05	0,94±0,09	0,33±0,33	1,24±0,40	0,98±0,06
	d±m	+0,25±0,28	-0,09±0,42	-0,07±0,26	-0,30±0,46	-0,41±0,21	+0,19±0,32	-0,13±0,31
Нафтуся+ хронічний стрес n=10	X±m	10,54±0,62	58,1±2,2	27,7±1,8	3,3±0,3	0,10±0,10	0,85±0,38	12,7±0,6
	I <sub>D</sub> ±m	1,08±0,06	0,94±0,04	1,02±0,07	1,00±0,10	0,33±0,33	1,26±0,57	0,99±0,05
	d±m	+0,45±0,36	-0,82±0,48	+0,09±0,34	0,00±0,50	-0,41±0,21	+0,20±0,44	-0,04±0,28
Нафтуся+озокерит+ хронічний стрес n=10	X±m	9,93±0,42	61,5±1,7	26,5±1,4	3,4±0,3	0,10±0,10	0,53±0,37	12,6±0,6
	I <sub>D</sub> ±m	1,02±0,04	0,99±0,03	0,97±0,05	1,03±0,10	0,33±0,33	0,78±0,56	0,98±0,04
	d±m	+0,10±0,24	-0,09±0,38	-0,13±0,26	+0,15±0,50	-0,41±0,21	-0,17±0,43	-0,09±0,24
Озокерит+ хронічний стрес n=10	X±m	9,96±1,10	58,1±1,6	29,4±1,2	3,5±0,4	0,30±0,15	0,79±0,44	12,6±1,1
	I <sub>D</sub> ±m	1,02±0,11	0,94±0,03	1,08±0,05	1,06±0,12	1,00±0,50	1,16±0,66	0,98±0,09
	d±m	+0,12±0,63	-0,82±0,34	+0,41±0,23	+0,30±0,59	0,00±0,32	+0,13±0,51	-0,09±0,48

Група (вплив)	Параметр	Інд. маси селезінки, мг/г	Спленоцитограма, %			Тимоцитограма, %	
			еозинофіли	лімфобласти	фібробласти	тільця Гассалія	лімфобласти
Інтактна (Вода з-під крану, ВВ) n=10	X±m	2,84±0,12	2,0±0,3	4,8±0,3	5,9±0,4	1,9±0,3	5,5±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,04	1,00±0,17	1,00±0,07	1,00±0,06	1,00±0,15	1,00±0,03
	d±m	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32	0,00±0,32
Контрольна (ВВ+хронічний стрес) n=10	X±m	2,92±0,12	2,0±0,2	5,1±0,4	5,8±0,6	1,9±0,3	5,7±0,3
	I <sub>D</sub> ±m	1,03±0,04	1,00±0,10	1,06±0,08	0,98±0,10	1,00±0,14	1,04±0,05
	d±m	+0,22±0,31	0,00±0,20	+0,29±0,39	-0,08±0,48	0,00±0,31	+0,38±0,55
Нафтуса+хронічний стрес n=10	X±m	2,86±0,10	2,0±0,4	5,1±0,3	5,6±0,6	1,7±0,3	5,3±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	1,01±0,04	1,00±0,20	1,06±0,06	0,95±0,10	0,89±0,16	0,96±0,04
	d±m	+0,05±0,26	0,00±0,37	+0,29±0,27	-0,25±0,48	-0,22±0,34	-0,38±0,40
Нафтуса+озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	2,84±0,11	2,4±0,3	4,4±0,4	5,9±0,6	1,95±0,3	5,3±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,04	1,20±0,15	0,92±0,08	1,00±0,10	1,03±0,18	0,96±0,04
	d±m	0,00±0,27	+0,38±0,29	-0,39±0,36	0,00±0,47	+0,06±0,37	-0,38±0,40
Озокерит+хронічний стрес n=10	X±m	2,86±0,12	2,1±0,3	3,8±0,2	7,1±0,4	1,9±0,2	5,1±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	1,01±0,04	1,05±0,17	0,79±0,04	1,20±0,07	0,99±0,12	0,93±0,03
	d±m	+0,07±0,32	+0,09±0,33	-0,97±0,19	+1,00±0,36	-0,01±0,26	-0,74±0,36

Отже, біоактивна вода Нафтуса, вживана на тлі хронічного стресу, в цілому редукує або нівелює його патогенні нейро-гормонально-метаболічні і імунотропні ефекти та потенціює або ініціює саногенні ефекти стресу, не впливаючи на показники нейро-гормональної регуляції, водно-електролітного обміну і імунітету, які невіддільні стресорним впливам.

Рис 4.13. Вплив бальнеочинників на інтегральні патогенні, саногенні та нейтральні ефекти хронічного стресу у щурів



#### 4.7. Дискримінантний аналіз показників нейро-ендокринно-імунного комплексу та водно-електролітного обміну.

Застосувавши процедуру дискримінантного аналізу (метод forward stepwise), ми відібрали із 69 зареєстрованих показників 29, за сукупністю яких кожна група тварин чітко відрізняється одна від одної. Для зручності розгляду дискримінантні змінні розділено на 4 морфо-функціональні блоки, але із зазначенням порядкового номера (рангу) в загальній ієрархії (за критерієм Wilks' Λ).

Перший з них (табл. 4.9) містить морфо-функціональні показники кори наднирників - кінцевої ланки гіпоталамо-питуїтарно-адренкортикальної осі реалізації загальної адаптаційної реакції, а також підлеглі регуляторному впливу кортикостерону і альдостерону показники електролітного обміну.

Другий блок (табл. 4.10) об'єднує показники гіпоталамо-питуїтарно-тироїдної і гіпоталамо-питуїтарно-гонадальної осей, а також вегетативної нейро-гуморальної регуляції як елемента симпато-адреномедулярної осі. Разом вони складають нейро-ендокринну констеляцію.

Третій блок (табл. 4.11) складається із морфо-функціональних показників мікро- і макрофагів та Т-лімфоцитів крові.

Четвертий блок (табл. 4.12) об'єднує елементи тимо- і спленоцитогам, утворюючи разом з попереднім імунну констеляцію.

Таблиця 4.9

Підсумки дискримінантного аналізу морфо-функціональних показників наднирників і електролітного обміну

N <sub>Δ</sub>	Дискримінантна змінна	Група	Інтактна	Контрольна (вода з-під крану)	Нафтуса	Нафтуса+ озокерит	Озокерит	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10		
4	Калій еритроцитів, мМ/л	X±m	77,7±2,7	80,1±4,1	77,3±3,2	76,4±2,4	79,6±3,7	Λ	0,191
		RCCDF1	-0,029	-0,029	-0,029	-0,029	-0,029	F	5,81
		RCCDF2	-0,234	-0,234	-0,234	-0,234	-0,234	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,093	-0,093	-0,093	-0,093	-0,093		
		RCCDF4	-0,076	-0,076	-0,076	-0,076	-0,076		
		CoeCF	22,5	24,4	23,2	24,5	23,1		
6	Кортикостерон плазми, нМ/л	X±m	333±43	691±160	418±92	414±61	382±37	Λ	0,120
		RCCDF1	0,011	0,011	0,011	0,011	0,011	F	4,91
		RCCDF2	-0,030	-0,030	-0,030	-0,030	-0,030	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,007	-0,007	-0,007	-0,007	-0,007		
		RCCDF4	-0,028	-0,028	-0,028	-0,028	-0,028		
		CoeCF	0,38	0,42	0,39	0,39	0,38		
7	Товщина фасцикулярної зони кори наднирників, мкм	X±m	222±10	252±13	262±14	251±14	208±16	Λ	0,092
		RCCDF1	0,027	0,027	0,027	0,027	0,027	F	4,75
		RCCDF2	-0,019	-0,019	-0,019	-0,019	-0,019	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,049	-0,049	-0,049	-0,049	-0,049		
		RCCDF4	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002		
		CoeCF	4,8	5,1	5,2	5,0	4,8		
8	Натрій плазми, мМ/л	X±m	133±8	123±8	137±10	126±8	137±8	Λ	0,067
		RCCDF1	-0,055	-0,055	-0,055	-0,055	-0,055	F	4,78
		RCCDF2	-0,023	-0,023	-0,023	-0,023	-0,023	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003		
		RCCDF4	-0,060	-0,060	-0,060	-0,060	-0,060		
		CoeCF	3,1	3,2	2,9	3,7	3,5		
21	Товщина ретикулярної зони кори наднирників, мкм	X±m	20,7±1,7	25,5±2,4	23,5±1,3	23,0±2,4	21,1±2,3	Λ	0,0021
		RCCDF1	-0,122	-0,122	-0,122	-0,122	-0,122	F	4,56
		RCCDF2	-0,087	-0,087	-0,087	-0,087	-0,087	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,131	0,131	0,131	0,131	0,131		
		RCCDF4	0,097	0,097	0,097	0,097	0,097		
		CoeCF	-2,2	-1,6	-3,3	-1,7	-1,4		
23	Товщина гломерулярної зони кори наднирників, мкм	X±m	122±8	123±8	113±4	114±6	104±8	Λ	0,0012
		RCCDF1	-0,047	-0,047	-0,047	-0,047	-0,047	F	4,56
		RCCDF2	-0,042	-0,042	-0,042	-0,042	-0,042	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001		
		RCCDF4	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016		
		CoeCF	4,3	4,6	4,2	4,9	4,7		
24	Відносна маса наднирників, мкг/г маси тіла	X±m	194±6	198±9	208±7	189±7	194±10	Λ	0,0009
		RCCDF1	0,037	0,037	0,037	0,037	0,037	F	4,54
		RCCDF2	0,047	0,047	0,047	0,047	0,047	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,012	-0,012	-0,012	-0,012	-0,012		
		RCCDF4	0,038	0,038	0,038	0,038	0,038		
		CoeCF	-2,70	-2,97	-2,54	-3,20	-2,93		
29	Мінералокортикоїдна активність (К/Na-коефіцієнт сечі)	X±m	0,57±0,09	0,76±0,09	0,57±0,10	0,64±0,10	0,70±0,10	Λ	0,0002
		RCCDF1	0,055	0,055	0,055	0,055	0,055	F	4,28
		RCCDF2	-2,139	-2,139	-2,139	-2,139	-2,139	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-1,693	-1,693	-1,693	-1,693	-1,693		
		RCCDF4	-0,568	-0,568	-0,568	-0,568	-0,568		
		CoeCF	209,3	228,6	220,7	227,6	214,9		

Примітки. 1.N<sub>Δ</sub> - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.

2.X±m - середні значення змінних та їх стандартні похибки.

3.RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).

4.CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

Таблиця 4.10

## Підсумки дискримінантного аналізу показників нейро-гормональної регуляції

N <sub>Λ</sub>	Дискримінантна змінна	Група	Інтактна	Контрольна (вода з-під крану)	Нафтуся	Нафтуся+ озокерит	Озокерит	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10		
9	Трийодтиронін плазми, нМ/л	X±m	2,43±0,16	2,78±0,10	2,75±0,14	2,86±0,18	2,47±0,21	Λ	0,052
		RCCDF1	0,665	0,665	0,665	0,665	0,665	F	4,70
		RCCDF2	-3,807	-3,807	-3,807	-3,807	-3,807	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,766	-0,766	-0,766	-0,766	-0,766		
		RCCDF4	-0,936	-0,936	-0,936	-0,936	-0,936		
		CoeCF	306,5	335,7	316,5	327,8	303,2		
10	Тироксин плазми, нМ/л	X±m	61±6	54±2	60±5	67±7	63±6	Λ	0,041
		RCCDF1	-0,033	-0,033	-0,033	-0,033	-0,033	F	4,56
		RCCDF2	-0,130	-0,130	-0,130	-0,130	-0,130	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,014	-0,014	-0,014	-0,014	-0,014		
		RCCDF4	-0,076	-0,076	-0,076	-0,076	-0,076		
		CoeCF	11,0	11,9	11,1	12,1	11,3		
11	Симпатичний тонус (АМо), %	X±m	55,6±7,0	55,5±8,2	67,0±5,5	59,6±6,4	77,1±7,7	Λ	0,033
		RCCDF1	-0,331	-0,331	-0,331	-0,331	-0,331	F	4,70
		RCCDF2	-0,432	-0,432	-0,432	-0,432	-0,432	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,281	-0,281	-0,281	-0,281	-0,281		
		RCCDF4	0,089	0,089	0,089	0,089	0,089		
		CoeCF	78,6	82,8	79,4	83,7	82,9		
15	Тестостерон плазми, нМ/л	X±m	37±4	48±5	38±4	37±4	34±3	Λ	0,0109
		RCCDF1	0,044	0,044	0,044	0,044	0,044	F	4,49
		RCCDF2	-0,047	-0,047	-0,047	-0,047	-0,047	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002		
		RCCDF4	0,043	0,043	0,043	0,043	0,043		
		CoeCF	4,4	4,8	4,6	4,3	4,1		
17	Гуморальний канал вегетативної регуляції (Мо), мс	X±m	181±10	193±10	169±9	159±8	160±10	Λ	0,0067
		RCCDF1	0,136	0,136	0,136	0,136	0,136	F	4,42
		RCCDF2	0,093	0,093	0,093	0,093	0,093	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,131	0,131	0,131	0,131	0,131		
		RCCDF4	-0,006	-0,006	-0,006	-0,006	-0,006		
		CoeCF	-24,6	-25,7	-24,9	-26,3	-26,4		
19	Вагальний тонус (ΔX), мс	X±m	41±7	45±6	31±5	33±6	23±7	Λ	0,0040
		RCCDF1	-0,464	-0,464	-0,464	-0,464	-0,464	F	4,39
		RCCDF2	-0,547	-0,547	-0,547	-0,547	-0,547	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,457	-0,457	-0,457	-0,457	-0,457		
		RCCDF4	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060		
		CoeCF	108,8	114,3	110,2	116,0	115,0		
23	Кальцитонінова активність (1/Са плазми •Р плазми)	X±m	0,40±0,04	0,42±0,04	0,39±0,03	0,46±0,07	0,37±0,02	Λ	0,0007
		RCCDF1	-2,981	-2,981	-2,981	-2,981	-2,981	F	4,51
		RCCDF2	-12,64	-12,64	-12,64	-12,64	-12,64	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	2,199	2,199	2,199	2,199	2,199		
		RCCDF4	-8,609	-8,609	-8,609	-8,609	-8,609		
		CoeCF	523,6	599,2	510,3	617,8	530,7		

Третій блок (табл. 4.11) складається із морфо-функціональних показників мікро- і макрофагів та Т-лімфоцитів периферійної крові.

Таблиця 4.11

## Підсумки дискримінантного аналізу імунних показників крові

N <sub>Λ</sub>	Дискримінантна змінна	Група	Інтактна	Контрольна (вода з-під крану)	Нафтуся	Нафтуся+ озокерит	Озокерит	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10		
1	Фагоцитарний індекс нейтрофілів, %	X±m	83,1±0,6	82,6±0,9	85,1±0,9	81,5±0,7	77,7±1,4	Λ	0,576
		RCCDF1	-0,082	-0,082	-0,082	-0,082	-0,082	F	8,27
		RCCDF2	-0,225	-0,225	-0,225	-0,225	-0,225	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,394	-0,394	-0,394	-0,394	-0,394		
		RCCDF4	-0,262	-0,262	-0,262	-0,262	-0,262		
		CoeCF	57,6	59,7	59,6	61,1	59,4		
3	0-лімфоцити, %	X±m	29,6±1,5	32,4±1,3	29,7±1,2	36,9±1,3	36,5±1,6	Λ	0,249
		RCCDF1	-0,207	-0,207	-0,207	-0,207	-0,207	F	6,58
		RCCDF2	-0,222	-0,222	-0,222	-0,222	-0,222	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,006	-0,006	-0,006	-0,006	-0,006		
		RCCDF4	-0,083	-0,083	-0,083	-0,083	-0,083		
		CoeCF	13,7	15,3	13,2	16,3	15,5		

14	Ентропія лейкоцитограми	X±m	0,342±0,007	0,348±0,012	0,371±0,010	0,349±0,010	0,363±0,007	Λ F p	0,0143 4,48 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	9,485	9,485	9,485	9,485	9,485		
		RCCDF2	29,97	29,97	29,97	29,97	29,97		
		RCCDF3	-57,87	-57,87	-57,87	-57,87	-57,87		
		RCCDF4	12,13	12,13	12,13	12,13	12,13		
		CoeCF	3486	3410	3811	3445	3626		
16	Фагоцитарне число нейтрофілів, мікробів/фагоцит	X±m	8,2±0,1	8,1±0,1	8,2±0,1	7,7±0,1	7,6±0,2	Λ F p	0,0086 4,44 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	3,037	3,037	3,037	3,037	3,037		
		RCCDF2	-0,018	-0,018	-0,018	-0,018	-0,018		
		RCCDF3	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020		
		RCCDF4	3,408	3,408	3,408	3,408	3,408		
		CoeCF	54,7	61,5	66,8	31,2	34,2		
22	Фагоцитарне число моноцитів, мікробів/фагоцит	X±m	2,8±0,1	3,1±0,1	2,8±0,1	3,7±0,3	5,0±0,9	Λ F p	0,0015 4,57 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,047	-0,047	-0,047	-0,047	-0,047		
		RCCDF2	0,435	0,435	0,435	0,435	0,435		
		RCCDF3	-0,391	-0,391	-0,391	-0,391	-0,391		
		RCCDF4	1,259	1,259	1,259	1,259	1,259		
		CoeCF	60,4	60,5	62,3	57,4	64,4		
26	Індекс кілінгу нейтрофілів, %	X±m	54,9±2,0	56,2±1,4	54,7±1,2	54,0±1,7	52,3±1,3	Λ F p	0,0005 4,44 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,062	0,039	0,039	0,039	0,039		
		RCCDF2	0,301	0,093	0,093	0,093	0,093		
		RCCDF3	0,111	0,054	0,054	0,054	0,054		
		RCCDF4	0,066	0,060	0,060	0,060	0,060		
		CoeCF	-29,0	-31,5	-29,7	-31,5	-30,0		
27	Реакція бласттрансформації лімфоцитів на ФГА, %	X±m	65,4±3,9	60,2±3,4	69,4±2,0	59,1±4,2	59,6±3,0	Λ F p	0,0004 4,34 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,039	0,039	0,039	0,039	0,039		
		RCCDF2	0,093	0,093	0,093	0,093	0,093		
		RCCDF3	0,054	0,054	0,054	0,054	0,054		
		RCCDF4	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060		
		CoeCF	-10,7	-11,4	-10,9	-11,7	-11,2		
28	Фагоцитарний індекс моноцитів, %	X±m	7,3±1,1	7,2±0,8	5,2±0,6	5,8±0,5	4,8±0,6	Λ F P	0,0003 4,37 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,160	-0,160	-0,160	-0,160	-0,160		
		RCCDF2	-0,397	-0,397	-0,397	-0,397	-0,397		
		RCCDF3	0,106	0,106	0,106	0,106	0,106		
		RCCDF4	-0,130	-0,130	-0,130	-0,130	-0,130		
		CoeCF	35,8	38,4	35,0	38,8	36,7		

Таблиця 4.12

## Підсумки дискримінантного аналізу показників тимо- і спленоцитограми

N <sub>Λ</sub>	Дискримінантна змінна	Група	Інтактна	Контрольна (вода з-під крану)	Нафтуса	Нафтуса+ озокерит	Озокерит	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10		
2	Ентропія тимоцитограми	X±m	0,503±0,008	0,496±0,010	0,472±0,009	0,518±0,006	0,536±0,007	Λ F p	0,356 7,44 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-108,6	-108,6	-108,6	-108,6	-108,6		
		RCCDF2	3,956	3,956	3,956	3,956	3,956		
		RCCDF3	-25,71	-25,71	-25,71	-25,71	-25,71		
		RCCDF4	5,025	5,025	5,025	5,025	5,025		
		CoeCF	7351	7404	7099	8036	8418		
5	Ретикулоцити спленоцитограми, %	X±m	14,5±0,5	12,5±0,4	14,0±0,6	13,1±0,7	14,5±0,5	Λ F p	0,150 5,29 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,399	0,399	0,399	0,399	0,399		
		RCCDF2	0,784	0,784	0,784	0,784	0,784		
		RCCDF3	-0,247	-0,247	-0,247	-0,247	-0,247		
		RCCDF4	0,398	0,398	0,398	0,398	0,398		
		CoeCF	-23,4	-28,2	-21,3	-29,9	-25,6		
12	Ендотеліоцити тимоцитограми, %	X±m	7,4±0,4	6,0±0,4	6,0±0,5	6,3±0,5	6,3±0,5	Λ F p	0,025 4,48 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	1,351	1,351	1,351	1,351	1,351		
		RCCDF2	0,555	0,555	0,555	0,555	0,555		
		RCCDF3	0,589	0,589	0,589	0,589	0,589		
		RCCDF4	-0,064	-0,064	-0,064	-0,064	-0,064		
		CoeCF	-145,1	-151,0	-144,0	-157,8	-159,6		
13	Лімфобласти тимоцитограми, %	X±m	5,5±0,2	5,7±0,3	5,3±0,2	5,3±0,2	5,1±0,2	Λ F p	0,0192 4,44 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	1,750	1,750	1,750	1,750	1,750		
		RCCDF2	-0,238	-0,238	-0,238	-0,238	-0,238		
		RCCDF3	1,429	1,429	1,429	1,429	1,429		
		RCCDF4	1,037	1,037	1,037	1,037	1,037		
		CoeCF	-168,1	-167,7	-169,1	-183,7	-186,9		
18	Еозинофіли спленоцитограми, %	X±m	2,0±0,3	2,0±0,2	2,0±0,4	2,4±0,3	2,1±0,3	Λ F p	0,0051 4,42 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,517	0,517	0,517	0,517	0,517		
		RCCDF2	-0,135	-0,135	-0,135	-0,135	-0,135		
		RCCDF3	-0,477	-0,477	-0,477	-0,477	-0,477		
		RCCDF4	0,051	0,051	0,051	0,051	0,051		
		CoeCF	45,6	47,8	50,2	44,9	43,0		

20	Нейтрофіли спленоцитограми, %	X±m	11,5±0,5	11,3±0,5	9,4±0,6	11,6±0,7	10,2±0,6	Λ F p	0,0031 4,35 <10 <sup>-6</sup>	
		RCCDF1	-0,326	-0,326	-0,326	-0,326	-0,326			-0,326
		RCCDF2	-0,249	-0,249	-0,249	-0,249	-0,249			-0,249
		RCCDF3	0,329	0,329	0,329	0,329	0,329			0,329
		RCCDF4	0,483	0,483	0,483	0,483	0,483			0,483
		CoeCF	24,4	26,6	21,9	25,7	27,1			
		ConDF1	31,46	31,46	31,46	31,46	31,46			
		ConDF2	63,78	63,78	63,78	63,78	63,78			
		ConDF3	78,87	78,87	78,87	78,87	78,87			
		ConDF4	-29,31	-29,31	-29,31	-29,31	-29,31			
		ConCF	-8164	-8909	-8566	-8917	-8832			
		Root1	2,24	2,11	5,83	-3,54	-6,64			
		Root2	2,93	-4,83	1,94	-2,56	2,52			
		Root3	2,98	0,68	-2,48	-0,47	-0,71			
Root4	-0,51	1,56	-0,16	-2,28	1,39					

Примітки. 1. ConDF - константи дискримінантних функцій.

2. ConCF - константи класифікуючих функцій.

3. Root - середні величини канонічних змінних.

Вельми цікаво, що обидві констеляції дискримінуючих змінних практично ідентичні як за кількістю (15 і 14), так і за середніми величинами рангових номерів (15,0 і 14,8), що є додатковим свідченням рівнозначності нейроендокринного і імунного складників нейроендокринно-імунного комплексу.

Перелічені показники в своїй сукупності чітко виокремлюють п'ять груп щурів, про що свідчать квадрати віддалей Mahalanobis ( $D^2_M$ ) між ними. Зокрема  $D^2_M$  між інтактною (I) і контрольною (K) групами складає 77,5 ( $F=4,55$ ;  $p=0,001$ ), I і основною (N) - 48,8 ( $F=2,86$ ;  $p=0,01$ ), I і групою NO - 87,1 ( $F=5,11$ ;  $p<0,001$ ), K і N - 80,8 ( $F=4,74$ ;  $p<0,001$ ), K і групою NO - 58,9 ( $F=3,45$ ;  $p=0,005$ ), K і групою O - 147,3 ( $F=8,63$ ;  $p<10^{-4}$ ), N і групою NO - 129,5 ( $F=7,59$ ;  $p<10^{-4}$ ), N і групою O - 179,4 ( $F=10,5$ ;  $p<10^{-5}$ ), групами NO і O - 54,4 ( $F=3,19$ ;  $p=0,007$ ).

На наступному етапі 29-мірний простір дискримінантних змінних трансформовано у 4-мірний простір канонічних дискримінантних функцій. Перша функція володіє максимальною розрізняючою здатністю:  $r^*$  складає 0,978, а її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи ( $\eta^2=r^{*2}$ ) - 0,957 (Wilks'  $\Lambda=0,0002$ ;  $\chi^2=266$ ;  $p<10^{-6}$ ). Друга дискримінантна функція характеризується такими ж вагомими величинами параметрів:  $r^*=0,957$ ;  $\eta^2=0,915$ ; Wilks'  $\Lambda=0,006$ ;  $\chi^2=165$ ;  $p<10^{-6}$ . Натомість третя і четверта функції слабші:  $r^*=0,885$  і 0,828;  $\eta^2=0,783$  і 0,685; Wilks'  $\Lambda=0,068$  і 0,31;  $\chi^2=86$  і 37;  $p=0,004$  і 0,07.

При оцінці реальної корисності дискримінантних функцій виявлено, що перша функція містить 57,3% дискримінантних можливостей, друга - 27,8%, третя - 9,3%, а четверта - 5,6%, тобто нею можна знехтувати.

Про абсолютний вклад кожної змінної у значення тієї чи іншої дискримінантної функції дають інформацію нестандартизовані (біжучі) коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF), приведені в табл. 4.8-4.12. Сума добутків RCCDF на значення дискримінантних змінних плюс константа (ConCF) дають значення дискримінантної функції (радикала) як для групи в цілому, так і для кожного щура зокрема. Це уможливує візуалізацію як груп, так і їх індивідуальних членів (рис. 4.14, 4.15) в просторі дискримінантних функцій (радикалів).

Попри відсутність значущих **повних структурних коефіцієнтів**, що свідчить за розпоршеність дискримінуючої інформації між чотирма коренями, все ж заслуговують на увагу слабкі прямі зв'язки першого кореня із активністю ( $r=0,17$ ) і інтенсивністю ( $r=0,14$ ) фагоцитозу мікрофагів та інверсні - з інтенсивністю фагоцитозу макрофагів ( $r=-0,13$ ), ентропією тимоцитограми ( $r=-0,17$ ) і вмістом в крові 0-лімфоцитів. Другий корінь слабо корелює із вмістом в селезінці ретикулоцитів ( $r=0,15$ ) і кортикостеномією ( $r=-0,12$ ). Третій корінь пов'язаний прямо із активністю фагоцитозу макрофагів ( $r=0,20$ ), вмістом в селезінці нейтрофілів ( $r=0,17$ ), в тимусі - ендотеліоцитів ( $r=0,15$ ) та інверсно - із ентропією лейкоцитограми ( $r=-0,18$ ) і симпатичним тонусом ( $r=-0,12$ ). Отже, перший і третій радикали можна інтерпретувати як відображення саногенезу, а другий - патогенезу.

Навіть такі слабкі структурні коефіцієнти дозволяють проілюструвати викладені попередньо факти (рис. 4.14). По-перше, практично однакові проекції на вісь **першого кореня** кластерів як інтактних, так і контрольних щурів ілюструють відсутність саногенного ефекту хронічного стресу на бактерицидну здатність мікрофагів крові і ентропію тимоцитограми. Зміщення по цій осі кластера щурів, котрі вживали Нафтусю, в сторону позитивних значень вказує на посилення

бактерицидності і зменшення ентропії (наростання негентропії), тоді як негативний зсув - на ослаблення бактерицидності мікрофагів, зменшення негентропії за підвищення вмісту в крові 0-лімфоцитів і бактерицидності макрофагів у випадках застосування на тлі стресу Нафтусі з озокеритом (меншою мірою) чи самого озокериту (більшою мірою) (див. рис. 4.14).

По-друге, опускання по осі **другого кореня** кластера щурів контрольної групи відносно інтактною ілюструє як стресорне зниження вмісту в селезінці ретикулоцитів, так і підвищення рівня в плазмі кортикостерону. Відвернення такого опускання як Нафтусею, так і озокеритом є відображенням факту редукції обидвома бальнеочинниками стресорної гіперкортикостеронемії, а озокеритом - ще й зниження вмісту ретикулоцитів в спленоцитограмі (див. рис. 4.10).

По-третє, найглибше зміщення донизу по осі **третього радикалу** кластера "Нафтуса" за мінімального зсуву контрольного кластера (відносно інтактного), конкордантне із паттерном вмісту в селезінці нетрофілів і дискордантне - із паттернами ентропії лейкоцитограми і бактерицидності макрофагів (див. рис. 4.12).

У тривимірному просторі перших трьох радикалів, які сукупно містять 94,4% дискримінантної інформації, тобто вичерпно характеризують кожен кластер щурів, візуалізовано, по-перше, чітке розмежування тварин різних експериментальних груп, а по-друге, показано як "падіння" інтегрального стану нейроендокринно-імунного комплексу у відповідь на хронічне стресування, так і "уповільнення" цього "падіння" вживанням на тлі стресу Нафтусі, а також "віднесення" щурів вниз і в сторону за умов доповнення пиття Нафтусі аплікаціями озокериту, який самостійно зумовлює ще більше відхилення стану.

Рис. 4.14. Нестандартизовані канонічні величини коренів у щурів інтактною (I) групи і підданих хронічному стресу на тлі водопровідного контролю (K), вживання Нафтусі (N), аплікацій озокериту (O) та їх комбінації (NO)

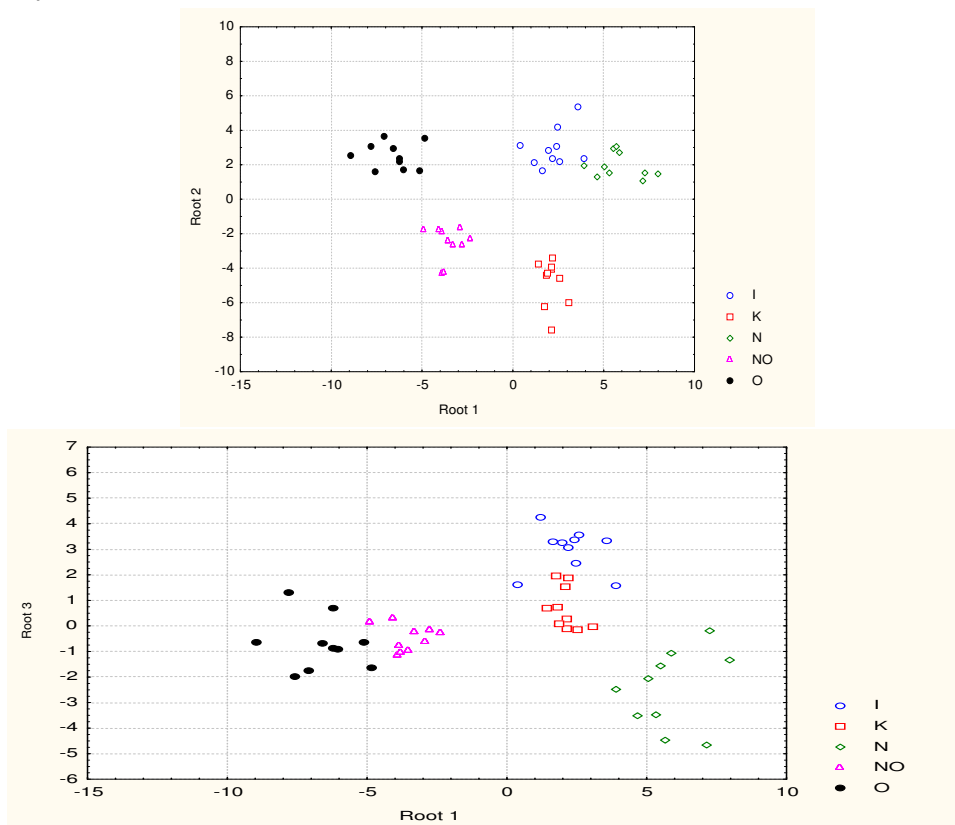
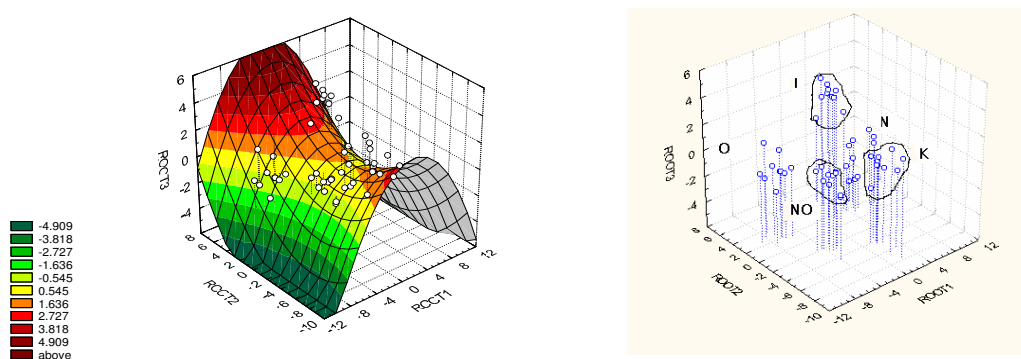




Рис. 4.15. Індивідуальна та групова локалізація щурів у інформаційному просторі перших трьох канонічних коренів



Дискримінантний аналіз дає можливість також класифікувати щурів як ретроспективно, так і проспективно щодо приналежності їх до тієї чи іншої групи впливу. Це досягається шляхом обчислення класифікуючих дискримінантних функцій. Коефіцієнти класифікуючих функцій (СоеСF) не стандартизовані, тому не інтерпретуються (табл. 4.12-4.14). Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин дискримінантних змінних на СоеСF плюс їх константи. В нашому випадку досягнуто 100%-на коректність класифікації. Це означає, що за наявності відібраних 29 дискримінантних показників щура можна безпомилково віднести до певної групи впливу.

#### 4.8. Вплив біоактивної води Нафтуса на ефекти хронічного стресу на інформаційні складові нейро-ендокринно-імунного комплексу.

Застосувавши підхід, детально описаний нами раніше, ми констатували, що у інтактних щурів із обчислених 2211 модулів коефіцієнтів кореляції між параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу і водно-електролітного обміну найчисленнішими є слабкі зв'язки (38,5±1,0%), рідше мають місце дуже слабкі (19,6±0,8%), помірні (26,1±0,9%) та значні (12,1±0,7%) зв'язки і зовсім рідко зустрічаються сильні (3,0±0,4%) та дуже сильні (0,7±0,2%) зв'язки. Середній модуль коефіцієнтів кореляції (|r|) складає 0,289±0,019, тобто в цілому міра скорельованості параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу знаходиться на межі між слабкою і помірною. Коефіцієнт спряження (доля  $|r| \geq 0,30$  в кореляційній матриці) складає 0,419, а індекс напруження взаємодії показників (ІНВП) - 1,07. Хронічний стрес суттєво змінює параметри гістограми |r| (рис. 4.16).

Передовсім, різко підвищує величину моди - до 55,2±1,1%, за рахунок зменшення до 2,1±0,3% частоті дуже слабких зв'язків, не змінюючи частоті помірних (25,9±0,9%), значних (11,8±0,7%), сильних (4,4±0,4%) і дуже сильних (0,6±0,2%) зв'язків. Відповідно практично не змінюються ні |r| (0,293±0,019), ні  $KS_{0,3}$  (0,427). Разом з тим, суттєво підвищується (рис. 4.17) індекс **напруження** взаємодії показників - до 1,53, що відповідає його назві (nomen est omen).

Нафтуса, вживана на тлі хронічного стресу, не тільки нівелює стресорне напруження взаємодії показників нейро-ендокринно-імунного комплексу, а навіть спричиняє тенденцію до реверсії параметрів гістограми. Так, ІНВП падає до 0,97, |r| зростає до 0,310±0,019, а  $KS_{0,3}$  - до 0,463, за рахунок зниження частоті слабких зв'язків до 35,1±1,0% і дуже слабких - до 18,6±0,8% та підвищення частоті значних до 14,9±0,7%, за відсутності змін частотей сильних (4,3±0,4%), дуже сильних (0,5±0,2%) і помірних (26,6±0,9%) зв'язків. Доповнення пиття Нафтусі аплікаціями озокериту суттєво не відбивається на її стреслімітуючому ефекті: ІНВП=1,00; |r|=0,309±0,019;  $KS_{0,3}$ =0,466.

Рис. 4.16. Гістограми модулів коефіцієнтів кореляції між параметрами нейрогормональної регуляції, метаболізму та імунітету

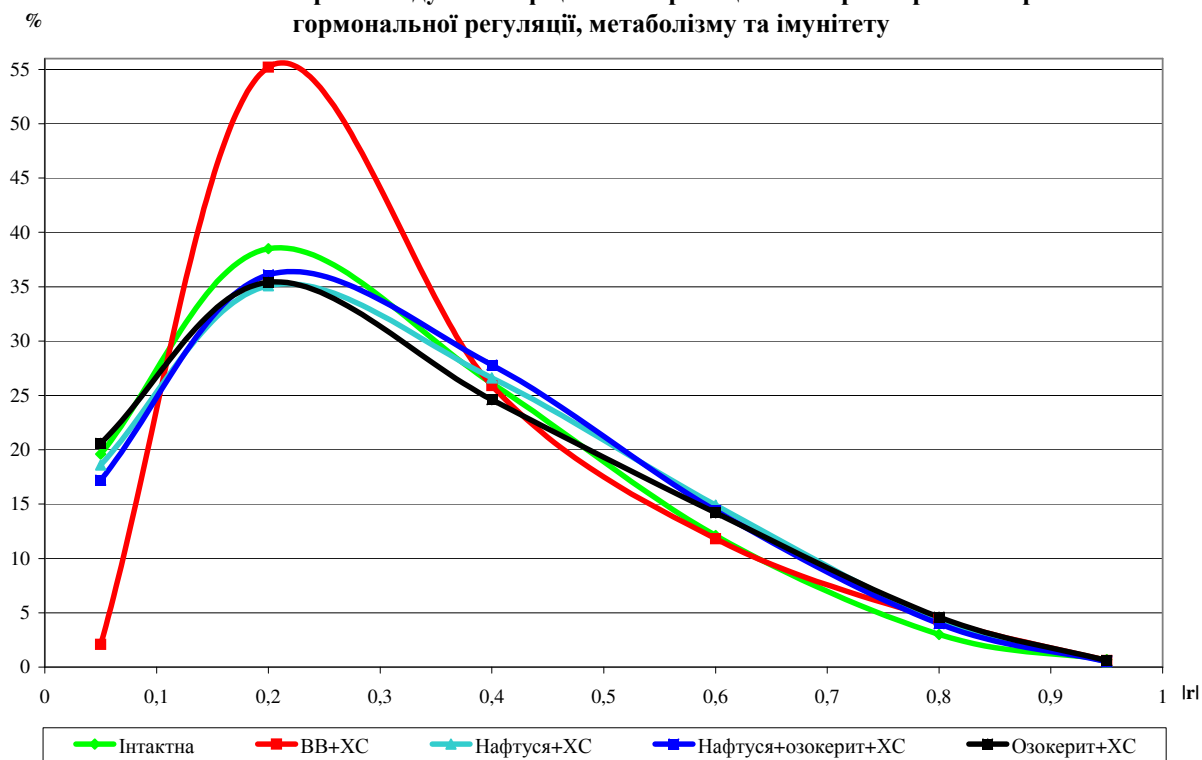
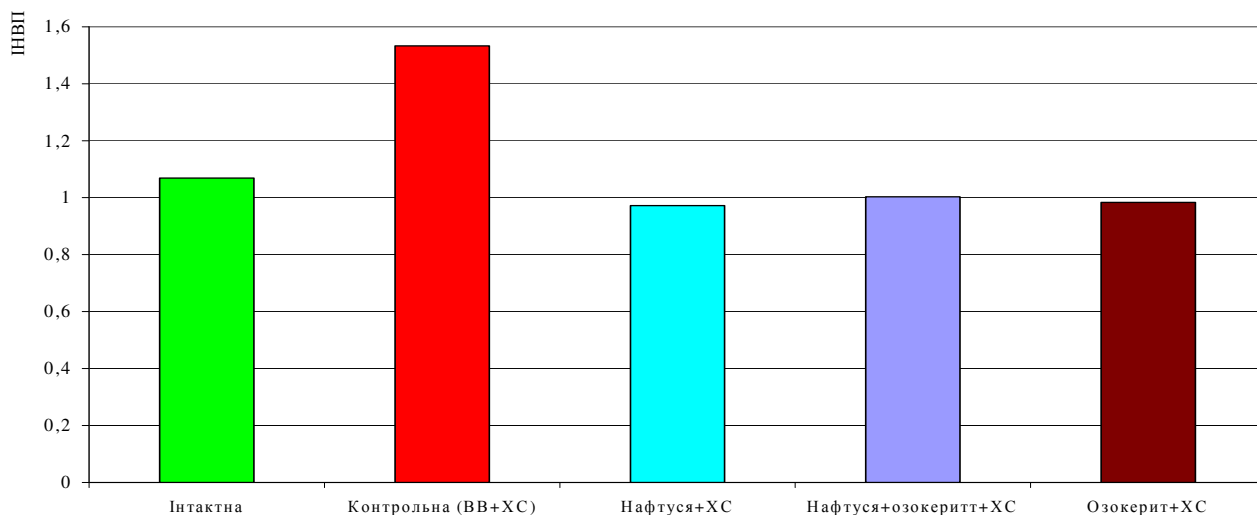


Рис. 4.17. Вплив бальнеочинників на індекс напруження взаємодії показників (ІНВП) у щурів за умов хронічного стресу



Іншою інформаційною складовою нейроендокринно-імунного комплексу є гармонія (співрозмірність) його елементів. Застосувавши методичний підхід, описаний нами раніше, ми констатуємо, що у інтактних щурів коефіцієнт автокореляції  $\rho$  складає  $0,884 \pm 0,033$ , а коефіцієнт взаємної кореляції  $r_{\text{between}}$  -  $0,063 \pm 0,016$ , отже, індекс гармонії -  $0,781$ . Хронічний стрес знижує останній на 15% - до  $0,660$ , за рахунок, більшою мірою, зниження  $\rho$  до  $0,742 \pm 0,033$  і, меншою мірою, підвищення  $r_{\text{between}}$  до  $0,082 \pm 0,017$ . До слова,  $\rho$  і  $r_{\text{between}}$  практично цілком реципрокні ( $r = -0,97$ ). Нафтуся, вживана на тлі хронічного стресу, не тільки не пом'якшує його дизгармонізувального ефекту, а навіть дещо поглиблює дизгармонію - до  $0,619$  ( $\rho = 0,703 \pm 0,041$ ;

$r_{\text{between}}=0,084\pm 0,018$ ). Поєднане застосування Нафтусі і озокериту чинить аналогічний ефект ( $\rho=0,702\pm 0,041$ ;  $r_{\text{between}}=0,085\pm 0,018$ ). Цікаво, що сам озокерит обмежує стресорне зниження індексу гармонії до 0,723 ( $\rho=0,797\pm 0,022$ ;  $r_{\text{between}}=0,074\pm 0,017$ ).

#### 4.9. Взаємозв'язки між інтегральними параметрами нейроендокринно-імуного комплексу.

На останньому етапі проаналізовано взаємозв'язки між інтегральними параметрами: ентропією лейко-, імуно-, сплено- і тимоцитограм, коефіцієнтами авто- і взаємкореляції розширеної матриці факторних навантажень та індексами патогенних і саногенних ефектів хронічного стресу.

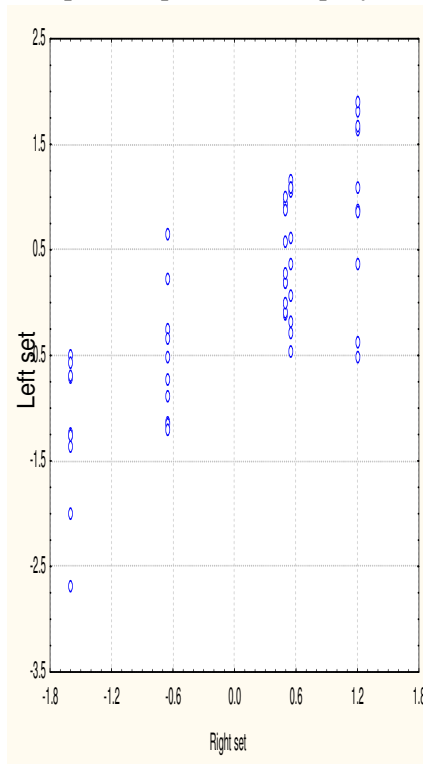
Виявлено, що ентропії морфо-функціональних імуних систем між собою зв'язані дуже слабо або слабо ( $|r|=0,02\div 0,18$ ), хіба що можна виділити інверсний зв'язок між ентропіями тимоцитограми і лейкоцитограми ( $r=-0,25$ ). Ентропія лейкоцитограми слабо прямо ( $r=0,22$ ) корелює із індексом саногенних імунотропних ефектів (ІСанІЕ) хронічного стресу, а спленоцитограми - слабо прямо ( $r=0,28$ ) із індексом стимуляційних патогенних імунотропних ефектів (ІСПЕ). Натомість ентропія тимоцитограми значно прямо корелює як із ІСПЕ ( $r=0,55$ ), так і значно інверсно - із ІСанІЕ ( $r=-0,58$ ). Ентропія імуноцитограми корелює з цими індексами протилежним чином:  $r=-0,34$  і  $0,24$  для ІСПЕ та ІСанІЕ відповідно, а також помірно прямо ( $r=0,32$ ) - із індексом інгібіторних патогенних імунотропних ефектів (ІППЕ).

Свою чергою, ІСПЕ перебуває у інверсних зв'язках з ІППЕ ( $r=-0,56$ ) та ІСанІЕ ( $r=-0,63$ ).

Розглядаючи ентропії імуних систем в якості факторних ознак, а індекси патогенних і саногенних імунотропних ефектів хронічного стресу - в якості результативних (рис. 4.18), виявляємо сильний канонічний кореляційний зв'язок між ними:  $r^*=0,774$ ;  $\chi^2_{(12)}=53,4$ ;  $p<10^{-4}$ . При цьому факторна структура "ентропійного" кореня репрезентована, в основному, тимоцитограмою ( $r=-0,78$ ), меншою мірою - спленоцитограмою ( $r=-0,41$ ) та, протилежним чином, імуноцитограмою ( $r=0,39$ ), натомість інший корінь представляють протилежним чином ІСПЕ ( $r=-0,95$ ) і ІСанІЕ ( $r=0,77$ ), меншою мірою - ІППЕ ( $r=0,33$ ).

Порівняння щойно викладених фактів із приведеними вище дає підстави для інтерпретації інформативності та морфо-функціональної суті ентропії як такої, що, по-перше, відображує значну біологічну силу і/або тривалість дії стресора(ів); по-друге, мобілізацію резервних захисних саногенетичних імуних механізмів під впливом біоактивної води Нафтусі як помірного подразника (адаптогена); по-третє, перехід імуних систем до преморбідного чи патологічного стану під впливом озокериту як надмірного подразника.

Рис. 4.18. Канонічний зв'язок між ентропією тимо-, сплено-, лейко- і імуноцитограм (вісь X) та індексами патогенних і саногенних ефектів хронічного стресу на імуні параметри (вісь Y)



Стосовно взаємозв'язків між інтегральними індексами виявлено, що вираженіші стимуляційні патогенні нейро-гормональні ефекти стресу, то глибші його інгібіторні патогенні імунотропні ефекти ( $r=-0,67$ ) і, що вираженіші саногенні нейро-гормональні, то вираженіші і саногенні імунотропні ефекти ( $r=0,65$ ). Це узгоджується із концепцією про взаємодію між нейро-ендокринними і імунними елементами єдиного комплексу. Виявлено значну інверсну кореляцію ( $r=-0,63$ ) між індексами стимуляційних патогенних і саногенних імунотропних ефектів стресу, що свідчить за їх протиборство в процесі розвитку стрес-реакції. Разом з тим, інверсна помірна кореляція ( $r=-0,30$ ) між інгібіторними імунотропними і саногенними нейро-гормональними ефектами навіює думку, що стресорна супресія імунітету індукує розгортання саногенних нейро-гормональних механізмів. Індекс напруження взаємодії показників нейро-ендокринно-імунного комплексу тісно реципрочно пов'язаний із стимуляційними ( $r=0,90$ ) та інгібіторними ( $r=-0,89$ ) патогенними нейро-гормональними ефектами стресу, а також помірно - із його інгібіторними патогенними імунотропними ефектами ( $r=-0,45$ ). Виявлено також слабку інверсну кореляцію із саногенними нейро-гормональними ефектами ( $r=-0,28$ ) та із ентропією селезінки ( $r=-0,27$ ). Індекс гармонії корелює інверсно сильно - із саногенним нейро-гормональним ( $r=-0,85$ ), значно - із саногенним імунотропним ( $r=-0,54$ ) і інгібіторним патогенним імунотропним ( $r=0,60$ ) та помірно - із стимуляційним патогенним нейро-гормональним ( $r=-0,40$ ) ефектами.

Якщо гармонію вважати факторною ознакою (причиною), а перелічені ефекти стресу - результативними ознаками (наслідками), то рівняння канонічної залежності (рис. 4.19) має вигляд:

$$0,137 \cdot \text{ІСанНГЕ} + 1,337 \cdot \text{ІППЕ} - 1,043 \cdot \text{ІСанІЕ} + 0,653 \cdot \text{ІСПНГЕ} = \text{індекс гармонії.}$$

$$r^*=1; \chi^2_{(4)}=1562; p<10^{-4}.$$

При цьому факторна структура залежних радикалів репрезентується інверсним чином саногенними нейро-гормональним ( $r=-0,85$ ) і імунотропним ( $r=-0,53$ ) та стимуляційним патогенним нейро-гормональним ( $r=-0,41$ ) ефектами і прямо - інгібіторним патогенним імунотропним ефектом ( $r=0,62$ ). Натомість із ентропією імунних систем параметри гармонії пов'язані слабо ( $r=-0,15 \div 0,24$ ), що визначає в сукупності лише помірну і незначущу канонічну кореляцію (рис. 4.20):  $r^*=0,43; \chi^2_{(8)}=12,7; p=0,13$ .

Рис. 4.19. Канонічний зв'язок між індексом гармонії (вісь X) та індексами патогенних і саногенних ефектів хронічного стресу на нейро-гормональні і імунні параметри (вісь Y)

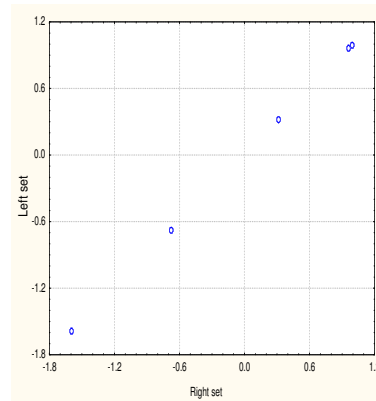


Рис. 4.20. Канонічний зв'язок між параметрами гармонії (вісь X) та ентропією тимо-, сплено-, лейко- і імунотограм (вісь Y)

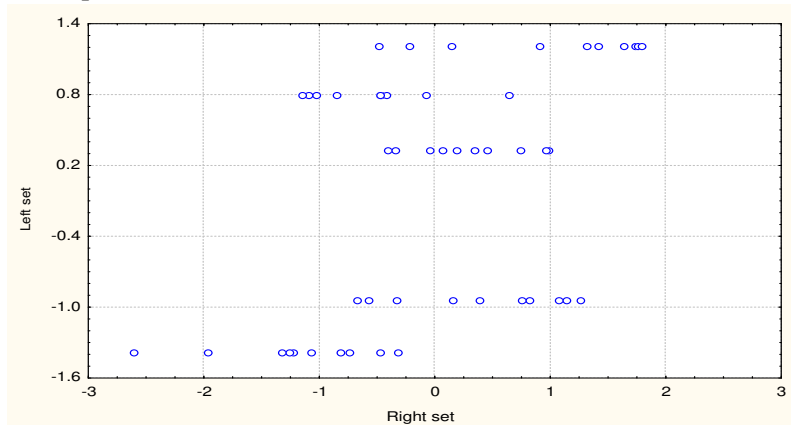
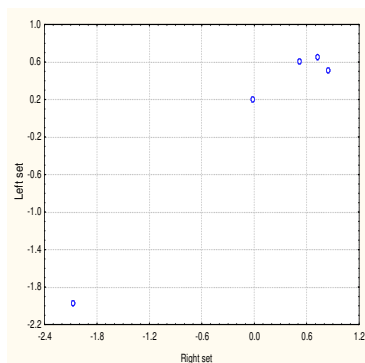


Рис. 4.21. Канонічний зв'язок між індексом напруження взаємодії показників нейро-ендокринно-імуного комплексу (вісь X) та інтегральними патогенними і саногенними ефектами стресу (вісь Y)



Якщо індекс напруження взаємодії елементів нейро-ендокринно-імуного комплексу вважати причиною, а пов'язані з ним перелічені інтегральні показники - наслідком, то ця залежність, візуалізована на рис. 15, описується наступним чином:

$$2,047 \cdot \text{ІСПНГЕ} + 0,559 \cdot \text{ІППНГЕ} + 0,873 \cdot \text{ІППЕ} - 0,614 \cdot \text{ІСанНГЕ} = \text{ІНВП.}$$

$$r^*=1; \chi^2_{(6)}=1312; p<10^{-4}.$$

Створюється враження, що дизгармонізувальний ефект хронічного стресу, з одного боку, прямо значно детермінує його інгібіторні імуотропні та інверсно помірно - стимуляційні нейро-гормональні ефекти, а з іншого боку, він же детермінує його саногенні нейро-гормональні (сильно) і імуотропні (значно) ефекти, а також помірно - ентропію імуних систем, головним чином - тимуса. Своєю чергою, напруження взаємодії елементів нейро-ендокринно-імуного комплексу сильно детермінує виразність патогенних нейро-гормональних ефектів хронічного стресу, а також слабо визначає гальмування розвитку його саногенних нейро-гормональних ефектів і зменшення ентропії спленоцитограми.

## РЕЗЮМЕ

В експерименті на пацюках показано, що 6-денне напоювання тварин на тлі обмежувального стресу біоактивною водою Нафтуса, з одного боку, редукує патогенні нейро-гормонально-метаболичні і імуотропні ефекти стресу, а з іншого боку - потенціює його саногенні ефекти на показники нейро-гормональної регуляції й імунітету, не впливаючи при цьому на показники, невідчужливі дії хронічного стресу. Нафтуса також нівелює істотно підвищений під впливом стресу індекс напруження взаємодії показників нейро-ендокринно-імуного комплексу. Такий характер ефектів Нафтусі відповідає критеріям, що застосовуються для ідентифікації адаптогенних засобів.

Поєднання пиття Нафтусі з аплікаціями озокериту дещо підсилює її стреслімітуючий ефект на нейро-гормонально-метаболичні прояви стресу, але разом з тим, збільшує патогенні імуотропні прояви стресу. Потенціювання Нафтусею саногенних ефектів стресу на нейро-гормональні показники істотно ослаблюється, а на імуні показники - цілком нівелюється.

## РОЗДІЛ 5

### МОДУЛЯЦІЯ БІОАКТИВНОЮ ВОДОЮ НАФТУСЯ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ І МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ ТА РОЛЬ У НІЙ ЇЇ ГІПООСМОЛЯРНІСТІ І СОЛЕЙ

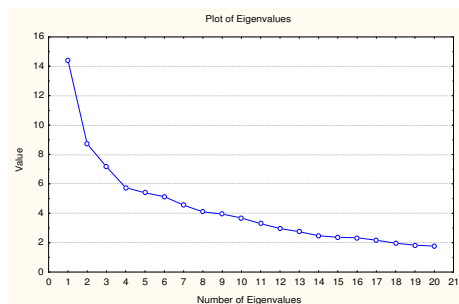
Третій експеримент поставлено на 60 здорових щурах-самках лінії Wistar масою 240-290 г, з котрих було сформовано 4 групи. Тварини першої групи залишались інтактними, вживаючи водопровідну воду з поїлок *ad libitum*. Щурам другої (контрольної) групи впродовж 6 днів одноразово вводили через зонд водопровідну воду (валовий вміст органічних речовин за Сорг - 5,0 мг/л; осмолярність - 7 мОсм/л) в дозі 15 мл/кг. В третій групі проводили щоденне напоювання тварин нативною водою Нафтуса (валовий вміст органічних речовин за Сорг - 12,8 мг/л; осмолярність - 16 мОсм/л), а четвертій групі - сольовий аналог Нафтусі, приготовлений на дистильованій воді і доведений до ізоосмолярності (ІСАН) з плазмою крові (0,3 Осм/л) шляхом добавляння до неї сухого хлориду натрію із розрахунку 8,5 г/л.

Наступного дня після завершення курсу у всіх щурів спочатку брали пробу периферійної крові для аналізу лейкоцитограми, після чого під рауш-наркозом (ефір) реєстрували ЕКГ з метою оцінки вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалометрії. Далі тварин поміщали у індивідуальні камери з перфорованим дном для збору добової сечі. Експеримент завершували декапітацією щурів з метою збору максимально можливої кількості крові, в плазмі якої визначали вміст показників ендокринного статусу: кортикостерону, загального тироксину ( $T_4$ ) і трийодтироніну ( $T_3$ ), ТТГ - імуноферментним методом, глюкози (глюкозо-оксидазним методом), електролітів: кальцію (за реакцією з арсеназо III), магнію (за реакцією з колгаміте), фосфатів (фосфат-молібдатним методом), хлориду (ртутно-роданідним методом), натрію і калію (як в плазмі, так і в еритроцитах) - методом полум'яної фотометрії, азотистих метаболітів: креатиніну (за кольоровою реакцією Яффе методом Поппера), сечовини (уреазним методом за реакцією з фенолгіпохлоритом), сечової кислоти (уриказним методом), середньомолекулярних поліпептидів (спектрофотометричним методом), загального білірубіну (за діазореакцією методом Єндрашика-Клеггорна-Грофа), ліпідного обміну: загального холестерину (методом Ілька за реакцією Ліберман-Бурхард) та його розподілу в складі  $\alpha$ - (ензиматичним методом) і неа-ліпопротеїдів (розрахунковим балансовим методом), власне неа-ЛП (турбідиметричним методом Бурштейна-Самай), продуктів ліпопероксидації: дієнових кон'югатів (спектрофотометрія гептанової фази екстракту ліпідів) і маленового діальдегіду (в тесті з тіобарбітуровою кислотою), ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази (за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності N-метилфеназонію метасульфату і НАДН) та пероксидази (за швидкістю окислення n-фенілендіаміном перекису водню) еритроцитів і каталази плазми (за швидкістю розкладання перекису водню), а також амілази плазми (амілокластичним методом Каравея з крохмальним субстратом). Більшість перелічених показників метаболізму, а також амоній (метод індикаторного титрування їдким натром за присутності нейтрального формальдегіду) визначалися і в добовій сечі. На основі отриманих даних розраховували осмолярність останньої, а також оцінювали паратиринову, кальцитонінову і мінералокортикоїдну активності за відповідними співвідношеннями електролітів плазми і сечі.

#### 5.1. Факторний аналіз нейроендокринно-імуно-метаболічного інформаційного поля

Методом головних компонент (ГК) констатовано, що мінливість 104 параметрів нейроендокринно-імуноного комплексу та метаболізму пояснюється 20 факторами (рис. 5.1), при цьому критичний рівень (2/3) поглинання забезпечується 14-ма з них (68,8%). Цікаво, що в попередньому дослідженні 13 факторів поглинали 75,2% дисперсії 69 параметрів параметрів нейроендокринно-імуноного комплексу та водно-електролітного обміну.

Рис. 5.1. Власні числа факторів (головних компонент)



Перша ГК (табл. 5.1), за визначенням, пояснює максимальну долю мінливості - 13,3%, і інтерпретується як діуретично-екскреторна, позаяк містить в собі взаємозв'язані показники добового діурезу та екскреції з сечею солей (фосфатів, кальцію, калію), азотистих метаболітів (аміаку, креатиніну, молекул середньої маси, сечовини, уратів), а також гломерулярну фільтрацію і паратиринову активність. З іншого боку, дана ГК може бути інтерпретована і як літогенність сечі, тоді цілком закономірним виявляється присутність в її складі активності амілази сечі, яка розглядається як маркер протеолітичної активності сечі - участка літогенезу і літолізу.

Таблиця 5.1

Факторні навантаження (Equamax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу базальних параметрів

Змінна	Код	ГК1	ГК2	ГК3	ГК4	ГК5	ГК6	ГК7	ГК8	ГК9	ГК10	ГК11	ГК12	ГК13	ГК14
Добовий діурез	Diurese	<b>0,97</b>													
Екскреція фосфатів	PEx	<b>0,92</b>													
Екскреція аміаку	NH <sub>4</sub> Ex	<b>0,91</b>													
Екскреція креатиніну	CrEx	<b>0,85</b>													
Екскреція молекул середньої маси	MMMEx	<b>0,82</b>	0,36												
Екскреція сечовини	UreEx	<b>0,79</b>													
Екскреція кальцію	CaEx	0,69	0,46												
Кальцитонінова активність	CTA	0,68							-0,36						
Екскреція калію	KEx	0,67												-0,31	
Гломерулярна фільтрація	GF	0,66	-0,46												
Паратиринова активність	PTA	0,59							-0,35						
Екскреція уратів	UraEx	0,55	0,28												
Амілаза сечі	Amy U	0,43									-0,32				-0,35
Каталаза плазми	Kat p	0,34	<b>0,77</b>												
Пероксидаза еритроцитів	PO er	0,33	<b>0,76</b>												
Канальцева реабсорбція	CR		<b>0,71</b>				-0,33				-0,39				
Каталаза сечі	Kat U	0,45	0,66												
Плазмоцити селезінки	Pla S		0,64	0,29				0,29			-0,30				
Пре-β- і β-ліпопротеїди плазми	β-LP		0,61	0,32											
Білірубін плазми	Bilir		0,57												
Епітеліоцити тимуса	Epy T	0,32	0,51						-0,30		-0,42				
Натрій еритроцитів	Na er		0,45							0,32	-0,39				
Моноцити крові	M		0,40		-0,29									0,28	
Лімфоцити селезінки	Lb S		0,39	0,31								0,35			
0- лімфоцити крові	0			<b>0,80</b>											
В-лімфоцити крові	B			<b>0,77</b>											
T-супресори/кіллери крові	Ts			0,67										0,33	
Фосфати плазми	P p			0,48					-0,41						
Фібробласти селезінки	Fib S			0,46		0,29								0,32	
Урати плазми	Ura p			0,38			-0,35						-0,29		
Гломерулярна зона кори наднирників	Glom		0,31	0,34		-0,29									
Симпатичний тонус	AMo				<b>0,75</b>						-0,36				
Гуморальний канал регуляції	Mo				<b>0,74</b>										
Дієнові кон'югати плазми	DC p				<b>0,70</b>										
Вагальний тонус	ΔX				0,64					-0,32				0,39	
Дієнові кон'югати сечі	DC U				0,56										
Малоновий дигалдегід плазми	MDA p		0,41		0,48										
Базофіли крові	Bas				0,42		-0,31		0,30		0,33				
Магній плазми	Mg p		0,35		0,36	0,28		0,36							
Лімфоцити крові	L					<b>0,91</b>									
Сегментоядерні нейтрофіли крові	S					<b>0,84</b>									
Паличкоядерні нейтрофіли крові	Pal					<b>0,81</b>									
Ентропія лейкоцитограми крові	hL		0,29			<b>0,72</b>									
Фагоцитарний індекс моноцитів	FIM					0,53		0,35		-0,30		-0,32			
Трийодтиронін плазми	T <sub>3</sub>					0,46									
Ретикулоцити тимуса	Ret T		0,29			0,30					-0,26				
Відносна маса тимуса	Thym %						0,67								
Абсолютна маса тимуса	Thym			-0,28			0,63								
Супероксиддисмутаза еритроцитів	SOD er						0,56			-0,32					
Креатинін плазми	Cr p		-0,53	0,31			0,55								
Супероксиддисмутаза сечі	SOD U						0,52		0,29	-0,35					
Екскреція магнію	MgEx	-0,32					0,52					0,29			
Нейтрофіли селезінки	Neu S						0,47								
Калій еритроцитів	K er						0,41							-0,28	
Хлорид плазми	Cl p								<b>0,82</b>						
Натрій плазми	Na p				-0,32				<b>0,75</b>						
Калій плазми	K p								0,59						
Мінералокортикоїдна активність	MCA								0,59						
Сечовина плазми	Ure p		0,40		0,29		0,41	0,42							
Холестерин загальний	Chol		-0,29							<b>0,87</b>					
Холестерин неа-ліпопротеїдів	Chol nea-LP									<b>0,84</b>					
Абсолютна маса наднирників	Adr		0,30							0,59					
Відносна маса наднирників	Adr %		0,33							0,59					
Холестерин α-ліпопротеїдів	Chol α-LP		-0,46		-0,41					0,57					
Тироксин плазми	T <sub>4</sub>		-0,37							0,43					
Плазмоцити тимуса	Pla T		-0,25							0,31					
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	FIN									<b>0,76</b>					

Фагоцитарне число нейтрофілів	FNN															<b>0,73</b>				
Фагоцитарне число моноцитів	FNM		0,37				-0,33									<b>0,71</b>				
Еозинофіли крові	E															0,46				
Бактерицидність моноцитів крові	BCCM				0,27		-0,32									0,42			0,31	0,31
Ендотеліоцити тимуса	End T											0,42	0,40							
Тиротронний гормон	TTH	-0,34										0,38	-0,29							
Ентропія тимоцитограми	HT															<b>0,78</b>				
Лімфоцити тимуса	Lc T															<b>0,76</b>				
Кортикостерон плазми	Cor															<b>0,72</b>				
Фасцикулярна зона кори наднирників	Fasc															0,60		0,31		
Малоновий диальдегід сечі	MDA U					0,34										0,52				
Макрофаги селезінки	Mac S		-0,29		-0,35											0,49		0,39		
Тільця Гассала тимуса	Gas T						0,28			-0,42						0,46	-0,29			-0,34
Лімфобласти тимуса	Lb T	-0,34		-0,33												0,37	0,34			
Ретикулярна зона кори наднирників	Retic				-0,30				0,27							0,33				
Молекули середньої маси плазми	MMM p	-0,25								-0,25						0,27				
Осмолярність сечі	Osm U																<b>0,84</b>			
Екскреція хлориду	ClEx	0,28															<b>0,81</b>			
Екскреція натрію	NaEx	0,35															<b>0,79</b>			
Глюкоза плазми	Glu p					-0,39											0,48			
Індекс кілінгу нейтрофілів	IK				-0,37					-0,30		-0,33				0,41				
Амілаза плазми	Amy P									0,31			0,31	0,33						
Відносна маса селезінки	Spl %																	<b>0,81</b>		
Абсолютна маса селезінки	Spl																	<b>0,75</b>		
Лейкоцити крові	Leu																	<b>0,70</b>		
Бактерицидність нейтрофілів крові	BCCN						-0,44											0,55		
Макрофаги тимуса	Mac T	-0,39					-0,28						-0,34			0,42				
T-гелпери/індуктори крові	Th				-0,39														<b>0,73</b>	
Ентропія імуноцитограми	hI																		<b>0,70</b>	
Маса тіла	Massa							0,34												0,54
Кальцій плазми	Ca p																			0,42
Ретикулоцити селезінки	Ret S				0,34									0,30						0,39
Ентропія спленоцитограми	hS																			<b>0,78</b>
Лімфоцити селезінки	Lc S																			0,69
Натуральні кіллери крові	NK							0,38	0,28											0,46
Еозинофіли селезінки	E S	0,32																		0,42
<b>Власне число</b>	<b>λ</b>	<b>14,4</b>	<b>8,7</b>	<b>7,2</b>	<b>5,7</b>	<b>5,4</b>	<b>5,1</b>	<b>4,6</b>	<b>4,1</b>	<b>3,9</b>	<b>3,7</b>	<b>3,3</b>	<b>3,0</b>	<b>2,7</b>	<b>2,5</b>					
<b>Доля поглиненої дисперсії</b>	<b>% total.</b>	<b>13,3</b>	<b>8,1</b>	<b>6,6</b>	<b>5,3</b>	<b>5,0</b>	<b>4,8</b>	<b>4,2</b>	<b>3,8</b>	<b>3,6</b>	<b>3,4</b>	<b>3,0</b>	<b>2,7</b>	<b>2,5</b>	<b>2,3</b>					
<b>Канонічна кореляція</b>	<b>r*= λ/(λ+1)</b>	<b>0,94</b>	<b>0,90</b>	<b>0,88</b>	<b>0,85</b>	<b>0,84</b>	<b>0,84</b>	<b>0,82</b>	<b>0,80</b>	<b>0,80</b>	<b>0,79</b>	<b>0,77</b>	<b>0,75</b>	<b>0,73</b>	<b>0,71</b>					

Друга ГК поглинає 8,1% дисперсії, об'єднуючи в собі, по-перше, показники ліпопероксидації і ліпідного профілю плазми; по-друге, імунні параметри селезінки, тимуса і крові, а також каналцеву реабсорбцію води і інтрацелюлярний вміст натрію, пов'язані, як відомо, із активністю Na,K-АТФази. Присутність білірубину зумовлена його антиоксидантними властивостями. Викладене дає підстави інтерпретувати ГК як ліпопероксидація, імуногенез і трансмембранний обмін натрію і води.

Третя ГК (6,6% мінливості) містить показники імуноцитограми крові і спленоцитограми. Ще два показники - урикемія і товщина гломерулярної зони кори наднирників, як і лімфобласти селезінки, дають приблизно однакові навантаження зразу на три ГК.

Четверта ГК пояснює 5,3% дисперсії і інтерпретується як вегетативна регуляція і ліпопероксидація. Сюди ж включено формально базофіли крові і магнійемію, навантаження яких майже однаковою мірою розпоршені серед чотирьох ГК.

П'ята ГК (5,0% мінливості) включає більшість показників лейкоцитограми периферійної крові, а також фагоцитарну активність її макрофагів і рівень T<sub>3</sub> плазми.

Шоста ГК, пояснюючи 4,8% дисперсії, об'єднує різношерстні параметри, тому не інтерпретується. Звертає на себе увагу, по-перше, дещо вища інформативність відносної маси тимуса, ніж абсолютної, як і СОД еритроцитів стосовно СОД сечі; по-друге - реципрокні факторні навантаження креатинемії на шосту і другу ГК.

Натомість сьома ГК (4,2% мінливості) однозначно інтерпретується як мажорні електроліти плазми. Формально локалізована тут сечовина плазми рівномірно розпоршує факторні навантаження аж на чотири ГК.

Восьма ГК поглинає 3,8% дисперсії і стосується, головним чином, ліпідного профілю плазми, пов'язаного із масою наднирників, в корі яких, як відомо, із холестерину синтезуються стероїдні гормони. Тут же виявляються тироксинемія і плазмоцити тимуса із слабкими факторними навантаженнями, розділеними реципрокно із другою ГК.

Дев'ята ГК (3,6% мінливості) об'єднує показники фагоцитозу мікро- і макрофагів периферійної крові, а також її еозинофіли і ендотеліоцити тимуса. Останні майже такою ж мірою стосуються і десятої ГК (3,4% мінливості), котра включає ще чотири показники тимоцитограми, а з іншого боку - три показники активності кори наднирників.



Одинадцять ГК (3,0% дисперсії) однозначно інтерпретується як осмолярність сечі і включає осмолярність і її мажорні компоненти - хлорид і натрій. Присутність тут глікемії цілком закономірна з огляду на притаманність кортикостерону як глюко-, так і мінералокортикоїдної активностей. До слова, глікемія дає дещо менше, але протилежне навантаження і на четверту ГК, очолювану симпатичним тонусом. Ще два показники - індекс кілінгу мікрофагів крові і амілаза плазми - віднесені до даної ГК формально, адже розпрошують свої слабкі факторні навантаження на три-чотири ГК.

Дванадцять ГК поглинає 2,7% мінливості і об'єднує масу селезінки (заодно демонструючи вищу інформативність саме відносної маси), вміст лейкоцитів в крові, бактерицидну здатність її нейтрофілів-мікрофагів, а також рівень макрофагів в тимусі. Факторні навантаження останнього показника інверсним чином розпорошені ще на три ГК.

Тринадцять ГК (2,5% дисперсії) очолюють рівень Т-гелперів/індукторів та ентропія імуноцитограми крові. Сюди ж віднесені маса тіла і кальційемія, мабуть, як маркер маси кісткової тканини та її метаболізму, а також ретикулоцити спленоцитограми, навантаження яких розпорошені між трьома ГК.

Нарешті, чотирнадцять ГК поглинає ще 2,3% мінливості, яка стосується ентропії спленоцитограми, її мажорного складника - лімфоцитів, а також еозинофілів, разом із рівнем в крові натуральних кіллерів, факторні навантаження яких розподілені ще на дві ГК.

На другому етапі факторного аналізу (табл. 5.2) виявлено 5 загальних (вторинних) гіпотетичних, тобто безпосередньо не вимірних, факторів. При цьому кожен із загальних факторів включає в себе констеляцію показників нейро-ендокринної регуляції, імунітету і метаболізму, пов'язаних між собою двосторонніми причинно-наслідковими зв'язками.

Таблиця 5.2.

Навантаження на загальні (S) та первинні (P) фактори

Фактор	S1	S2	S3	S4	S5	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14
Еру Т	-0,66																		
Kat p	0,62						0,50												
PO er	0,61						0,49												
Pla S	0,60						0,37												
CR	-0,60						-0,43				-0,37								
MMMEx	0,59					0,69													
Kat U	0,58					0,32	0,41												
Na er	0,53				0,31														
Lc T	0,52														-0,59				
CaEx	0,51					0,57													
PEx	0,51					0,81													
Lb S	0,50															0,30	-0,29		
Bilir	0,49						0,36												
Cor	0,49														-0,56				
Fasc	-0,48														0,45				
NH <sub>4</sub> Ex	0,47					0,81													
неα-LP	0,46	0,32					0,39												
UreEx	0,44					0,71													
Amy U	-0,42					-0,33													0,32
hT	-0,41														0,65				
Diurese	0,41					0,87													
Amy p	-0,41																0,27		
MDA U	-0,40														0,41				
PTA	0,39					0,50							0,31						
NaEx	0,39															0,72			
MMM p	0,38																		
Mac S	-0,38														0,35		0,29		
M	-0,36																		-0,30
CTA	0,34					0,60							0,33						
hL	-0,34		0,30							-0,61									
Chol α-LP	0,31	0,28					0,29		0,30				0,45						
Bas	-0,31								0,32		0,31								
Lb T	0,30																-0,35		
K p	0,29			0,29								0,47							
MCA	0,28			0,28								0,45							
Glom	-0,29							0,28		-0,29									
Ret T	-0,27									-0,26									
Chol	0,32	0,46											0,72						
Chol неα-LP		0,45											0,70						
P p		-0,46						-0,31					-0,29						



тимоцитограми та спленоцитограми, включно із масою наднирників, тобто теж має право номінуватися ендокринно-імуно-метаболічним фактором.

Натомість третій загальний фактор об'єднує лише імунні показники: 4 - селезінки і спленоцитограми та 6 - периферійної крові.

Четвертий загальний фактор містить в собі 3 показники вегетативної регуляції і 4 - метаболізму, тому номінується як вегетативно-оксидантно-електролітний.

Нарешті, п'ятий загальний фактор об'єднує лише 3 імунні показники: рівень Т-гелперів/індукторів в крові, антропію її імуноцитограми та вміст в тимусі тілець Гассаля.

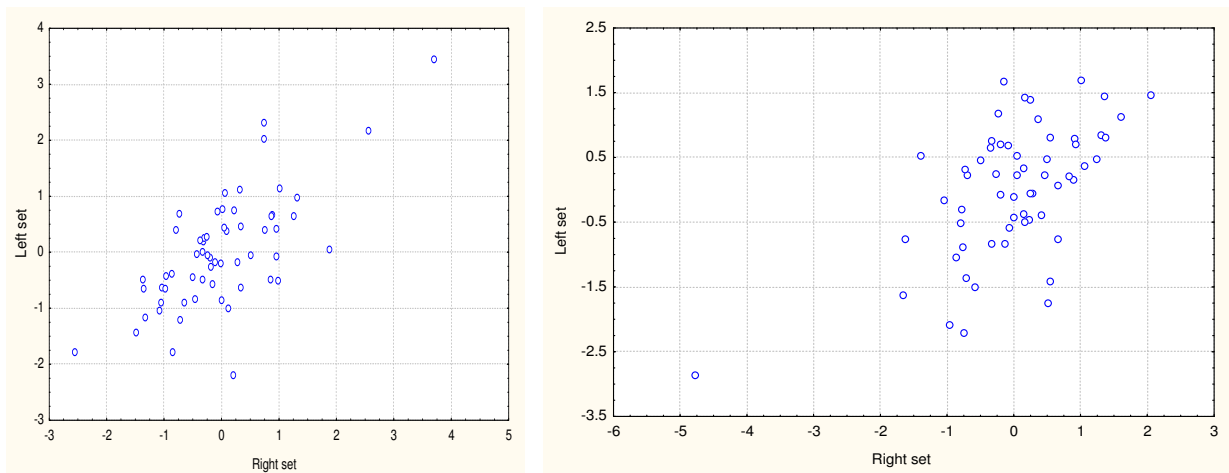
Отже, інформація про нейро-ендокринно-імуний та метаболічний статуси щурів конденсується у п'яти загальних факторах, які містять об'єднані двосторонніми причинно-наслідковими взаємозв'язками параметри.

## 5.2. Канонічний аналіз нейроендокринно-імуних взаємозв'язків.

Дотримуючись алгоритму попередніх досліджень, спочатку проаналізуємо канонічний зв'язок між нейро-ендокринним статусом, умовно взятим в якості факторної ознаки, і лейкоцитограмою периферійної крові як результативною ознакою. Приймаючи за критичну величину модуля коефіцієнта кореляції ( $|r|$ ) 0,256, констатуємо, що мажорний елемент лейкоцитограми - вміст лімфоцитів - значуще пов'язаний із рівнем в плазмі  $T_3$  ( $r=0,31$ ) і товщиною гломерулярної зони кори наднирників ( $r=-0,28$ ), тоді як вміст сегментоядерних нейтрофілів (СЯН), як антипод, інверсно корелює з цими ж показниками ( $r=-0,26$  і  $0,22$  відповідно). З-поміж мінорних елементів вміст паличкоядерних нейтрофілів (ПЯН) корелює із  $T_3$  ( $r=-0,38$ ); еозинофілів - із показниками гуморального каналу вегетативної регуляції ( $r=0,51$ ) і вагальним тонусом ( $r=0,48$ ); базофілів - із товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=0,28$ ) і кортикостеронемією ( $r=-0,255$ ); загальний вміст лейкоцитів - із гуморальним каналом ( $r=-0,28$ ) і товщиною гломерулярною зони кори наднирників ( $r=0,255$ ); натомість вміст моноцитів значуще корелює лише з мінералокортикоїдною активністю ( $r=0,26$ ).

Перший канонічний нейроендокринний радикал репрезентується гуморальним каналом вегетативної регуляції ( $r=0,66$ ), вагальним тонусом ( $r=0,64$ ), рівнем в плазмі  $T_3$  ( $r=-0,42$ ) і товщиною гломерулярної зони кори наднирників ( $r=0,37$ ), а спарений ним лейкоцитарний радикал - рівнем еозинофілів ( $r=0,89$ ), лімфоцитів ( $r=-0,48$ ), ПЯН ( $r=0,46$ ) і базофілів ( $r=0,32$ ). Канонічна кореляція між радикалами першої пари - на межі між значною і сильною (рис. 2, зліва):  $r^*=0,704$ ;  $\chi^2=89,8$ ;  $\Lambda$  Prime=0,17;  $p<10^{-3}$ .

Рис. 5.2. Канонічна кореляція між показниками нейро-ендокринної регуляції (вісь X) та лейкоцитограми (вісь Y)



Другий нейроендокринний корінь представлений мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,73$ ), товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=-0,47$ ), кортикостеронемією ( $r=0,31$ ) і знову ж - товщиною гломерулярної зони кори наднирників ( $r=0,255$ ), тоді як його лейкоцитарний спаринг - лише базофілами ( $r=-0,58$ ). Канонічна кореляція між радикалами слабша, але все ж значна (рис. 5.2, справа):  $r^*=0,598$ ;  $\chi^2=54,6$ ;  $\Lambda$  Prime=0,35;  $p=0,024$ .

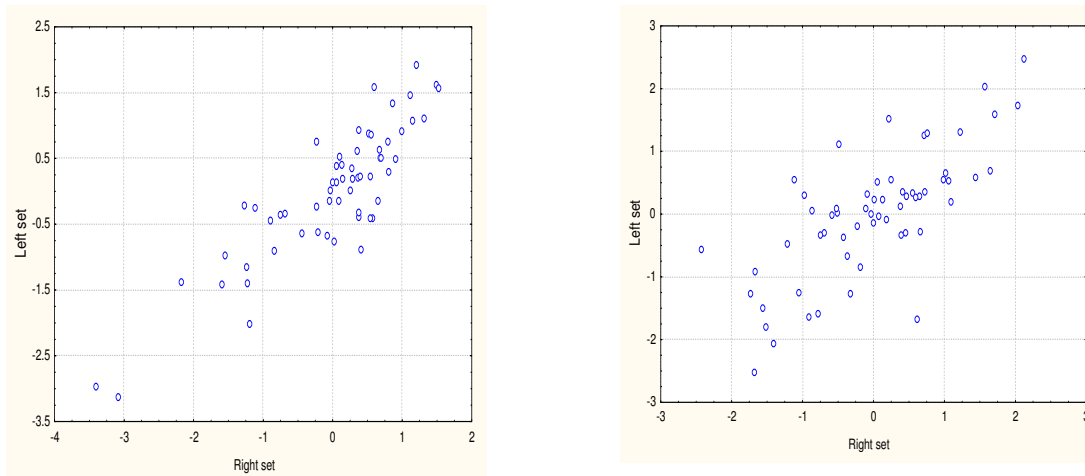
Отже, нейроендокринний статус детермінує лейкоцитограму периферійної крові на 49,6%.

Стосовно показників імунітету виявлено зв'язки рівня лімфоцитів лейкоцитограми із активністю фагоцитозу макрофагів ( $r=-0,42$ ), рівнем натуральних кіллерів в крові ( $r=-0,39$ ), макрофагів ( $r=0,27$ ) і ретикулоцитів ( $r=-0,29$ ) тимоцитограми; СЯН - з ними же, але протилежним чином ( $r=0,58$ ,  $0,37$ ,  $-0,29$  і  $0,32$  відповідно), а також несуттєво - із вмістом в тимусі тілець Гассаля

( $r=-0,25$ ); ПЯН - із рівнем натуральних кіллерів ( $r=0,28$ ); базофілів - із ендотеліоцитами тимуса ( $r=0,28$ ) і плазмоцитами селезінки ( $r=-0,28$ ) та незначуще - із тільцями Гассаля ( $r=0,25$ ); моноцитів - із лімфобластами селезінки ( $r=-0,33$ ) і, незначуще, із епітеліоцитами тимуса ( $r=0,244$ ); еозинофілів - із інтенсивністю фагоцитозу мікрофагів ( $r=0,33$ ); лейкоцитозу - із відносною масою селезінки ( $r=0,46$ ) та вмістом в ній лімфобластів ( $r=-0,38$ ) і макрофагів ( $r=0,28$ ).

Перший канонічний імунний радикал представлений фагоцитарним індексом моноцитів ( $r=-0,70$ ), рівнями натуральних кіллерів крові ( $r=-0,34$ ), ретикулоцитів ( $r=-0,29$ ) і макрофагів ( $r=0,26$ ) тимуса, а його лейкоцитограмний спаринг - рівнями СЯН ( $r=-0,92$ ), лімфоцитів ( $r=0,67$ ) і моноцитів ( $r=0,38$ ). Канонічна кореляція між цими радикалами сильна (рис 5.3, зліва):  $r^*=0,872$ ;  $\chi^2=177$ ;  $\Lambda$  Prime=0,03;  $p<10^{-6}$ .

Рис. 5.3. Канонічна кореляція між показниками імунітету (вісь X) та лейкоцитограми (вісь Y)

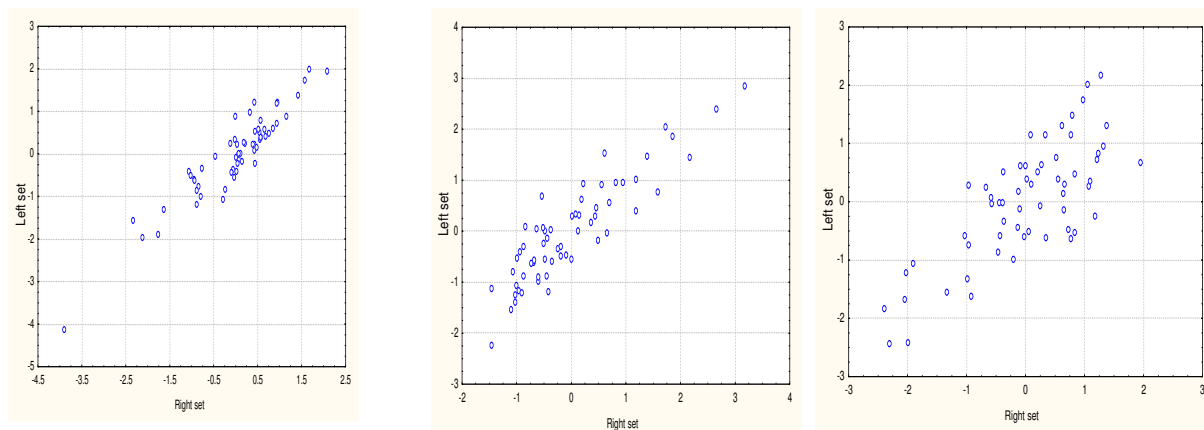


Другий імунний радикал репрезентується відносною масою селезінки ( $r=-0,38$ ), фагоцитарними числами нейтрофілів ( $r=0,34$ ) і моноцитів ( $r=0,28$ ) та рівнями натуральних кіллерів ( $r=0,27$ ) і тілець Гассаля ( $r=0,27$ ), а його лейкоцитарний антипод - рівнями ПЯН ( $r=0,75$ ), еозинофілів ( $r=0,49$ ), лімфоцитів ( $r=-0,43$ ) і лейкоцитозом ( $r=-0,41$ ). Канонічний зв'язок між другою парою радикалів, візуалізований на рис. 5.3 (справа), описується наступними параметрами:  $r^*=0,732$ ;  $\chi^2=108$ ;  $\Lambda$  Prime=0,11;  $p=0,004$ .

Отже, імунний статус детермінує лейкоцитограму на 76,0%.

Якщо ж взяти в якості факторної ознаки об'єднану констеляцію нейроендокринно-імунного комплексу, то міра детермінації нею лейкоцитограми досягне 87,5%. При цьому (рис.5.4) коефіцієнт канонічної кореляції між радикалами першої пари складає 0,935 ( $\chi^2=286$ ;  $\Lambda$  Prime=0,002;  $p<10^{-6}$ ), другої - 0,899 ( $\chi^2=193$ ;  $\Lambda$  Prime=0,014;  $p<10^{-5}$ ), третьої - 0,764 ( $\chi^2=120$ ;  $\Lambda$  Prime=0,07;  $p=0,02$ ).

Рис. 5.4. Канонічна кореляція між показниками нейроендокринно-імунного комплексу (вісь X) і лейкоцитограми (вісь Y)



Таким чином, нами вкотре підтверджено концепцію про лейкоцитограму периферійної крові як дзеркало нейроендокринно-імунного комплексу, доповнивши її конкретними фактами і цифрами.

Тепер проаналізуємо взаємозв'язки між нейроендокринними і імунними показниками. Шляхом скринінгу виявлено значущу кореляцію симпатичного тонусу із рівнями макрофагів ( $r=0,68$ ) і лімфобластів ( $r=-0,27$ ) селезінки, лімфоцитів ( $r=-0,31$ ) і епітеліоцитів ( $r=0,27$ ) тимуса, ентропією тимоцитограми ( $r=0,29$ ), а також з активністю фагоцитозу макрофагів крові ( $r=-0,29$ ); вагального тонусу - із еозинофілією крові ( $r=0,48$ ), рівнем макрофагів селезінки ( $r=-0,41$ ) і лімфоцитів тимуса ( $r=0,253$ ), інтенсивністю фагоцитозу мікрофагів ( $r=0,33$ ) та ентропією імуноцитограми крові ( $r=0,31$ ); гуморального каналу вегетативної регуляції - із рівнями макрофагів ( $r=-0,64$ ) і лімфобластів ( $r=0,30$ ) селезінки, еозинофілією ( $r=0,51$ ), інтенсивності фагоцитозу мікрофагів ( $r=0,31$ ), рівнем епітеліоцитів ( $r=-0,29$ ) і лімфоцитів ( $r=0,27$ ) тимуса, а також з лейкоцитозом крові ( $r=-0,28$ ).

З-поміж ендокринних показників найбільша кількість значущих кореляційних зв'язків виявлена у кортикостеронемії, що цілком очікувано з огляду на ключову роль глюкокортикоїдів у імуномодуляції. Зокрема, рівень в плазмі кортикостерону прямо пов'язаний із рівнями в тимоцитограмі лімфоцитів ( $r=0,52$ ) і обернено - епітеліоцитів ( $r=-0,46$ ), тілець Гассалія ( $r=-0,37$ ), а також її ентропією ( $r=-0,47$ ). Стосовно показників спленоцитограми виявлено пряму кореляцію із плазмоцитами ( $r=0,41$ ) і лімфобластами ( $r=0,38$ ) та інверсну - із макрофагами ( $r=-0,40$ ) і еозинофілами ( $r=-0,37$ ). Виявлено також зв'язки із рівнем в крові Т-гелперів/індукторів ( $r=0,26$ ) і базофілів ( $r=-0,255$ ). Натомість товщина фасцикулярної зони кори наднирників - головного джерела кортикостерону та інших глюкокортикоїдів плазми - корелює із переліченими імунними показниками протилежним чином, що зумовлено її значною інверсною кореляцією із кортикостеронемією ( $r=-0,64$ ), тобто остання то вища, що повніше вивільнення гормону із фасцикулярних кортикоцитів під впливом, очевидно, АКТГ як гіпоталамічного, так і лімфоцитарного та гастроінтестинального походження. Зокрема, товщина фасцикулярної зони корелює прямо із макрофагами селезінки ( $r=0,55$ ), епітеліоцитами ( $r=0,52$ ) і ендотеліоцитами ( $r=0,27$ ) тимуса, базофілами крові ( $r=0,28$ ) і відносною масою селезінки ( $r=0,28$ ) та інверсно - із її лімфобластами ( $r=-0,46$ ) і плазмоцитами ( $r=-0,41$ ), а також лімфоцитами ( $r=-0,32$ ) і лімфобластами ( $r=-0,28$ ) тимуса.

Товщина гломерулярної зони кори наднирників - джерела, в основному, мінералокортикоїдів і, меншою мірою, глюкокортикоїдів, корелює подібним із фасцикулярною зоною і дзеркальним - із кортикостероном чином, із рівнями плазмоцитів ( $r=-0,32$ ) і макрофагів ( $r=0,31$ ) селезінки, не будучи пов'язаною ні з першим ( $r=0,18$ ), ні з другим ( $r=-0,17$ ) показниками. Помірно корелює товщина гломерулярної зони із бактерицидною здатністю нейтрофілів крові ( $r=0,42$ ), вмістом в ній загальних ( $r=-0,28$ ) і В-лімфоцитів ( $r=0,33$ ), ентропією лейкоцитограми ( $r=0,27$ ) та масою тимуса ( $r=0,30$ ), на межі значущості - із лейкоцитозом ( $r=0,255$ ).

Мінералокортикоїдна активність значуще корелює лише з рівнем в селезінці плазмоцитів ( $r=-0,29$ ) і незначуще - нейтрофілів ( $r=0,25$ ).

Товщина ретикулярної зони кори наднирників - основного джерела андрогенів у самок, зокрема дегідроепіандростерону, помірно корелює із рівнями 0- ( $r=0,34$ ) і В- ( $r=-0,26$ ) лімфоцитів в крові та макрофагів ( $r=0,30$ ) - в селезінці.

Разом з тим, маса наднирників значуще корелює лише із рівнями макрофагів в тимусі ( $r=0,27$ ) і нейтрофілів - в селезінці ( $r=-0,26$ ) та незначуще - із ентропією імуноцитограми ( $r=-0,25$ ).

Паратиринова і кальцитонінова активності, будучи сильно пов'язані між собою ( $r=0,75$ ), подібною мірою пов'язані і з показниками імунітету: рівнями епітеліоцитів ( $r=-0,38$  і  $-0,38$ ) і макрофагів ( $r=0,28$  і  $0,31$ ) тимуса та лімфобластів селезінки ( $r=0,32$  і  $0,25$ ). Разом з тим, паратирин корелює ще з лімфоцитами тимуса ( $r=0,28$ ) і базофілами крові ( $r=-0,255$ ), а кальцитонін - з ентропією спленоцитограми ( $r=0,29$ ) і 0-лімфоцитами крові ( $r=-0,27$ ).

Рівень трийодтироніну плазми корелює інверсно з ПЯН ( $r=-0,38$ ) і СЯН ( $r=-0,26$ ) крові та прямо - із її лімфоцитами ( $r=0,31$ ). Натомість рівень ТТГ - із масою тимуса ( $r=-0,26$ ) і відносним вмістом в ньому ендотеліоцитів ( $r=-0,29$ ), а також - плазмоцитів в селезінці ( $r=0,255$ ). Значущих зв'язків з імунними показниками тироксинемії не виявлено, хіба що заслуговує на увагу кореляція із рівнем плазмоцитів селезінки ( $r=0,25$ ).

Першу пару канонічних коренів сформовано з боку нейроендокринної констеляції із гуморального каналу вегетативної регуляції ( $r=-0,83$ ), вагального ( $r=-0,65$ ) і симпатичного ( $r=0,41$ ) тонусу, а з боку імунної констеляції - з еозинофілії ( $r=-0,80$ ), лейкоцитозу ( $r=0,37$ ), інтенсивності фагоцитозу мікрофагів ( $r=-0,36$ ) крові, макрофагів ( $r=0,41$ ) і лімфобластів ( $r=-0,27$ ) селезінки та її відносної маси ( $r=0,29$ ).

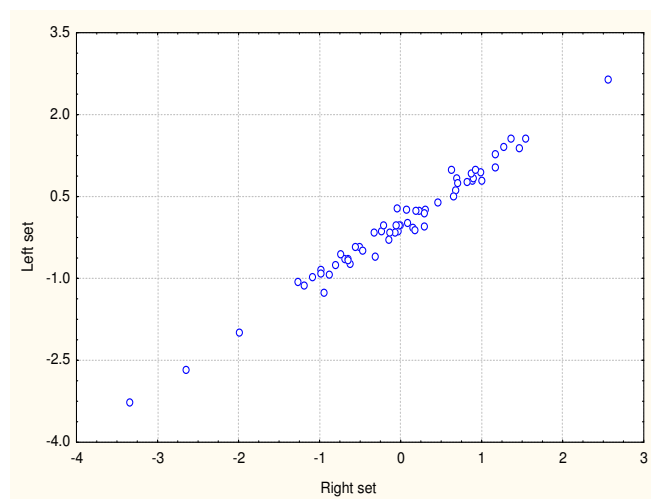
Другу пару радикалів представляють, з одного боку, кортикостеронемія ( $r=-0,56$ ), симпатичний тонус ( $r=0,52$ ), ТТГ ( $r=-0,46$ ), товщина фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=0,42$ ) і кальцитонінова активність ( $r=0,41$ ), а з іншого - макрофаги ( $r=0,48$ ) і плазмоцити ( $r=-0,43$ ) селезінки, тільця Гассала ( $r=0,40$ ) і лімфоцити ( $r=-0,32$ ) тимуса та ентропія тимоцитограми ( $r=0,38$ ), еозинофілія ( $r=0,35$ ), а також бактерицидна здатність нейтрофілів крові ( $r=0,30$ ).

До третьої пари коренів нейроендокринної плеяди рекрутовано кальцитонінову ( $r=0,66$ ) і паратиринову ( $r=0,55$ ) активності, симпатотонус ( $r=-0,49$ ), гуморальний канал ( $r=0,36$ ), ТТГ ( $r=-0,31$ ) і товщину фасцикулярної зони ( $r=-0,30$ ), а з імунної - макрофаги селезінки ( $r=-0,52$ ), Т-гелпери/індуктори ( $r=0,44$ ), 0- ( $r=-0,33$ ) і В- ( $r=0,27$ ) лімфоцити крові, епітеліоцити ( $r=-0,43$ ) і лімфоцити ( $r=0,30$ ) тимуса, а також активність фагоцитозу макрофагів крові ( $r=0,29$ ).

Нарешті, четверту пару канонічних радикалів склали, з одного боку, маса наднирників ( $r=-0,51$ ), товщина фасцикулярної зони їх кори ( $r=0,49$ ), вагальний тонус ( $r=0,47$ ), паратиринова ( $r=-0,36$ ) і кальцитонінова ( $r=-0,36$ ) активності, а також кортикостеронемія ( $r=-0,30$ ), а з іншого боку - макрофаги ( $r=-0,50$ ) і епітеліоцити ( $r=0,30$ ) тимуса, нейтрофіли ( $r=0,43$ ) і плазмоцити ( $r=-0,34$ ) селезінки, базофіли крові ( $r=0,36$ ), ентропії імунної ( $r=0,40$ ) і лейкоцитограми ( $r=0,29$ ).

Статистична характеристика канонічної кореляції, візуалізованої на рис. 5.5, має наступний вигляд:  $r^*=0,989$ ;  $\chi^2=619$ ;  $\Lambda \text{ Prime}<10^{-6}$ ;  $p<10^{-6}$ .

Рис. 5.5. Канонічна кореляція між нейроендокринними (вісь X) і імунними (вісь Y) показниками



Отже, показники нейроендокринного і імунного статусів дуже тісно (на 97,9%) взаємодетерміновані, що цілком узгоджується із концепцією двосторонньої нейроендокринно-імунної модуляції.

### 5.3. Канонічний аналіз нейроендокринно-метаболічних взаємозв'язків.

Скринінг коефіцієнтів кореляції між показниками нейроендокринної регуляції, з одного боку, і метаболічними показниками крові - з іншого боку, виявив наступні суттєві зв'язки. Симпатичний тонус інверсно корелює із рівнем в плазмі дієнових кон'югатів ( $r=-0,64$ ) і малонового диальдегіду ( $r=-0,33$ ), а також вмістом натрію в еритроцитах ( $r=-0,27$ ) і прямо - із вмістом його в плазмі ( $r=0,33$ ). Натомість вагальний тонус пов'язаний із дієновими кон'югатами прямо ( $r=0,49$ ), крім того, він інверсно корелює із сечовиною плазми ( $r=-0,31$ ). Гуморальний канал вегетативної регуляції, подібно до вагального тонусу, прямо пов'язаний із дієновими кон'югатами ( $r=0,45$ ) та, на противагу симпатичному тонусу, інверсно із натрійемією ( $r=-0,32$ ); разом з тим, виявлено його зв'язки з рівнем в плазмі холестерину  $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $r=0,35$ ) і активністю в ній амілази ( $r=-0,26$ ).

З-поміж ендокринних показників найчисленніші зв'язки виявляються в кальцитоніновій активності: інверсні - із фосфатемією ( $r=-0,51$ ), активністю супероксиддисмутази еритроцитів ( $r=-0,29$ ), вмістом в них калію ( $r=-0,27$ ), магнійемією ( $r=-0,27$ ), натрійемією ( $r=-0,26$ ) і вмістом в плазмі малонового диальдегіду ( $r=-0,26$ ), та прямі - із холестерином в складі неа-ліпопротеїдів плазми ( $r=0,42$ ) і гломерулярною фільтрацією ( $r=0,37$ ). Натомість паратиринова активність значуще корелює лише із трьома показниками цього ряду: фосфатемією ( $r=-0,44$ ), ХС неа-ЛП ( $r=0,39$ ) і гломерулярною фільтрацією ( $r=0,26$ ), а також із кальційемією ( $r=0,31$ ) і білірубінемією ( $r=0,30$ ).

Тироксинемія помірно прямо пов'язана із ХС  $\alpha$ -ЛП ( $r=0,47$ ) і на межі значущості - з ХС неа-ЛП ( $r=0,252$ ), натомість рівень в плазмі трийодтироніну корелює з ХС  $\alpha$ -ЛП протилежним чином ( $r=-0,36$ ), що зумовлено інверсним зв'язком між  $T_3$  і  $T_4$  ( $r=-0,68$ ). ХС  $\alpha$ -ЛП інверсно корелює також

із масою наднирників ( $r=-0,39$ ), яка, своєю чергою, прямо пов'язана із активністю каталази плазми ( $r=0,31$ ).

Товщина гломерулярної зони кори наднирників інверсно корелює з креатинінемією ( $r=-0,40$ ), натрійгістією еритроцитів ( $r=-0,33$ ), вмістом в плазмі дієнових кон'югатів ( $r=-0,30$ ), магнію ( $r=0,28$ ) і середньомолекулярних поліпептидів ( $r=-0,27$ ) та прямо - із гломерулярною фільтрацією ( $r=0,37$ ). Разом з тим, мінералокортикоїдна активність значуще корелює лише із глікемією ( $r=0,29$ ).

Мінералокортикоїдна активність, попри очікування, практично не корелює з товщиною гломерулярної зони, проте, за визначенням, тісно інверсно пов'язана із калійемією ( $r=-0,94$ ), але не натрійемією ( $r=-0,15$ ). Виявлено зв'язки також з хлоридемією ( $r=-0,34$ ), амілаземією ( $r=0,34$ ) і рівнем в плазмі молекул середньої маси ( $r=-0,29$ ).

Товщина фасцикулярної зони кори наднирників інверсно пов'язана з рівнем середньо молекулярних поліпептидів в плазмі ( $r=-0,36$ ) та натрію в еритроцитах ( $r=-0,32$ ), і прямо - з рівнем в них калію ( $r=0,32$ ), а також з активністю амілази плазми ( $r=0,30$ ) і фосфатемією ( $r=0,29$ ). Натомість кортикостеронемія корелює з МСМ, натрійгістією і амілаземією протилежним чином ( $r=0,44$ ;  $0,40$  і  $-0,36$  відповідно), а також із білірубінемією ( $r=0,26$ ).

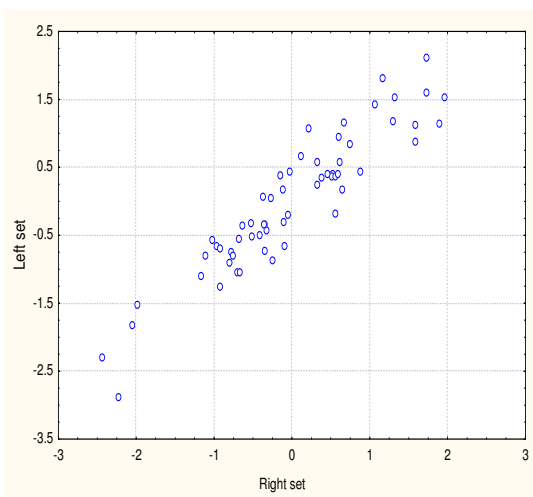
Перший канонічний нейроендокринний радикал формують кальцитонінова ( $r=-0,67$ ) і паратиринова ( $r=-0,45$ ) активності, товщина гломерулярної зони ( $r=-0,44$ ) та вагальний тонус ( $r=0,34$ ), а відповідний йому метаболічний радикал - гломерулярна фільтрація ( $r=-0,58$ ), фосфатемія ( $r=0,47$ ), натрійгістія ( $r=0,42$ ), магнійемія ( $r=0,37$ ), дієнові кон'югати ( $r=0,37$ ) і сечовина плазми ( $r=-0,30$ ).

Другу пару коренів репрезентують з боку нейроендокринної констеляції - гуморальний канал ( $r=-0,54$ ), симпатичний ( $r=0,53$ ), вагальний ( $r=-0,45$ ) тонуси, фасцикулярна зона ( $r=0,53$ ), кортикостеронемія ( $r=-0,44$ ) та кальцитонінова активність ( $r=-0,31$ ), а з боку метаболічної констеляції - кальційемія ( $r=0,56$ ), амілаза ( $r=0,35$ ), дієнові кон'югати ( $r=-0,33$ ), сечовина ( $r=0,33$ ) і натрій плазми ( $r=0,31$ ), а також холестерин в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $r=-0,31$ ).

У підсумку канонічний кореляційний зв'язок (рис. 5.6) між нейроендокринними і метаболічними показниками виявляється дуже сильним:

$$r^* = 0,931; \chi^2 = 389; \Lambda \text{ Prime} = 10^{-4}; p < 10^{-6}.$$

Рис. 5.6. Канонічна кореляція між показниками нейроендокринної регуляції (вісь X) та метаболічними показниками крові (вісь Y)



Отже, нейроендокринні фактори детермінують стан метаболічних показників крові на 86,7%.

Просіюючи матрицю кореляційних зв'язків між показниками нейроендокринної регуляції та метаболічними показниками добової сечі, виявляємо найбільші значущі і численні кореляції з паратириноюю і кальцитоніноюю активностями. За визначенням, вони найсильніше пов'язані із екскрецією фосфатів ( $r=0,68$  і  $0,68$  відповідно), меншою мірою - амонію ( $r=0,66$  і  $0,64$ ), сечовини ( $r=0,56$  і  $0,58$ ), середньомолекулярних поліпептидів ( $r=0,46$  і  $0,53$ ), кальцію ( $r=0,47$  і  $0,46$ ), калію ( $r=0,38$  і  $0,37$ ), креатиніну ( $r=0,31$  і  $0,42$ ), натрію ( $r=0,34$  і  $0,30$ ), а також добовим діурезом ( $r=0,56$  і  $0,62$ ), але не хлоридурезом ( $r=0,26$  і  $0,22$ ). Виявлено, крім того, інверсну кореляцію з концентрацією в сечі малонового диальдегіду ( $r=-0,34$  і  $-0,37$ ) і з активністю в ній амілази ( $r=-0,36$  і  $-0,52$ ).

Товщина гломерулярної зони кори наднирників корелює прямо із каналцевою реабсорбцією води ( $r=0,53$ ) та інвесно - з екскрецією натрію ( $r=-0,30$ ), як, в принципі, і товщина фасцикулярної

зони ( $r=0,35$  і  $-0,31$  відповідно). Разом з тим, останній морфо-функціональний показник адреналової кори помірно детермінує концентрацію в сечі малонового диальдегіду ( $r=0,40$ ) і активність в ній амілази ( $r=0,40$ ), а також екскрецію середньомолекулярних поліпептидів ( $r=-0,31$ ). Натомість рівень кортикостеронемії пов'язаний з переліченими показниками протилежним чином ( $r=-0,45$ ;  $-0,26$  і  $0,42$  відповідно), як і з каналцевою реабсорбцією ( $r=-0,42$ ). Крім цього, кортикостерон плазми корелює із екскрецією фосфатів ( $r=0,32$ ) і амонію ( $r=0,31$ ).

Маса наднирників значуще корелює лише з активністю в сечі супероксиддисмутази ( $r=-0,33$ ) і каталази ( $r=0,30$ ).

Рівень в плазмі  $T_4$  значуще корелює з каналцевою реабсорбцією води ( $r=-0,26$ ), а  $T_3$  - із екскрецією магнію ( $r=0,28$ ).

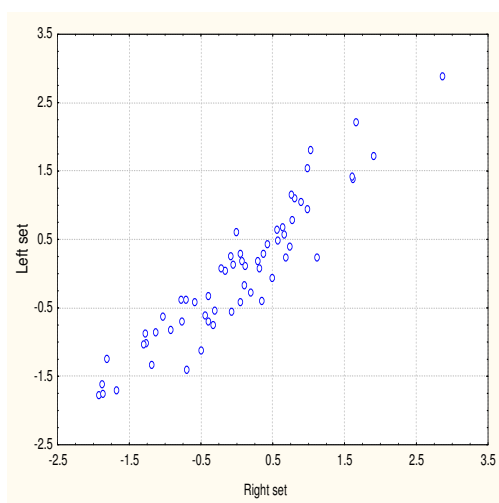
З боку показників вегетативної регуляції виявлено зв'язки її гуморального каналу з концентрацією в сечі дієнових кон'югатів ( $r=0,32$ ) і активністю в ній амілази ( $r=-0,28$ ); симпатичного тонусу - із ними ж, але протилежним чином ( $r=-0,32$  і  $0,26$  відповідно), а також із каналцевою реабсорбцією води ( $r=0,27$ ), екскрецією натрію ( $r=-0,30$ ) і осмолярністю добової сечі ( $r=-0,28$ ). Натомість значущі зв'язки вагального тонусу з показниками добової сечі відсутні.

Факторну структуру першого нейроендокринного радикалу формують паратиринова ( $r=0,75$ ) і кальцитонінова ( $r=0,73$ ) активності; другого - маса наднирників ( $r=0,61$ ), товщина їх фасцикулярної зони ( $r=-0,34$ ), кортикостеронемія ( $r=0,34$ ), знову паратиринова активність, але меншою мірою ( $r=0,41$ ); третього - товщина гломерулярної зони ( $r=-0,67$ ), знову - фасцикулярної зони та кортикостерон, але більшою мірою ( $r=-0,53$  і  $0,67$  відповідно), а також реципронним чином симпатичний ( $r=-0,27$ ) і вагальний ( $r=0,27$ ) тонуси.

З боку метаболічних показників сечі факторна структура першого кореня репрезентується добовим діурезом ( $r=0,62$ ), екскрецією фосфатів ( $r=0,70$ ), амонію ( $r=0,70$ ), сечовини ( $r=0,53$ ), середньомолекулярних поліпептидів ( $r=0,46$ ), креатиніну ( $r=0,46$ ), калію ( $r=0,45$ ), кальцію ( $r=0,39$ ), осмолярністю сечі ( $r=-0,39$ ), а також концентрацією в ній малонового диальдегіду ( $r=-0,55$ ) і активністю амілази ( $r=-0,43$ ). Другий радикал представляють, передовсім, екскреція натрію ( $r=0,51$ ) і хлориду ( $r=0,47$ ) та активність в сечі супероксиддисмутази ( $r=0,49$ ) і каталази ( $r=0,34$ ), і знову ж екскретовані середньомолекулярні поліпептиди ( $r=0,48$ ), фосфати ( $r=0,42$ ), кальцій ( $r=0,40$ ), амоній ( $r=0,35$ ), сечовина ( $r=0,32$ ) та добовий діурез ( $r=0,33$ ), а також осмолярність сечі, але інверсним чином ( $r=0,40$ ). Третій канонічний корінь сформований каналцевою реабсорбцією води ( $r=-0,52$ ), екскрецією реципронним чином натрію ( $r=0,34$ ) і калію ( $r=-0,31$ ), а також концентрацією в сечі малонового диальдегіду ( $r=-0,40$ ).

У підсумку констатуємо детермінацію нейроендокринними факторами діурезу і метаболічних показників добової сечі на 87,6% (рис. 5.7):  $r^*=0,936$ ;  $\chi^2=389$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=10^{-3}$ ;  $p<10^{-6}$ .

Рис. 5.7. Канонічна кореляція між показниками нейроендокринної регуляції (вісь X) і метаболічними показниками добової сечі (вісь Y)





#### 5.4. Канонічний аналіз метаболічно-імуних зв'язків.

З-поміж метаболічних показників крові найтісніші зв'язки з показниками імунітету має вміст натрію в еритроцитах як маркер натрійгемію. Він прямо корелює із вмістом в селезінці плазмоцитів ( $r=0,72$ ) і лімфобластів ( $r=0,48$ ), в тимусі - лімфоцитів ( $r=0,43$ ), а також із інтенсивністю фагоцитозу макрофагів крові ( $r=0,29$ ), натомість інверсно - із вмістом в тимусі епітеліоцитів ( $r=0,45$ ) і тілець Гассалья ( $r=-0,26$ ), в селезінці ( $r=-0,32$ ) і крові ( $r=-0,24$ ) - макрофагів.

Інтенсивність реабсорбції води епітеліоцитами каналців нирок, залежна, як і інтрацелюлярний вміст натрію, від активності Na,K-АТФази мембран, пов'язана, як правило, з тими ж імунними показниками, але протилежним чином, що зумовлено інверсною кореляцією між вмістом натрію в еритроцитах і каналцевою реабсорбцією води ( $r=-0,48$ ). Зокрема, мають місце інверсні зв'язки із селезінковими плазмоцитами ( $r=-0,62$ ) і лімфобластами ( $r=-0,39$ ) та тимусними лімфоцитами ( $r=-0,44$ ) і лімфобластами ( $r=-0,31$ ), та прямі зв'язки - із тимусними епітеліоцитами ( $r=0,55$ ) і селезінковими ( $r=0,39$ ) та кров'яними ( $r=0,27$ ) макрофагами.

Фосфатемія прямо корелює з рівнем 0-лімфоцитів в крові ( $r=0,44$ ), макрофагів в селезінці ( $r=0,39$ ) і епітеліоцитів в тимусі ( $r=0,31$ ), натомість інверсно - із В-лімфоцитами ( $r=-0,39$ ) і Т-кіллерами ( $r=-0,29$ ) крові, лімфобластами селезінки ( $r=-0,39$ ) і плазмоцитами тимуса ( $r=-0,255$ ).

Інші електроліти плазми мають лише малочисленні і помірні зв'язки з імунними показниками. Зокрема, магній корелює лише з плазмоцитами ( $r=0,36$ ) і фібробластами ( $r=-0,27$ ) селезінки і В-лімфоцитами крові ( $r=-0,29$ ); кальцій - із першими двома з них ( $r=0,34$  і  $-0,32$  відповідно); натрій - з тільцями Гассалья тимуса ( $r=-0,39$ ). Подібна ситуація із загальним білірубіном, який корелює лише з лімфобластами ( $r=0,42$ ) і плазмоцитами ( $r=0,42$ ) селезінки та епітеліоцитами тимуса ( $r=-0,33$ ); уратами, що корелюють з фібробластами селезінки ( $r=0,36$ ), плазмоцитами тимуса ( $r=-0,29$ ), 0- ( $r=-0,30$ ) і В- ( $r=-0,30$ ) лімфоцитами крові, а також середньомолекулярними поліпептидами, помірно пов'язаними лише з моноцитами крові ( $r=-0,33$ ).

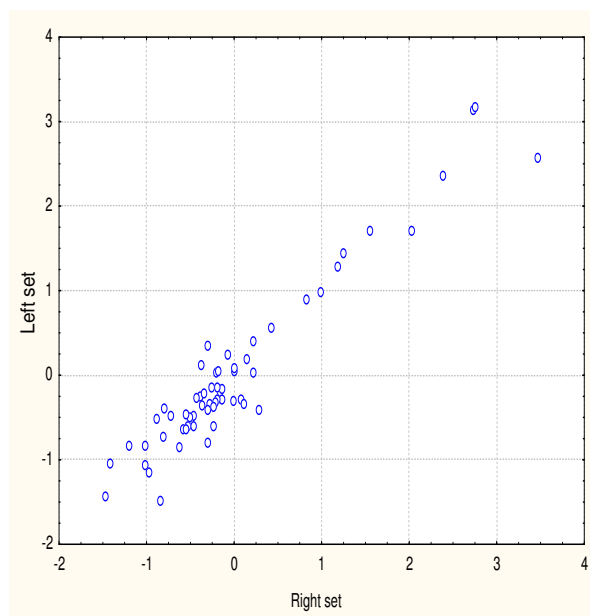
Натомість показники ліпідного профілю плазми мають численні зв'язки з показниками імунітету. Зокрема, рівень в плазмі не $\alpha$ -ліпопротеїдів прямо корелює із рівнями плазмоцитів ( $r=0,70$ ) і лімфобластів ( $r=0,32$ ) селезінки та лімфобластів ( $r=0,36$ ) і плазмоцитів ( $r=0,34$ ) тимуса, а інверсно - із рівнями епітеліоцитів тимуса ( $r=-0,49$ ), макрофагів селезінки ( $r=-0,30$ ) і 0-лімфоцитів крові ( $r=-0,28$ ). Вміст холестерину в складі не $\alpha$ -ліпопротеїдів значуще корелює лише з чотирма з-поміж згаданих імунних показників: епітеліоцитами ( $r=-0,41$ ) і плазмоцитами ( $r=0,35$ ) тимуса та лімфобластами ( $r=0,30$ ) і плазмоцитами ( $r=0,29$ ) селезінки. Фракція холестерину в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів теж корелює із плазмоцитами ( $r=0,38$ ) і лімфобластами ( $r=0,29$ ) селезінки та епітеліоцитами ( $r=-0,49$ ) і лімфоцитами ( $r=0,28$ ) тимуса.

Вельми численні сильні і помірні зв'язки виявлено для активностей каталази і амілази. Так, перша пов'язана із рівнями епітеліоцитів ( $r=-0,53$ ) і лімфобластів ( $r=0,29$ ) тимуса, плазмоцитів ( $r=0,52$ ) і лімфобластів ( $r=0,37$ ) селезінки, а також моноцитів крові ( $r=-0,38$ ) і їх фагоцитарним числом ( $r=0,46$ ). Активність амілази прямо корелює з вмістом моноцитів в крові ( $r=0,39$ ), епітеліоцитів ( $r=0,36$ ) і тілець Гассалья ( $r=0,34$ ) в тимусі і макрофагів в селезінці ( $r=0,34$ ) та інверсно - з вмістом лімфоцитів в тимусі ( $r=-0,33$ ) і плазмоцитів ( $r=-0,30$ ) та лімфобластів ( $r=-0,30$ ) в селезінці.

Перший канонічний радикал метаболітів крові представлений натрієм еритроцитів ( $r=0,80$ ), каналцевою реабсорбцією води ( $r=-0,75$ ), каталазою ( $r=0,64$ ), не $\alpha$ -ліпопротеїдами ( $r=0,60$ ), амілазою ( $r=-0,54$ ), білірубіном ( $r=0,44$ ), холестерином  $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $r=0,41$ ) і середньомолекулярними поліпептидами ( $r=0,41$ ) плазми, а його імунний спаринг - передовсім плазмоцитами ( $r=0,88$ ) і лімфобластами ( $r=0,57$ ) селезінки та епітеліоцитами ( $r=-0,69$ ) і лімфоцитами ( $r=0,55$ ) тимуса, а також макрофагами селезінки ( $r=-0,52$ ), тільцями Гассалья тимуса ( $r=-0,31$ ), моноцитами крові ( $r=-0,42$ ) і їх фагоцитарним числом ( $r=0,29$ ). Друга пара коренів репрезентується, з одного боку, не $\alpha$ -ліпопротеїдами ( $r=-0,55$ ), амілазою ( $r=-0,55$ ), натрієм ( $r=0,40$ ) і уратами ( $r=0,36$ ) плазми, а з іншого - В-лімфоцитами ( $r=-0,40$ ) і 0-лімфоцитами ( $r=0,32$ ) крові, лімфобластами ( $r=-0,39$ ) і тільцями Гассалья ( $r=-0,38$ ) тимуса та плазмоцитами селезінки ( $r=-0,28$ ).

Канонічний зв'язок (рис. 5.8) виявляється дуже сильним:  $r^*=0,959$ ;  $\chi^2=380$ ;  $\Lambda$  Prime= $10^{-3}$ ;  $p<10^{-6}$ .

Рис. 5.8. Канонічна кореляція між метаболічними показниками плазми (вісь X) і імунного статусу (вісь Y)



Отже, констеляція метаболічних показників крові детермінує імунний статус на 91,9%.

Найчисленніші кореляційні зв'язки метаболічних показників добової сечі з показниками імунітету виявлено з боку активності каталази сечі, яка інверсно пов'язана з рівнями епітеліоцитів тимуса ( $r=-0,53$ ) і моноцитів крові ( $r=-0,31$ ) та прямо - з їх фагоцитарним числом ( $r=0,44$ ), рівнями лімфоцитів ( $r=0,34$ ) і макрофагів ( $r=0,26$ ) тимуса, плазмоцитів ( $r=0,33$ ) і лімфобластів ( $r=0,32$ ) селезінки, а також з індексом кіллінгу мікрофагів крові ( $r=0,28$ ). Концентрація в сечі малонового діальдегіду теж корелює з більшістю названих показників, але протилежним чином: з рівнями епітеліоцитів ( $r=0,36$ ) і лімфоцитів ( $r=-0,32$ ) тимуса, моноцитів крові ( $r=0,34$ ), лімфобластів селезінки ( $r=-0,30$ ), а також тимуса ( $r=-0,27$  проти 0,25 з боку каталази). Натомість концентрація дієнових кон'югатів корелює значуще лише з рівнем моноцитів крові ( $r=0,34$ ). Цікаво, що активність амілази сечі теж протилежним до каталази чином пов'язана з рівнями епітеліоцитів ( $r=0,49$ ) і лімфоцитів ( $r=-0,36$ ) тимуса та лімфобластів селезінки ( $r=-0,33$ ), а також її макрофагів ( $r=0,34$  проти  $-0,20$ ).

Екскреція з сечею середньомолекулярних поліпептидів інверсно корелює з рівнями епітеліоцитів тимуса ( $r=-0,49$ ) і моноцитів крові ( $r=-0,31$ ) та прямо - з рівнями лімфобластів ( $r=0,46$ ) і плазмоцитів ( $r=0,28$ ) селезінки, макрофагів ( $r=0,36$ ) і лімфоцитів ( $r=0,33$ ) тимуса, а також з фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=0,32$ ).

З-поміж екскретованих електролітів найчисленніші зв'язки має кальцій, який інверсно пов'язаний з епітеліоцитами тимуса ( $r=-0,38$ ) і моноцитами крові ( $r=-0,34$ ) та прямо - з лімфобластами ( $r=0,36$ ) і плазмоцитами ( $r=0,31$ ) селезінки, макрофагами тимуса ( $r=0,33$ ), фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=0,34$ ) та індексом кіллінгу її мікрофагів ( $r=0,34$ ).

Натрійурез суттєво корелює аналогічним чином лише із чотирма із названих показників: лімфобластами ( $r=0,56$ ) і плазмоцитами ( $r=0,34$ ) селезінки, епітеліоцитами ( $r=-0,34$ ) і макрофагами ( $r=0,30$ ) тимуса, а також ще й з макрофагами селезінки ( $r=-0,31$ ).

Калійурез корелює з плазмоцитами протилежним чином ( $r=-0,32$ ), а крім того, ще й з плазмоцитами тимуса ( $r=-0,31$ ), Т-кіллерами крові ( $r=-0,30$ ) і фібробластами селезінки ( $r=0,27$ ).

Фосфати і амоній, тісно пов'язані між собою ( $r=0,95$ ), однаковою мірою корелюють і з імунними показниками: епітеліоцитами ( $r=-0,52$  і  $-0,50$  відповідно), лімфоцитами ( $r=0,36$  і  $0,35$ ) і макрофагами ( $r=0,36$  і  $0,34$ ) тимуса, лімфобластами селезінки ( $r=0,36$  і  $0,36$ ), вмістом в крові моноцитів ( $r=-0,26$  і  $-0,27$ ) і їх фагоцитарним числом ( $r=0,27$  і  $0,28$ ). Натомість хлоридурез корелює лише з рівнями лімфобластів селезінки ( $r=0,38$ ) і тимуса ( $r=-0,25$ ).

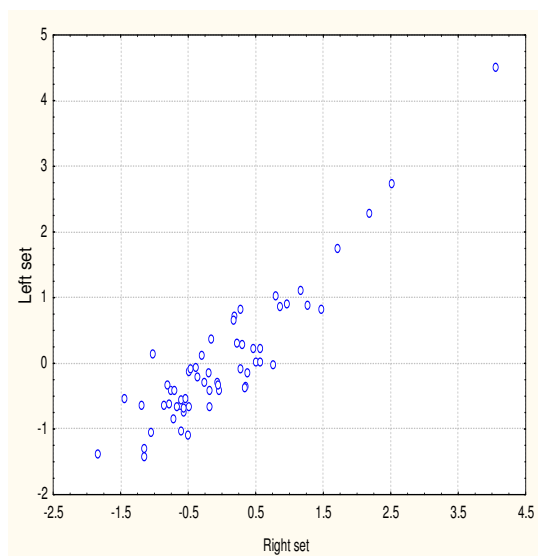
З-поміж екскретованих азотистих метаболітів сечовина корелює з епітеліоцитами ( $r=-0,47$ ), лімфоцитами ( $r=0,36$ ) і макрофагами ( $r=0,32$ ) тимуса, лімфобластами селезінки ( $r=0,41$ ) та фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=0,29$ ), натомість креатинін - з фібробластами ( $r=0,41$ ) і плазмоцитами ( $r=-0,28$ ) селезінки, лімфобластами тимуса ( $r=-0,29$ ) та Т-кіллерами крові ( $r=-0,254$ ).

Нарешті, сам добовий діурез інверсно пов'язаний з рівнем епітеліоцитів тимуса ( $r=-0,36$ ) та прямо - з рівнями його макрофагів ( $r=0,34$ ) і лімфоцитів ( $r=0,28$ ), фібробластів селезінки ( $r=0,28$ ), а також фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=0,27$ ).

Факторну структуру першого діуретично-екскреторного кореня очолюють середньо молекулярні поліпептиди ( $r=0,74$ ), далі з майже однаковими навантаженнями йдуть: сечовина ( $r=0,69$ ), фосфати ( $r=0,69$ ), натрій ( $r=0,68$ ) і амоній ( $r=0,66$ ), а також кальційурез ( $r=0,58$ ) і діурез ( $r=0,53$ ), меншою мірою - хлоридурез ( $r=0,42$ ). Значне навантаження має активність каталази ( $r=0,58$ ) і помірне - амілази ( $r=-0,48$ ) сечі, як і концентрація в ній малонового диальдегіду ( $r=-0,34$ ). Відповідний імунний корінь очолюється реципрочною парою із лімфобластів селезінки ( $r=0,76$ ) і епітеліоцитів тимуса ( $r=-0,74$ ). Значно менші факторні навантаження дають плазмоцити ( $r=0,58$ ) і макрофаги ( $r=-0,45$ ) селезінки та лімфоцити ( $r=0,52$ ) і макрофаги ( $r=0,33$ ) тимуса, а замикають факторну структуру першого імунного кореня показники крові: фагоцитарне число макрофагів ( $r=0,33$ ) та рівні Т-кіллерів ( $r=0,31$ ) і В-лімфоцитів ( $r=0,31$ ).

Другий діуретично-екскреторний радикал очолюють калійурез ( $r=0,57$ ) і креатинінурія ( $r=0,56$ ), далі слідує, як і в першому радикалі, але із значно меншими факторними навантаженнями, сечовина ( $r=0,42$ ), амоній ( $r=0,41$ ), фосфати ( $r=0,41$ ) і діурез ( $r=0,41$ ), а також амілаза сечі ( $r=-0,32$ ). Відповідний імунний радикал формується знову ж плазмоцитами селезінки і Т-кіллерами крові, але протилежним до першого радикалу чином ( $r=-0,52$  і  $-0,43$  відповідно), а також лімфобластами ( $r=-0,41$ ) і плазмоцитами ( $r=-0,37$ ) тимуса та фібробластами селезінки ( $r=0,29$ ).

Рис. 5.9. Канонічна кореляція між метаболічними показниками добової сечі (вісь X) і імунного статусу (вісь Y)



У підсумку канонічна кореляція між констеляціями метаболічних показників добової сечі і імунітету дуже сильна (рис. 5.9):  $r^*=0,919$ ;  $\chi^2=307$ ;  $\Lambda$  Prime  $<10^{-3}$ ;  $p < 10^{-3}$ , як і міра детермінації: 84,4%.

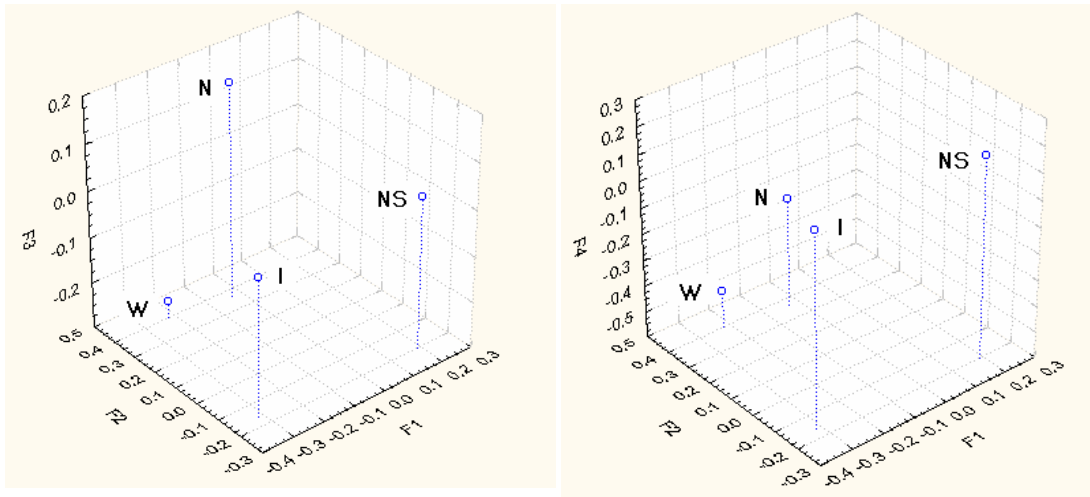
Отже, понад 2/3 мінливості інформаційного поля зареєстрованих нами 106 показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму пояснюється п'ятьма незалежними один від одного загальними факторами, кожен з яких конденсує в собі тісно взаємозв'язані причинно-наслідковими зв'язками констеляції цих показників.

### 5.5. Інформаційний аналіз розбіжностей між групами.

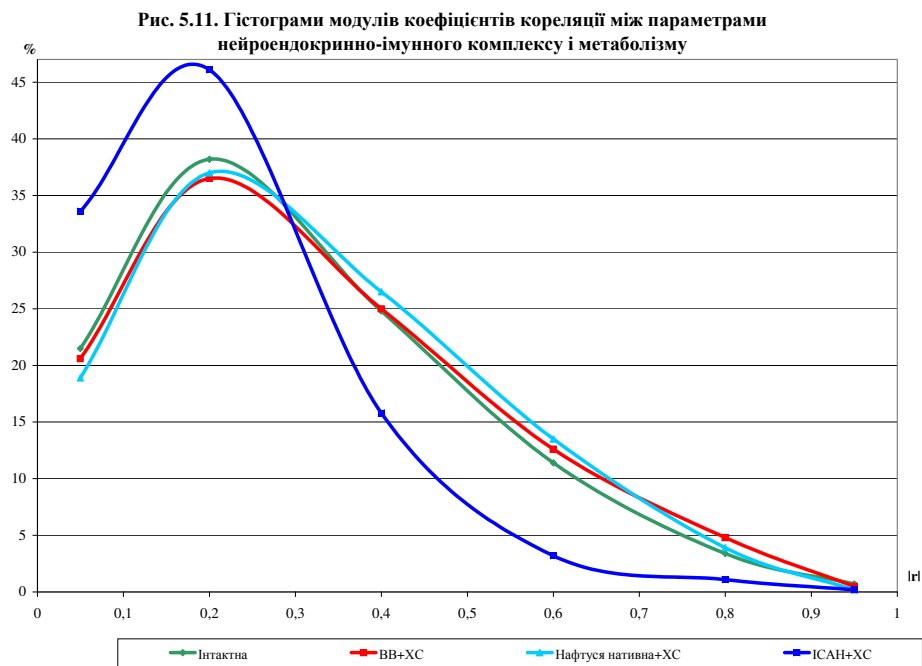
На рис. 5. 10 візуалізовано середньогрупові величини факторних навантажень перших чотирьох головних компонент всіх чотирьох груп шурів. Видно чітке просторове розмежування груп. Взявши за точку відліку інтактну (I) групу, бачимо, що навіть введення через зонд води з-під крану (W) спричиняє зміщення по осі  $F_1$  (діуретично-салуретичній) від  $-0,32 \pm 0,38$  до  $-0,22 \pm 0,24$ , по осі  $F_2$  (ліпопероксидаційній) - від  $-0,22 \pm 0,24$  до  $+0,40 \pm 0,39$ , по осі  $F_3$  (імунній) - від  $-0,01 \pm 0,30$  до  $-0,26 \pm 0,29$ , по осі  $F_4$  (вегетативній) - від  $+0,14 \pm 0,34$  до  $-0,46 \pm 0,38$ . Це навіює думку про спричинення виявлених зсувів стресом, названим нами аверсійним, тобто таким, що викликаний неприємними (aversion) для щура маніпуляціями. Вживання на тлі аверсійного стресу нативної води Нафтуса (N) нівелює навантаження на перший фактор ( $-0,03 \pm 0,22$ ), не впливає на стресорне зміщення другого

фактора ( $+0,37 \pm 0,37$ ), реверсує до рівня інтактного третій ( $+0,17 \pm 0,32$ ) і четвертий ( $-0,18 \pm 0,29$ ) фактори, тобто спричиняє, в цілому, стреслімітуючий ефект. Ізоосмолярний сольовий аналог Нафтусі (NS) спричиняє різке зміщення вправо діуретично-салуретичного  $F_1$  (до  $+0,19 \pm 0,20$ ), інверсію ефекту нативної Нафтусі по осі ліпопероксидаційного  $F_2$  (до  $-0,20 \pm 0,15$ ), відновлення імунного (по осі  $F_3$ :  $+0,03 \pm 0,19$ ) та вегетативного (по осі  $F_4$ :  $+0,17 \pm 0,17$ ) статусів.

Рис. 5. 10. Середньогрупові величини факторних навантажень перших чотирьох головних компонент (F)



Іншим підходом до інформаційного аналізу міжгрупових розбіжностей є оцінки параметрів синхронізації (спряження) показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму.



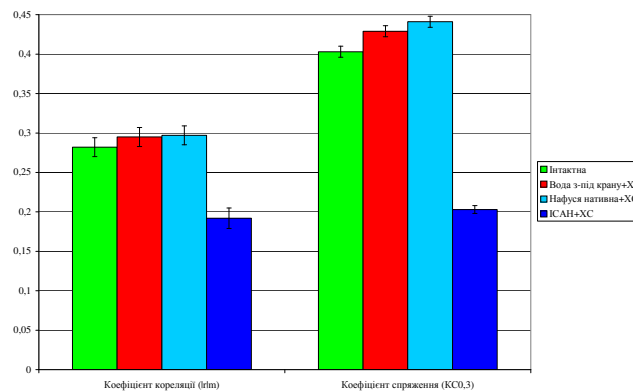
Констатовано (рис. 5.11), що гістограма 5460 модулів коефіцієнтів кореляції 105 зареєстрованих показників інтактних шурів характеризується модою (інтервал  $0,10 \div 0,29$ ) з амплітудою  $38,2 \pm 0,7\%$ ; частість дуже слабких ( $<0,10$ ) зв'язків складає  $21,5 \pm 0,6\%$ , помірних ( $0,30 \div 0,49$ ) -  $24,8 \pm 0,6\%$ , значних ( $0,50 \div 0,69$ ) -  $11,4 \pm 0,4\%$ , сильних ( $0,70 \div 0,89$ ) -  $3,4 \pm 0,2\%$  і дуже сильних ( $>0,89$ ) -  $0,7 \pm 0,1$ .

Отже, доля модулів коефіцієнтів кореляції, що не менші, ніж 0,3 - коефіцієнт спряження ( $K_{0,3}$ ) - складає  $0,403 \pm 0,007$ , середня величина  $\lg|r|_m$ :  $0,282 \pm 0,012$ , а індексу напруження взаємодії показників (ІНВП) - 1,061.

Гістограма контрольної групи візуально майже не відрізняється від такої інтактної групи, що підтверджується розрахунком її параметрів (рис. 5.12):  $K_{0,3} = 0,429 \pm 0,007$ ;  $\lg|r|_m = 0,295 \pm 0,012$ ; ІНВП=1,014.

Сказане стосується і основної дослідної групи:  $КС_{0,3}=0,441\pm 0,007$ ;  $lrl_m=0,297\pm 0,012$ ;  $ІНВП=1,028$ . Натомість ІСАН спричиняє відчутний десинхронізувальний ефект, що проявляється у замітній зміні форми гістограми - збільшенні частотей слабких (до  $46,1\pm 0,7\%$ ) і, особливо, дуже слабких (до  $33,6\pm 0,6\%$ ) зв'язків та реципрокному зниженні частотей помірних (до  $15,8\pm 0,5\%$ ) і значних (до  $3,2\pm 0,3\%$ ) зв'язків, а також зменшенні параметрів синхронізації:  $КС_{0,3}$  - до  $0,203\pm 0,005$  і  $lrl_m$  - до  $0,192\pm 0,013$  та підвищенні ІНВП до  $1,281$ .

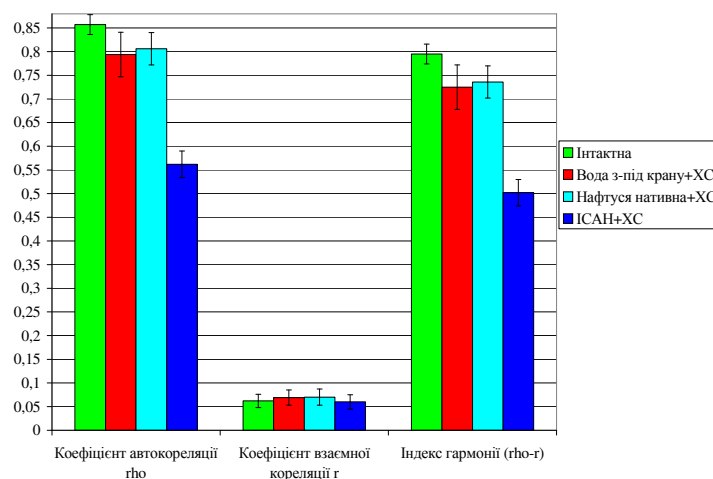
Рис. 5.12. Параметри синхронізації показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму



Аналіз параметрів гармонії свідчить (рис.5.13), що груповий коефіцієнт автокореляції  $\rho$ , розрахований на основі розширені матриці факторних навантажень [], складає в інтактній групі  $0,857\pm 0,021$ , а коефіцієнт взаємної кореляції  $r_{between}$  -  $0,062\pm 0,014$ , отже, індекс гармонії рівний  $0,795\pm 0,021$ .

Курсове напоювання щурів водою з-під крану супроводжується лише тенденцією до зменшення індексу гармонії на 9% - до  $0,725\pm 0,047$ , за рахунок, більшою мірою, зменшення  $\rho$  до  $0,794\pm 0,047$  і, меншою мірою, збільшення  $r_{between}$  до  $0,069\pm 0,016$ . Нативна вода Нафтуса послаблює цю тенденцію:  $\rho=0,806\pm 0,034$ ;  $r_{between}=0,070\pm 0,016$ ;  $Harmony=0,736\pm 0,034$ . Натомість ІСАН зменшує  $\rho$  до  $0,562\pm 0,028$ , не впливаючи на  $r_{between}$  ( $0,060\pm 0,015$ ), так що індекс гармонії падає на 37% (до  $0,502\pm 0,028$ ).

Рис. 5.13. Параметри гармонії показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму



Отже, позбавлення нативної води Нафтуса гіпотонічності і її органічних речовин супроводжується появою у неї здатності спричиняти десинхронізувальний і дизгармонізувальний ефекти на інформаційну складову нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму.

### 5.6. Вплив біоактивної води Нафтуса на патогенні ефекти хронічного аверсійного стресу.

Хронічний неприємний подразник у вигляді щоденної впродовж тижня фіксації в руці і введення в стравохід металевого зонду спричиняє стрес-реакцію, яка проявляється (табл. 5.3), передовсім, підвищенням симпатичного і реципрокним зниженням вагального тонусів в поєднанні із симпатичним зсувом гуморального каналу вегетативної регуляції.

Таблиця 5.3

Обмеження Нафтусею патогенних нейро-ендокринних ефектів хронічного стресу у щурів

Група (вплив)	Параметр	Симпатичний тонус (АМо), %	Вагальний тонус (ΔХ), мс	Гуморальний канал (Мо), мс	T <sub>4</sub> , нМ/л	T <sub>3</sub> , нМ/л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	56±5	53±13	124±5	63,5±5,2	2,12±0,18
	I <sub>D</sub>	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	74±8	27±14	101±7	55,1±4,9	2,26±0,14
	I <sub>D</sub> ±m	1,33±0,14	0,51±0,26	0,82±0,06	0,87±0,08	1,07±0,07
	d±m	+1,07±0,45	-0,63±0,33	-1,59±0,50	-0,51±0,29	+0,24±0,24
Нафтуса нативна n=10	X±m	70±7	33±12	114±7	65,7±4,4	2,08±0,08
	I <sub>D</sub> ±m	1,25±0,12	0,62±0,23	0,91±0,04	1,03±0,07	0,98±0,04
	d±m	+0,81±0,39	-0,48±0,29	-0,72±0,35	+0,13±0,26	-0,06±0,13
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	57±4	53±9	118±4	57,4±2,1	2,35±0,06
	I <sub>D</sub> ±m	1,01±0,07	1,01±0,16	0,95±0,03	0,90±0,03	1,11±0,03
	d±m	+0,05±0,24	+0,01±0,21	-0,42±0,24	-0,37±0,13	+0,41±0,11

Продовження таблиці 5.3

Група (вплив)	Параметр	КТА=10 <sup>-3</sup> • Сау•Pu/Саp•Pp	ПТА=10 <sup>-3</sup> • Саp•Саu•Pu/Pp	МКА= Наp/Кp	Ретикулярна зона КН, мкм
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	1,72±0,58	13,7±5,4	31±2	40,8±2,5
	I <sub>D</sub>	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	1,07±0,26	7,0±1,9	39±3	52,5±3,6
	I <sub>D</sub> ±m	0,62±0,15	0,51±0,14	1,25±0,11	1,29±0,09
	d±m	-0,36±0,14	-0,39±0,11	+1,22±0,51	+1,47±0,46
Нафтуса нативна n=10	X±m	1,99±0,49	12,3±3,6	34±2	43,8±2,9
	I <sub>D</sub> ±m	1,15±0,29	0,90±0,26	1,08±0,06	1,07±0,07
	d±m	+0,14±0,27	-0,08±0,21	+0,41±0,27	+0,38±0,36
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	1,86±0,34	11,5±2,6	40±2	40,4±1,8
	I <sub>D</sub> ±m	1,08±0,20	0,84±0,19	1,27±0,05	0,99±0,05
	d±m	+0,11±0,18	-0,10±0,16	+1,28±0,26	-0,05±0,23

Пригнічуються також паратирінова (ПТА) і кальцитонінова (КТА) активності та вивільнення тироксину, але не трийодтироніну, який проявляє тенденцію до підвищення. В цілому, з врахуванням "фізіологічного знаку" стресорних змін, індекс патогенних нейроендокринних ефектів стресу оцінено у  $0,83 \pm 0,05\sigma$ .

Введення щурам тим же способом нативної води Нафтуса суттєво обмежує спричинені ним несприятливі стресорні зміни вегетативного гомеостазу і зводить нанівець дисфункцію гломерулярного і ретикулярного шарів адреналової кори та парашитовидної і щитовидної залоз. У підсумку патогенні стресорні зміни основних адаптивних систем мінімізуються до  $0,28 \pm 0,04\sigma$ , тобто до верхньої межі нормальних коливань ( $\pm 0,32\sigma$ ). Позбавлення Нафтусі гіпоосмолярності та органічних речовин в цілому не впливає на її стреслімітуючі властивості стосовно нейроендокринних змін, які складають  $0,27 \pm 0,02\sigma$ . При цьому нівелюючі ефекти ІСАН не відрізняються суттєво від таких гіпотонічної нативної води стосовно КТА і ПТА. Обмежувальні ефекти нативної води стосовно гуморального каналу посилюються, а стосовно симпатичного і вагального тонусів і ретикулярної зони - трансформуються у нівелюючі. Разом з тим, ІСАН, на відміну від нативної Нафтусі, яка нівелює стресорні зміни вмісту в плазмі тиродних гормонів і мінералокортикоїдної активності, лише обмежує зниження T<sub>4</sub>, зовсім не впливає на стресорне підвищення МКА, а тенденцію до підвищення T<sub>3</sub> трансформує у закономірність.

Імунотропні патогенні ефекти стресу (табл. 5.4) полягають у пригніченні інтенсивності фагоцитозу нейтрофілів/мікрофагів крові і їх бактерицидної здатності та зниженні відносного вмісту в крові еозинофілів і Т-гелперів/індукторів, з одного боку, та підвищенні відносного вмісту в тимусі плазмоцитів і ендотеліоцитів - з іншого боку.

Таблиця 5.4

## Обмеження Нафтусею патогенних імунотропних ефектів хронічного стресу у щурів

Група (вплив)	Параметр	Фагоцитарне число мікрофагів	Бактерицид. зда-ть мікрофагів, 10 <sup>9</sup> /л	Ендотеліоцити тимуса, %	Плазмоцити тимуса, %	Еозинофіли крові, %	Т-гелпери/індуктори крові, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	8,5±0,5	12,5±2,4	2,6±0,3	1,8±0,2	4,3±0,8	31,8±0,8
	I <sub>D</sub> ±m	1	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	7,6±0,4	9,4±1,3	3,0±0,2	2,4±0,3	3,0±0,6	29,4±1,0
	I <sub>D</sub> ±m	0,89±0,04	0,75±0,11	1,15±0,08	1,36±0,16	0,70±0,13	0,92±0,03
	d±m	-0,52±0,22	-0,40±0,18	+0,41±0,23	+0,82±0,35	-0,60±0,26	-0,47±0,21
Нафтуса нативна n=10	X±m	8,0±0,3	11,6±1,7	2,8±0,3	1,7±0,3	4,2±0,9	33,6±1,6
	I <sub>D</sub> ±m	0,94±0,04	0,93±0,13	1,08±0,14	0,94±0,18	0,98±0,21	1,06±0,05
	d±m	-0,29±0,19	-0,12±0,21	+0,21±0,37	-0,13±0,42	-0,05±0,42	+0,34±0,32
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	7,6±0,2	9,8±1,0	2,5±0,2	2,0±0,1	3,6±0,3	30,2±0,6
	I <sub>D</sub> ±m	0,89±0,03	0,78±0,08	0,96±0,07	1,09±0,07	0,83±0,07	0,95±0,02
	d±m	-0,54±0,14	-0,35±0,13	-0,10±0,18	+0,21±0,17	-0,35±0,13	-0,29±0,13

Індекс патогенних імунотропних ефектів складає  $0,54 \pm 0,02\sigma$ . Нативна Нафтуса в цілому зводить ці стресорні ефекти нанівець ( $0,03 \pm 0,03\sigma$ ), особливо за рахунок реверсії зміни вмісту Т-гелперів та нівелювання - еозинофілів і плазмоцитів. Натомість ІСАН лише обмежує його до  $0,27 \pm 0,03\sigma$ , не впливаючи на супресію мікрофагів і меншою мірою мінімізуючи зміни субпопуляції Т-лімфоцитів, еозинофілів і плазмоцитів.

Метаболічні ефекти стресу (табл. 5.5) проявляються гіпокаліємією і зниженням рівня середньомолекулярних поліпептидів в поєднанні із гіперфосфатемією і незначним, але значущим, підвищенням рівня в плазмі натрію. Електролітні зсуви зумовлені, очевидно, відповідними змінами рівнів в крові альдостерону, паратирину і кальцитоніну. Стосовно ж МСМ можна припустити наявність серед них регуляторних поліпептидів ГЕПЕС і/або цитокінів, підлеглих дії стресорних чинників.

Таблиця 5.5

## Обмеження Нафтусею патогенних метаболічних ефектів хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Калій плазми, мМ/л	Натрій плазми, мМ/л	Фосфати плазми, мМ/л	Молекули сер. маси, од.
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	4,23±0,22	128,6±1,6	0,72±0,14	154±16
	I <sub>D</sub> ±m	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	3,54±0,25	131,9±1,6	1,01±0,15	133±10
	I <sub>D</sub> ±m	0,84±0,06	1,03±0,01	1,41±0,20	0,86±0,06
	d±m	-0,98±0,35	+0,64±0,31	+0,65±0,32	-0,41±0,20
Нафтуса нативна n=10	X±m	3,93±0,20	130,7±1,6	0,84±0,12	146±15
	I <sub>D</sub> ±m	0,93±0,05	1,02±0,01	1,17±0,17	0,95±0,10
	d±m	-0,41±0,28	+0,41±0,30	+0,27±0,27	-0,16±0,30
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	3,38±0,14	127,7±1,0	1,00±0,11	130±8
	I <sub>D</sub> ±m	0,80±0,03	0,99±0,01	1,39±0,15	0,84±0,05
	d±m	-1,21±0,20	-0,16±0,20	+0,61±0,23	-0,47±0,16

Індекс стресорних метаболічних ефектів сягає  $0,67 \pm 0,04\sigma$ . Нативна Нафтуса обмежує його до  $0,31 \pm 0,02\sigma$ , натомість ІСАН в цьому плані практично неефективний ( $0,53 \pm 0,09\sigma$ ).

В цілому ж, з врахуванням 19 показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, виявляється, що як нативна, так і ІСАН майже однаковою мірою обмежують виразність патогенних ефектів хронічного аверсійного стресу - від  $0,70 \pm 0,03\sigma$  до  $0,20 \pm 0,02\sigma$  і  $0,27 \pm 0,02\sigma$  відповідно.

Окремої уваги вимагає аналіз змін добової екскреції з сечею натрію і хлориду, позаяк має місце додаткове поступлення цих іонів в організм із ІСАН. Виявлено, що в контрольній групі екскреція (в мкМ/добу•100 г) натрію зменшується на  $55 \pm 16\%$  (до  $61 \pm 22$  проти  $135 \pm 27$  в інтактних щурів), а хлориду - на  $56 \pm 9\%$  (до  $64 \pm 13$  проти  $144 \pm 31$ ), тобто має стресорна ретенція NaCl. Напоювання тварин нативною водою Нафтуса, майже позбавленою NaCl, зменшує ретенцію

натрію до  $30 \pm 14\%$ , а хлориду - до  $28 \pm 14\%$ , що зумовлено, очевидно, її стреслімітуючою дією. Натомість у щурів, напоюваних сольовим аналогом Нафтусі, доведеним до ізоосмолярності добавленням до його складу NaCl, екскреція (в мкМ/добу•100 г) натрію досягає  $223 \pm 39$  ( $166 \pm 29\%$  рівня інтактних щурів), а хлориду -  $212 \pm 28$  ( $147 \pm 20\%$  норми). Попри це, врахувавши добове поступлення натрію і хлориду з водою (по 290 мкМ/100 г), констатуємо стресорну ретенцію NaCl навіть вираженішу, ніж в контрольній групі, члени якої отримували з водою з-під крану лише слідові кількості NaCl. Це узгоджується із дещо вищим в цій групі Na/K-коефіцієнтом плазми як маркером мінералокортикоїдної активності.

Природно, що зміни екскреції хлориду і натрію найбільшою мірою визначають зміни осмолярності добової сечі ( $r=0,85$  і  $0,73$  відповідно), яка за умов стресу знижується на  $23 \pm 4\%$  (від  $559 \pm 44$  мОсм/л до  $431 \pm 24$  мОсм/л). Нативна Нафтуса практично не впливає на це зниження ( $447 \pm 39$  мОсм/л та  $-20 \pm 7\%$ ), натомість ІСАН - реверсує до  $603 \pm 38$  мОсм/л ( $+8 \pm 7\%$  відносно інтактних щурів). До слова, осмолярність сечі значуще корелює із осмолярністю вживаної щурами води ( $r=0,33$ ), а також із глікемією ( $r=-0,30$ ), симпатичним тонусом ( $r=-0,28$ ), концентрацією в сечі малонового диальдегіду ( $r=0,27$ ) і дієнових кон'югатів ( $r=0,255$ ), а також натрійгистією еритроцитів ( $r=0,255$ ).

### 5.7. Вплив біоактивної води Нафтуса на саногенні ефекти хронічного аверсійного стресу.

На відміну від обмежувального впливу на описані попередньо нейроендокринні ефекти стресу, помірне стресогенне зниження рівня в плазмі кортикостерону (табл. 5.6) на тлі вживання нативної Нафтусі дещо поглиблюється, що асоціюється із дальшим потовщенням фасцикулярної зони адреналової кори як відображенням депонування в ній кортикостерону та інших глюкокортикоїдів. Отже, можна констатувати посилення нативною Нафтусею саногенного глюкокортикоїддепонуючого ефекту хронічного стресу від  $0,65 \pm 0,08\sigma$  до  $0,84 \pm 0,09\sigma$ . Натомість ІСАН такою потенціуючою властивістю не володіє ( $0,51 \pm 0,01$ ).

Таблиця 5.6

Посилення Нафтусею саногенних нейро-ендокринних ефектів хронічного стресу у щурів

Група (вплив)	Параметр	Фасцикулярна зона КН, мкм	Кортикостеронемія, нМ/л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	370±20	877±159
	I <sub>D</sub> ±m	1	1
	d±m	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	428±32	676±111
	I <sub>D</sub> ±m	1,16±0,08	0,77±0,12
	d±m	+0,90±0,45	-0,40±0,20
Нафтуса Нативна n=10	X±m	443±28	612±80
	I <sub>D</sub> ±m	1,20±0,08	0,70±0,09
	d±m	+1,14±0,44	-0,53±0,16
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	405±13	645±50
	I <sub>D</sub> ±m	1,10±0,04	0,74±0,06
	d±m	+0,55±0,21	-0,46±0,10

Стосовно імунних показників (табл. 5.7) саногенний ефект стресу полягає у підвищенні індексу кіллінгу мікрофагів крові, вмісту в ній Т-кіллерів, в селезінці - макрофагів, що супроводжується зниженням вмісту макрофагів в крові та їх бактерицидної здатності, а також тенденції до підвищення вмісту ретикулоцитів в селезінці і тілець Гассалья в тимусі. Нативна Нафтуса на перші три прояви саногенного імунотропного ефекту стресу практично не впливає, а чотири останні - посилює.

Таблиця 5.7

Посилення Нафтусею саногенних імунотропних ефектів хронічного стресу у щурів

Група (вплив)	Параметр	Індекс кіллінгу мікро-фагів, %	Макрофаги селезінки, %	Ретикулоцити селезінки, %	Лімфоцити селезінки, %	Тільця Гассалья тимуса, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	50,4±1,6	7,9±0,5	14,3±0,6	48,7±0,9	1,7±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	54,9±1,9	9,1±0,5	14,8±0,8	48,2±0,8	1,8±0,1
	I <sub>D</sub> ±m	1,09±0,04	1,15±0,06	1,04±0,06	0,99±0,02	1,08±0,08
	d±m	+0,88±0,37	+0,75±0,32	+0,27±0,42	-0,18±0,30	+0,25±0,25
Нафтуса нативна n=10	X±m	55,0±2,1	8,7±0,5	15,5±0,4	46,8±0,9	2,0±0,1
	I <sub>D</sub> ±m	1,09±0,04	1,10±0,06	1,08±0,03	0,96±0,02	1,18±0,06
	d±m	+0,90±0,42	+0,50±0,32	+0,64±0,23	-0,70±0,34	+0,56±0,20
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	52,7±1,2	8,1±0,3	15,1±0,3	48,5±0,4	2,0±0,1
	I <sub>D</sub> ±m	1,05±0,03	1,03±0,04	1,05±0,02	1,00±0,01	1,19±0,05
	d±m	+0,44±0,24	+0,15±0,19	+0,41±0,15	-0,07±0,14	+0,59±0,15



Продовження таблиці 5.7

Група (вплив)	Параметр	T-кіллери крові, %	Натуральні кіллери крові, %	0-лімфоцити крові, %	Моноцити, %	Бактерицидна здатність макрофагів, 10 <sup>9</sup> /л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	15,1±0,9	15,0±0,3	22,7±1,8	5,7±0,9	0,11±0,05
	I <sub>p</sub> ±m	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	16,5±0,7	14,9±0,4	24,3±1,8	4,6±0,8	0,07±0,02
	I <sub>p</sub> ±m	1,09±0,05	0,99±0,02	1,07±0,07	0,81±0,15	0,62±0,16
	d±m	+0,49±0,25	-0,12±0,32	+0,28±0,30	-0,38±0,29	-0,25±0,10
Нафтуса нативна n=10	X±m	16,5±0,6	17,9±0,9	15,5±2,4	3,9±0,6	0,05±0,01
	I <sub>p</sub> ±m	1,09±0,04	1,19±0,06	0,68±0,11	0,68±0,11	0,42±0,09
	d±m	+0,49±0,21	+2,59±0,79	-1,23±0,41	-0,62±0,22	-0,40±0,06
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	15,8±0,6	15,7±0,4	22,1±1,3	4,7±0,4	0,07±0,01
	I <sub>p</sub> ±m	1,05±0,04	1,05±0,02	0,97±0,06	0,82±0,07	0,67±0,08
	d±m	+0,24±0,21	+0,65±0,32	-0,10±0,22	-0,35±0,13	-0,22±0,06

Разом з тим, вона ініціює, з одного боку, зниження вмісту в селезінці загальних лімфоцитів, а в крові - функціонально неповноцінних 0-лімфоцитів, а з іншого - значне підвищення рівня натуральних кіллерів в крові. В цілому індекс саногенних ефектів стресу під впливом нативної Нафтусі посилюється від 0,30±0,03σ до 0,86±0,06σ. Натомість ізотонічний сольовий аналог Нафтусі лише незначною мірою потенціює саногенні імунотропні ефекти стресу - до 0,32±0,02.

Метаболічні саногенні ефекти стресу - це, передовсім підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту - пероксидази еритроцитів і каталази плазми, що супроводжується менш вираженим підвищенням вмісту в плазмі малонового діальдегіду - проміжного продукту ліпопероксидації, а також глюкози. Разом з тим, має місце зниження рівня в плазмі кальцію (табл. 5.8), асоційоване із тенденцією до збільшення його екскреції з сечею (табл. 5.9).

Таблиця 5.8

## Посилення Нафтусею саногенних ефектів хронічного стресу на метаболічні показники крові

Група (вплив)	Параметр	Пероксидаза еритроцитів, нкат/мг Нб	Каталаза плазми, пкат/л	Малоновий діальдегід плазми, мкМ/л	Глюкоза плазми, мМ/л	Кальцій плазми, мМ/л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	2,07±0,19	28,6±2,4	63±7	4,95±0,35	3,11±0,35
	I <sub>p</sub> ±m	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	3,00±0,43	41,1±5,8	79±8	5,49±0,24	2,49±0,28
	I <sub>p</sub> ±m	1,45±0,21	1,43±0,21	1,25±0,12	1,11±0,05	0,80±0,09
	d±m	+1,58±0,74	+1,58±0,77	+0,74±0,36	+0,49±0,22	-0,56±0,26
Нафтуса нативна n=10	X±m	2,69±0,30	37,2±4,0	88±11	5,39±0,12	2,50±0,22
	I <sub>p</sub> ±m	1,30±0,14	1,30±0,14	1,39±0,17	1,09±0,02	0,80±0,07
	d±m	+1,05±0,51	+1,10±0,52	+1,15±0,51	+0,40±0,11	-0,56±0,20
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	2,47±0,15	34,7±2,2	69±5	5,39±0,14	2,54±0,17
	I <sub>p</sub> ±m	1,19±0,07	1,20±0,08	1,09±0,08	1,09±0,03	0,82±0,05
	d±m	+0,67±0,26	+0,74±0,28	+0,27±0,22	+0,40±0,13	-0,51±0,15

Таблиця 5.9

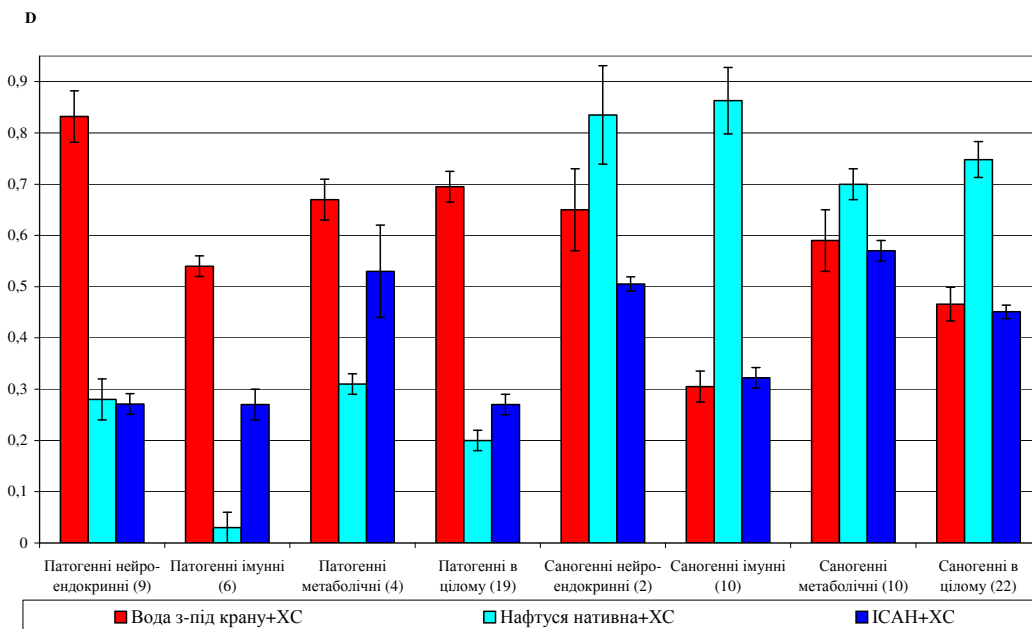
## Посилення Нафтусею саногенних ефектів хронічного стресу на показники сечі

Група (вплив)	Параметр	Діурез, мл/100г•добу	Креатинінурія, мкМ/100г•добу	Магнійурез, мкМ/100г•добу	Кальційурез, мкМ/100г•добу	Амілаза, од./100г•добу
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	1,44±0,28	8,7±1,4	3,3±0,6	2,9±0,5	282±45
	I <sub>p</sub> ±m	1	1	1	1	1
	d±m	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	1,44±0,18	10,4±1,4	3,2±0,6	3,5±0,6	314±41
	I <sub>p</sub> ±m	1,00±0,12	1,19±0,16	0,97±0,17	1,19±0,21	1,11±0,14
	d±m	0,00±0,20	+0,38±0,32	-0,06±0,28	+0,37±0,40	+0,22±0,28
Нафтуса нативна n=10	X±m	1,63±0,13	11,8±1,3	4,4±0,5	4,2±0,5	335±27
	I <sub>p</sub> ±m	1,13±0,09	1,36±0,15	1,32±0,16	1,46±0,18	1,19±0,09
	d±m	+0,22±0,14	+0,72±0,31	+0,51±0,25	+0,88±0,34	+0,37±0,18
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	1,81±0,16	12,7±0,9	4,6±0,6	3,9±0,5	347±24
	I <sub>p</sub> ±m	1,26±0,11	1,45±0,11	1,40±0,18	1,35±0,17	1,23±0,08
	d±m	+0,42±0,18	+0,90±0,22	+0,64±0,28	+0,66±0,32	+0,46±0,17

Така ж тенденція виявлена стосовно амілазуриї і креатинінуриї - антилітогенних чинників, що протидіють літогенній дії кальційуриї. Однак рівні інших антилітогенних чинників - магнійуриї і діурезу - залишаються без змін. Нативна Нафтуса дещо послаблює ефект стресу на підвищення активності антиоксидантних ферментів, як і рівня МДА, практично не впливає на гіперглікемію і амілазурию, зате посилює креатинінурию і ініціює магнійурию та тенденцію до збільшення діурезу. У підсумку індекс саногенного метаболічного ефекту стресу зростає від  $0,59\pm 0,06$  до  $0,70\pm 0,03$ . Натомість позбавлення нативної Нафтусі гіпотонічності і органічних речовин асоціюється із втратою її здатності потенціювати цей ефект стресу ( $0,57\pm 0,02$ ).

Вплив біоактивної води Нафтуса на інтегральні ефекти хронічного аверсійного стресу візуалізовано на рис. 5.14. Видно, що нативна Нафтуса значно обмежує його патогенні нейроендокринні і метаболічні ефекти та зводить нанівець - імунотропні ефекти. Сольовий аналог Нафтусі, що не містить її органічних речовин, а також позбавлений гіпотонічності додаванням до його складу NaCl, тим не менше, імітує її нейроендокринні стреслімітуючі властивості, зате проявляє значно слабші імунотропні і, особливо, метаболічні стреслімітуючі властивості, тобто в цілому є суттєво слабшим від нативної Нафтусі.

Рис. 5.14. Вплив біоактивної води Нафтуса на інтегральні ефекти хронічного аверсійного стресу



З іншого боку, нативна Нафтуса потенціює чи ініціює саногенні нейроендокринні та метаболічні і, особливо, імунотропні ефекти стресу, тоді як доведення її до ізотонії і позбавлення органічних речовин асоціюється із нівелюванням імунних та метаболічних і навіть реверсією нейроендокринних саногенних ефектів.

Решта зареєстрованих показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму не підлягають дії ні хронічного аверсивного стресу як такого, ні на тлі напоювання водою Нафтуса нативною чи її ізотонічним сольовим аналогом (табл. 5.10-5.16). Це узгоджується з положенням, що адаптогени проявляють свої властивості, як правило, на патологічно зміненому тлі.

Таблиця 5.10

Відсутність суттєвого впливу на ендокринні показники, невідчужливі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Наднирники, мг	Наднирники, мг/г маси тіла	Гломерулярна зона КН, мкм	Тиротропін, мМО/л
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	69±3	0,264±0,012	189±8	0,30±0,09
	I <sub>D</sub>	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	65±3	0,255±0,011	192±12	0,19±0,07
	I <sub>D</sub> ±m	0,95±0,05	0,96±0,04	1,01±0,06	0,64±0,22
	d±m	-0,37±0,35	-0,24±0,29	+0,09±0,45	-0,36±0,22
Нафтуса Нативна n=10	X±m	70±3	0,264±0,013	194±14	0,22±0,06
	I <sub>D</sub> ±m	1,01±0,05	1,00±0,05	1,03±0,08	0,71±0,20
	d±m	+0,07±0,33	-0,01±0,34	+0,18±0,48	-0,29±0,20
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	72,5±3	0,276±0,009	185±7	0,25±0,25
	I <sub>D</sub> ±m	1,05±0,04	1,04±0,03	0,98±0,04	0,84±0,16
	d±m	+0,35±0,25	+0,30±0,22	-0,14±0,28	-0,16±0,16

Таблиця 5.11

Відсутність суттєвого впливу на показники лейкоцитограми, непідлеглі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Лейкоцити, Г/л	Лімфоцити, %	Базофіли, %	ПЯ-нейтрофіли, %	СЯ-нейтрофіли, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	13,1±1,8	59,4±2,5	0,20±0,13	3,5±0,4	26,9±2,2
	I <sub>D</sub>	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	11,2±1,6	62,2±2,5	0,20±0,15	3,4±0,4	26,6±1,9
	I <sub>D</sub> ±m	0,85±0,12	1,05±0,04	1,00±0,75	0,97±0,11	0,99±0,07
	d±m	-0,35±0,28	+0,36±0,32	0,00±0,36	-0,08±0,31	-0,04±0,27
Нафтуса нативна n=10	X±m	12,0±1,7	59,6±2,2	0,30±0,15	3,5±0,3	28,5±1,6
	I <sub>D</sub> ±m	0,91±0,13	1,00±0,04	1,50±0,75	1,00±0,09	1,06±0,06
	d±m	-0,21±0,30	+0,03±0,28	+0,24±0,36	0,00±0,24	+0,23±0,23
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	11,2±0,7	61,0±1,4	0,41±0,09	3,0±0,2	27,3±1,3
	I <sub>D</sub> ±m	0,86±0,05	1,03±0,02	2,07±0,46	0,85±0,06	1,02±0,05
	d±m	-0,34±0,13	+0,20±0,18	+0,51±0,22	-0,42±0,16	+0,06±0,18

Таблиця 5.12

Відсутність суттєвого впливу на показники фагоцитозу та вміст В-лімфоцитів, непідлеглі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Фагоцитарний індекс мікрофагів, %	Фагоцитарний індекс макрофагів, %	Фагоцитарне число макрофагів, %	В-лімфоцити крові, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	70,1±1,0	2,70±0,23	4,3±0,4	15,4±0,8
	I <sub>D</sub>	1	1	1	1
	d	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	69,6±1,4	2,75±0,32	5,0±0,8	14,9±0,8
	I <sub>D</sub> ±m	0,99±0,02	1,02±0,12	1,16±0,17	0,97±0,05
	d±m	-0,16±0,42	+0,07±0,42	+0,49±0,54	-0,21±0,31
Нафтуса нативна n=10	X±m	70,5±1,1	2,55±0,25	4,1±0,4	16,5±1,3
	I <sub>D</sub> ±m	1,01±0,02	0,94±0,09	0,94±0,10	1,07±0,08
	d±m	+0,12±0,35	-0,20±0,33	-0,19±0,31	+0,46±0,55
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	68,9±0,7	3,07±0,16	4,8±0,3	16,1±0,6
	I <sub>D</sub> ±m	0,98±0,01	1,14±0,06	1,11±0,08	1,05±0,04
	d±m	-0,36±0,22	+0,49±0,21	+0,34±0,25	+0,31±0,24

Таблиця 5.13

Відсутність суттєвого впливу на показники спленоцитогамі, непідлеглі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Селезінка, мг	Селезінка, мг/г м. т.	Еозинофіли, %	Фібробласти, %	Лімфобласти, %	Плазмощити, %	Нейтрофіли, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	816±83	3,1±0,3	1,5±0,3	8,2±0,7	3,9±0,4	2,5±0,5	13,0±0,4
	I <sub>D</sub>	1	1	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	748±55	2,9±0,2	1,4±0,3	7,9±0,6	3,8±0,4	2,0±0,5	12,8±0,7
	I <sub>D</sub> ±m	0,92±0,07	0,94±0,08	0,93±0,20	0,96±0,07	0,97±0,11	0,80±0,20	0,98±0,05
	d±m	-0,26±0,21	-0,19±0,24	-0,09±0,28	-0,14±0,29	-0,08±0,37	-0,32±0,31	-0,14±0,49
Нафтуса нативна n=10	X±m	759±32	2,9±0,2	1,7±0,2	7,9±0,6	4,0±0,3	2,0±0,5	13,4±0,7
	I <sub>D</sub> ±m	0,93±0,04	0,93±0,05	1,13±0,14	0,96±0,07	1,03±0,08	0,80±0,19	1,03±0,05
	d±m	-0,22±0,12	-0,23±0,16	+0,19±0,20	-0,14±0,29	+0,08±0,28	-0,32±0,30	+0,28±0,50
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	757±26	2,9±0,1	1,4±0,1	8,0±0,3	4,2±0,3	1,8±0,2	12,9±0,4
	I <sub>D</sub> ±m	0,93±0,03	0,92±0,03	0,96±0,09	0,97±0,03	1,08±0,07	0,71±0,07	0,99±0,03
	d±m	-0,22±0,10	-0,24±0,10	-0,06±0,13	-0,11±0,13	+0,25±0,22	-0,46±0,11	-0,05±0,26

Таблиця 5.14

Відсутність суттєвого впливу на показники тимоцитогамі, непідлеглі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Тимус, мг	Тимус, мг/г маси тіла	Лімфоцити, %	Лімфобласт и, %	Епітеліоцити, %	Ретикулоцити, %	Макрофаги, %
Інтактна (Жодного) n=10	X±m	73±3	0,29±0,04	70,3±0,8	7,4±0,3	8,8±0,6	4,7±0,5	2,7±0,4
	I <sub>D</sub>	1	1	1	1	1	1	1
	d	0	0	0	0	0	0	0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X±m	83±7	0,33±0,03	69,3±0,6	7,2±0,2	8,8±0,6	4,4±0,2	3,0±0,3
	I <sub>D</sub> ±m	1,13±0,09	1,14±0,10	0,98±0,01	0,98±0,03	1,00±0,06	0,95±0,03	1,11±0,11
	d±m	+0,41±0,29	+0,34±0,25	-0,42±0,23	-0,21±0,25	-0,01±0,28	-0,15±0,10	+0,22±0,24
Нафтуса нативна n=10	X±m	77±4	0,30±0,02	69,3±0,9	7,5±0,4	9,1±0,6	4,9±0,5	2,7±0,3
	I <sub>D</sub> ±m	1,06±0,05	1,03±0,06	0,98±0,02	1,01±0,06	1,03±0,07	1,04±0,11	1,00±0,12
	d±m	+0,18±0,15	+0,09±0,16	-0,41±0,39	+0,12±0,50	+0,15±0,31	+0,12±0,30	0,00±0,25
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X±m	71±3	0,27±0,01	68,9±0,5	6,9±0,2	9,7±0,4	4,8±0,2	3,2±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	0,98±0,04	0,96±0,04	0,97±0,01	0,94±0,02	1,10±0,05	1,03±0,04	1,20±0,08
	d±m	-0,06±0,13	-0,10±0,11	-0,60±0,21	-0,55±0,21	+0,44±0,21	+0,08±0,11	+0,40±0,16

Таблиця 5.15

Відсутність суттєвого впливу на метаболічні показники плазми крові, неспідеглі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	Холестерин загальний, мМ/л	ХС $\alpha$ -ліпопротеїнів, мМ/л	ХС не $\alpha$ -ліпопротеїнів, мМ/л	Не $\alpha$ -ліпопротеїни, од.	Білірубін загальний, мкМ/л	Креатинін плазми, мкМ/л	Сечовина плазми, мМ/л	Урати, мкМ/л
Інтактна (Жодного) n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> d	1,57 $\pm$ 0,15 1 0	0,80 $\pm$ 0,03 1 0	0,77 $\pm$ 0,13 1 0	6,8 $\pm$ 1,1 1 0	4,63 $\pm$ 0,81 1 0	125 $\pm$ 13 1 0	7,4 $\pm$ 0,5 1 0	662 $\pm$ 108 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	1,70 $\pm$ 0,10 1,08 $\pm$ 0,06 +0,28 $\pm$ 0,22	0,82 $\pm$ 0,04 1,02 $\pm$ 0,04 +0,12 $\pm$ 0,33	0,85 $\pm$ 0,07 1,11 $\pm$ 0,09 +0,21 $\pm$ 0,17	6,4 $\pm$ 1,4 0,94 $\pm$ 0,21 -0,12 $\pm$ 0,42	4,65 $\pm$ 0,92 1,00 $\pm$ 0,20 +0,01 $\pm$ 0,36	157 $\pm$ 20 1,26 $\pm$ 0,16 +0,77 $\pm$ 0,49	9,5 $\pm$ 1,0 1,27 $\pm$ 0,14 +1,19 $\pm$ 0,60	620 $\pm$ 101 0,94 $\pm$ 0,15 -0,12 $\pm$ 0,29
Нафтуса нативна n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	1,59 $\pm$ 0,12 1,01 $\pm$ 0,08 +0,04 $\pm$ 0,27	0,85 $\pm$ 0,04 1,06 $\pm$ 0,06 +0,47 $\pm$ 0,42	0,74 $\pm$ 0,10 0,90 $\pm$ 0,12 -0,20 $\pm$ 0,26	7,1 $\pm$ 1,5 1,04 $\pm$ 0,22 +0,09 $\pm$ 0,44	4,86 $\pm$ 0,76 1,05 $\pm$ 0,16 +0,09 $\pm$ 0,29	160 $\pm$ 23 1,29 $\pm$ 0,18 +0,86 $\pm$ 0,54	9,5 $\pm$ 1,1 1,28 $\pm$ 0,14 +1,20 $\pm$ 0,60	645 $\pm$ 137 0,97 $\pm$ 0,21 -0,05 $\pm$ 0,40
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	1,55 $\pm$ 0,08 0,99 $\pm$ 0,05 -0,04 $\pm$ 0,17	0,77 $\pm$ 0,02 0,95 $\pm$ 0,02 -0,34 $\pm$ 0,17	0,79 $\pm$ 0,07 0,97 $\pm$ 0,08 -0,07 $\pm$ 0,18	6,2 $\pm$ 0,5 0,91 $\pm$ 0,07 -0,18 $\pm$ 0,14	4,41 $\pm$ 0,31 0,95 $\pm$ 0,07 -0,09 $\pm$ 0,12	138 $\pm$ 9 1,10 $\pm$ 0,07 +0,31 $\pm$ 0,22	8,3 $\pm$ 0,5 1,12 $\pm$ 0,06 +0,52 $\pm$ 0,26	661 $\pm$ 0,55 1,00 $\pm$ 0,08 0,00 $\pm$ 0,16

Продовження таблиці 5.15

Група (вплив)	Параметр	Амілаза, мг/год•мл	Супероксид-дисмутаза, од/мл	Дієнові кон'югати, E <sup>232</sup> /мл	Калій еритроцитів, мМ/л	Натрій еритроцитів, мМ/л	Хлорид плазми, мМ/л	Магній плазми, мМ/л
Інтактна (Жодного) n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> d	152 $\pm$ 8 1 0	58,0 $\pm$ 3,4 1 0	1,34 $\pm$ 0,13 1 0	87,0 $\pm$ 2,2 1 0	22,0 $\pm$ 1,4 1 0	94,3 $\pm$ 2,2 1 0	0,88 $\pm$ 0,19 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	154 $\pm$ 9 1,02 $\pm$ 0,06 +0,10 $\pm$ 0,36	58,2 $\pm$ 2,0 1,00 $\pm$ 0,04 +0,02 $\pm$ 0,19	1,42 $\pm$ 0,12 1,06 $\pm$ 0,09 +0,20 $\pm$ 0,31	87,5 $\pm$ 1,6 1,01 $\pm$ 0,02 +0,08 $\pm$ 0,24	22,6 $\pm$ 2,0 1,03 $\pm$ 0,09 +0,14 $\pm$ 0,45	95,4 $\pm$ 1,6 1,01 $\pm$ 0,02 +0,14 $\pm$ 0,23	0,99 $\pm$ 0,21 1,12 $\pm$ 0,24 +0,18 $\pm$ 0,35
Нафтуса нативна n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	144 $\pm$ 7 0,95 $\pm$ 0,04 -0,30 $\pm$ 0,27	55,0 $\pm$ 4,3 0,95 $\pm$ 0,07 -0,28 $\pm$ 0,40	1,28 $\pm$ 0,08 0,95 $\pm$ 0,06 -0,16 $\pm$ 0,19	84,5 $\pm$ 2,1 0,97 $\pm$ 0,02 -0,36 $\pm$ 0,30	21,7 $\pm$ 1,6 0,98 $\pm$ 0,07 -0,08 $\pm$ 0,35	94,7 $\pm$ 1,6 1,00 $\pm$ 0,02 +0,06 $\pm$ 0,22	0,91 $\pm$ 0,20 1,04 $\pm$ 0,23 +0,05 $\pm$ 0,33
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	159 $\pm$ 7 1,05 $\pm$ 0,05 +0,30 $\pm$ 0,28	54,2 $\pm$ 1,8 0,93 $\pm$ 0,03 -0,35 $\pm$ 0,16	1,51 $\pm$ 0,09 1,12 $\pm$ 0,06 +0,41 $\pm$ 0,20	87,8 $\pm$ 1,2 1,01 $\pm$ 0,01 +0,12 $\pm$ 0,17	23,0 $\pm$ 0,8 1,05 $\pm$ 0,04 +0,23 $\pm$ 0,18	90,7 $\pm$ 1,2 0,96 $\pm$ 0,01 -0,51 $\pm$ 0,17	0,75 $\pm$ 0,07 0,86 $\pm$ 0,08 -0,21 $\pm$ 0,12

Таблиця 5.16

Відсутність суттєвого впливу на екскрецію з сечею (за добу на 100 г маси тіла) метаболітів, неспідеглі ефекту хронічного стресу

Група (вплив)	Параметр	МСМ, од.екст.	Сечовина, мкМ	Урати, мкМ	Фосфати, мкМ	Амоній, мкМ	Калій, мкМ
Інтактна (Жодного) n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> d	0,26 $\pm$ 0,05 1 0	169 $\pm$ 43 1 0	5,7 $\pm$ 1,7 1 0	94 $\pm$ 20 1 0	15,3 $\pm$ 3,2 1 0	189 $\pm$ 39 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	0,26 $\pm$ 0,06 1,01 $\pm$ 0,22 +0,02 $\pm$ 0,34	180 $\pm$ 30 1,07 $\pm$ 0,18 +0,08 $\pm$ 0,22	6,3 $\pm$ 1,1 1,10 $\pm$ 0,18 +0,10 $\pm$ 0,20	94 $\pm$ 13 1,01 $\pm$ 0,14 +0,01 $\pm$ 0,21	15,8 $\pm$ 2,2 1,04 $\pm$ 0,14 +0,06 $\pm$ 0,22	179 $\pm$ 32 0,95 $\pm$ 0,17 -0,08 $\pm$ 0,26
Нафтуса нативна n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	0,27 $\pm$ 0,03 1,03 $\pm$ 0,10 +0,05 $\pm$ 0,16	182 $\pm$ 26 1,08 $\pm$ 0,16 +0,10 $\pm$ 0,19	5,4 $\pm$ 0,7 0,95 $\pm$ 0,12 -0,06 $\pm$ 0,14	102 $\pm$ 9 1,09 $\pm$ 0,09 +0,13 $\pm$ 0,13	16,5 $\pm$ 1,4 1,08 $\pm$ 0,09 +0,12 $\pm$ 0,14	191 $\pm$ 31 1,01 $\pm$ 0,16 +0,02 $\pm$ 0,25
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	0,30 $\pm$ 0,04 1,15 $\pm$ 0,14 +0,24 $\pm$ 0,22	260 $\pm$ 41 1,54 $\pm$ 0,24 +0,68 $\pm$ 0,30	5,4 $\pm$ 0,5 0,94 $\pm$ 0,08 -0,07 $\pm$ 0,09	111 $\pm$ 10 1,18 $\pm$ 0,11 +0,26 $\pm$ 0,16	18,0 $\pm$ 1,7 1,18 $\pm$ 0,11 +0,27 $\pm$ 0,17	185 $\pm$ 12 0,98 $\pm$ 0,06 -0,03 $\pm$ 0,10

Продовження таблиці 5.16

Група (вплив)	Параметр	Каталаза, фкат	Супероксид-дисмутаза, од.	Дієнові кон'югати, E <sup>232</sup>	Малоновий діальдегід, пМ
Інтактна (Жодного) n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> d	54 $\pm$ 16 1 0	87 $\pm$ 15 1 0	2,56 $\pm$ 0,53 1 0	124 $\pm$ 23 1 0
Контрольна (Вода з-під крану) n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	66 $\pm$ 12 1,23 $\pm$ 0,23 +0,24 $\pm$ 0,24	95 $\pm$ 12 1,08 $\pm$ 0,14 +0,15 $\pm$ 0,24	2,42 $\pm$ 0,33 0,94 $\pm$ 0,13 -0,08 $\pm$ 0,20	109 $\pm$ 12 0,88 $\pm$ 0,10 -0,20 $\pm$ 0,16
Нафтуса нативна n=10	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	67 $\pm$ 11 1,23 $\pm$ 0,20 +0,24 $\pm$ 0,21	91 $\pm$ 7 1,04 $\pm$ 0,08 +0,07 $\pm$ 0,14	2,44 $\pm$ 0,24 0,95 $\pm$ 0,09 -0,07 $\pm$ 0,14	144 $\pm$ 11 1,17 $\pm$ 0,09 +0,28 $\pm$ 0,16
Ізотонічний сольовий аналог Нафтусі n=30	X $\pm$ m I <sub>D</sub> $\pm$ m d $\pm$ m	79 $\pm$ 11 1,45 $\pm$ 0,21 +0,47 $\pm$ 0,22	110 $\pm$ 10 1,26 $\pm$ 0,12 +0,47 $\pm$ 0,21	3,38 $\pm$ 0,34 1,32 $\pm$ 0,13 +0,49 $\pm$ 0,20	155 $\pm$ 11 1,25 $\pm$ 0,09 +0,42 $\pm$ 0,15

## 5.8. Дискримінантний аналіз показників нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму.

З метою селекції ознак, за сукупністю яких кожна група тварин чітко відрізняється одна від одної, застосовано метод дискримінантного аналізу (forward stepwise). Програмою відібрано із 104 зареєстрованих показників лише 21 розділюючий. Ці дискримінантні змінні закумульовані у два блоки, із зазначенням порядкового номера (рангу) в загальній ієрархії (за критерієм Wilks'  $\Lambda$ ).

Перший з них (табл. 5.17) містить 12 показників нейроендокринно-імуного комплексу, в тому числі 3 - нейро-гормональної регуляції та 9 морфо-функціональних показників імуної системи, а другий блок (табл. 5.18) об'єднує 9 метаболічних показників крові і добової сечі.

Як і в попередньому дослідженні, обидва блоки дискримінуючих змінних практично ідентичні за середніми величинами рангових номерів (11,0 і 11,0), що засвідчує рівнозначність нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму у дисперсії інформаційного поля.

Відібрані показники в своїй сукупності чітко виокремлюють чотири групи щурів, про що свідчать квадрати віддалей Mahalanobis ( $D^2_M$ ) між ними. Зокрема  $D^2_M$  між інтактною (I) і контрольною (W) групами складає 19,0 ( $F=2,62$ ;  $p=0,005$ ), інтактною і основною (N) - 22,7 ( $F=3,13$ ;  $p=0,001$ ), інтактною і групою порівняння (S) - 11,3 ( $F=2,38$ ;  $p=0,01$ ), контрольною і основною - 21,2 ( $F=2,91$ ;  $p=0,02$ ), контрольною і групою порівняння - 13,7 ( $F=2,89$ ;  $p=0,003$ ), основною (нативна Нафтуса) і групою порівняння (ізотонічна Нафтуса) - 24,6 ( $F=5,17$ ;  $p<10^{-5}$ ).

На наступному етапі 21-мірний простір дискримінантних змінних трансформовано у 3-мірний простір канонічних дискримінантних функцій. Перша функція володіє максимальною розрізняючою здатністю:  $r^*$  складає 0,871, а її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи ( $\eta^2=r^{*2}$ ) - 0,758 (Wilks'  $\Lambda=0,043$ ;  $\chi^2=146$ ;  $p<10^{-6}$ ). Друга дискримінантна функція характеризується менш вагомими величинами параметрів:  $r^*=0,781$ ;  $\eta^2=0,610$ ; Wilks'  $\Lambda=0,178$ ;  $\chi^2=80$ ;  $p=10^{-4}$ , а третя функція ще слабша:  $r^*=0,736$ ;  $\eta^2=0,542$ ; Wilks'  $\Lambda=0,458$ ;  $\chi^2=36$ ;  $p<0,01$ .

При оцінці реальної корисності дискримінантних функцій виявлено, що перша функція містить 53,3% дискримінантних можливостей, друга - 26,6%, третя - 20,1%.

Про абсолютний вклад кожної змінної у значення тієї чи іншої дискримінантної функції дають інформацію нестандартизовані (біжучі) коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF), приведені в табл. 5.17 і 5.18. Сума добутоків RCCDF на значення дискримінантних змінних плюс константа (ConCF) дають значення дискримінантної функції (радикала) як для групи в цілому, так і для кожного щура зокрема. Це уможливило візуалізацію як груп, так і їх індивідуальних членів (рис. 5.15 і 5.16) в просторі дискримінантних функцій (радикалів).

Значущих **повних структурних коефіцієнтів** для першого кореня не виявлено. Все ж заслуговують на увагу його слабкі прямі зв'язки із осмолярністю добової сечі ( $r=0,21$ ), екскрецією з нею хлориду ( $r=0,21$ ) і натрію ( $r=0,19$ ) та інверсні - з вмістом в крові натуральних кіллерів ( $r=-0,20$ ). Другий корінь значуще корелює із товщиною ретикулярної зони кори наднирників ( $r=0,31$ ) і модою як дзеркалом гуморального каналу вегетативної регуляції ( $r=-0,26$ ), а також незначуще із калійемією ( $r=-0,22$ ), активністю пероксидази ( $r=0,21$ ), вмістом в крові Т-гелперів/індукторів ( $r=-0,21$ ), в тимусі - плазмоцитів ( $r=0,20$ ). Третій корінь інверсно пов'язаний із рівнем в крові натуральних кіллерів ( $r=-0,33$ ) і екскрецією хлориду ( $r=-0,21$ ) та натрію ( $r=-0,19$ ) і прямо - із калійемією ( $r=0,24$ ).

Отже, перший радикал можна інтерпретувати як відображення осмолярності сечі, зумовленої хлоридом натрію, та супресії натуральних кіллерів; другий - як відображення депонування в наднирниках андрогенів, асоційованого із симпатотонічним зсувом гуморального каналу вегетативної регуляції, інверсною мірою калійемії, супресією Т-гелперів/індукторів, проліферацією в тимусі плазмоцитів і активацією пероксидази; третій - як відображення супресії натуральних кіллерів, асоційованої із ретенцією хлориду натрію і гіпокалійемією. Дискримінантний аналіз дає можливість також класифікувати щурів як ретроспективно, так і проспективно щодо приналежності їх до тієї чи іншої групи впливу. Це досягається шляхом обчислення класифікуючих дискримінантних функцій. Коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) не стандартизовані, тому не інтерпретуються (табл. 5.17 і 5.18). Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутоків величин дискримінантних змінних на CoeCF плюс їх константи. В нашому випадку досягнуто 96,7%-ної коректності класифікації (1 формальна помилка стосовно щура інтактної групи, який, проте, візуально не змішується із групою порівняння). Це означає, що за наявності відібраного 21 дискримінантного показника щура можна практично безпомилково віднести до певної групи впливу.

Навіть такі слабкі структурні коефіцієнти дозволяють проілюструвати викладені попередньо факти (рис. 5.15). По-перше, практично однакові проєкції на вісь **першого кореня** кластерів як інтактних (I), так і контрольних (W) щурів ілюструють відсутність саногенного ефекту хронічного стресу на вміст в крові натуральних кіллерів. Зміщення вздовж цієї осі кластера щурів, котрі вживали нативну Нафтусю (N), в сторону негативних значень вказує на значне підвищення рівня цього імунного показника. Протилежні зміщення відносно інтактних щурів особин, котрі вживали гіпотонічну воду (як водопровідну, так і нативну Нафтусю) - в сторону негативних значень, та ізотонічний сольовий аналог Нафтусі (S) - в сторону позитивних значень першого радикалу, відображують відповідні зміни осмолярності сечі і екскреції хлориду натрію.

Таблиця 5.17

Підсумки дискримінантного аналізу показників НЕІ комплексу

N <sub>Δ</sub>	Дискримінантна змінна	Група	Інтактна	Контрольна (вода з-під крану)	Нафтуся нативна	ІСАН	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=10	n=10	n=10	n=30		
1	Натуральні кіллери крові, %	X±m	15,0±0,3	14,9±0,4	17,9±0,9	15,7±0,4	Λ	0,786
		RCCDF1	-0,417	-0,417	-0,417	-0,477	F	5,07
		RCCDF2	-0,210	-0,210	-0,210	-0,210	p	0,004
		RCCDF3	-0,309	-0,309	-0,309	-0,309		
		CoeCF	7,16	6,84	9,21	7,02		
2	Т-гелпери/індуктори крові, %	X±m	31,8±0,8	29,4±1,0	33,6±1,6	30,2±0,6	Λ	0,613
		RCCDF1	-0,175	-0,175	-0,175	-0,175	F	5,09
		RCCDF2	-0,091	-0,091	-0,091	-0,091	p	<10 <sup>-4</sup>
		RCCDF3	-0,108	-0,108	-0,108	-0,108		
		CoeCF	9,01	8,85	9,81	8,89		
3	Товщина ретикулярної зони КН, мкм	X±m	40,8±2,5	52,5±3,6	43,8±2,9	40,4±1,8	Λ	0,499
		RCCDF1	-0,075	-0,075	-0,075	-0,075	F	4,84
		RCCDF2	0,063	0,063	0,063	0,063	p	<10 <sup>-5</sup>
		RCCDF3	0,003	0,003	0,003	0,003		
		CoeCF	3,57	3,89	3,90	3,58		
7	Відносна маса тимуса, мг/г маси тіла	X±m	0,29±0,04	0,33±0,03	0,30±0,02	0,27±0,01	Λ	0,249
		RCCDF1	-7,685	-7,685	-7,685	-7,685	F	4,28
		RCCDF2	4,946	4,946	4,946	4,946	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	3,463	3,463	3,463	3,463		
		CoeCF	142	166	165	132		
8	Епітеліоцити тимоцитограми, %	X±m	8,8±0,6	8,8±0,6	9,1±0,6	9,7±0,4	Λ	0,212
		RCCDF1	0,144	0,144	0,144	0,144	F	4,20
		RCCDF2	-0,026	-0,026	-0,026	-0,026	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,314	-0,314	-0,314	-0,314		
		CoeCF	5,85	5,84	6,18	6,75		
9	Гуморальний канал вегетативної регуляції (Mo), мс	X±m	124±5	101±7	114±7	118±4	Λ	0,183
		RCCDF1	0,002	0,002	0,002	0,002	F	4,12
		RCCDF2	-0,027	-0,027	-0,027	-0,027	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,002	0,002	0,002	0,002		
		CoeCF	0,80	0,68	0,75	0,75		
13	Бактерицидна здатність макрофагів крові, 10 <sup>9</sup> мікробів/л	X±m	0,11±0,05	0,07±0,02	0,05±0,01	0,07±0,01	Λ	0,102
		RCCDF1	-2,603	-2,603	-2,603	-2,603	F	3,91
		RCCDF2	-1,493	-1,493	-1,493	-1,493	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	3,873	3,873	3,873	3,873		
		CoeCF	115	109	112	100		
15	Базофіли лейкоцитограми, %	X±m	0,20±0,13	0,20±0,15	0,30±0,15	0,41±0,09	Λ	0,084
		RCCDF1	1,161	1,161	1,161	1,161	F	3,63
		RCCDF2	-0,540	-0,540	-0,540	-0,540	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,025	0,025	0,025	0,025		
		CoeCF	-48,7	-51,9	-53,5	-48,3		
17	Плазмоцити тимоцитограми, %	X±m	1,8±0,2	2,4±0,3	1,7±0,3	2,0±0,1	Λ	0,069
		RCCDF1	0,543	0,543	0,543	0,543	F	3,41
		RCCDF2	0,337	0,337	0,337	0,337	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,297	0,297	0,297	0,297		
		CoeCF	3,41	4,14	1,11	3,96		
18	Трийодтиронін, нМ/л	X±m	2,12±0,18	2,26±0,14	2,08±0,08	2,35±0,06	Λ	0,060
		RCCDF1	1,201	1,201	1,201	1,201	F	3,39
		RCCDF2	0,359	0,359	0,359	0,359	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	0,206	0,206	0,206	0,206		
		CoeCF	-11,6	-11,3	-15,9	-10,0		
19	Ретикулоцити спленоцитограми, %	X±m	14,3±0,6	14,8±0,6	15,5±0,4	15,1±0,3	Λ	0,055
		RCCDF1	-0,277	-0,277	-0,277	-0,277	F	3,30
		RCCDF2	0,348	0,348	0,348	0,348	p	<10 <sup>-6</sup>
		RCCDF3	-0,230	-0,230	-0,230	-0,230		
		CoeCF	27,8	29,6	29,8	28,6		

20	Нейтрофіли спленоцитограми, %	X±m	13,0±0,4	12,8±0,7	13,4±0,7	12,9±0,4	Λ F p	0,050 3,21 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,198	-0,198	-0,198	-0,198		
		RCCDF2	0,223	0,223	0,223	0,223		
		RCCDF3	-0,116	-0,116	-0,116	-0,116		
		CoeCF	16,4	17,6	17,7	16,9		

Примітки. 1.N<sub>Λ</sub> - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.

2.X±m - середні значення змінних та їх стандартні похибки.

3.RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).

4.CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

Таблиця 5.18

Підсумки дискримінантного аналізу метаболічних показників крові і добової сечі

N <sub>Λ</sub>	Дискримінантна змінна	Група Параметр	Інтактна	Контрольна (вода з-під крану)	Нафтуса нативна	ІСАН	Критерії Wilks'	
			n=10	n=10	n=10	n=30		
4	Калій плазми, мМ/л	X±m	4,23±0,22	3,54±0,25	3,93±0,20	3,38±0,14	Λ F p	0,417 4,59 <10 <sup>-5</sup>
		RCCDF1	-0,167	-0,167	-0,167	-0,167		
		RCCDF2	-0,929	-0,929	-0,929	-0,929		
		RCCDF3	1,147	1,147	1,147	1,147		
		CoeCF	-37,6	-42,1	-41,3	-42,3		
5	Екскреція хлориду, мкМ/100 г•добу	X±m	144±31	64±13	105±27	212±28	Λ F p	0,338 4,62 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,014	0,014	0,014	0,014		
		RCCDF2	0,001	0,001	0,001	0,001		
		RCCDF3	-0,007	-0,007	-0,007	-0,007		
		CoeCF	-0,40	-0,40	-0,42	-0,36		
6	Пероксидаза еритроцитів, нкат/мг Нв	X±m	2,07±0,19	3,00±0,43	2,69±0,30	2,47±0,15	Λ F p	0,296 4,32 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-1,521	-1,521	-1,521	-1,521		
		RCCDF2	0,755	0,755	0,755	0,755		
		RCCDF3	1,113	1,113	1,113	1,113		
		CoeCF	40,1	43,7	43,2	36,8		
10	Малоновий диальдегід плазми, мкМ/л	X±m	63±7	79±8	88±11	69±5	Λ F p	0,164 3,93 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,062	-0,062	-0,062	-0,062		
		RCCDF2	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002		
		RCCDF3	-0,015	-0,015	-0,015	-0,015		
		CoeCF	1,15	1,20	1,40	1,10		
11	Дієнові кон'югати плазми, E <sup>232</sup> /мл	X±m	1,34±0,13	1,42±0,12	1,28±0,08	1,51±0,09	Λ F p	0,126 4,21 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	2,925	2,925	2,925	2,925		
		RCCDF2	1,801	1,801	1,801	1,801		
		RCCDF3	-0,235	-0,235	-0,235	-0,235		
		CoeCF	-5,08	0,05	-12,5	2,32		
12	Осмолярність сечі, мОсм/л	X±m	559±44	431±24	447±39	603±38	Λ F p	0,112 4,07 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,001	0,001	0,001	0,001		
		RCCDF2	-0,003	-0,003	-0,003	-0,003		
		RCCDF3	0,006	0,006	0,006	0,006		
		CoeCF	-0,002	-0,021	-0,034	-0,023		
14	Каталаза плазми, пкат/л	X±m	28,6±2,4	41,1±5,8	37,2±4,1	34,7±2,2	Λ F P	0,093 3,75 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	12,39	12,39	12,39	12,39		
		RCCDF2	-0,213	-0,213	-0,213	-0,213		
		RCCDF3	-6,746	-6,746	-6,746	-6,746		
		CoeCF	-233	-240	-259	-202		
16	Екскреція натрію, мкМ/100 г•добу	X±m	135±27	61±22	94±24	223±39	Λ F P	0,077 3,50 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,012	-0,012	-0,012	-0,012		
		RCCDF2	0,001	0,001	0,001	0,001		
		RCCDF3	-0,005	-0,005	-0,005	-0,005		
		CoeCF	0,46	0,48	0,52	0,46		
21	Натрій плазми, мМ/л	X±m	128,6±1,6	131,9±1,6	130,7±1,6	127,7±1,0	Λ F P	0,043 3,21 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,036	-0,036	-0,036	-0,036		
		RCCDF2	0,114	0,114	0,114	0,114		
		RCCDF3	-0,034	-0,034	-0,034	-0,034		
		CoeCF	11,01	11,53	11,37	11,25		
		ConDF1	21,57	21,57	21,57	21,57		
		ConDF2	-18,66	-18,66	-18,66	-18,66		
		ConDF3	14,16	14,16	14,16	14,16		
		ConCF	-1324	-1428	-1464	-1361		
Root1	0,09	-0,72	-3,40	1,35				
Root2	-1,76	2,32	-0,55	-0,01				
Root3	1,78	1,12	-0,96	-0,65				

Примітки. 1. ConDF - константи дискримінантних функцій.

2. ConCF - константи класифікуючих функцій.

3. Root - середні величини канонічних змінних.

Рис. 5.15. Індивідуальні та середньогрупові величини канонічних радикалів щурів різних груп впливу ( I - інтактна, W - вода з-під крану, N - Нафтуся нативна, S - Нафтуся+NaCl)

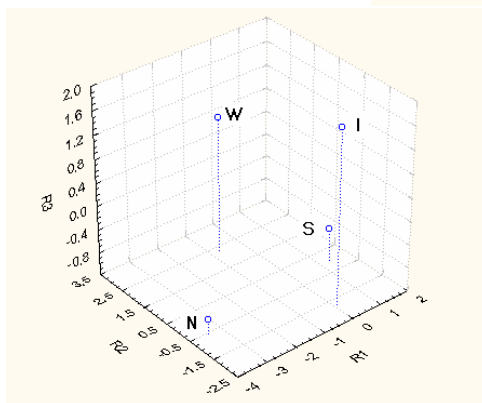
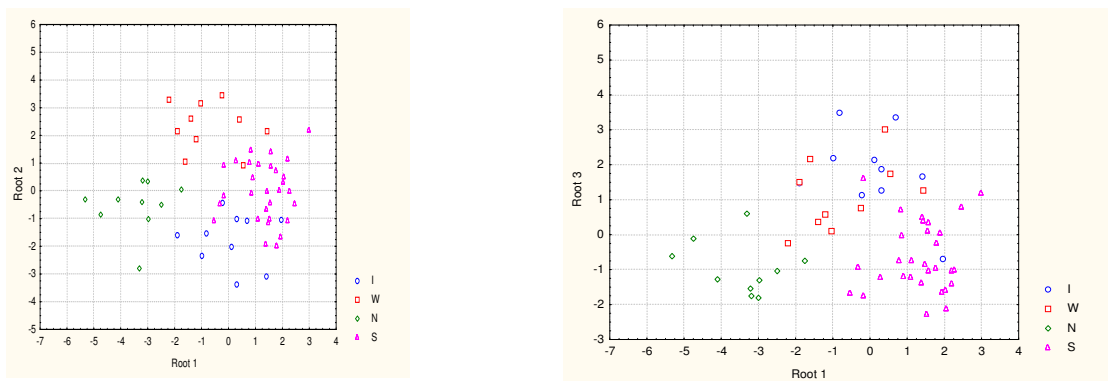
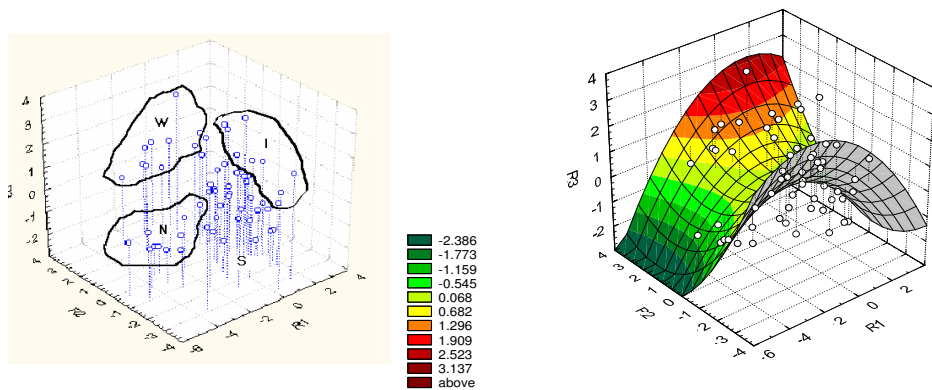


Рис. 5.16. Індивідуальна локалізація у інформаційному просторі трьох канонічних радикалів щурів різних груп впливу



По-друге, найвище зміщення вверх вздовж осі **другого кореня** кластера щурів контрольної групи відображує максимальне збільшення у них товщини ретикулярної зони кори наднирників і активності пероксидази та найглибше падіння каліємії, рівня Т-гелперів/індукторів і величини моди (максимальне посилення симпатотонічних гуморальних регуляторних впливів). Щурі, котрі вживали як нативну Нафтусю, так і ІСАН, посідають вздовж осі другого радикалу проміжні позиції.

По-третє, опускання вздовж осі **третього радикалу** відносно інтактних щурів особин, котрі вживали Нафтусю і ІСАН, але не воду з-під крану, знову ілюструє підвищення під їх впливом рівня в крові натуральних кіллерів, як і відсутність розбіжностей стосовно цього показника між інтактними і контрольними щурами.

У тривимірному просторі перших трьох радикалів (рис. 5.15 і 5.16), які сукупно містять 100% дискримінантної інформації, тобто вичерпно характеризують кожен кластер щурів, візуалізовано, по-перше, чітке розмежування тварин різних експериментальних груп, а по-друге, показано, як хронічний аверсійний стрес зміщує інтегральний стан нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму інтактних тварин далеко на протилежний схил "ущелини" і вверх, а нативна Нафтуся обмежує таке зміщення, скеровуючи його у саму "ущелину" і вниз, тоді як ІСАН, позбавлений



гіпотонічності і органічних речовин Нафтусі, чинить проміжний слабший вплив, до того ж, із "провалом" більшості особин.

### 5.9. Взаємозв'язки між інтегральними параметрами нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму.

На останньому етапі проаналізовано взаємозв'язки між інтегральними параметрами: індексами патогенних і саногенних ефектів хронічного стресу, коефіцієнтами авто- і взаємкореляції розширеної матриці факторних навантажень, ентропією лейко-, імуно-, сплено- і тимоцитограм та характеристиками синхронізації - індексом напруження взаємодії показників, середнім модулем коефіцієнтів кореляції і коефіцієнтом спряження показників.

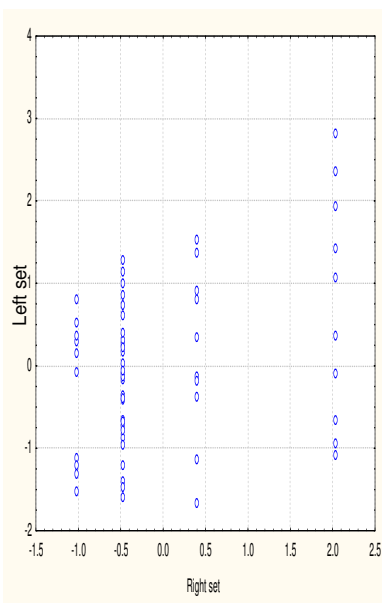
Таблиця 5.19.

Кореляційна матриця інтегральних індексів і коефіцієнтів

Індекси і коефіцієнти	Код	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Патогенний нейроендокринний	1	×	<b>0,87</b>	<b>0,76</b>	0,59	0,19	0,55	0,07	0,55	0,06	-0,30	0,26	0,25	-0,05	0,13	-0,10	0,10
Патогенний імунотропний	2	<b>0,87</b>	×	<b>0,89</b>	0,35	-0,14	0,46	-0,33	0,07	-0,34	0,15	-0,19	-0,21	-0,16	0,17	-0,11	0,20
Патогенний метаболічний	3	<b>0,76</b>	<b>0,89</b>	×	0,64	0,21	<b>0,78</b>	-0,59	0,02	-0,60	0,37	-0,40	-0,41	-0,10	0,22	-0,13	0,13
Саногенний нейроендокринний	4	0,59	0,35	0,64	×	<b>0,88</b>	<b>0,96</b>	-0,16	0,56	-0,18	-0,08	0,07	0,08	0,11	0,15	-0,10	-0,09
Саногенний імунотропний	5	0,19	-0,14	0,21	<b>0,88</b>	×	<b>0,77</b>	0,06	0,60	0,04	-0,21	0,23	0,24	0,20	0,06	-0,04	-0,20
Саногенний метаболічний	6	0,55	0,46	<b>0,78</b>	<b>0,96</b>	<b>0,77</b>	×	-0,44	0,31	-0,46	0,21	-0,22	-0,21	0,05	0,19	-0,11	-0,04
Коефіцієнт автокореляції	7	0,07	-0,33	-0,59	-0,16	0,04	-0,44	×	<b>0,72</b>	<b>0,70</b>	<b>-0,97</b>	<b>0,97</b>	<b>0,97</b>	0,12	-0,16	0,07	-0,10
Коефіцієнт взаємної кореляції	8	0,55	0,07	0,02	0,56	0,59	0,31	<b>0,72</b>	×	0,66	<b>-0,77</b>	<b>0,77</b>	<b>0,77</b>	0,16	-0,02	0,01	-0,13
Індекс гармонії	9	0,06	-0,34	-0,60	-0,18	0,02	-0,46	<b>0,70</b>	0,66	×	<b>-0,86</b>	<b>0,87</b>	<b>0,87</b>	0,12	-0,17	0,07	-0,10
Напруження взаємодії показників	10	-0,30	0,15	0,37	-0,08	-0,19	0,21	<b>-0,97</b>	<b>-0,77</b>	<b>-0,86</b>	×	<b>-0,99</b>	<b>-0,99</b>	0,13	0,12	-0,04	0,10
Середній модуль коеф. кореляції	11	0,26	-0,19	-0,40	0,07	0,21	-0,22	<b>0,97</b>	<b>0,77</b>	<b>0,87</b>	<b>-0,99</b>	×	<b>0,99</b>	0,14	-0,12	0,04	-0,11
Коефіцієнт спряження показників	12	0,25	-0,21	-0,41	0,08	0,22	-0,21	<b>0,97</b>	<b>0,77</b>	<b>0,87</b>	<b>-0,99</b>	<b>0,99</b>	×	0,14	-0,12	0,05	-0,12
Ентропія спленоцитограми	13	-0,05	-0,16	-0,10	0,11	0,20	0,05	0,12	0,16	0,12	-0,13	0,14	×	0,04	0,01	-0,17	
Ентропія тимоцитограми	14	0,13	0,17	0,22	0,15	0,07	0,19	-0,16	-0,02	-0,17	0,12	-0,12	-0,12	0,04	×	0,16	0,06
Ентропія лейкоцитограми	15	-0,10	-0,11	-0,13	-0,10	-0,04	-0,11	0,07	0,01	0,07	-0,04	0,04	0,05	0,01	0,16	×	0,10
Ентропія імуноцитограми	16	0,10	0,20	0,13	-0,09	-0,20	-0,04	-0,10	-0,13	-0,10	0,10	-0,11	-0,12	-0,17	0,06	0,10	×

З'ясовано (табл. 5.19), що попарні кореляційні зв'язки між ентропіями окремих органів імунітету та патогенними і саногенними стресорними ефектами слабкі або дуже слабкі, однак канонічний кореляційний зв'язок між констеляціями ентропій, з одного боку, та індексів патогенних і саногенних ефектів - з іншого боку, виявляється помірним:  $r^*=0,352$ ;  $\chi^2_{(6)}=9,57$ ;  $p=0,14$  (рис. 5.17).

Рис. 5.17. Канонічний зв'язок між ентропією сплено-, тимо- і імуноцитограм (вісь X) та індексами патогенних і саногенних ефектів хронічного стресу (вісь Y)

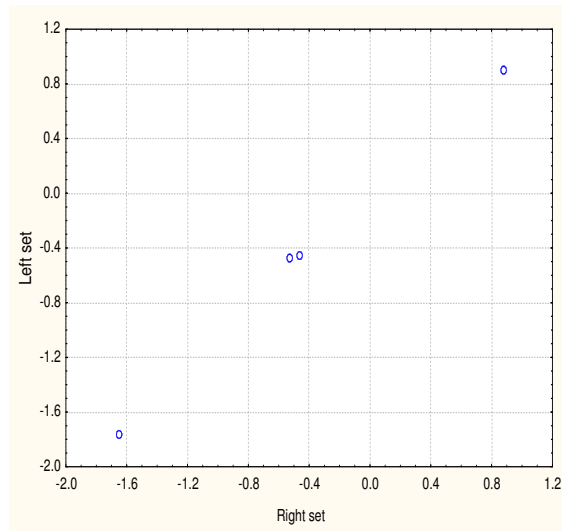


При цьому на факторну структуру ентропійного радикала максимальні навантаження дають ентропія імуноцитограми ( $r=-0,77$ ) і, реципронним чином, спленоцитограми ( $r=0,68$ ), та меншою мірою - тимоцитограми ( $r=-0,33$ ). Протилежний радикал формують індекси саногенних імунотропних ( $r=0,68$ ) і патогенних метаболічних ( $r=-0,61$ ) ефектів.

Індекси патогенних ефектів помірно і значно інверсно корелюють з груповим коефіцієнтом автокореляції як маркером гармонії, або значно прямо - із коефіцієнтом взаємної кореляції як маркером дизгармонії. Натомість індекси саногенних ефектів значно чи помірно пов'язані з виразністю дизгармонії нейроендокринно-імуного комплексу та помірно інверсно - з мірою гармонії.

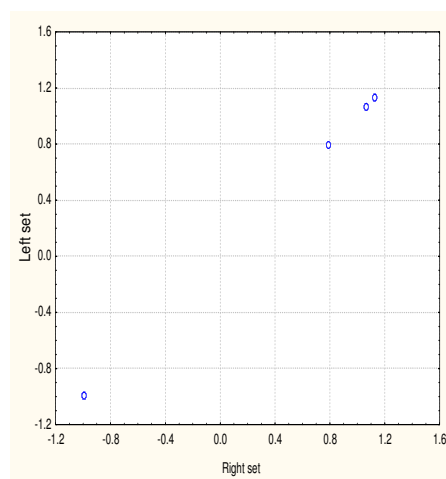
Факторне навантаження на радикал гармонії, створене коефіцієнтом  $\rho$ , значно переважає таке коефіцієнта  $r$  ( $-0,95$  проти  $-0,48$ ), а протилежний радикал формують індекси патогенних метаболічних ( $r=0,83$ ) і саногенних нейроендокринних ( $r=0,52$ ) ефектів. Коефіцієнт канонічної кореляції складає  $0,99$  (рис. 5.18)

Рис. 5.18. Канонічний зв'язок між індексами гармонії (вісь X) та індексами патогенних і саногенних ефектів хронічного стресу (вісь Y)



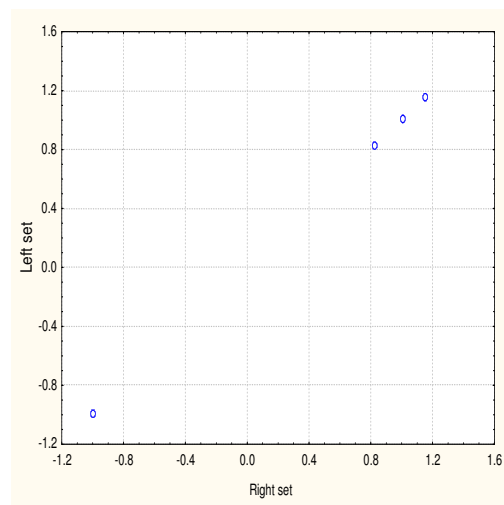
Такий же дуже сильний канонічний зв'язок виявлено між груповими параметрами синхронізації, з одного боку, та індексами патогенних і саногенних ефектів - з іншого боку (рис. 5.19), попри помірні та слабкі попарні зв'язки. На радикал синхронізації реципрокно дають навантаження індекси напруження ( $r=-0,99$ ) та ( $r=0,99$ ), на протилежний - індекси патогенних метаболічних ( $r=-0,38$ ) і нейроендокринних ( $r=0,29$ ) та саногенних імуотропних ( $r=0,22$ ) ефектів.

Рис. 5.19. Канонічний зв'язок між індексами синхронізації (вісь X) та індексами патогенних і саногенних ефектів хронічного стресу (вісь Y)



Своєю чергою, параметри гармонії і синхронізації теж дуже тісно взаємозв'язані (рис. 5.20).

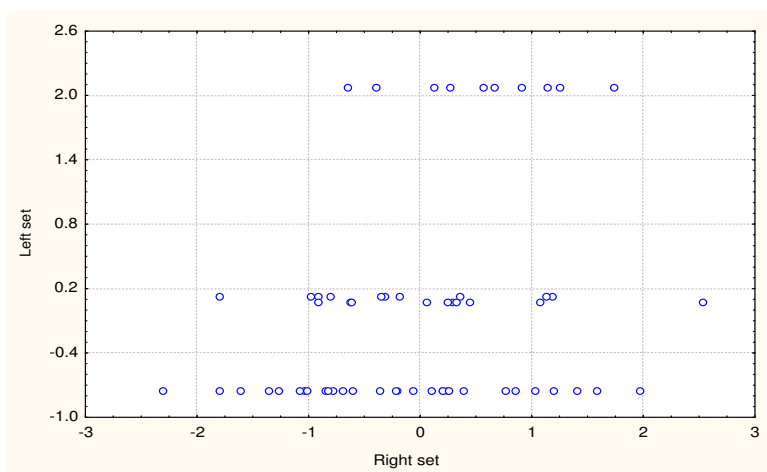
Рис. 5.20. Канонічний зв'язок між індексами гамонії (вісь X) та індексами синхронізації нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму (вісь Y)



Складається враження, що модуляторами як патогенних, так і саногенних компенсаторно-захисних ефектів за умов хронічного аверсійного стресу виступають інформаційні параметри "невизначеності" (ентропії) та "шуму" (взаємної кореляції). Натомість виразність напруження і десинхронізації прямо визначає міру патогенних метаболічних і інверсно - патогенних імунотропних ефектів стресу, але не саногенних його ефектів.

Натомість між параметрами гармонії і ентропії цитограм органів канонічний зв'язок слабкий і незначущий:  $r^*=0,265$ ;  $\chi^2_{(12)}=7,5$ ;  $p=0,82$  (рис. 5.21).

Рис. 5.21. Канонічний зв'язок між індексами ентропії цитограм (вісь X) та гармонії (вісь Y)



Скринінг попарних кореляційних зв'язків між інтегральними індексами, з одного боку, та конкретними показниками нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму - з іншого боку, виявив низку суттєвих залежностей.

Зокрема індекс патогенних нейроендокринних ефектів стресу, з одного боку, значуще чи погранично визначається товщиною ретикулярної зони кори надирників ( $r=0,39$ ), симпатотонічним зсувом гуморального каналу вегетативної регуляції ( $r=-0,32$ ) і симпатичним тонусом ( $r=0,24$ ), а з іншого визначає вміст в тимусі плазмочитів ( $r=-0,23$ ), натрійемію ( $r=0,22$ ), екскрецію хлориду з сечею ( $r=-0,23$ ) і її осмолярність ( $r=-0,23$ ) та активність пероксидази ( $r=0,26$ ) і каталази ( $r=0,24$ ).

Індекс патогенних імунотропних ефектів детермінується мінералокортикоїдною активністю ( $r=0,31$ ), мірою депонування в адреналовій корі андрогенів ( $r=0,27$ ), тироксинемією ( $r=-0,26$ ), гуморальним каналом вегетативної регуляції ( $r=-0,25$ ), калійемією ( $r=-0,31$ ) і активністю СОД сечі ( $r=0,25$ ), з одного боку, а з іншого - зниженням рівнів в крові Т-гелперів/індукторів ( $r=-0,33$ ),

натуральних кіллерів ( $r=-0,23$ ), еозинофілів ( $r=-0,23$ ) і підвищенням в ній 0-лімфоцитів ( $r=0,24$ ), а в тимусі - плазмоцитів ( $r=0,25$ ).

Індекс патогенних метаболічних ефектів визначається мінералокортикоїдною активністю ( $r=0,35$ ) і тироксинемією ( $r=-0,23$ ) та визначає калійемію ( $r=-0,38$ ), рівень Т-гелперів/індукторів ( $r=-0,26$ ) і інтенсивність фагоцитозу мікрофагів ( $r=-0,25$ )

Виразність патогенних ефектів в цілому (ПЕ) корелює прямо із товщиною ретикулярної зони кори наднирників (P3) ( $r=0,36$ ), мінералокортикоїдною активністю (МКА) ( $r=0,24$ ), активністю пероксидази (ПО) ( $r=0,25$ ) і каталази (Кат) ( $r=0,24$ ), вмістом в тимусі плазмоцитів ( $r=0,24$ ), та інверсно - з величиною моди (Мо) ( $r=-0,31$ ), рівнем Т-гелперів/індукторів (Th) ( $r=-0,24$ ) і калійемією (Кр) ( $r=-0,23$ ).

Рівняння множинної регресії має наступний вигляд:

$$\text{ПЕ} = 0,303 + 0,004 \cdot \text{МКА} - 0,003 \cdot \text{Мо} + 0,006 \cdot \text{P3} + 0,041 \cdot \text{ПлаТ} - 0,009 \cdot \text{Th} - 0,015 \cdot \text{Кр} - 0,596 \cdot \text{Кат} + 0,018 \cdot \text{ПО}$$

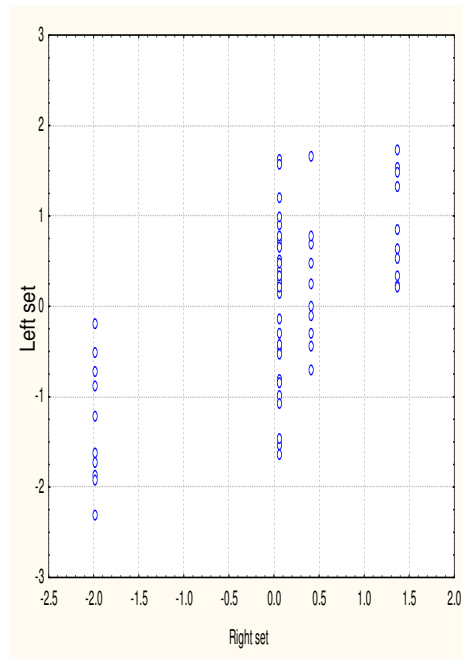
$$R=0,650; R^2=0,423; F_{(8,5)}=4,7; p<10^{-3}; \text{Std. Error}=0,17$$

Канонічна залежність між ними, візуалізована на рис. 5. 22, описується рівнянням:

$$\text{ПЕ} = 0,445 \cdot \text{P3}_{(0,56)} - 0,452 \cdot \text{Мо}_{(-0,48)} + 1,246 \cdot \text{ПО}_{(0,39)} + 0,25 \cdot \text{ПлаТ}_{(0,37)} + 0,289 \cdot \text{МКА}_{(0,37)} - 0,207 \cdot \text{Кат}_{(-0,37)} - 0,25 \cdot \text{Th}_{(-0,37)} - 0,089 \cdot \text{Кр}_{(0,35)}$$

$$r^*=0,650; \chi^2_{(8)}=29,7; p<10^{-3}; \Lambda \text{ Prime} = 0,58.$$

Рис. 5. 22. Канонічний зв'язок між індексом патогенних ефектів стресу (вісь X) та детермінуючими і детермінованими показниками нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму (вісь Y)



Індекс саногенних нейроендокринних ефектів корелює з-поміж нейроендокринної констеляції із товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=0,27$ ), кортикостеронемією ( $r=-0,24$ ), симпатичним тонусом ( $r=0,22$ ) і модою ( $r=-0,22$ ); з-поміж імунної констеляції - з рівнем натуральних кіллерів ( $r=0,29$ ), індексом кілінгу мікрофагів ( $r=0,23$ ), рівнем моноцитів ( $r=-0,22$ ) і бактерицидною здатністю макрофагів ( $r=-0,24$ ) крові; з-поміж метаболічної констеляції - із рівнем в плазмі малонового диальдегіду ( $r=0,25$ ), активністю каталази ( $r=0,24$ ) і пероксидази ( $r=0,24$ ) та кальційемією ( $r=-0,22$ ).

Індекс саногенних імунотропних ефектів корелює з-поміж імунних параметрів - з вмістом натуральних кіллерів ( $r=0,43$ ) і 0-лімфоцитів ( $r=-0,34$ ) в крові, лімфоцитів - в селезінці ( $r=-0,25$ ) та бактерицидною здатністю макрофагів крові ( $r=-0,22$ ); з-поміж гормональних чинників - з товщиною фасцикулярної зони кори наднирників ( $r=0,23$ ); з-поміж метаболічних чинників - із малоновим диальдегідом плазми ( $r=0,26$ ) і дієновими кон'югатами сечі ( $r=-0,25$ ).

Індекс саногенних метаболічних ефектів з-поміж одноім'яної констеляції корелює з вмістом в плазмі калію ( $r=-0,28$ ) і кальцію ( $r=0,24$ ) і екскрецією з сечею креатиніну ( $r=0,24$ ); з-поміж гормональних показників - із кортикостеронемією ( $r=-0,26$ ), товщиною фасцикулярної зони кори

наднирників ( $r=0,24$ ) і мінералокортикоїдною активністю ( $r=0,24$ ); з-поміж імунних параметрів - із вмістом в крові натуральних кіллерів ( $r=0,25$ ), а в тимусі - тілець Гассала ( $r=0,23$ ).

Виразність саногенних ефектів в цілому (ICE) корелює прямо із рівнем в крові натуральних кіллерів (НК) ( $r=0,34$ ), товщиною фасцикулярної зони кори наднирників (ФЗ) ( $r=0,25$ ), рівнем в плазмі малонового диальдегіду (МДА) ( $r=0,24$ ) та інверсно - з кортикостеронемією (КС) ( $r=-0,25$ ), рівнем в крові 0-лімфоцитів (О) ( $r=-0,24$ ) і моноцитів (М) ( $r=-0,23$ ), їх бактерицидною здатністю (БЦЗМ) ( $r=-0,24$ ) та кальційемією (Саp) ( $r=-0,22$ ).

Рівняння множинної регресії має наступний вигляд:

$$ICE = 0,156 + 0,0005 \cdot \Phi 3 - 0,0001 \cdot \text{КС} - 0,016 \cdot \text{М} - 0,516 \cdot \text{БЦЗМ} - 0,007 \cdot \text{О} + 0,027 \cdot \text{НК} - 0,060 \cdot \text{Саp} + 0,0015 \cdot \text{МДА}$$

$$R=0,644; R^2=0,415; F_{(8,5)}=4,5; p<10^{-3}; \text{Std. Error}=0,18$$

Канонічна залежність між ними, візуалізована на рис. 5. 23, описується рівнянням:

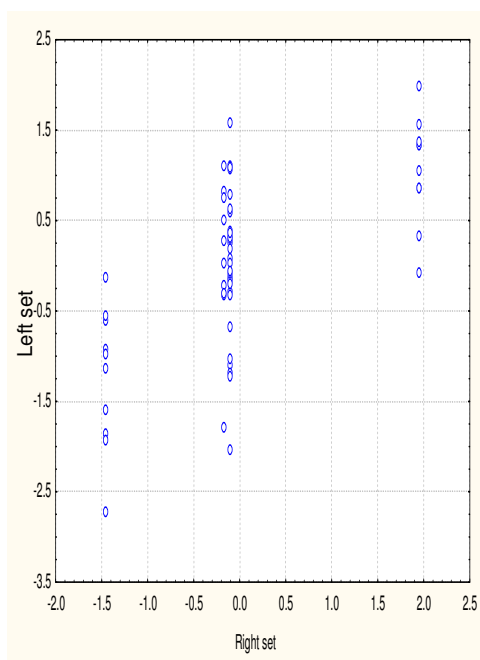
$$ICE = 0,41 \cdot \text{НК}_{(0,53)} + 0,30 \cdot \Phi 3_{(0,39)} - 0,245 \cdot \text{КС}_{(-0,38)} - 0,338 \cdot \text{О}_{(-0,38)} + 0,30 \cdot \text{МДА}_{(0,38)} - 0,286 \cdot \text{БЦЗМ}_{(-0,37)} - 0,268 \cdot \text{М}_{(-0,35)} - 0,385 \cdot \text{Саp}_{(-0,34)}$$

$$r^*=0,644; \chi^2_{(8)}=29,0; p<10^{-3}; \Lambda \text{ Prime} = 0,585.$$

На завершення проаналізовано зв'язки осмолярності вживаної тваринами води та валового вмісту в ній органічних речовин з показниками нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму. З огляду на мажорний стан NaCl в електролітному складі води цілком очікуваною є пряма залежність від її осмолярності осмолярності сечі ( $r=0,33$ ), причому дещо меншою мірою, ніж екскреції з сечею натрію ( $r=0,36$ ) і хлориду ( $r=0,39$ ), а також хлоридемії ( $r=-0,33$ ), натрійемії ( $r=-0,25$ ) і мінералокортикоїдної активності ( $r=0,27$ ).

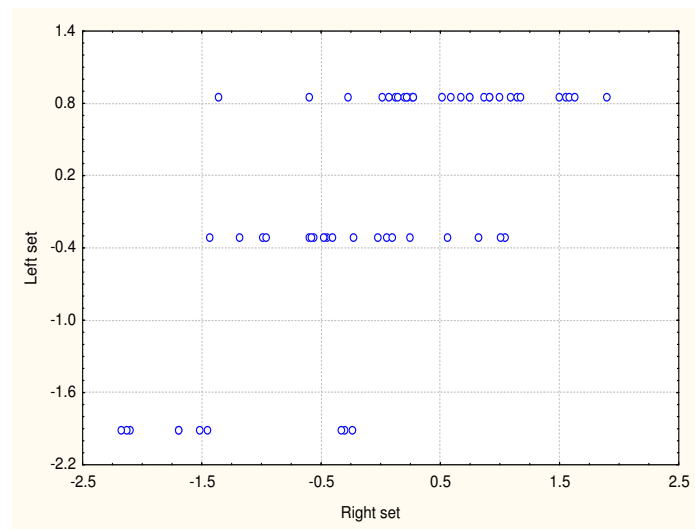
Заслужують уваги пограничні за значущістю зв'язки осмолярності вживаної води із гломерулярною фільтрацією ( $r=0,25$ ), екскрецією з сечею креатиніну ( $r=0,24$ ) і сечовини ( $r=0,22$ ), а також з рівнем в плазмі ХС  $\alpha$ -ЛП ( $r=-0,25$ ),  $T_3$  ( $r=0,25$ ), товщиною ретикулярної зони адреналової кори ( $r=-0,25$ ) і фагоцитарним числом макрофагів крові ( $r=0,23$ ).

Рис. 5. 23. Канонічний зв'язок між індексом саногенних ефектів стресу (вісь X) та детермінуючими і детермінованими показниками нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму (вісь Y)



Стосовно інтегральних індексів констатовано помірні прямі зв'язки осмолярності води із величинами як патогенного ( $r=0,47$ ), так і саногенного ( $r=0,32$ ) метаболічних індексів. Але найтісніше вона пов'язана інверсно з гармонією ( $r=-0,99$ ) і синхронізацією ( $r=-0,99$ ) показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму.

Рис. 5. 24. Детермінація осмолярністю води та вмістом в ній органічних речовин показників нейроендринно-іммунного комплексу та метаболізму



Валовий вміст органічних речовин у воді перебуває у сильній інверсній залежності від її осмолярності ( $r=-0,81$ ), тому, природно, мають реципрокні зв'язки з осмолярністю сечі ( $r=-0,33$ ) та екскрецією натрію ( $r=-0,31$ ) і хлориду ( $r=-0,33$ ), вмістом в сечі дієнових кон'югатів ( $r=-0,28$ ), в плазмі - калію ( $r=0,29$ ), натрію ( $r=0,22$ ), хлориду ( $r=0,27$ ) і МДА ( $r=0,23$ ), а також рівнем ХС альфа-ЛП ( $r=0,28$ ). З-поміж регуляторних параметрів заслуговують уваги зв'язки з  $T_3$  ( $r=-0,26$ ), мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,25$ ) і симпатичним тонусом ( $r=0,22$ ).

З-поміж імунних показників виявлено зв'язки Т-гелперів/індукторів ( $r=0,31$ ), натуральних кіллерів ( $r=0,30$ ) і 0-лімфоцитів ( $r=-0,28$ ), активністю фагоцитозу макрофагів ( $r=-0,23$ ), вмістом в селезінці лімфоцитів ( $r=-0,23$ ), а в тимусі - лімфобластів ( $r=0,22$ ).

Стосовно інтегральних індексів сильні зв'язки виявлені для параметрів синхронізації ( $r=0,85$ ) і гармонії ( $r=0,79$  і  $0,87$ ), значні для саногенних імунотропних ( $r=0,63$ ), помірні - для патогенних імунотропних ( $r=-0,44$ ) і метаболічних ( $r=-0,41$ ) та саногенних нейроендокринних ( $r=0,36$ ) ефектів.

Канонічний зв'язок між осмолярністю рідин і валовим вмістом в них органічних речовин (Сорг), з одного боку, та констелляцією показників нейроендокринно-іммунного комплексу і метаболізму - з іншого боку (рис. 5. 24), виявляє тісну залежність ( $r^*=0,713$ ;  $\chi^2_{(28)}=57,7$ ;  $p<10^{-3}$ ;  $\Lambda$  Prime  $=0,32$ ), тобто осмолярно-органічна констелляція детермінує другу констелляцію на 50,9%. При цьому перший канонічний радикал репрезентується більшою мірою вмістом органічних речовин ( $r=0,99$ ) і меншою та протилежним чином - осмолярності ( $r=-0,84$ ), тоді як другий - прямою мірою Т-гелперами/індукторами ( $r=0,42$ ), калійемією ( $r=0,41$ ), холестеринном альфа-ліпопротеїдів ( $r=0,40$ ), натуральними кіллерами ( $r=0,39$ ), хлоридемією ( $r=0,38$ ), натрійемією ( $r=0,31$ ) і товщиною ретикулярної зони кори наднирників ( $r=0,22$ ) та інверсною мірою - екскрецією хлориду ( $r=-0,47$ ) і натрію ( $r=-0,44$ ) з сечею, її осмолярністю ( $r=-0,47$ ), а також 0-лімфоцитами ( $r=-0,38$ ),  $T_3$  ( $r=-0,37$ ), мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,36$ ) і фагоцитарним індексом макрофагів ( $r=-0,33$ ).

Виявлені зв'язки свідчать на користь ролі органічних речовин та осмолярності вживаної води взагалі і води Нафтуса зокрема у їх біологічній активності. Іншу роль відіграє, очевидно, мікрофлора води, що стане предметом наступного дослідження.

## РОЗДІЛ 6

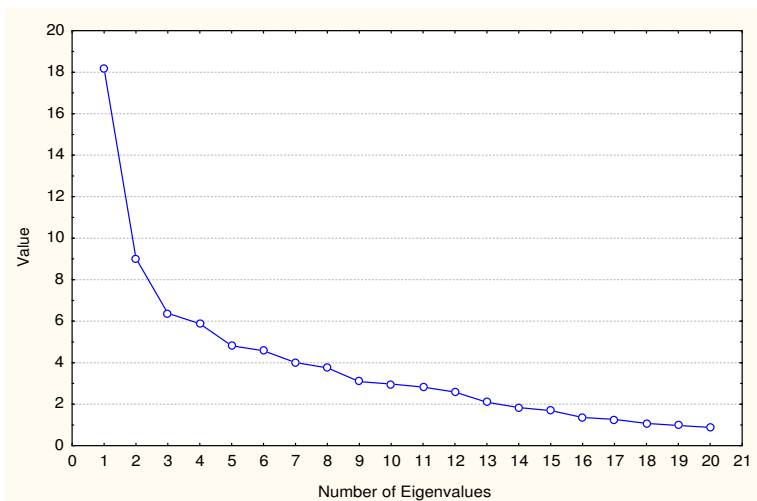
### РОЛЬ МІКРОФЛОРИ ТА ОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН ВОДИ НАФТУСЯ У ЇЇ МОДУЛЮВАЛЬНОМУ ВПЛИВІ НА НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС ТА МЕТАБОЛІЗМ

В четвертому експерименті досліджено роль мікрофлори і органічних речовин (в цілому) води Нафтуса у її ефектах на нейроендокринно-імунний комплекс і метаболізм. З цією метою проведено співставлення ефектів нативної води (тобто з інтактною мікрофлорою) з Нафтусею, в котрій мікрофлору вбивали шляхом її опромінення ультрафіолетовим світлом на установці 11 ЧВО-2-001 (доза опромінення - 15 мДж/см<sup>2</sup>) та із водою, позбавленою мікрофлори з допомогою ультрафільтрації через мембранні сита на установці "Каскад" (величина пор фільтру 50 нм, який пропускає органічні речовини Нафтусі і затримує мікрофлору). Напоювання дослідних щурів-самок (масою 200-250 г) проводили двічі щоденно по 15 мл/кг (з інтервалом 5 год) впродовж 5 днів. Контрольні тварини отримували аналогічним чином воду з-під крану. На наступний день після завершення курсу спочатку реєстрували (під ефірним наркозом) ЕКГ з метою оцінки параметрів вегетативної регуляції, потім одномоментно інтрагастрально навантажували тварин дистильованою водою (5,3 мл/200 г), вводили їм фенолрот (в/о 0,27 мг/200 г, розчинених в 0,5 мл дистильованої води) і поміщали в індивідуальні плексигласові станки для збору 2-годинної сечі, в якій визначали концентрацію фенолроту (методом спектрофотометрії) та калію і натрію (методом полум'яної фотометрії). На основі отриманих даних оцінювали швидкість каналцевої секреції (за екскрецією фенолроту) та мінералокортикоїдну активність (за К/Na--коефіцієнтом сечі). Наступного дня брали проби периферійної крові для оцінки лейкоцитограми і показників фагоцитозу, після чого поміщали щурів у камери для збору 10-годинної сечі, а потім реєстрували тривалість сну, спричиненого нембуталом (в/о 5 мг/200 г), як маркера активності мікросомального гідроксилювання. Експеримент завершували декапітацією з метою збору крові (для біохімічних досліджень) і видалення наднирників, селезінки та тимуса, які після зважування використовували для морфо-функціональних досліджень. Застосовано уніфіковані методики.

#### 6.1. Факторна структура інформаційного поля

На першому етапі факторного аналізу методом головних компонент (ГК) з'ясовано, що 80% дисперсії інформаційного поля 84 зареєстрованих або розрахованих показників пояснюється 12 факторами (рис. 6.1, табл. 6.1).

Рис. 6.1. Власні числа головних компонент



Перша ГК поглинає максимальну долю (21,4%) мінливості, а загалом пов'язана із 28 показниками, в тому числі із 10 - значущо. При цьому максимальне факторне навантаження на неї дає рівень в сирватці середньомолекулярних поліпептидів. Останні прийнято вважати маркерами ендогенної інтоксикації. Проте їх чільне місце в ГК, яка об'єднує пов'язані з ними не лише азотисті метаболіти (білірубін, сечовину, креатинін), а й ферменти (АсТ, АлТ, амілазу), параметри салурезу і діурезу (водного і спонтанного), а також селезінки, тимуса і фагоцитозу моноцитів та нейтрофілів крові, дає підстави для припущення, що в складі середньомолекулярних поліпептидів (діапазон м.м. 300÷5000 D) присутні, окрім відомих гормонів ГЕПЕС (сімейств гастрину і секретину, інсуліну тощо), гліко- і нуклеопроїдів, олігосахаридів, продуктів деградації білків, похідних

глюкуронових кислот, спиртів тощо, також **цитокини**, що чинять регуляторний вплив як на імуніцити, так і на ендокриноцити і нейрони.

Знаменно, що III÷V ранги за факторними навантаженнями посідають інформаційні параметри, які характеризують синхронізацію (спряження) показників нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму: середній модуль коефіцієнтів кореляції, коефіцієнт спряження матриці та індекс напруження взаємодії показників. Інформаційними параметрами є також ентропія спленоцитограми і лейкоцитограми.

Виявлено також, що стандартизовані параметри (маси селезінки і тимуса, спонтанний діурез) більш інформативні, ніж абсолютні, про що свідчать більші на 0,02÷0,08 величини відповідних факторних навантажень. До слова, сказане стосується також водного діурезу, каналцевої секреції і маси наднирників, тому надалі будемо оперувати саме стандартизованими параметрами, тобто перерахованими на 200 г маси тіла (м.т.). В цілому першу ГК можна номінувати як синхронізаційно-ентропійну метаболічно-фагоцитарну.

На чолі другої ГК, яка пояснює 10,6% дисперсії, теж стоять три інформаційні параметри, що характеризують гармонію показників нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму: коефіцієнти взаємної і автокореляції та власне індекс гармонії. Інший блок складають морфо-функціональні показники кори наднирників, в тому числі K/Na-коефіцієнт сечі як маркер їх мінералокортикоїдної активності. Мінералокортикоїдна активність, здійснювана у шурів як альдостероном, так і кортикостероном, разом з останнім, дають майже аналогічні за величинами, але протилежні за знаком, навантаження також і на першу ГК. До слова, медулярна зона наднирників опинилась у складі першої ГК, а їх маса - одинадцятої ГК. Це узгоджується з положенням про ключову регуляторну роль гіпоталамо-гітуїтарно-кортикоадrenalової осі.

Третя ГК (7,5% мінливості) включає в себе три блоки: ліпідний, елементи лейкоцитограми і спленоцитограми, параметри фагоцитозу мікрофагів, при цьому інтенсивність фагоцитозу дає навантаження ще на три інші ГК.

Четверта ГК (6,9% дисперсії) об'єднує більшість елементів тимоцитограми, а також плазмодити селезінки. Разом з тим, значні навантаження дають ліпіди і азотисті метаболіти. Звертають на себе увагу суттєві навантаження з боку інформаційних параметрів: напруження та ентропії сплено- і тимоцитограм.

Таблиця 6.1.

Факторні навантаження (Equatax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу параметрів

Змінна	Код	ГК1	ГК2	ГК3	ГК4	ГК5	ГК6	ГК7	ГК8	ГК9	ГК10	ГК11	ГК12
Молекули середньої маси	МММ	<b>0,84</b>											
Конц. натрію (за водного діурезу)	Na <sub>U</sub>	<b>0,82</b>						0,33					
Середній модуль коеф. кореляції	lr <sub>m</sub>	<b>0,78</b>											
Коефіцієнт спряження матриці	КС <sub>0,3</sub>	<b>0,77</b>			-0,29			-0,29					
Індекс напруження взаємодії	IS	<b>0,77</b>			-0,30			-0,28					
Білірубін загальний	Bil	<b>0,77</b>			0,32								
Аспаратамінотрансфераза	AsT	<b>0,73</b>											
Сечовина	Urea	<b>0,73</b>			0,37								
Аланінамінотрансфераза	AlT	<b>0,72</b>											
Екскр. натрію (за водн. діурезу)	Na <sub>Ex</sub>	<b>0,70</b>						0,60					
Індекс маси селезінки	Splen%	0,69									0,28		
Амілаза	Amyl	0,64			0,38								
Діурез спонтанний (стандартиз.)	Diur%	0,62							-0,28		-0,29		
Індекс маси тимуса	Thym%	0,61	-0,28		-0,29								
Маса селезінки	Splen	0,61	-0,28									0,31	
Моноцити селезінки	Mon S	0,61											0,33
Маса тимуса	Thy	0,59	-0,29		-0,32				0,30				
Конц. калію (за водного діурезу)	K <sub>U</sub>	0,59			0,36			0,46					
Ентропія спленоцитограми	hS	0,58		-0,39	0,38						0,33		
Бактерицидна здатн. моноцитів	BCCM	0,58				-0,37	0,28				0,30		
Діурез спонтанний (абсолютний)	Diurese	0,56									-0,28		-0,29
Фагоцитарне число моноцитів	FNM	0,54				-0,32	0,36				0,36		-0,47
Креатинін	Cr	0,53			0,52		0,30						
Еозинофіли селезінки	ES	0,52								0,28	0,44		
Індекс кілінгу нейтрофілів	IK	0,50									-0,35		-0,49
Лейкоцити крові загальні	Leu	0,50				-0,39		0,41					
Товщ. медул. зони наднирників	Medul	0,49						0,39		-0,40			
Лімфоласти селезінки	LbS	0,48		0,36						0,47			
Взаємна кореляція матриці	r <sub>between</sub>		<b>0,83</b>		0,32								
Гармонія матриці	Harmony		<b>0,82</b>										
Автокореляція матриці	ρ		<b>0,81</b>										



Товщина фасцикулярної зони КН	Fasc		<b>0,76</b>										
Товщина гломерулярної зони КН	Glom		0,69				0,43						
Товщина ретикулярної зони КН	Retic		0,64									-0,44	
Кортикостерон	Cor	-0,49	0,51										-0,37
Ретикулоцити селезінки	RetS		0,51						-0,44	0,32			
К/Na-коэф. сечі (водний діурез)	K <sub>U</sub> /Na <sub>U</sub>	-0,40	0,41	-0,32									
ХС неа-ліпопротеїдів	Ch nonα-LP			<b>0,92</b>									
ХС α-ліпопротеїдів	Ch α-LP			<b>0,74</b>				0,41					
Ліпіди загальні	Lip			0,61	0,47								
Ентропія лейкоцитограми	hL	0,40		0,58		-0,34							
Еозинофіли крові	E		-0,28	0,49			0,37		-0,36				
Паличкоядерні нейтрофіли крові	Pal	0,44		0,47		-0,28							-0,39
Фагоцитарне число нейтрофілів	FNN	0,40		0,47			0,29			0,33			-0,43
Ентропія тимоцитограми	hT				<b>0,88</b>								
Лімфоцити тимуса	LcT				<b>0,88</b>								
Пролімфоцити тимуса	PlcT		0,30		<b>0,76</b>								
Лімфобласти тимуса	LbT				0,56	0,31							-0,39
Плазмоцити тимуса	PlaT				0,55								
Плазмоцити селезінки	PlaS			-0,35	0,53								-0,35
Тільця Гассала тимуса	Gas				0,52					0,29			-0,33
Канальцева секреція (стандартиз)	Secr%					<b>0,87</b>							
Маса тіла	Massa					<b>0,85</b>							
Канальцева секреція	Secr					<b>0,79</b>		-0,34					
α <sub>1</sub> -глобуліни сироватки	α <sub>1</sub> -G1					0,60							0,44
α <sub>2</sub> -глобуліни сироватки	α <sub>2</sub> -G1					0,57							0,39
Вагальний тонус	ΔX						<b>0,92</b>						
Симпатичний тонус	AMo						<b>0,91</b>						
Гуморал. канал вегетат. регуляції	Mo						<b>0,91</b>						
Макрофаги селезінки	MacS						<b>0,72</b>						
Трийодтиронін загальний	T <sub>3</sub>	0,33					0,39			0,35			
Діурез водний (абсолютний)	DiuW							<b>0,88</b>					
Діурез водний (стандартизован.)	DiuW%							<b>0,86</b>					
Екскрец. калію (за водн. діурезу)	KEx	0,52						<b>0,71</b>					
Сегментоядерні нейтрофіли крові	S								<b>0,92</b>				
Лімфоцити крові	L								<b>0,90</b>				
Фагоцитарний індекс моноцитів	FIM								0,69		0,34		
Натуральні кіллери крові	NK			0,36	0,35				0,55				
Бактериц. здатність нейтрофілів	BCCN			0,32					0,47				-0,46
Ендотеліоцити тимуса	EndT	0,34								<b>0,72</b>			
Ретикулоцити тимуса	RetT									0,66			
Тривалість нембуталового сну	Sleep		-0,41							0,58	0,29		
Моноцити крові	M	0,29								0,58	-0,34		
Нейтрофіли селезінки	NeuS		0,29								<b>0,79</b>		
Епітеліоцити тимуса	EpyT				-0,31						0,67		
Лімфоцити селезінки	LcS	0,42		-0,29	0,29						0,67		
Макрофаги тимуса	MacT				-0,44						0,45		
Індекс маси наднирників	Ad%											<b>0,78</b>	
Маса наднирників	Ad					0,30						<b>0,75</b>	
Фібробласти селезінки	Fib S								0,37	-0,40	0,46		
β-глобуліни сироватки	β-G1	-0,47											<b>0,77</b>
γ-глобуліни сироватки	γ-G1	-0,42											<b>0,76</b>
Фагоцитар. індекс нейтрофілів	FIN	-0,46					0,28	-0,29			-0,32		0,55
Альбумін сироватки	Alb	-0,46										-0,28	0,47
<b>Власне число</b>	<b>λ</b>	<b>18,17</b>	<b>9,02</b>	<b>6,38</b>	<b>5,88</b>	<b>4,82</b>	<b>4,58</b>	<b>4,01</b>	<b>3,75</b>	<b>3,09</b>	<b>2,97</b>	<b>2,82</b>	<b>2,59</b>
<b>Доля поглиненої дисперсії</b>	<b>% total.</b>	<b>21,4</b>	<b>10,6</b>	<b>7,5</b>	<b>6,9</b>	<b>5,7</b>	<b>5,4</b>	<b>4,7</b>	<b>4,4</b>	<b>3,6</b>	<b>3,5</b>	<b>3,3</b>	<b>3,0</b>
<b>Канонічна кореляція</b>	<b>r* = λ/(λ+1)</b>	<b>0,95</b>	<b>0,90</b>	<b>0,85</b>	<b>0,83</b>	<b>0,82</b>	<b>0,82</b>	<b>0,80</b>	<b>0,79</b>	<b>0,76</b>	<b>0,75</b>	<b>0,74</b>	<b>0,72</b>

П'ята ГК, пояснюючи 5,7% мінливості, включає в себе канальцеву секрецію, α<sub>1</sub>- і α<sub>2</sub>-глобуліни сироватки, а також масу тіла. Звідси витікає припущення, що біосинтез секреторно-транспортних білків канальцевого епітелію і α<sub>1</sub>- та α<sub>2</sub>-глобулінів сироватки, які теж виконують транспортну функцію, індукується одними і тими ж органічними речовинами-ксенобіотиками води Нафтуса. Достатньо значні факторні навантаження на цю ГК бактерицидної здатності і фагоцитарної активності моноцитів/макрофагів і нейтрофілів/мікрофагів та лімфобластів тимуса узгоджуються з гіпотезою Берхина Е.Б. [1985] про спорідненість механізмів функціонування канальцевої секреторно-транспортної і макрофагально- (а про нас і мікрофагально)-лімфоїдної систем. Виявлені в цій когорті також ентропія лейкоцитограми і маса наднирників, які обидва віддзеркалюють стан адаптації.

Шоста ГК (5,4% дисперсії) об'єднує параметри вегетативної регуляції, T<sub>3</sub> (один із елементів гуморального каналу) і гломерулярну зону кори наднирників, з одного боку, та макрофаги селезінки, інтенсивність фагоцитозу моноцитів і рівень еозинофілів крові - з іншого боку, що

свідчить за підлеглисть цих показників холінергічно-адренергічним регуляторним впливам, а також впливу мінералокортикоїдів.

Сьома ГК (4,7% дисперсії) містить параметри діурезу та калій- і натрійурезу за умов водного навантаження разом з каналцевою секрецією (визначуваною за цих же умов) і медулярною зоною наднирників - джерелом циркулюючих катехоламінів, що узгоджується з їх роллю в регуляції цих процесів. Важко пояснити наявність вельми значного навантаження з боку лейкоцитозу.

Восьма ГК (4,4% мінливості) вельми строката: сюди входять нейтрофіли/мікрофаги крові і їх бактерицидна здатність, фагоцитарна активність моноцитів/макрофагів, лімфоцити взагалі і NK-лімфоцити зокрема. До слова, останні дають суттєві навантаження також на третю і четверту ГК. Загадковою є локалізація холестерину  $\alpha$ -ліпопротеїдів і еозинофілів.

Дуже цікавою за складом є дев'ята ГК. Пояснюючи лише 3,6% дисперсії, вона об'єднує елементи ретикуло-ендотеліальної (за старою термінологією) чи (за сучасною термінологією) - системи мононуклеарних макрофагів: ендотеліоцити, ретикулоцити і тільця Гассаля тимуса, моноцити крові, ретикулоцити і фібробласти селезінки, а також тривалість нембуталового сну як маркер мікросомального гідроксилювання, здійснюваного монооксигеназами не тільки гепатоцитів а й макро- і мікрофагів. Тут же - адреномедулярна зона, але з протилежним знаком, що узгоджується з інактивацією катехоламінів шляхом гідроксилювання. З іншого боку, параметр гідроксилювання дає вельми значне, але протилежне навантаження і на другу ГК, що узгоджується із регуляторним впливом на монооксигенази кортикостероїдів. Звертають на себе увагу ще три показники: лімфобласти селезінки, інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів і  $T_3$ , які одночасно дають практично однакові навантаження на дев'яту і першу ГК.

У десятій ГК, яка поглинає 3,5% мінливості, можна виділити два ряди: з одного боку - нейтрофіли селезінки (зазом з її лімфоцитами, фібробластами, ретикулоцитами, еозинофілами, а також ентропією спленоцитограми і масою селезінки), а з іншого - епітеліоцити тимуса (разом з його макрофагами), з обидвома якими пов'язані параметри фагоцитозу макро- і мікрофагів крові.

Одинадцятую ГК (3,3% дисперсії) формують маса наднирників, їх ретикулярна зона (джерело андрогенів) та кортикостерон - в якості регуляторних факторів, та фібробласти селезінки і лімфобласти тимуса, підлегли, мабуть, регуляторним впливам цих гормонів.

Нарешті, дванадцята ГК (3,0% дисперсії) включає сирваткові  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобуліни (більшою мірою), а також  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -глобуліни та альбуміни (меншою мірою) - з одного боку, та фагоцитарні параметри мікрофагів і макрофагів крові, моноцити і плазмцити селезінки і тільця Гассаля тимуса - з іншого. Це навіть думку про наявність у складі фракцій глобулінів регуляторів фагоцитозу, джерелом яких є саме моноцити, плазмцити і тільця Гассаля.

На другому етапі факторного аналізу виявлено 4 загальних фактори (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Навантаження на загальні (S) та первинні (P) фактори

Фактор	S1	S2	S3	S4	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12
FNM	<b>0,74</b>															
FIN	<b>-0,72</b>															
BCCM	0,68				0,32											
$\beta$ -Gl	0,68															-0,47
$\gamma$ -Gl	0,62	-0,29														-0,48
NaEx	0,61				0,46						0,49					
NaU	0,60				0,55											
MMM	0,56			0,38	0,56											
ES	0,55				0,29									-0,31		
Alb	0,53			0,37												
KEx	0,52				0,33						0,61					
Leu	0,51				0,31						0,34					
$\alpha_1$ -Gl	-0,51															
KU	0,50	-0,29			0,39						0,37					0,31
Bil	-0,49			-0,40	-0,51											
Diur%	0,49				0,40									0,34		
IK	-0,48				-0,29									-0,33		
Thym%	0,48	0,34			0,41											
Pal	-0,46			-0,42			0,35						-0,38			
Urea	0,46			0,33	0,50											
AsT	0,45			0,32	0,50											
Splen%	0,45				0,51											
LcS	-0,43						-0,32							0,55		
NeuS	0,43		-0,30											-0,66		
$\alpha_2$ -Gl	-0,42								0,47		0,29					
Amyl	0,40	-0,35		0,33	0,43											



активації, принаймі, макрофагів (до слова, саме інтенсивність їх фагоцитозу очолює структуру фактора).

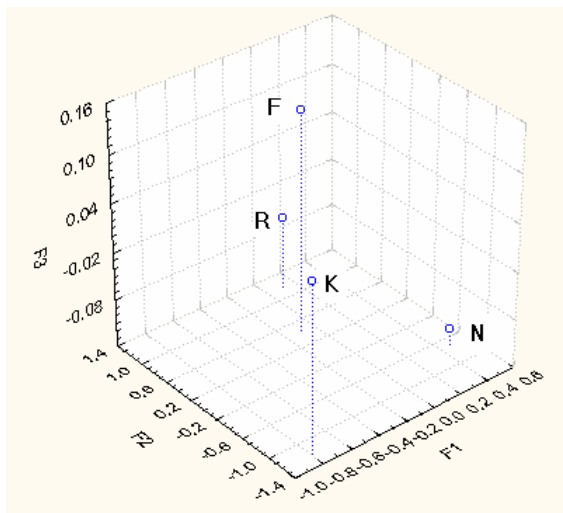
У структуру другого загального фактора теж входять дві констеляції показників: регуляторів і регульованих. Останніми, очевидно, є елементи тимоцитограми (лімфоцити, пролімфоцити, тільця Гассала, плазмоцити, лімфобласти) та спленоцитограми (макрофаги і плазмоцити), а також натуральні кіллери крові. Регуляторний вплив на імуніцити чинять, слід гадати, секретовані фасцикулярною зоною кори наднирників глюкокортикоїди,  $T_3$  та медіатори симпатичної і парасимпатичної нервової системи, причому протилежним чином. Знову припускаємо, що наявність в структурі фактора макрофагів селезінки вказує на можливість поглинання ними мікробів Нафтусі з наступною їх презентацією (передачею інформації) імунікомпетентним клітинам. Поряд з реальними стоять віртуальні регулятори, відображенням яких є параметри гармонії, а також ентропія тимоцитограми.

Структуру третього загального фактора формують, з одного боку, ці ж адренергічні і холінергічні чинники (але з протилежними, відносно другого фактора, знаками) та гломерулярна зона кори наднирників - джерело мінералокортикоїдів, а з іншого боку - об'єкти регуляції: мажорні елементи лейкоцитограми - лімфоцити і сегментоядерні нейтрофіли (СЯН), бактерицидна здатність останніх, інтенсивність фагоцитозу моноцитів, ретикулоцити і фібробласти селезінки та епітеліоцити тимуса. До речі, останні теж є джерелом гормонів. Припускається вплив на ці елементи мікробів, адже відомо про здатність ліпополісахаридів їх стінок стимулювати вивільнення АКТГ і його рилізінг-фактора.

Нарешті, четвертий загальний фактор включає кортикостерон, мінералокортикоїдну активність та їх джерело - масу наднирників, і знову -  $T_3$ , інтерпретовані як регуляторні чинники. Об'єктами ж їх впливу є, по-перше, параметри імунітету: інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів, ентропія лейкоцитограми, вміст в ній моноцитів і еозинофілів, фібробласти селезінки; по-друге метаболічні параметри: холестерин неа-ліпопротеїдів, ліпемія, креатинінемія. До слова, обидва ліпідні параметри фігурують і у третьому факторі, але з протилежними знаками. Особливої уваги заслуговує тривалість нембуталового сну як протилежна міра активності мікросомального гідроксилювання, яке здійснюється не тільки в гепатоцитах, а й у лейкоцитах і кортикоцитах, котрі теж володіють монооксигеназами (гідроксилазами). Індукторами гідроксилаз виступають гідрофобні органічні речовини Нафтусі, внаслідок чого, окрім трансформації них самих у гідрофільні, активується утворення із холестерину холатів у гепатоцитах, стероїдних гормонів у кортикоцитах і, мабуть, активних форм кисню у фагоцитах. З іншого боку, стероїдні гормони регулюють активність і/або кількість гідроксилаз, так що має місце замкнене причинно-наслідкове коло.

Візуалізація у інформаційному просторі перших трьох ГК (які разом поглинають 39,5% дисперсії показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму) середніх факторних навантажень окремих груп щурів демонструє суттєві міжгрупові відмінності (рис. 6.2).

Рис. 6.2. Факторні навантаження перших трьох головних компонент (F) щурів контрольної (К) групи та напоюваних Нафтусею нативною (N), опроміненою (R) і фільтрованою (F)



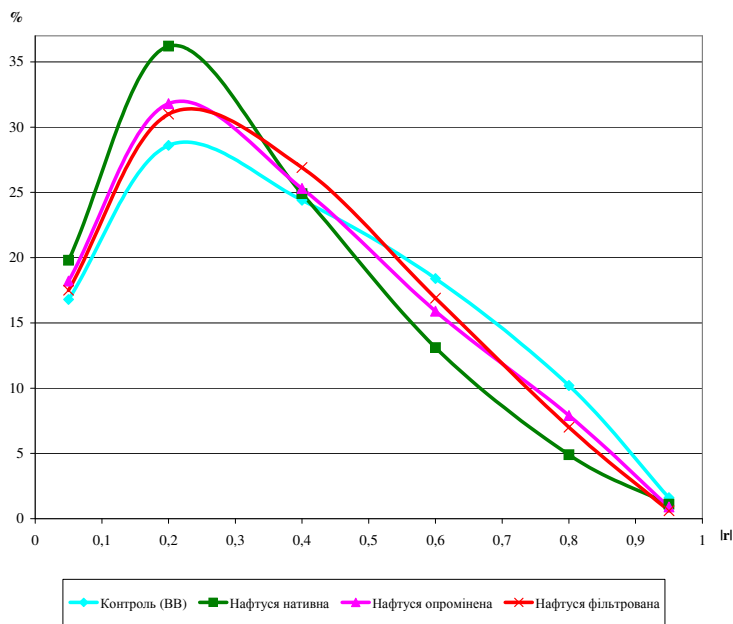
Так, напоювання щурів нативною Нафтусею, тобто з живою мікрофлорою, спричиняє значне (відносно контрольних тварин) зміщення їх стану вздовж осі першої ГК: від  $-0,79 \pm 0,14$  до  $+0,47 \pm 0,31$ ; Нафтуса, що містить убиту УФ-опроміненням мікрофлору, зміщує стан на меншу віддаль - до  $+0,12 \pm 0,29$ , як і Нафтуса, котра позбавлена мікрофлори ультрафільтрування і містить лише органічні речовини - до  $-0,09 \pm 0,34$ . Натомість вздовж осі другої ГК максимальне зміщення спричиняє опромінена (від  $-1,21 \pm 0,12$  до  $+1,18 \pm 0,11$ ), проміжне - фільтрована (до  $+0,44 \pm 0,16$ ), а мінімальне - нативна Нафтуса (до  $-0,70 \pm 0,10$ ). Вздовж осі третьої ГК стани щурів, напоюваних Нафтусею з різним станом мікрофлори суттєво не відрізняються від стану контрольних щурів ( $+0,07 \pm 0,37$ ;  $-0,12 \pm 0,19$ ;  $-0,06 \pm 0,41$  і  $+0,14 \pm 0,38$  для груп K, N, R і F відповідно).

Отже, факторний аналіз виявляє чітке розмежування інтегральних станів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму щурів як контрольних, так і напоюваних водою Нафтуса з різним станом мікрофлори.

## 6.2. Особливості ефектів на інформаційні складові нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму

Виявлено (рис. 6.3), що нативна Нафтуса спричиняє суттєве збільшення частоти слабких кореляційних зв'язків (до 36,2% проти 28,6% в контролі), водночас зменшуючи частоти значних (до 13,1% проти 18,4%) та сильних (до 4,9% проти 10,1%) зв'язків і суттєво не впливає на дуже слабкі (19,8% проти 16,8%), помірні (24,9% проти 24,4%) та дуже сильні (1,1% проти 1,6%) зв'язки.

Рис. 6.3. Гістограми модулів коефіцієнтів кореляції між параметрами нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму

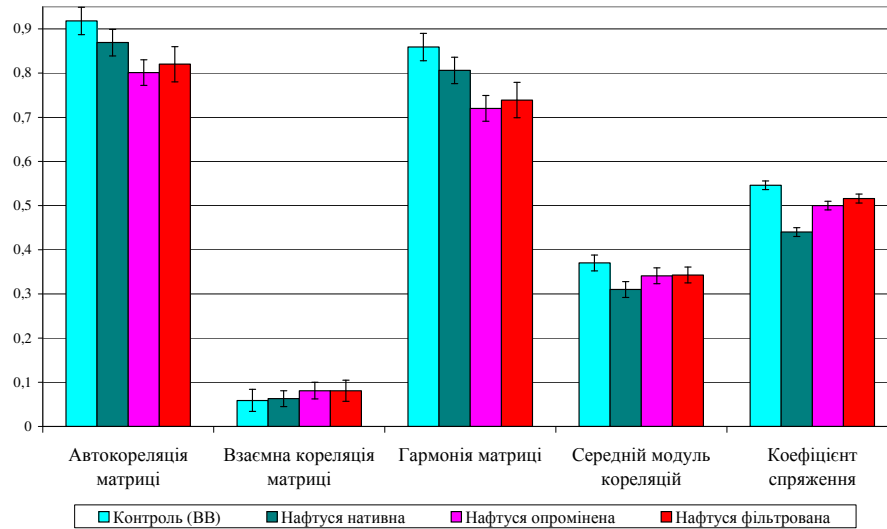


У підсумку (рис. 6.4) середній модуль коефіцієнтів ( $|r|_m$ ) знижується до  $0,310 \pm 0,018$  проти  $0,370 \pm 0,018$  в контролі ( $p < 0,05$ ), а коефіцієнт спряження ( $КС_{0,3}$ ) - до  $0,440 \pm 0,010$  проти  $0,546 \pm 0,010$  ( $p < 0,001$ ), тобто має місце помірний десинхронізувальний ефект.

Як бактерицидний, так і депривуючий впливи на мікрофлору Нафтусі послаблюють її десинхронізувальний ефект, але не відвертають цілком, про що свідчать як гістограми (рис. 6.3), так і величини  $|r|_m$  і  $КС_{0,3}$  (рис. 6.4).

Коефіцієнт автокореляції ( $\rho$ ) як відображення внутрішньої гармонії (within), тобто взаємозв'язків між показниками в межах кожного окремого фактора, складає в контролі  $0,918 \pm 0,031$  (в ідеалі - 1), під впливом нативної Нафтусі (рис. 6.4) проявляє лише тенденцію до зниження ( $0,869 \pm 0,030$ ), яка поглиблюється при вживанні безмікробної Нафтусі до  $0,820 \pm 0,040$  ( $p > 0,05$ ), натомість опромінена Нафтуса спричиняє вже суттєве зниження  $\rho$  (до  $0,801 \pm 0,029$ ;  $p < 0,02$ ). Разом з тим, коефіцієнт взаємної кореляції ( $r$ ), як обернена міра зовнішньої гармонії, тобто зв'язків між показниками різних факторів (between) (в ідеалі - 0), виявляється приблизно однаковим як в контрольній, так і в дослідних групах, проявляючи все ж слабку тенденцію до росту.

**Рис. 6.4. Вплив біоактивної води Нафтуса з різним станом мікрофлори на інформаційні складові нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму**

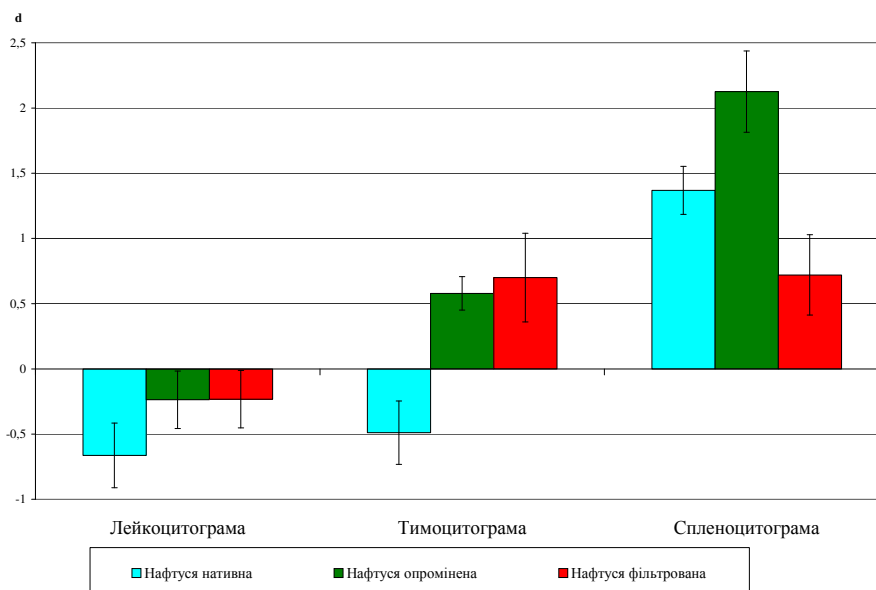


У підсумку власне гармонія матриці показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, як різниця між авто- і взаємною кореляцією, під впливом нативної Нафтусі проявляє лише тенденцію до погіршення:  $0,806 \pm 0,030$  проти  $0,859 \pm 0,031$ , тоді як безмікробна Нафтуса погіршує гармонію до  $0,739 \pm 0,040$  ( $p < 0,05$ ), а з убитими мікробами - аж до  $0,720 \pm 0,029$  ( $p < 0,001$ ), тобто мають місце дизгармонізувальні ефекти.

Виходить, що як десинхронізувальний, так і дизгармонізувальний ефекти органічних речовин Нафтусі та стабільних продуктів їх мікробної трансформації незначно посилюються антигенами (ліпополісахаридами мікробної стінки), а лабільні продукти життєдіяльності мікробів потенціюють їх десинхронізувальну дію, але практично нівелюють - дизгармонізувальну.

Стосовно третьої інформаційної складової - ентропії - нативна Нафтуса чинить позитивні негентропійні ефекти на лейко- і тимоцитограми в поєднанні із значним проентропійним ефектом на спленоцитограму (рис. 6.5). Позбавлення життєздатності мікрофлори Нафтусі супроводжується нівелюванням її негентропійного ефекту на лейкоцитограму, його реверсією стосовно тимоцитограми і суттєвою потенціацією проентропійного ефекту на спленоцитограму, натомість цілковите усунення мікрофлори мінімізує проентропійний ефект на спленоцитограму, не впливаючи на інші ефекти.

**Рис. 6.5. Вплив біоактивної води Нафтуса з різним станом мікрофлори на ентропію цитогам імунних підсистем**



Складається враження, що органічні речовини Нафтусі самостійно практично не впливають на структурний резерв лейкоцитів крові, суттєво зменшують його в тимусі і селезінці, тобто мобілізують їх клітини до стану готовності. Антигени убитих мікробів (головним чином ліпополісахариди) зовсім неефективні стосовно міри невизначеності ні лейкоцитограми, ні тимоцитограми, натомість чинять самостійний, відчутніший від органічних речовин, мобілізуючий вплив на структуру спленоцитограми. Продукти життєдіяльності мікробів (причому ті, що швидко інактивуються після виділення) володіють негентропійною здатністю, завдяки якій мінімізують надмірну мобілізаційну (проентропійну) дію антигенів стосовно селезінки, реверсують мобілізацію у нагромадження структурного запасу в тимусі, а також нарощують його в крові.

### 6.3. Особливості ефектів на показники нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму

Весь спектр зареєстрованих чи обчислених параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму на наступному етапі аналізу було перегруповано у 12 паттернів. Перший паттерн (табл. 6.3) склали показники, які під впливом безмікробної Нафтусі суттєво не змінюються (відносні маси тимуса і селезінки, бактерицидна здатність моноцитів крові, активність АлТ і АсТ) або зростають помірно (натрійурез, сечовина і середньомолекулярні поліпептиди сирватки), пересічно на  $30 \pm 11\%$  або  $0,70 \pm 0,26\sigma$ ; під впливом Нафтусі, що містить убиту мікрофлору - зростають значно (на  $75 \pm 12\%$  або  $1,59 \pm 0,24\sigma$ ), а нативна Нафтуса, що містить живу мікрофлору, спричиняє їх максимальний приріст відносно контролю: на  $115 \pm 20\%$  або  $2,31 \pm 0,16\sigma$ .

Таблиця 6.3

Перший паттерн змін показників під впливом води Нафтуса з різним станом мікрофлори

Група (вплив)	Параметр	Індекс маси тимуса, мкг/г м.т.	Індекс маси селезінки, мг/г м.т.	Бактерицид. здат-ть мон. $10^6$ бак./л	АлТ, мкМ/год•л	АсТ, мкМ/год•л	Натрійурез, мкМ/2 г•200г
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	339±72	2,50±0,24	21±3	0,28±0,05	0,19±0,06	19±2
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,21	1,00±0,10	1,00±14	1,00±0,19	1,00±0,34	1,00±0,13
	d±m	0,00±0,33	0,00±0,42	0,00±0,18	0,00±0,44	0,00±0,70	0,00±0,15
Нафтуса без мікрофлори n=10	X±m	294±53	2,64±0,15	27±3	0,33±0,06	0,24±0,04	34±7
	I <sub>D</sub> ±m	0,87±0,16	1,05±0,06	1,26±0,16	1,15±0,20	1,26±0,24	1,80±0,38
	d±m	-0,21±0,25	+0,23±0,26	+0,33±0,20	+0,35±0,48	+0,54±0,49	+0,95±0,45 <sup>k</sup>
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X±m	477±41	3,10±0,15	44±7	0,46±0,01	0,40±0,02	41±10
	I <sub>D</sub> ±m	1,41±0,12	1,24±0,06	2,04±0,33	1,64±0,04	2,15±0,09	2,16±0,55
	d±m	+0,64±0,19 <sup>kf</sup>	+1,03±0,26 <sup>kf</sup>	+1,31±0,42 <sup>kf</sup>	+1,47±0,10 <sup>kf</sup>	+2,35±0,18 <sup>k</sup>	+1,37±0,65 <sup>k</sup>
Нафтуса нативна n=11	X±m	798±106	3,77±0,19	63±8	0,50±0,05	0,41±0,02	55±12
	I <sub>D</sub> ±m	2,36±0,31	1,51±0,08	2,93±0,37	1,78±0,19	2,19±0,10	2,90±0,63
	d±m	+2,13±0,49 <sup>kfr</sup>	+2,18±0,33 <sup>kfr</sup>	+2,44±0,47 <sup>kf</sup>	+1,80±0,44 <sup>kf</sup>	+2,44±0,21 <sup>k</sup>	+2,25±0,74 <sup>k</sup>

Продовження таблиці 6.3

Група (вплив)	Параметр	Сечовина, мМ/л	МСМ, од. екст.
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	1,22±0,11	458±19
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,09	1,00±0,04
	d±m	0,00±0,34	0,00±0,13
Нафтуса без мікрофлори n=10	X±m	1,66±0,09	756±77
	I <sub>D</sub> ±m	1,36±0,08	1,65±0,17
	d±m	+1,35±0,22 <sup>k</sup>	+2,07±0,54 <sup>k</sup>
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X±m	1,83±0,13	846±38
	I <sub>D</sub> ±m	1,50±0,11	1,85±0,08
	d±m	+1,88±0,40 <sup>k</sup>	+2,69±0,26 <sup>k</sup>
Нафтуса нативна n=11	X±m	1,87±0,09	929±12
	I <sub>D</sub> ±m	1,53±0,08	2,03±0,03
	d±m	+2,00±0,21 <sup>kf</sup>	+3,27±0,08 <sup>kf</sup>

Примітки: 1. X - середня величина, I<sub>D</sub> - частка середньої, d - сигмальне відхилення від середньої.

2. <sup>k</sup> - значуща відмінність від контрольної групи; <sup>f</sup> - від групи, що вживала Нафтусю без мікрофлори (фільтровану); <sup>r</sup> - від групи, що вживала Нафтусю з убитою мікрофлорою (опромінену).

Другий паттерн (табл. 6.4), складений із 11 показників (калійурез, активність амілази, вміст в сирватці β- і γ-глобулінів, інтенсивність фагоцитозу макрофагів крові, вміст в тимусі

пролімфоцитів, лімфобластів, плазмоцитів і тілець Гассалья, в селезінці - нейтрофілів, а також ентропія спленоцитограми), характеризується, як і перший, їх зростанням під впливом опроміненої Нафтусі суттєво більшою мірою (на  $66\pm 12\%$  або  $1,86\pm 0,20\sigma$ ), ніж піз впливом фільтрованої (на  $35\pm 8\%$  або  $0,97\pm 0,14\sigma$ ), разом з тим, нативна Нафтуса чинить стимуляційний ефект, аналогічний такому фільтрованої ( $+32\pm 10\%$  або  $+0,96\pm 0,22\sigma$ ).

Таблиця 6.4

Другий паттерн змін показників під впливом води Нафтуса з різним станом мікрофлори

Група (вплив)	Параметр	Мікробне число моноцитів	Елементи тимоцитограми, %			
			Лімфобласти	Плазмоцити	Пролімфоцити	Тільця Гассалья
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	1,1±0,1	3,5±0,3	3,7±0,4	4,7±0,5	1,25±0,16
	I <sub>p</sub> ±m	1,00±0,08	1,00±0,09	1,00±0,12	1,00±0,11	1,00±0,12
	d±m	0,00±0,13	0,00±0,29	0,00±0,24	0,00±0,31	0,00±0,29
Нафтуса без мікрофлори n=10	X±m	1,3±0,1	4,1±0,3	5,0±0,7	6,2±0,6	1,78±0,25
	I <sub>p</sub> ±m	1,19±0,11	1,18±0,09	1,36±0,18	1,33±0,14	1,42±0,20
	d±m	+0,31±0,19	+0,57±0,27 <sup>k</sup>	+0,70±0,33 <sup>k</sup>	+0,93±0,38 <sup>k</sup>	+0,98±0,47 <sup>k</sup>
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X±m	2,7±0,5	4,6±0,2	7,3±0,9	7,6±0,4	1,86±0,25
	I <sub>p</sub> ±m	2,48±0,46	1,31±0,07	1,99±0,25	1,62±0,09	1,49±0,20
	d±m	+2,47±0,76 <sup>kf</sup>	+1,00±0,23 <sup>k</sup>	+1,90±0,48 <sup>kf</sup>	+1,73±0,24 <sup>kf</sup>	+1,13±0,47 <sup>k</sup>
Нафтуса нативна n=11	X±m	2,3±0,2	3,8±0,3	3,8±0,5	4,7±0,3	1,55±0,15
	I <sub>p</sub> ±m	2,10±0,18	1,09±0,08	1,04±0,14	1,01±0,08	1,24±0,11
	d±m	+1,83±0,31 <sup>kf</sup>	+0,28±0,26 <sup>f</sup>	+0,07±0,27 <sup>f</sup>	+0,02±0,22 <sup>f</sup>	+0,56±0,27 <sup>k</sup>

Продовження таблиці 6.4

Група (вплив)	Параметр	Нейтрофіли селезінки, %	Ентропія спленоцитограми	β-глобуліни сироватки, г/л	γ-глобуліни сироватки, г/л	Амілаза сироватки, г/год•л	Калійурез, мкМ/2 год•200 г
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	10,7±1,3	0,487±0,014	5,9±0,3	4,2±0,2	90±7	39±4
	I <sub>p</sub> ±m	1,00±0,13	1,00±0,03	1,00±0,05	1,00±0,05	1,00±0,07	1,00±0,11
	d±m	0,00±0,42	0,00±0,31	0,00±0,24	0,00±0,30	0,00±0,26	0,00±0,16
Нафтуса без мікрофлори n=10	X±m	13,9±0,8	0,518±0,010	7,1±0,3	4,8±0,2	141±11	80±15
	I <sub>p</sub> ±m	1,30±0,08	1,06±0,02	1,21±0,06	1,14±0,06	1,56±0,12	2,06±0,39
	d±m	+1,01±0,25 <sup>k</sup>	+0,72±0,25 <sup>k</sup>	+0,99±0,28 <sup>k</sup>	+0,82±0,33 <sup>k</sup>	+2,01±0,42 <sup>k</sup>	+1,59±0,59 <sup>k</sup>
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X±m	21,3±0,8	0,577±0,013	7,9±0,6	5,2±0,3	147±14	77±15
	I <sub>p</sub> ±m	2,00±0,07	1,18±0,03	1,34±0,10	1,25±0,07	1,63±0,15	1,97±0,38
	d±m	+3,34±0,24 <sup>kf</sup>	+2,13±0,31 <sup>kf</sup>	+1,63±0,49 <sup>k</sup>	+1,47±0,42 <sup>k</sup>	+2,25±0,53 <sup>k</sup>	+1,46±0,58 <sup>k</sup>
Нафтуса нативна n=11	X±m	12,7±1,0	0,545±0,008	7,8±0,5	5,1±0,3	143±6	61±10
	I <sub>p</sub> ±m	1,19±0,09	1,12±0,02	1,32±0,08	1,23±0,06	1,59±0,07	1,56±0,26
	d±m	+0,64±0,31 <sup>kr</sup>	+1,37±0,18 <sup>kfr</sup>	+1,54±0,38 <sup>k</sup>	+1,33±0,36 <sup>k</sup>	+2,09±0,24 <sup>k</sup>	+0,85±0,40 <sup>k</sup>

Натомість мінералокортикоїдна активність, ліпідемія і ентропія тимоцитограми (третій паттерн, табл. 6.5) помірно зростають під впливом як фільтрованої (на  $18\pm 4\%$  або на  $0,62\pm 0,08\sigma$ ), так і опроміненої (на  $18\pm 4\%$  або на  $0,62\pm 0,10\sigma$ ) Нафтусі, зате помірно знижуються (на  $15\pm 10\%$  або на  $0,43\pm 0,20\sigma$ ) - під впливом нативної Нафтусі.

Таблиця 6.5

Третій і четвертий паттерни змін показників під впливом води Нафтуса з різним станом мікрофлори

Група (вплив)	Параметр	Холестерин неа-ліпопротеїдів, мМ/л	Загальні ліпіди, г/л	К/Na-коеф. 2-годинної сечі (МКА)	Ентропія тимоцитограми	Кортикостерон, нМ/л	Мікробне число нейтрофілів
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	1,19±0,14	2,17±0,12	1,98±0,12	0,440±0,011	<b>842±129</b>	<b>7,9±0,3</b>
	I <sub>p</sub> ±m	1,00±0,12	1,00±0,06	1,00±0,06	1,00±0,03	<b>1,00±0,15</b>	<b>1,00±0,03</b>
	d±m	0,00±0,34	0,00±0,27	0,00±0,13	0,00±0,13	<b>0,00±0,36</b>	<b>0,00±0,16</b>
Нафтуса без мікрофлори n=10	X±m	1,34±0,16	2,50±0,17	2,61±0,22	0,500±0,033	<b>1127±106</b>	<b>8,4±0,4</b>
	I <sub>p</sub> ±m	1,13±0,14	1,15±0,07	1,32±0,11	1,14±0,07	<b>1,34±0,13</b>	<b>1,07±0,06</b>
	d±m	+0,38±0,40	+0,73±0,36 <sup>k</sup>	+0,66±0,23 <sup>k</sup>	+0,70±0,34 <sup>k</sup>	<b>+0,79±0,30<sup>k</sup></b>	<b>+0,33±0,27</b>
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X±m	1,36±0,18	2,57±0,15	2,55±0,29	0,490±0,011	<b>857±71</b>	<b>7,5±0,6</b>
	I <sub>p</sub> ±m	1,14±0,15	1,19±0,07	1,29±0,14	1,11±0,03	<b>1,02±0,08</b>	<b>0,95±0,08</b>
	d±m	+0,41±0,45	+0,88±0,33 <sup>k</sup>	+0,61±0,30 <sup>k</sup>	+0,58±0,13 <sup>k</sup>	<b>+0,04±0,20<sup>f</sup></b>	<b>-0,23±0,38</b>
Нафтуса нативна n=11	X±m	1,22±0,07	1,99±0,11	1,12±0,04	0,398±0,029	<b>517±20</b>	<b>7,1±0,4</b>
	I <sub>p</sub> ±m	1,03±0,06	0,92±0,05	0,57±0,02	0,90±0,06	<b>0,61±0,02</b>	<b>0,90±0,05</b>
	d±m	+0,07±0,17	-0,38±0,25 <sup>fr</sup>	-0,90±0,05 <sup>kfr</sup>	-0,49±0,24 <sup>kfr</sup>	<b>-0,91±0,06<sup>kfr</sup></b>	<b>-0,46±0,22<sup>kfr</sup></b>

Четвертий паттерн, утворений кортикостероном і мікробним числом мікрофагів, характеризується активацією під впливом безмікробної води (на  $21\pm 13\%$  або на  $0,56\pm 0,23\sigma$ ), відсутністю суттєвих змін при вживанні води з убитою мікрофлорою ( $-2\pm 3\%$  або  $-0,10\pm 0,13\sigma$ ) та



пригніченням внаслідок дії нативної Нафтусі (на  $25\pm 13\%$  або на  $0,69\pm 0,22\sigma$ ). Конфігурація п'ятого паттерна (табл. 6.6), створена 11 показниками (спонтанний діурез, каналцева секреція, мікросомальне гідроксилування, альбумінемія, маса наднирників і товщина їх медулярної зони, загальний вміст в крові лейкоцитів, відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів, фагоцитарна активність моноцитів крові, вміст моноцитів і фібробластів в селезінці) характеризується їх значним ростом під впливом як безмікробної (на  $38\pm 13\%$  або на  $1,04\pm 0,23\sigma$ ), так і нативної (на  $40\pm 12\%$  або на  $1,14\pm 0,23\sigma$ ) Нафтусі за пограничного рівня ( $+15\pm 8\%$  або  $+0,40\pm 0,19\sigma$ ) при вживанні Нафтусі з убитою мікрофлорою.

Таблиця 6.6

П'ятий паттерн змін показників під впливом води Нафтуса з різним станом мікрофлори

Група (вплив)	Параметр	Фібробласти селезінки, %	Сегментоядерні нейтрофіли крові, %	Лейкоцити крові, Г/л	Фагоцитарний індекс моноцитів, %	Індекс маси наднирників, мкг/г м.т.	Товщина медулярної зони, мкм
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	1,8±0,2	34,3±1,7	15,4±1,2	3,2±0,2	196±11	76±7
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,08	1,00±0,05	1,00±0,08	1,00±0,07	1,00±0,05	1,00±0,10
	d±m	0,00±0,17	0,00±0,25	0,00±0,22	0,00±0,27	0,00±0,31	0,00±0,41
Нафтуса без мікрофлори n=10	X±m	2,1±0,3	36,7±2,4	18,5±1,8	3,7±0,2	213±9	93±6
	I <sub>D</sub> ±m	1,15±0,14	1,07±0,07	1,20±0,12	1,16±0,07	1,09±0,04	1,22±0,07
	d±m	+0,31±0,29	+0,35±0,35	+0,55±0,33	+0,60±0,27 <sup>k</sup>	+0,50±0,24 <sup>k</sup>	+0,94±0,31 <sup>k</sup>
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X±m	1,4±0,2	34,8±2,1	15,2±2,2	2,8±0,3	205±9	91±7
	I <sub>D</sub> ±m	0,78±0,11	1,01±0,06	0,98±0,14	0,88±0,08	1,04±0,04	1,19±0,09
	d±m	-0,46±0,22 <sup>kr</sup>	+0,06±0,31	-0,05±0,40	-0,45±0,32 <sup>f</sup>	+0,25±0,25	+0,79±0,37 <sup>k</sup>
Нафтуса нативна n=11	X±m	2,2±0,2	38,0±1,8	22,9±1,0	3,9±0,2	215±9	105±8
	I <sub>D</sub> ±m	1,20±0,10	1,11±0,05	1,48±0,07	1,22±0,08	1,10±0,04	1,37±0,10
	d±m	+0,42±0,20 <sup>kr</sup>	+0,55±0,26 <sup>k</sup>	+1,35±0,19 <sup>kr</sup>	+0,83±0,30 <sup>kr</sup>	+0,54±0,25 <sup>k</sup>	+1,58±0,43 <sup>k</sup>

Продовження таблиці 6.6

Група (вплив)	Параметр	Нембуталовий сон, хв	Канальцева секреція, %/2 год•200 г	Альбуміни сироватки, г/л	Спонтанний діурез, мл/10 год•200 г	Моноцити селезінки, %
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	80±7	45,4±4,9	12,6±0,6	2,37±0,28	1,2±0,3
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,09	1,00±0,11	1,00±0,05	1,00±0,12	1,00±0,24
	d±m	0,00±0,26	0,00±0,37	0,00±0,16	0,00±0,40	0,00±0,43
Нафтуса без мікрофлори n=10	X±m	57±8	61,1±5,6	18,7±2,2	3,59±0,21	3,0±0,4
	I <sub>D</sub> ±m	0,71±0,10	1,35±0,12	1,49±0,18	1,52±0,09	2,57±0,31
	d±m	-0,84±0,29 <sup>k</sup>	+1,18±0,42 <sup>k</sup>	+1,53±0,55 <sup>k</sup>	+1,82±0,29 <sup>k</sup>	+2,79±0,55 <sup>k</sup>
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X±m	67±6	49,2±6,1	17,2±1,7	2,93±0,28	2,1±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	0,84±0,07	1,08±0,13	1,37±0,13	1,24±0,12	1,84±0,16
	d±m	-0,46±0,21 <sup>k</sup>	+0,28±0,45	+1,16±0,42 <sup>k</sup>	+0,83±0,39 <sup>kr</sup>	+1,49±0,29 <sup>kr</sup>
Нафтуса нативна n=11	X±m	65±7	51,3±4,9	18,8±1,2	3,74±0,20	2,9±0,3
	I <sub>D</sub> ±m	0,82±0,08	1,13±0,11	1,50±0,10	1,58±0,08	2,49±0,26
	d±m	-0,53±0,24 <sup>k</sup>	+0,45±0,37	+1,56±0,30 <sup>k</sup>	+2,04±0,29 <sup>kr</sup>	+2,64±0,46 <sup>kr</sup>

Шостий паттерн (табл. 6.7) демонструє відсутність змін симпатичного тону, креатинінемії і вмісту в селезінці плазмоцитів за умов вживання як фільтрованої ( $-2\pm 6\%$  або  $-0,14\pm 0,23\sigma$ ), так і нативної ( $+5\pm 4\%$  або  $+0,17\pm 0,13\sigma$ ) Нафтусі, натомість Нафтуса з убитою мікрофлорою спричиняє підвищення даної констеляції показників на  $21\pm 8\%$  або на  $0,75\pm 0,20\sigma$ .

Сьомий паттерн (табл. 6.8), як і шостий, характеризується неефективністю як фільтрованої, так і нативної Нафтусі стосовно загального і гуморального елементів вегетативної регуляції, вмісту в тимусі макрофагів, ретикулоцитів, ендотеліоцитів і епітеліоцитів, бактерицидної здатності нейтрофілів крові, в поєднанні із помірним зниженням фагоцитарної активності та зниженням вмісту в селезінці ретикулоцитів і лімфоцитів, так що в цілому зміни несуттєві ( $+2\pm 6\%$  або  $-0,04\pm 0,16\sigma$  і  $-4\pm 3\%$  або  $-0,24\pm 0,12\sigma$  відповідно).

Таблиця 6.7

Шостий паттерн змін показників під впливом води Нафтуса з різним станом мікрофлори

Група (вплив)	Параметр	Симпатичний тонус (АМо), %	Креатинін плазми, мкМ/л	Плазмоцити селезінки, %
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	76,3±4,1	32,5±1,3	3,3±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,05	1,00±0,04	1,00±0,06
	d±m	0,00±0,34	0,00±0,14	0,00±0,18
Нафтуса без мікрофлори n=10	X±m	71,3±3,3	29,4±3,2	3,7±0,3
	I <sub>D</sub> ±m	0,93±0,04	0,91±0,10	1,10±0,09
	d±m	-0,41±0,27	-0,33±0,35	+0,31±0,29
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X±m	82,1±4,1	38,3±1,9	4,6±0,3
	I <sub>D</sub> ±m	1,08±0,05	1,18±0,06	1,37±0,09
	d±m	+0,48±0,34 <sup>f</sup>	+0,62±0,21 <sup>kf</sup>	+1,15±0,28 <sup>kf</sup>
Нафтуса нативна n=11	X±m	76,5±4,7	36,5±2,4	3,4±0,4
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,06	1,12±0,07	1,02±0,13
	d±m	+0,02±0,38	+0,43±0,25 <sup>f</sup>	+0,06±0,40 <sup>f</sup>

Таблиця 6.8

Сьомий паттерн змін показників під впливом води Нафтуса з різним станом мікрофлори

Група (вплив)	Параметр	Вагальний тонус (ΔX), мс	Гуморальний канал (Мо), мс	Елементи тимоцитограми, %			
				Макрофаги	Ретикулоцити	Ендотеліоцити	Епітеліоцити
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	16,0±3,6	139±3	1,8±0,3	3,3±0,5	2,2±0,3	2,0±0,0
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,23	1,00±0,02	1,00±0,15	1,00±0,15	1,00±0,13	1,00±0,00
	d±m	0,00±0,38	0,00±0,22	0,00±0,26	0,00±0,45	0,00±0,33	0,00±0,00
Нафтуса без мікрофлори n=10	X±m	21,2±2,5	146±4	2,1±0,4	3,4±0,3	2,1±0,2	2,4±0,3
	I <sub>D</sub> ±m	1,33±0,15	1,05±0,03	1,15±0,21	1,03±0,09	0,97±0,09	1,22±0,16
	d±m	+0,55±0,26 <sup>k</sup>	+0,47±0,25	+0,25±0,36	+0,10±0,27	-0,07±0,24	+0,43±0,31
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X±m	12,7±3,0	133±5	1,1±0,2	2,6±0,3	1,6±0,2	1,0±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	0,79±0,19	0,96±0,04	0,62±0,12	0,77±0,09	0,73±0,08	0,50±0,09
	d±m	-0,35±0,32 <sup>f</sup>	-0,40±0,33 <sup>f</sup>	-0,63±0,20 <sup>kf</sup>	-0,67±0,27 <sup>kf</sup>	-0,71±0,20 <sup>kf</sup>	-0,97±0,18 <sup>kf</sup>
Нафтуса нативна n=11	X±m	16,9±3,6	133±5	1,6±0,3	3,6±0,3	1,8±0,2	2,3±0,3
	I <sub>D</sub> ±m	1,06±0,22	0,96±0,04	0,87±0,17	1,08±0,09	0,83±0,11	1,15±0,17
	d±m	+0,09±0,38	-0,38±0,35 <sup>f</sup>	-0,21±0,29	+0,23±0,28 <sup>f</sup>	-0,43±0,28	+0,29±0,33 <sup>f</sup>

Продовження таблиці 6.8

Група (вплив)	Параметр	Елементи спленоцитограми, %		Фагоцитарний індекс нейтрофілів, %	Бактерицидна здатність нейтрофілів, 10 <sup>9</sup> мікробів/л
		Ретикулоцити	Лімфоцити		
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	4,2±0,3	69,2±1,6	86,9±1,2	25,3±4,5
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,06	1,00±0,02	1,00±0,01	1,00±0,18
	d±m	0,00±0,17	0,00±0,26	0,00±0,13	0,00±0,34
Нафтуса без мікрофлори n=10	X±m	2,7±0,4	65,7±1,0	82,0±1,3	23,0±3,5
	I <sub>D</sub> ±m	0,64±0,09	0,95±0,01	0,94±0,01	0,91±0,14
	d±m	-0,91±0,24 <sup>k</sup>	-0,56±0,15 <sup>k</sup>	-0,51±0,13 <sup>k</sup>	-0,18±0,27
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X±m	2,3±0,4	56,6±1,2	71,6±2,7	14,5±1,8
	I <sub>D</sub> ±m	0,55±0,09	0,82±0,02	0,82±0,03	0,58±0,07
	d±m	-1,14±0,24 <sup>k</sup>	-2,02±0,20 <sup>kf</sup>	-1,57±0,27 <sup>kf</sup>	-0,82±0,14 <sup>kf</sup>
Нафтуса нативна n=11	X±m	3,6±0,3	65,2±1,2	78,3±1,7	23,7±3,5
	I <sub>D</sub> ±m	0,88±0,04	0,94±0,02	0,90±0,02	0,94±0,14
	d±m	-0,30±0,10 <sup>kfr</sup>	-0,64±0,20 <sup>kr</sup>	-0,88±0,18 <sup>kr</sup>	-0,13±0,27 <sup>f</sup>

Натомість Нафтуса з убитою мікрофлорою значно пригнічує перелічені параметри (на 29±6% або на 0,93±0,16σ).

Восьмий паттерн (табл. 6.9) відображує відсутність суттєвих змін (-7±4% або -0,12±0,07σ) під впливом безмікробної Нафтусі вмісту в селезінці лімфобластів, в крові - ПЯН, в сирватці - холестерину α-ліпопротеїдів, α<sub>1</sub>- і α<sub>2</sub>-глобулінів і білірубину, а також ентропії лейкоцитограми.

Таблиця 6.9

Восьмий паттерн змін показників під впливом води Нафтуса з різним станом мікрофлори

Група (вплив)	Параметр	Лімфобласти селезінки, %	Ентропія лейкоцитограми	Холестерин $\alpha$ -ліпопротеїдів, мМ/л	$\alpha_2$ -глобуліни сирватки, г/л	$\alpha_1$ -глобуліни сирватки, г/л
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X $\pm$ m	4,8 $\pm$ 0,5	0,286 $\pm$ 0,004	0,81 $\pm$ 0,02	8,4 $\pm$ 0,4	1,45 $\pm$ 0,07
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	1,00 $\pm$ 0,11	1,00 $\pm$ 0,01	1,00 $\pm$ 0,03	1,00 $\pm$ 0,05	1,00 $\pm$ 0,05
	d $\pm$ m	0,00 $\pm$ 0,29	0,00 $\pm$ 0,22	0,00 $\pm$ 0,32	0,00 $\pm$ 0,34	0,00 $\pm$ 0,30
Нафтуса без мікрофлори n=10	X $\pm$ m	4,6 $\pm$ 0,5	0,282 $\pm$ 0,005	0,81 $\pm$ 0,02	8,7 $\pm$ 0,3	1,44 $\pm$ 0,06
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	0,94 $\pm$ 0,11	0,98 $\pm$ 0,02	1,00 $\pm$ 0,03	1,03 $\pm$ 0,04	0,99 $\pm$ 0,04
	d $\pm$ m	-0,14 $\pm$ 0,27	-0,23 $\pm$ 0,30	0,00 $\pm$ 0,30	+0,21 $\pm$ 0,26	-0,04 $\pm$ 0,24
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X $\pm$ m	4,4 $\pm$ 0,5	0,282 $\pm$ 0,008	0,79 $\pm$ 0,02	7,8 $\pm$ 0,4	1,28 $\pm$ 0,08
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	0,92 $\pm$ 0,11	0,98 $\pm$ 0,02	0,97 $\pm$ 0,03	0,93 $\pm$ 0,05	0,88 $\pm$ 0,05
	d $\pm$ m	-0,21 $\pm$ 0,28	-0,24 $\pm$ 0,35	-0,37 $\pm$ 0,35	-0,50 $\pm$ 0,33	-0,68 $\pm$ 0,32 <sup>k</sup>
Нафтуса нативна n=11	X $\pm$ m	4,1 $\pm$ 0,7	0,274 $\pm$ 0,004	0,75 $\pm$ 0,02	7,9 $\pm$ 0,4	1,29 $\pm$ 0,09
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	0,85 $\pm$ 0,14	0,96 $\pm$ 0,015	0,92 $\pm$ 0,02	0,93 $\pm$ 0,05	0,89 $\pm$ 0,05
	d $\pm$ m	-0,38 $\pm$ 0,35	-0,66 $\pm$ 0,25 <sup>k</sup>	-0,92 $\pm$ 0,28 <sup>kf</sup>	-0,45 $\pm$ 0,34	-0,65 $\pm$ 0,32 <sup>k</sup>

Продовження таблиці 6.9

Група (вплив)	Параметр	Паличкоядерні нейтрофіли крові, %	Білірубін сирватки, мкМ/л
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X $\pm$ m	2,0 $\pm$ 0,3	12,9 $\pm$ 1,2
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	1,00 $\pm$ 0,16	1,00 $\pm$ 0,04
	d $\pm$ m	0,00 $\pm$ 0,37	0,00 $\pm$ 0,11
Нафтуса без мікрофлори n=10	X $\pm$ m	1,7 $\pm$ 0,2	9,6 $\pm$ 2,2
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	0,85 $\pm$ 0,10	0,74 $\pm$ 0,18
	d $\pm$ m	-0,35 $\pm$ 0,25	-0,32 $\pm$ 0,21
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X $\pm$ m	1,5 $\pm$ 0,2	4,4 $\pm$ 1,2
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	0,77 $\pm$ 0,11	0,34 $\pm$ 0,09
	d $\pm$ m	-0,55 $\pm$ 0,26 <sup>k</sup>	-0,81 $\pm$ 0,11 <sup>kf</sup>
Нафтуса нативна n=11	X $\pm$ m	1,3 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,5
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	0,68 $\pm$ 0,08	0,25 $\pm$ 0,04
	d $\pm$ m	-0,75 $\pm$ 0,19 <sup>k</sup>	-0,92 $\pm$ 0,05 <sup>kf</sup>

Нафтуса з убитою мікрофлорою чинить на перелічені параметри помірний пригнічувальний вплив (-17 $\pm$ 8% або -0,48 $\pm$ 0,08 $\sigma$ ), який поглиблюється за умов вживання нативної Нафтусі до -22 $\pm$ 9% або -0,68 $\pm$ 0,08 $\sigma$ .

Дев'ятий паттерн (табл. 6.10), складений лише із трийодтироніну, макрофагів селезінки і натуральних кіллерів (НК) крові, характеризується їх зниженням під дією безмікробної Нафтусі на 20 $\pm$ 6% або на 0,61 $\pm$ 0,21 $\sigma$ , неефективністю опроміненої Нафтусі (-5 $\pm$ 4% або -0,12 $\pm$ 0,08 $\sigma$ ) і помірною чи значною (НК) стимуляцією з боку нативної (на 27 $\pm$ 15% або 0,69 $\pm$ 0,31 $\sigma$ ).

Таблиця 6.10

Дев'ятий і десятий паттерни змін показників під впливом води Нафтуса з різним станом мікрофлори

Група (вплив)	Параметр	Натуральні кіллери крові, %	Трийодтиронін, нМ/л	Макрофаги селезінки, %	Індекс кілінгу нейтрофілів крові, %	Моноцити крові, %	Лімфоцити крові, %
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X $\pm$ m	5,1 $\pm$ 0,4	2,71 $\pm$ 0,24	4,5 $\pm$ 0,4	63,2 $\pm$ 3,4	4,0 $\pm$ 0,3	58,2 $\pm$ 1,5
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	1,00 $\pm$ 0,08	1,00 $\pm$ 0,09	1,00 $\pm$ 0,10	1,00 $\pm$ 0,05	1,00 $\pm$ 0,08	1,00 $\pm$ 0,03
	d $\pm$ m	0,00 $\pm$ 0,19	0,00 $\pm$ 0,30	0,00 $\pm$ 0,31	0,00 $\pm$ 0,21	0,00 $\pm$ 0,23	0,00 $\pm$ 0,23
Нафтуса без мікрофлори n=10	X $\pm$ m	4,6 $\pm$ 0,4	2,16 $\pm$ 0,23	3,1 $\pm$ 0,2	47,2 $\pm$ 2,7	3,4 $\pm$ 0,4	56,6 $\pm$ 2,2
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	0,90 $\pm$ 0,08	0,80 $\pm$ 0,09	0,69 $\pm$ 0,04	0,75 $\pm$ 0,04	0,87 $\pm$ 0,10	0,97 $\pm$ 0,04
	d $\pm$ m	-0,22 $\pm$ 0,19	-0,68 $\pm$ 0,29 <sup>k</sup>	-0,93 $\pm$ 0,13 <sup>k</sup>	-0,99 $\pm$ 0,17 <sup>k</sup>	-0,39 $\pm$ 0,29	-0,27 $\pm$ 0,34
Нафтуса з убитою мікрофлорою n=10	X $\pm$ m	4,5 $\pm$ 0,7	2,73 $\pm$ 0,15	4,3 $\pm$ 0,5	55,8 $\pm$ 3,0	4,0 $\pm$ 0,4	58,1 $\pm$ 2,2
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	0,88 $\pm$ 0,14	1,01 $\pm$ 0,05	0,95 $\pm$ 0,11	0,88 $\pm$ 0,05	1,01 $\pm$ 0,11	1,00 $\pm$ 0,04
	d $\pm$ m	-0,26 $\pm$ 0,31	+0,03 $\pm$ 0,18 <sup>f</sup>	-0,14 $\pm$ 0,34 <sup>f</sup>	-0,46 $\pm$ 0,19 <sup>kf</sup>	+0,02 $\pm$ 0,33	-0,02 $\pm$ 0,34
Нафтуса нативна n=11	X $\pm$ m	8,0 $\pm$ 0,9	3,07 $\pm$ 0,09	5,0 $\pm$ 0,4	45,7 $\pm$ 3,7	3,3 $\pm$ 0,4	56,0 $\pm$ 2,2
	I <sub>D</sub> $\pm$ m	1,58 $\pm$ 0,18	1,13 $\pm$ 0,03	1,11 $\pm$ 0,09	0,72 $\pm$ 0,06	0,84 $\pm$ 0,10	0,96 $\pm$ 0,04
	d $\pm$ m	+1,30 $\pm$ 0,40 <sup>kr</sup>	+0,44 $\pm$ 0,11 <sup>kfr</sup>	+0,33 $\pm$ 0,28 <sup>f</sup>	-1,09 $\pm$ 0,23 <sup>kr</sup>	-0,47 $\pm$ 0,29	-0,36 $\pm$ 0,35

Десятий паттерн (табл. 6.10) демонструє приблизно однаково виражений гнітючий вплив як фільтрованої (на  $14\pm 6\%$  або  $0,55\pm 0,22\sigma$ ), так і нативної (на  $16\pm 7\%$  або  $0,64\pm 0,23\sigma$ ) Нафтусі за неефективності ( $-4\pm 4\%$  або  $-0,15\pm 0,15\sigma$ ) Нафтусі опроміненої стосовно завершеності фагоцитозу нейтрофілів крові та вмісту в ній лімфоцитів і моноцитів.

В одинадцятому паттерні (табл. 6.11) товщина зон кори наднирників і вміст в тимусі лімфоцитів суттєво зменшуються приблизно однаковою мірою під впливом як фільтрованої, так і опроміненої Нафтусі: пересічні цифри складають  $-14\pm 3\%$  або  $-0,72\pm 0,08\sigma$  та  $-14\pm 3\%$  або  $-0,73\pm 0,08\sigma$  відповідно. Натомість за умов вживання нативної Нафтусі констатовано відсутність суттєвих змін ( $+1\pm 1\%$  або  $+0,05\pm 0,05\sigma$ ).

Таблиця 6.11

Одинадцятий паттерн змін показників під впливом води Нафтуся з різним станом мікрофлори

Група (вплив)	Параметр	Товщина зон наднирників, мкм			Лімфоцити тимуса, %
		гломерулярної	фасцикулярної	ретикулярної	
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	114±6	258±10	26,4±3,4	78,8±0,8
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,05	1,00±0,04	1,00±0,13	1,00±0,01
	d±m	0,00±0,28	0,00±0,17	0,00±0,36	0,00±0,15
Нафтуся без мікрофлори n=10	X±m	99±4	206±13	21,7±2,4	74,6±2,1
	I <sub>D</sub> ±m	0,87±0,04	0,80±0,05	0,82±0,09	0,95±0,03
	d±m	-0,71±0,19 <sup>k</sup>	-0,86±0,21 <sup>k</sup>	-0,51±0,25 <sup>k</sup>	-0,81±0,39 <sup>k</sup>
Нафтуся з убитою мікрофлорою n=10	X±m	101±4	206±17	21,3±2,3	74,3±0,9
	I <sub>D</sub> ±m	0,89±0,04	0,80±0,07	0,80±0,09	0,94±0,01
	d±m	-0,62±0,21 <sup>k</sup>	-0,87±0,29 <sup>k</sup>	-0,56±0,25 <sup>k</sup>	-0,86±0,18 <sup>k</sup>
Нафтуся нативна n=11	X±m	117±7	267±15	26,7±2,3	78,4±1,4
	I <sub>D</sub> ±m	1,02±0,06	1,03±0,06	1,01±0,09	0,99±0,02
	d±m	+0,11±0,34 <sup>f</sup>	+0,15±0,25 <sup>fr</sup>	+0,03±0,25	-0,08±0,26 <sup>r</sup>

Нарешті, ні водний діурез, ні рівень в крові еозинофілів закономірно не змінюються в жодній дослідній групі (табл. 6.12), створюючи дванадцятий паттерн змін (точніше їх відсутності) показників під впливом води Нафтуся з різним станом мікрофлори.

Таблиця 6.12

Дванадцятий паттерн змін показників під впливом води Нафтуся з різним станом мікрофлори

Група (вплив)	Параметр	Водний діурез, мл/2 год•200г	Еозинофіли крові, %
Контрольна (Вода з-під крану) n=7	X±m	4,7±0,4	1,5±0,4
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,09	1,00±0,24
	d±m	0,00±0,34	0,00±0,45
Нафтуся без мікрофлори n=10	X±m	4,7±0,3	1,7±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,07	1,13±0,15
	d±m	0,00±0,29	+0,24±0,28
Нафтуся з убитою мікрофлорою n=10	X±m	4,7±0,4	1,6±0,2
	I <sub>D</sub> ±m	0,98±0,08	1,11±0,16
	d±m	-0,06±0,32	+0,19±0,29
Нафтуся нативна n=11	X±m	4,4±0,4	1,3±0,3
	I <sub>D</sub> ±m	0,93±0,09	0,91±0,21
	d±m	-0,28±0,34	-0,17±0,38

Описані паттерни візуалізовані на рис. 6.6.

Якщо об'єднати паттерни з квазізеркальними конфігураціями (I і VIII; II - без пари; III і XI; IV і IX; V і X; VI і VII), взявши до уваги фізіологічну суть їх елементів, отримаємо шість нових (рис. 6.7), не рахуючи нейтрального дванадцятого.

Рис. 6.6. Паттерни параметрів нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму при дії води Нафтуса з різним станом мікрофлори

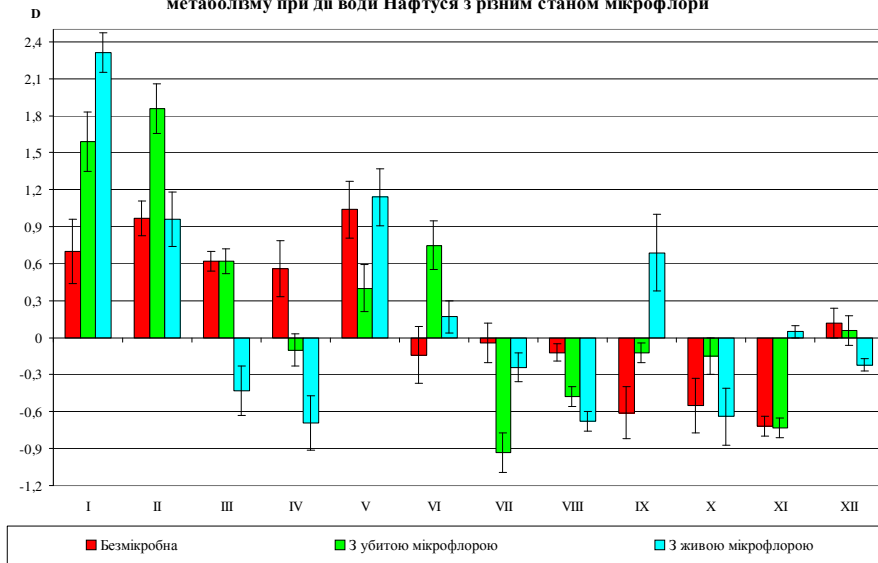
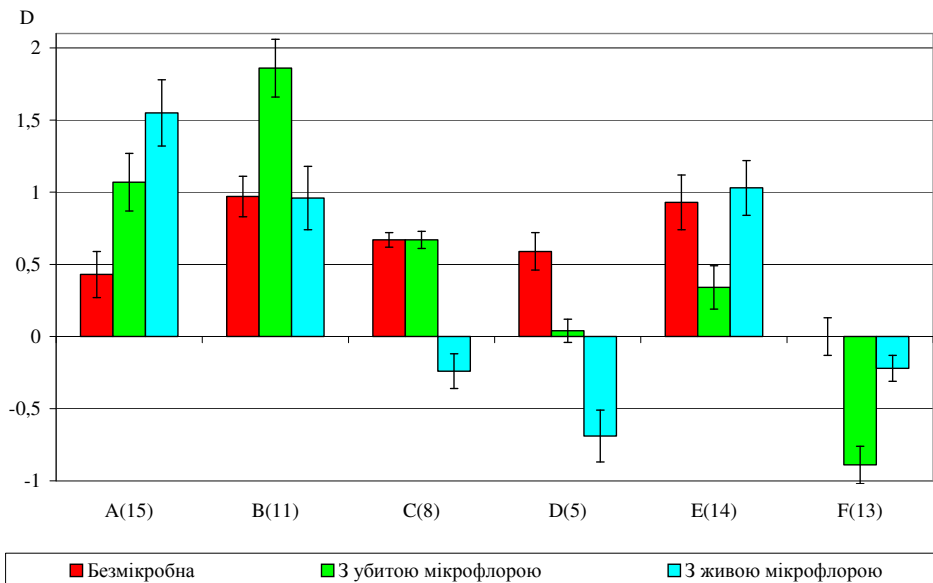


Рис. 6.7. Здвоєні паттерни параметрів нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму при дії води Нафтуса з різним станом мікрофлори



Логіка такого об'єднання (на прикладі паттерна А) базується на можливості інтерпретувати зменшення ентропії лейкоцитограми як наростання негентропії, зменшення рівня ПЯН - як наслідок активації їх переходу у селезінку, зменшення вмісту холестерину в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів - як наслідок його збільшення в складі не $\alpha$ -ліпопротеїдів, зниження концентрацій в сирватці  $\alpha$ -глобулінів - як наслідок прискорення їх катаболізму, а білірубину - як результат активації його екскреції з жовчю. Так що паттерн А характеризується мінімальною величиною своїх 15 елементів при вживанні безмікробної Нафтусі ( $+0,43 \pm 0,16\sigma$ ), проміжною ( $+1,07 \pm 0,20\sigma$ ) - з убитою мікрофлорою та максимальною ( $+1,55 \pm 0,23\sigma$ ) - з живою. Паттерн В ідентичний другому. Паттерн С (9 елементів) характеризується практично однаковими стимуляційними ефектами з боку як фільтрованої ( $+0,67 \pm 0,05\sigma$ ), так і опроміненої ( $+0,67 \pm 0,06\sigma$ ) Нафтусі і незначним гальмівним ( $-0,24 \pm 0,12\sigma$ ) - з боку нативної. Паттерн D (5 елементів) демонструє протилежні ефекти безмікробної та нативної Нафтусі ( $+0,59 \pm 0,13\sigma$  і  $-0,69 \pm 0,18\sigma$  відповідно) і неефективність ( $+0,04 \pm 0,08\sigma$ ) Нафтусі з убитою мікрофлорою. Об'єднання в цьому паттерні кортикостерону з трийодтироніном обґрунтоване їх функціональним антагонізмом, як і кортикостерону з натуральними кіллерами і макрофагами. Паттерн Е (14 елементів) засвідчує однаково значні ефекти безмікробної

( $+0,93 \pm 0,19\sigma$ ) і нативної ( $+1,03 \pm 0,19\sigma$ ) Нафтусі та незначний ( $+0,34 \pm 0,15\sigma$ ) - опроміненої. Паттерн F об'єднує 13 елементів, які практично не змінюються ні під впливом безмікробної ( $0 \pm 0,13\sigma$ ), ні нативної ( $-0,22 \pm 0,09\sigma$ ) Нафтусі, проте відчутно пригнічуються ( $-0,89 \pm 0,13\sigma$ ) внаслідок вживання Нафтусі з убитою мікрофлорою.

Якщо прийняти, що діючим началом безмікробної Нафтусі є її органічні речовини-ксенобіотики і стабільні продукти їх попередньої трансформації мікробами (адже її сольовий склад і осмолярність практично не відрізняються від таких води з-під крану, яку вживали контрольні щурі), опроміненої Нафтусі - перші та антигени убитих мікробів, а нативної - ксенобіотики, продукти мікробної трансформації (ПМТ), стабільні антигени та лабільні продукти поточної життєдіяльності мікробів (назвемо їх мікробіотиками), то складається враження, що ксенобіотики і ПМТ безпосередньо чи за посередництвом генів і ферментних систем чинять стимулювальний вплив на констеляцію метаболічних, ендокринних, імунних і інформаційних показників. Передовсім, це стосується генетичної індукції біосинтезу транспортних білків епітелію каналців [Берхин Е.Б., 1979, 1985], мікросомальних гідроксилаз гепатоцитів (а також ентероцитів, спленоцитів, клітин легень, шкіри, нирок, гонад, мозку [Ляхович В.В., Цырлов И.Б., 1978, 1981]), що проявляється у прискоренні секреції фенолроту (та інших гідрофільних ксенобіотиків) нирками і гідроксилювання нембуталу (та інших гідрофобних ксенобіотиків) в печінці (а також інших органах), тобто у активації елімінації чужерідних хімічних речовин як потенційних токсичних агентів. До слова, має місце також активація секреції сечової кислоти [Попович І.Л. та ін., 2003]. Активація гідроксилаз кортикоцитів сприяє збільшенню продукції і вивільнення ними кортикостерону і, мабуть, альдостерону та андрогенів (що проявляється у стоншенні всіх трьох зон кори наднирників). Двоїстий анаболічно-катаболічний вплив кортикостерону на метаболізм проявляється, в нашому випадку, у активації біосинтезу гепатоцитами альбумінів і  $\beta$ -глобулінів, панкреатоцитами - амілази разом із підвищенням рівня сечовини сирватки як маркера катаболізму білків. Поєднання підвищення мінерало-кортикоїдної активності, виявленого за умов водного діурезу, із прискоренням спонтанного діурезу узгоджується з положенням, що як мінерало-, так і глюкокортикоїди посилюють в дистальних каналцях нефрона реабсорбцію натрію в обмін на секрецію калію, і водночас мінералокортикоїди зменшують діурез, а глюкокортикоїди - збільшують [Ulmer H. Et al., 1986]. За даними Е.Б. Берхина [1979], 8-денне введення щурам кортизону збільшує як діурез, так і натрійурез та калійурез, що констатовано в нашому експерименті. Позаяк відомо про здатність АКТГ стимулювати не тільки фасцикулярну, а й гломерулярну і ретикулярну зони кори наднирників [Ulmer H. Et al., 1986], можна припустити, що виявлені нами морфологічні зміни спричинені саме АКТГ, джерелом якого, окрім аденогіпофіза, є також G-клітини антрально-дуоденальної слизової [Grube D., 1982] і навіть лімфоцити [Хаитов Р.М., 2005] - об'єкти можливого впливу органічних речовин Нафтусі.

Не слід відкидати можливості активації ксенобіотиками Нафтусі вивільнення АКТГ за рефлекторним механізмом, через хеморецептори ШКТ і судин, в руслі класичного загального адаптаційного синдрому Selye H., тим більше, що його пріоритетна стаття має назву "Тимус і наднирники у відповіді організму на пошкодження і **інтоксикацію**" [Selye H., 1936].

Натомість рівні  $T_3$ , лімфоцитів тимуса, лімфоцитів, ретикулоцитів і макрофагів селезінки, активності і завершеності фагоцитозу нейтрофілів крові під впливом ксенобіотиків знижуються, що, очевидно, пояснюється супресорною дією кортикостерону.

Драстичне підвищення рівня середньомолекулярних поліпептидів, мабуть, відображає активацію вивільнення із імунокомпетентних клітин **цитокинів**, позаяк їх рівень корелює позитивно із масовим індексом селезінки ( $r=0,49$ ), вмістом в ній еозинофілів ( $r=0,67$ ), моноцитів ( $r=0,52$ ), нейтрофілів ( $r=0,32$ ), масовим індексом тимуса ( $r=0,41$ ), вмістом в ньому плазмоцитів ( $r=0,51$ ), тілець Гассалія ( $r=0,42$ ), лімфобластів ( $r=0,39$ ), пролімфоцитів ( $r=0,29$ ), концентрацією в сирватці  $\beta$ - ( $r=0,48$ ) і  $\gamma$ - ( $r=0,44$ ) глобулінів, лейкоцитозом ( $r=0,51$ ), мікробним числом моноцитів ( $r=0,55$ ), їх бактерицидною здатністю ( $r=0,48$ ), та негативно - із активністю ( $r=-0,58$ ), інтенсивністю ( $r=-0,48$ ) і завершеністю ( $r=-0,48$ ) фагоцитозу нейтрофілів, рівнем ПЯН ( $r=-0,53$ ) і моноцитів ( $r=-0,45$ ), вмістом в селезінці лімфобластів ( $r=-0,57$ ), лімфоцитів ( $r=-0,43$ ), в тимусі - ендотеліоцитів ( $r=-0,40$ ), лімфоцитів ( $r=-0,33$ ) і ретикулоцитів ( $r=-0,30$ ). На користь цитокинової суті середньомолекулярних поліпептидів свідчать також їх інверсна кореляція з кортикостеронемією ( $r=-0,35$ ) та мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,34$ ) і пряма - з товщиною медулярної зони наднирників ( $r=0,32$ ) та рівнем  $T_3$  ( $r=0,25$ ). Разом з тим, слід відзначити значні зв'язки середньомолекулярних поліпептидів із альбумінами ( $r=0,87$ ), сечовиною ( $r=0,81$ ) і креатиніном ( $r=0,59$ ), а також активностями АсТ ( $r=0,62$ ), АлТ ( $r=0,55$ ) і амілази ( $r=0,81$ ), холестерином неа-ліпопротеїдів

( $r=0,37$ ) і білірубінемією ( $r=-0,82$ ), а також екскрецією натрію ( $r=0,60$ ) і калію ( $r=0,54$ ) за умов водного діурезу та спонтанним діурезом ( $r=0,56$ ).

Ефект діючих начал опроміненої Нафтусі *per se* можна виразити як алгебраїчну різницю між її ефектами та ефектами фільтрованої Нафтусі. Звідси випливає, що мікробні антигени чинять самостійну стимулювальну дію (рис. 6.8, 6.9) на елементи I, II, VI, IX і X паттернів, зокрема на рівень в сироватці середньомолекулярних поліпептидів, симпатичний тонус, відносні маси тимуса і селезінки, вміст в тимусі лімфобластів, плазмоцитів і пролімфоцитів, в селезінці - нейтрофілів, плазмоцитів, макрофагів та ентропію спленоцитограми, мікробне число і бактерицидну здатність моноцитів та індекс кіллінгу нейтрофілів крові, активність АлТ і АсТ та рівень в сироватці  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобулінів і креатиніну.

Рис. 6.8. Паттерни параметрів нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму при дії окремих факторів води Нафтуса

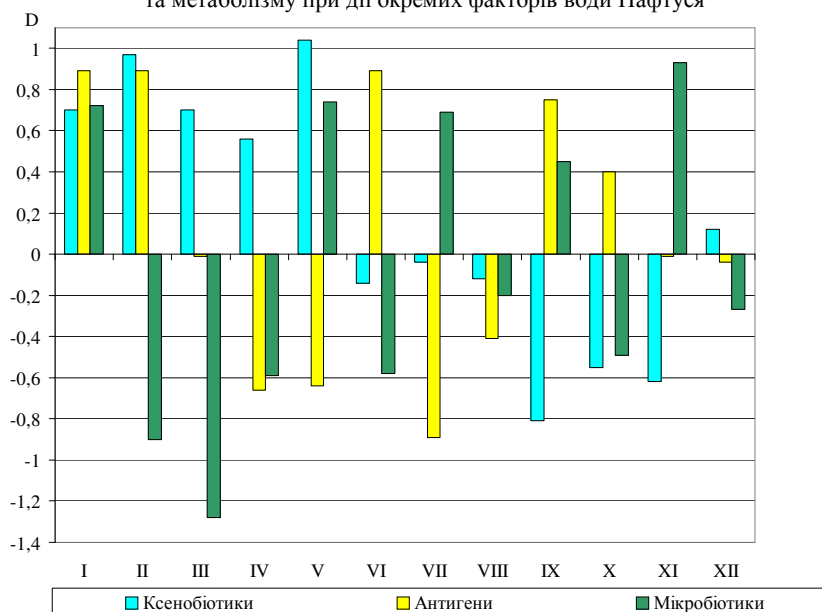
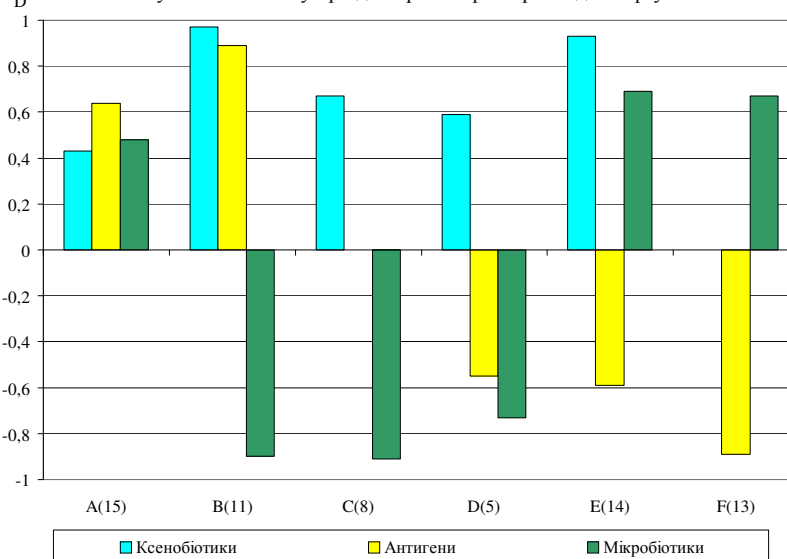


Рис. 6.9. Здвоєні паттерни параметрів нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму при дії окремих факторів води Нафтуса



Натомість на кортикостеронемію, вагальний тонус, гуморальний канал, вміст в селезінці фібробластів, моноцитів і лімфоцитів, в тимусі - макрофагів, ретикулоцитів, ендотеліоцитів, епітеліоцитів, фагоцитарний індекс моноцитів і нейтрофілів, бактерицидну здатність нейтрофілів, рівень в сироватці  $\alpha$ -глобулінів, мікросомальних гідроксилювання, каналцеву секрецію, спонтанний діурез присутність антигенів чинить гнітючий вплив.

Ключовою ланкою механізму дії мікробних антигенів, точніше ліпополісахаридів, є їх поглинання клітинами ретикуло-ендотеліальної системи пейерових бляшок з наступною міграцією цих клітин у селезінку, де починаються процеси імуногенезу з його нейроендокринним супроводом.

Ще одне діюче начало, присутнє лише у Нафтусі з живою мікрофлорою - мікробіотики - чинить гнітючий вплив на елементи II, III, IV, VI і X паттернів і стимулюючий - на елементи I, V, VII, IX і XI паттернів.

Зокрема, вони пригнічують мінералокортикоїдну активність, рівень кортикостерону, інтенсивність фагоцитозу моноцитів та завершеність фагоцитозу нейтрофілів, зменшують вміст в тимусі лімфобластів, плазмоцитів, пролімфоцитів, тілець Гассалья та ентропію тимоцитограми, в селезінці - вміст нейтрофілів і плазмоцитів та ентропію спленоцитограми, в сирватці - концентрація ліпідів і рівень холестерину в складі  $\alpha$ -ліпопротеїдів, а також калійурез. Натомість мікробіотики потовщують всі зони наднирників, підвищують рівень трийодтироніну, середньомолекулярних поліпептидів, натуральних кіллерів, лейкоцитоз, фагоцитарний індекс і бактерицидну здатність моноцитів та нейтрофілів крові, спонтанний діурез, масу тимуса та вміст в ньому лімфоцитів, макрофагів, ретикулоцитів і епітеліоцитів, масу селезінки та вміст в ній фібробластів, моноцитів, ретикулоцитів і лімфоцитів.

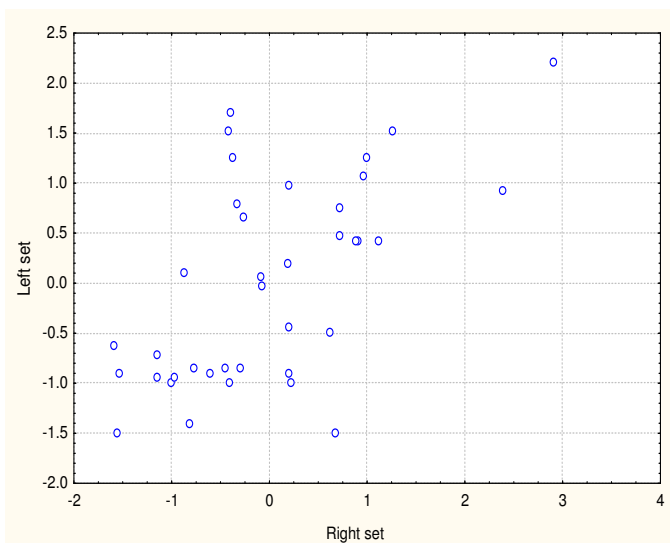
#### 6.4. Зв'язки між антиксенобіотичними та ендокринно-імуними ефектами

Скринінг кореляційних зв'язків виявив, що тривалість нембуталового сну, як обернена міра активності мікросомального гідроксилування, інверсно корелює з кортикостеронемією ( $r=-0,47$ ), мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,38$ ) і товщиною адреномедулярної зони ( $r=-0,30$ ) та прямо - з трийодтироніемією ( $r=0,36$ ) і товщиною адреноретикулоцитомерулярної зони ( $r=0,32$ ). Канонічна залежність, візуалізована на рис. 6.10, описується рівнянням:

$$\text{Сон} = -0,440 \cdot \text{Корт} - 0,428 \cdot \text{МКА} - 0,481 \cdot \text{Медул} + 0,111 \cdot \text{T}_3 + 0,174 \cdot \text{Глом}$$

$$R=0,605; R^2=0,336; \chi^2_{(5)}=15,2; \Lambda \text{ Prime}=0,63; p=0,009.$$

Рис. 6.10. Канонічна залежність між тривалістю нембуталового сну (вісь X) та ендокринними показниками (вісь Y)



Отже, активація гідрофобними органічними речовинами Нафтусі мікросомальної монооксигеназної системи детермінує стан адаптивних систем, головним чинником наднирників, на 36,6%.

З-поміж імуних показників тривалість сну обернено значуще пов'язана із вмістом в тимусі ретикулоцитів ( $r=-0,43$ ), в селезінці - лімфобластів ( $r=-0,42$ ), мікробним числом нейтрофілів крові ( $r=-0,35$ ), вмістом в ній моноцитів, погранично - з рівнем ендотеліоцитів тимуса  $r=-0,27$ ) та незначуще - з фагоцитарним індексом нейтрофілів ( $r=-0,23$ ). Слабка пряма кореляція виявлена із мікробним числом моноцитів крові ( $r=0,27$ ) та вмістом в селезінці ретикулоцитів ( $r=0,25$ ).

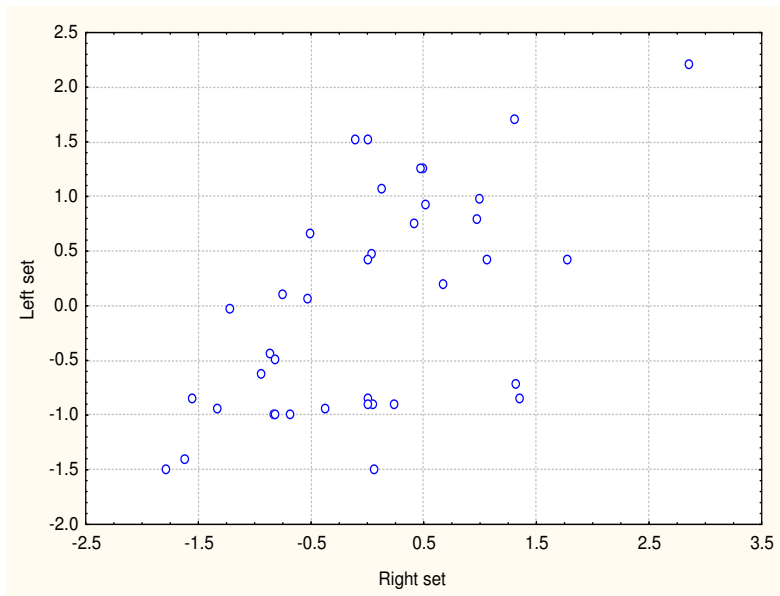
Рівняння канонічного зв'язку (рис 6.11) має такий вигляд:

$$\text{Сон} = -0,437 \cdot \text{РетТ} - 0,469 \cdot \text{ЛіС} - 0,065 \cdot \text{МЧН} + 0,005 \cdot \text{М} + 0,040 \cdot \text{ЕндТ} + 0,180 \cdot \text{ФІН} + 0,441 \cdot \text{МЧМ} + 0,465 \cdot \text{РетС}$$

$$R=0,587; R^2=0,344; \chi^2_{(8)}=13,5; \Lambda \text{ Prime}=0,65; p=0,09.$$



Рис. 6.11. Канонічна залежність між тривалістю нембуталового сну (вісь X) та імунними показниками (вісь Y)



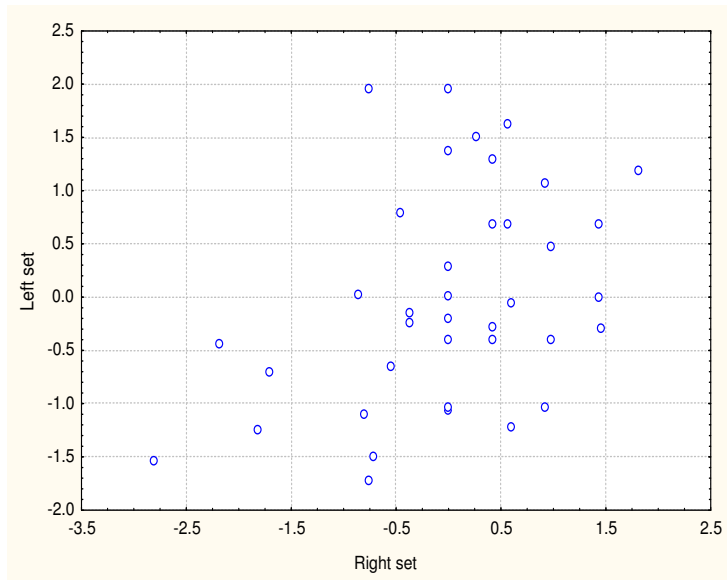
Тобто, активація монооксигеназ детермінує морфо-функціональний стан елементів ретикуло-ендотеліальної системи на 34,4%.

Швидкість екскреції введеного фенолроту як маркер активності каналцевої секреторно-транспортної системи значуще корелює лише із масовим індексом наднирників ( $r=0,27$ ) та товщиною адреномедулярної зони ( $r=0,27$ ), тобто детермінує їх величини на 15,5%, що впливає із рівняння канонічної залежності, візуалізованої на рис. 6.12:

$$\text{Секреція} = 0,740 \cdot \text{Наднирн.} + 0,727 \cdot \text{Медул.}$$

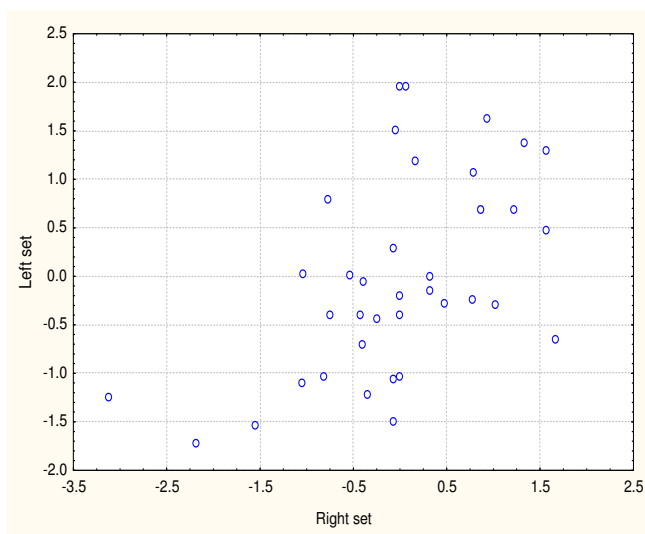
$$R=0,394; R^2=0,155; \chi^2_{(2)}=9,9; \Lambda \text{ Prime}=0,84; p=0,05.$$

Рис. 6.12. Канонічна залежність між каналцевою секрецією (вісь X) та ендокринними показниками (вісь Y)



Значно численніші і дещо сильніші зв'язки секреції з імунними показниками. Зокрема, вона пов'язана прямо із лейкоцитозом ( $r=0,41$ ) і мікробним числом моноцитів крові ( $r=0,33$ ) та інверсно - з фагоцитарним індексом ( $r=-0,30$ ) і індексом кіллінгу ( $r=-0,26$ ) нейтрофілів, вмістом ПЯН в крові ( $r=-0,27$ ) і ретикулоцитів - в селезінці ( $r=-0,26$ ).

Рис. 6.13. Канонічна залежність між каналцевою секрецією (вісь X) та імунними показниками (вісь Y)



В цілому активація гідрофільними органічними речовинами Нафтусі каналцевого транспорту детермінує стан мікрофагально-макрофагальних елементів на 28,7% (рис. 6.13):

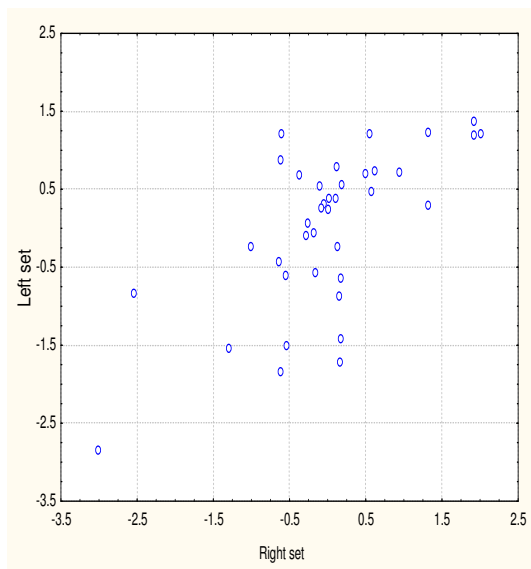
$$\text{Секреція} = 0,738 \cdot \text{Лейк.} + 0,042 \cdot \text{МЧМ} - 0,037 \cdot \text{ФІН} - 0,144 \cdot \text{ІКН} - 0,108 \cdot \text{ПЯН} - 0,537 \cdot \text{РетС.}$$

$$R=0,536; R^2=0,287; \chi^2_{(6)}=11,2; \Lambda \text{ Prime}=0,71; p=0,08.$$

Якщо ж обчислити силу канонічного зв'язку між станом обидвох систем елімінації ксенобіотиків, з одного боку, та станом адаптивних систем - з іншого, то вона виявиться значнішою, ніж у окремих випадках (рис. 6.14), що засвідчується параметрами:

$$R=0,664; R^2=0,441; \chi^2_{(12)}=25,5; \Lambda \text{ Prime}=0,46; p=0,012.$$

Рис. 6.14. Канонічна залежність між антиксенобіотичними (вісь X) та гормональними (вісь Y) ефектами біоактивної води Нафтуса

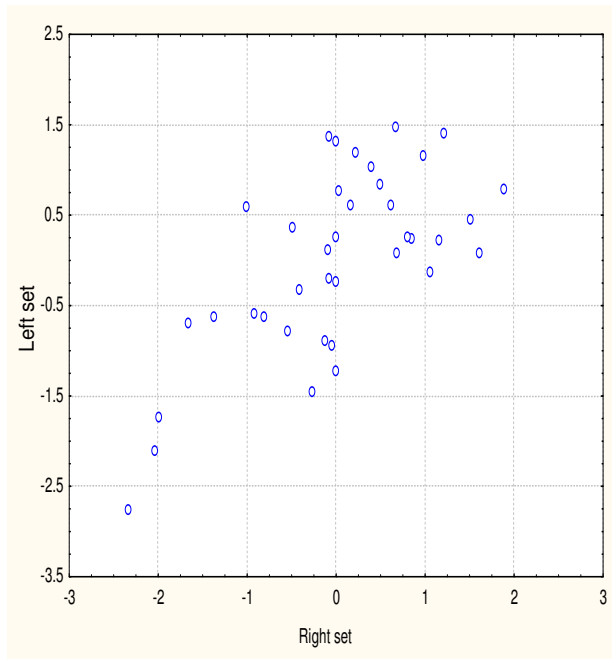


Іншими словами, антиксенобіотичний ефект гідрофобних і гідрофільних органічних речовин Нафтусі як наслідок індукції ними ферментів елімінації ксенобіотиків, детермінує ендокринний ефект Нафтусі на 44,1%.

Аналогічна процедура канонічного аналізу стосовно імунної системи (рис. 6.15) дає підстави для заключення, що імунотропний ефект Нафтусі детермінується її антиксенобіотичним ефектом на 45,9%:

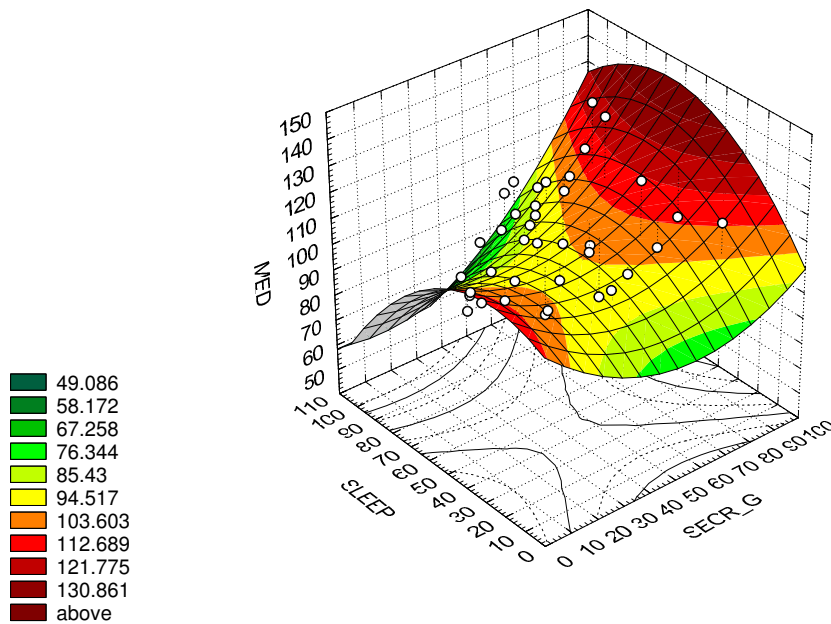
$$R=0,678; R^2=0,459; \chi^2_{(22)}=32,3; \Lambda \text{ Prime}=0,34; p=0,07.$$

Рис. 6. 15. Канонічна залежність між антиксенобіотичними (вісь X) та імунотропними (вісь Y) ефектами біоактивної води Нафтуся



На рис. 6.16-6.20 візуалізовано випадки суттєвої детермінації антиксенобіотичними ефектами Нафтусі її ендокринних та імунних ефектів.

Рис. 6.16. Детермінація товщини адреномедулярної зони антиксенобіотичними ефектами води Нафтуся

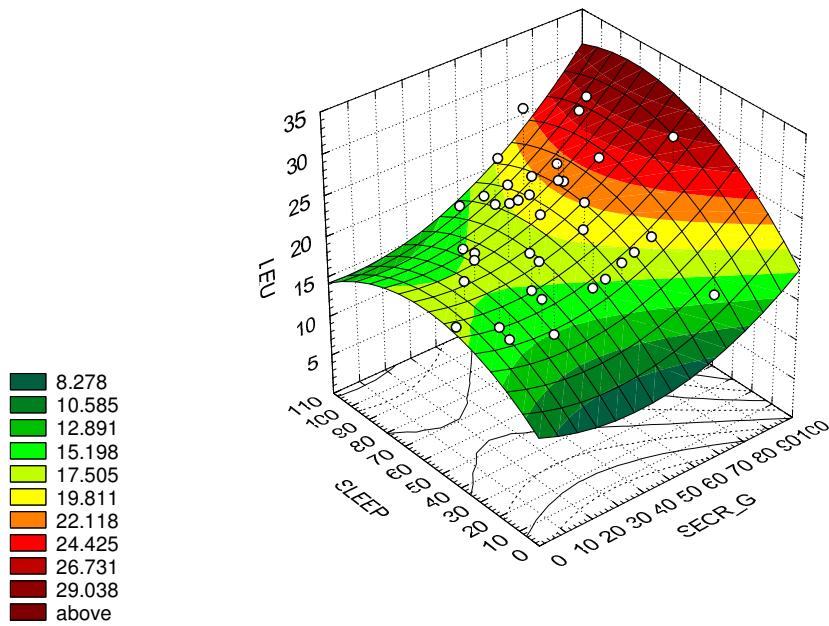


$$Z = 135,8 - 1,419 \cdot X - 0,185 \cdot Y + 0,011 \cdot X^2 + 0,012 \cdot XY - 0,007 \cdot Y^2$$

$$Z = 94,3 + 0,312 \cdot X - 0,297 \cdot Y$$

$$R=0,428; R^2=0,183; F_{(2,35)}=3,92; p=0,029; St. Err.=18,1$$

Рис. 6.17. Детермінація лейкоцитозу антиксенобіотичними ефектами води Нафтуса

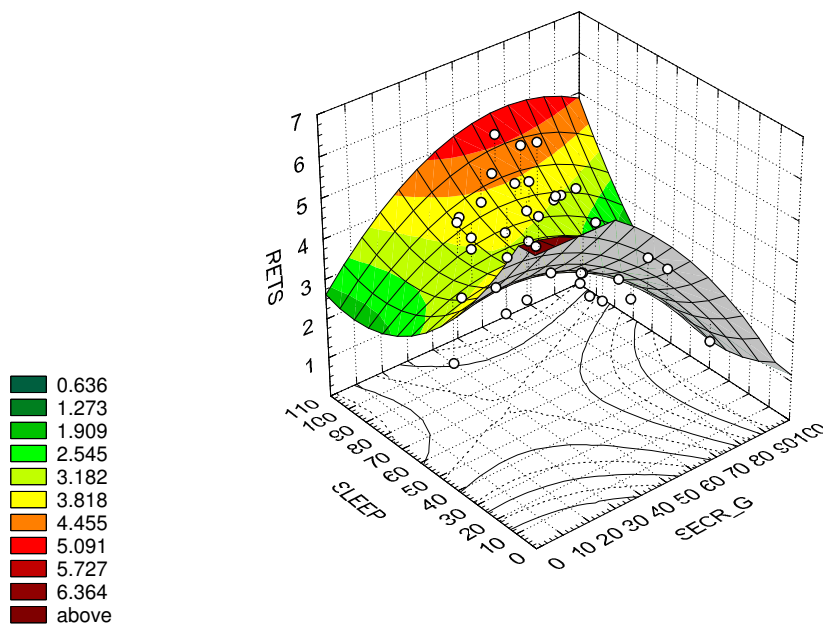


$$Z = -23,65 + 0,062 \cdot X + 0,983 \cdot Y + 0,003 \cdot X^2 - 0,003 \cdot XY - 0,006 \cdot Y^2$$

$$Z = 8,992 + 0,118 \cdot X + 0,039 \cdot Y$$

$$R=0,437; R^2=0,191; F_{(2,35)}=4,13; p=0,024; \text{St. Err.}=5,4$$

Рис. 6.18. Детермінація вмісту ретикулоцитів в селезінці антиксенобіотичними ефектами води Нафтуса

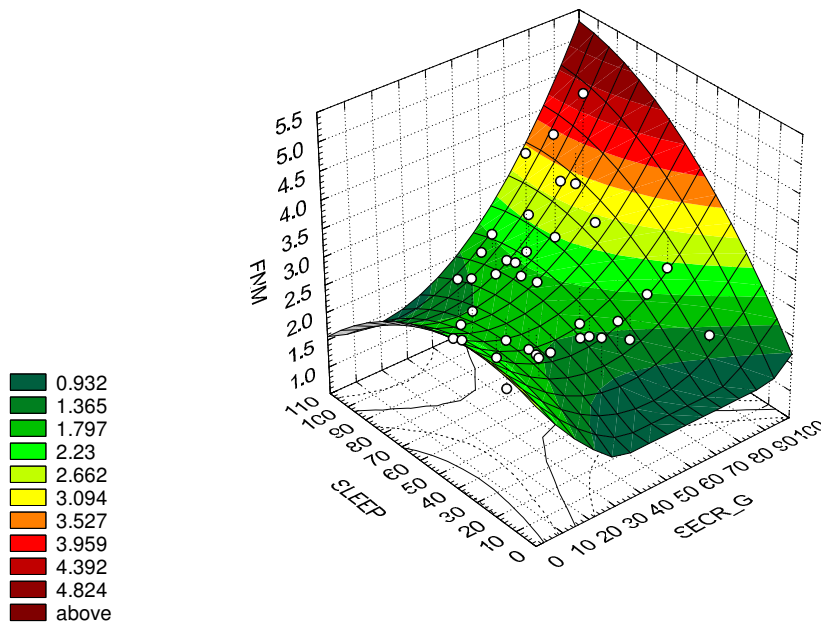


$$Z = 8,21 - 0,006 \cdot X - 0,15 \cdot Y - 7,8 \cdot 10^{-4} \cdot X^2 + 9,8 \cdot 10^{-4} \cdot XY + 8,6 \cdot 10^{-4} \cdot Y^2$$

$$Z = 3,08 - 0,018 \cdot X + 0,0155 \cdot Y$$

$$R=0,392; R^2=0,154; F_{(2,35)}=3,19; p=0,05; \text{St. Err.}=1,1$$

Рис. 6.19. Детермінація фагоцитарного числа моноцитів антиксенобіотичними ефектами води Нафтуса

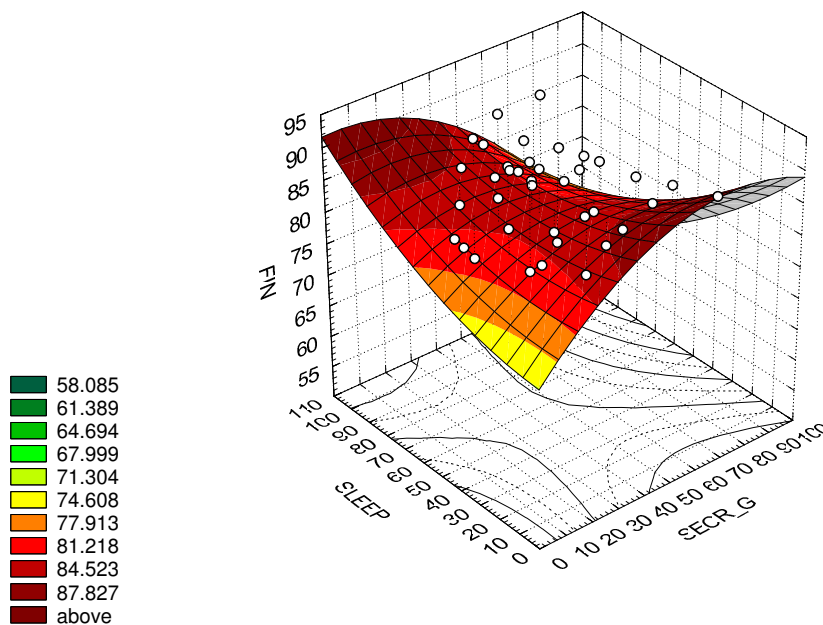


$$Z = -1,396 - 0,079 \cdot X + 0,116 \cdot Y + 9,8 \cdot 10^{-4} \cdot X^2 + 8,6 \cdot 10^{-5} \cdot XY - 7,8 \cdot 10^{-4} \cdot Y^2$$

$$Z = 0,39 + 0,0147 \cdot X + 0,010 \cdot Y$$

$R=0,396$ ;  $R^2=0,157$ ;  $F_{(2,35)}=3,26$ ;  $p=0,05$ ; St. Err.=0,9

Рис. 6.20. Детермінація фагоцитарного індексу нейтрофілів антиксенобіотичними ефектами води Нафтуса



$$Z = 90,2 + 0,544 \cdot X - 0,47 \cdot Y - 0,005 \cdot X^2 - 0,003 \cdot XY + 0,004 \cdot Y^2$$

$$Z = 89,5 - 0,107 \cdot X - 0,0635 \cdot Y$$

$R=0,355$ ;  $R^2=0,126$ ;  $F_{(2,35)}=2,53$ ;  $p=0,09$ ; St. Err.=7,2

Окремий інтерес представляє канонічний зв'язок між констеляціями ендокринних та імунних показників. З'ясовано, що ключовий адаптивний гормон кортикостерон суттєво позитивно корелює з інтенсивністю фагоцитозу нейтрофілів ( $r=0,54$ ), вмістом ПЯН в крові ( $r=0,33$ ), лімфобластів в селезінці ( $r=0,31$ ), ендотеліоцитів в тимусі ( $r=0,26$ ) та негативно - з інтенсивністю фагоцитозу моноцитів ( $r=-0,36$ ) і вмістом ретикулоцитів в селезінці ( $r=-0,25$ ). Мінералокортикоїдна активність, що реалізується в числі інших кортикостероном ( $r=0,44$ ), теж прямо пов'язана з мікробним числом нейтрофілів ( $r=0,54$ ), ПЯН ( $r=0,32$ ) і лімфобластами селезінки ( $r=0,32$ ), а також із моноцитами крові ( $r=0,29$ ) і інверсно - з лейкоцитозом ( $r=-0,33$ ) та мікробним числом моноцитів ( $r=-0,29$ ).

Товщина гломерулярної зони адреналової кори, як обернена міра вивільнення нею альдостерону, суттєво корелює лише із вмістом в селезінці ретикулоцитів ( $r=0,32$ ), натомість товщина медулярної зони - з лейкоцитозом ( $r=0,33$ ) і завершеністю фагоцитозу нейтрофілів ( $r=-0,32$ ). Рівень трийодтироніну корелює інверсно з інтенсивністю ( $r=-0,50$ ) та активністю ( $r=-0,30$ ) фагоцитозу нейтрофілів, лімфобластами селезінки ( $r=-0,36$ ), ретикулоцитами ( $r=-0,27$ ) і ендотеліоцитами ( $r=-0,26$ ) тимуса, натомість прямо - лише з інтенсивністю фагоцитозу моноцитів ( $r=0,31$ ).

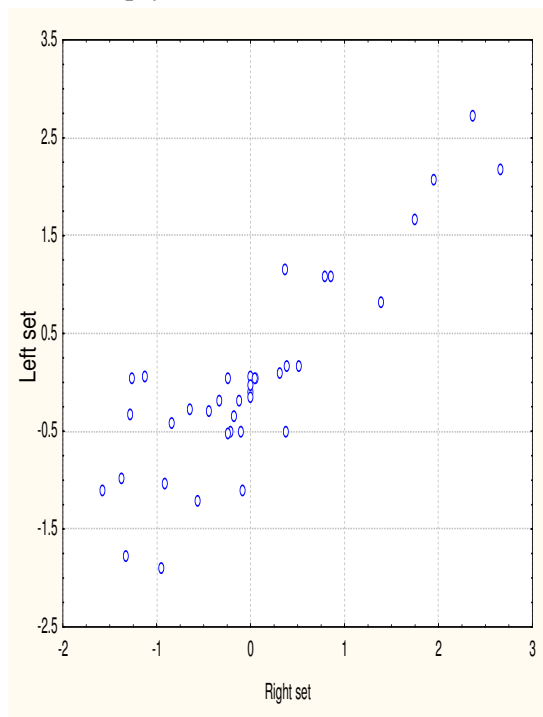
Факторну структуру ендокринного канонічного радикалу формують кортикостеронемія ( $r=-0,72$ ), медулярна зона ( $r=0,66$ ), мінералокортикоїдна активність ( $r=-0,45$ ) і  $T_3$  ( $r=0,32$ ), а імунного - мікробні числа моноцитів ( $r=0,49$ ) і нейтрофілів ( $r=-0,47$ ), лімфобласти селезінки ( $r=-0,47$ ), лейкоцити ( $r=0,44$ ) і ПЯН ( $r=-0,44$ ), а також індекс кіллінгу нейтрофілів ( $r=-0,37$ ).

Канонічний зв'язок виявляється вельми сильним (рис. 6.21):

$$R=0,865; R^2=0,749; \chi^2_{(66)}=89,2; \Lambda \text{ Prime}=0,04; p=0,03.$$

Отже, ендокринні та імунні показники взаємодетермінуються на 74,9%.

Рис. 6.21. Канонічна залежність між гормональними (вісь X) та імунотропними (вісь Y) ефектами біоактивної води Нафтуса

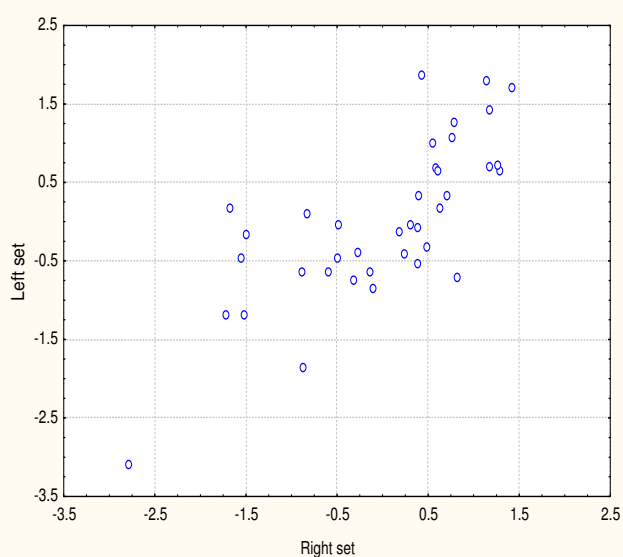


На завершення проаналізовано зв'язок між станом обидвох систем елімінації ксенобіотиків, з одного боку, та нейроендокринно-імунного комплексу - з іншого.

Констатовано (рис 6.22) наявність сильної канонічної кореляції:

$$R=0,748; R^2=0,560; \chi^2_{(32)}=39,4; \Lambda \text{ Prime}=0,24; p=0,17.$$

Рис. 6.22. Канонічна залежність між системами елімінації ксенобіотиків (вісь X) та нейроендокринно-імунним комплексом (вісь Y)



Це дає підстави для сформулювання концепції про детермінацію антиксенобіотичними ефектами води Нафтуса її модулювальних ефектів на нейроендокринно-імунний комплекс на 56,0%.

### 6.5. Констеляція показників, за якими розрізняються ефекти води Нафтуса з різним станом мікрофлори

Дискримінантним аналізом (метод forward stepwise) відібрано 26 показників.

Таблиця 6.13

Підсумки дискримінантного аналізу показників імунітету

N <sub>Λ</sub>	Дискримінантна змінна	Група	Контрольна (вода з-під крану)	Нафтуса нативна	Нафтуса опромінена	Нафтуса фільтрована	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=7	n=11	n=10	n=10		
1	Лімфоцити селезінки, %	X±m	69,2±1,6	65,2±1,2	56,6±1,2	65,7±1,0	Λ	0,559 8,94 =10 <sup>-4</sup>
		RCCDF1	0,408	0,408	0,408	0,408	F	
		RCCDF2	-0,325	-0,325	-0,325	-0,325	p	
		RCCDF3	0,014	0,014	0,014	0,014		
		CoeCF	41,93	41,50	36,46	43,63		
3	Натуральні кіллери крові, %	X±m	5,1±0,4	8,0±0,9	4,5±0,7	4,6±0,4	Λ	0,215 7,62 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,180	-0,180	-0,180	-0,180	F	
		RCCDF2	-0,646	-0,646	-0,646	-0,646	p	
		RCCDF3	0,535	0,535	0,535	0,535		
		CoeCF	-6,29	0,38	-6,12	-7,07		
6	Макрофаги селезінки, %	X±m	4,5±0,4	5,0±0,4	4,3±0,5	3,1±0,2	Λ	0,068 7,27 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,133	0,133	0,133	0,133	F	
		RCCDF2	0,312	0,312	0,312	0,312	p	
		RCCDF3	-1,388	-1,388	-1,388	-1,388		
		CoeCF	34,53	21,28	27,18	27,05		
8	Плазмоцити тимуса, %	X±m	3,7±0,4	3,8±0,5	7,3±0,9	5,0±0,7	Λ	0,036 7,06 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,745	-0,745	-0,745	-0,745	F	
		RCCDF2	0,033	0,033	0,033	0,033	p	
		RCCDF3	-0,781	-0,781	-0,781	-0,781		
		CoeCF	-35,35	-39,95	-33,95	-46,77		
9	Епітеліоцити тимуса, %	X±m	2,0±0,0	2,3±0,3	1,0±0,2	2,4±0,3	Λ	0,028 6,82 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,636	-0,636	-0,636	-0,636	F	
		RCCDF2	-1,322	-1,322	-1,322	-1,322	p	
		RCCDF3	0,011	0,011	0,011	0,011		
		CoeCF	-54,25	-49,25	-58,40	-65,86		
10	Моноцити селезінки, %	X±m	1,2±0,3	2,9±0,4	2,1±0,3	3,0±0,5	Λ	0,022 6,61 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	2,281	2,281	2,281	2,281	F	
		RCCDF2	-0,649	-0,649	-0,649	-0,649	p	
		RCCDF3	-0,408	-0,408	-0,408	-0,408		
		CoeCF	177,2	168,0	151,9	189,1		

12	Плазмоцити селезінки, %	X±m	3,3±0,2	3,4±0,4	4,6±0,4	3,7±0,3	Λ F p	0,014 6,24 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-2,950	-2,950	-2,950	-2,950		
		RCCDF2	0,213	0,213	0,213	0,213		
		RCCDF3	2,438	2,438	2,438	2,438		
		CoeCF	-228,4	-198,4	-188,4	-233,0		
18	Масовий індекс селезінки, мг/г м.т.	X±m	2,50±0,24	3,77±0,19	3,10±0,15	2,64±0,15	Λ F p	0,003 5,72 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-1,935	-1,935	-1,935	-1,935		
		RCCDF2	-1,954	-1,954	-1,954	-1,954		
		RCCDF3	-1,805	-1,805	-1,805	-1,805		
		CoeCF	-58,64	-64,11	-67,95	-96,93		
19	Фагоцитарний індекс моноцитів, %	X±m	3,2±0,2	3,9±0,2	2,8±0,3	3,7±0,2	Λ F p	0,002 5,73 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-1,183	-1,183	-1,183	-1,183		
		RCCDF2	1,500	1,500	1,500	1,500		
		RCCDF3	0,389	0,389	0,389	0,389		
		CoeCF	-128,3	-124,5	-105,9	-127,3		
20	Масовий індекс тимуса, мкг/г м.т.	X±m	339±72	798±106	477±41	294±53	Λ F p	0,0015 5,89 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	4,374	4,374	4,374	4,374		
		RCCDF2	4,988	4,988	4,988	4,988		
		RCCDF3	15,18	15,18	15,18	15,18		
		CoeCF	0,197	0,219	0,216	0,232		
22	Ендотеліоцити тимуса, %	X±m	2,2±0,3	1,8±0,2	1,6±0,2	2,1±0,2	Λ F p	0,0007 6,21 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,704	-0,704	-0,704	-0,704		
		RCCDF2	-1,090	-1,090	-1,090	-1,090		
		RCCDF3	0,677	0,677	0,677	0,677		
		CoeCF	-31,76	-21,24	-29,65	-37,88		
25	Лімфобласти тимуса, %	X±m	3,5±0,3	3,8±0,3	4,6±0,2	4,1±0,3	Λ F p	0,0002 7,02 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	1,793	1,793	1,793	1,793		
		RCCDF2	0,731	0,731	0,731	0,731		
		RCCDF3	0,093	0,093	0,093	0,093		
		CoeCF	126,5	120,1	117,8	145,0		

Примітки. 1. N<sub>Λ</sub> - порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.

2. X±m - середні значення змінних та їх стандартні похибки.

3. RCCDF - нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).

4. CoeCF - коефіцієнти класифікуючих функцій.

Таблиця 6.14

Підсумки дискримінантного аналізу метаболічних показників

N <sub>Λ</sub>	Дискримінантна змінна	Група	Контрольна (вода з-під крану)	Нафтуса нативна	Нафтуса опромінена	Нафтуса фільтрована	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=7	n=11	n=10	n=10		
2	K/Na-коефіцієнт сечі	X±m	1,98±0,12	1,12±0,04	2,55±0,29	2,61±0,2-	Λ F p	0,337 7,96 <10 <sup>-5</sup>
		RCCDF1	-0,783	-0,783	-0,783	0,783		
		RCCDF2	2,013	2,013	2,013	2,013		
		RCCDF3	-0,313	-0,313	-0,313	-0,313		
		CoeCF	-65,90	-70,65	-47,39	-64,25		
4	Середньомолекулярні поліпептиди, од. ек.	X±m	458±19	929±12	846±63	756±77	Λ F p	0,138 7,66 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,017	-0,017	-0,017	-0,017		
		RCCDF2	-0,004	-0,004	-0,004	-0,004		
		RCCDF3	0,021	0,021	0,021	0,021		
		CoeCF	-1,44	-1,19	-1,21	-1,44		
5	Тривалість нембуталового сну, хв	X±m	80±7	65±7	67±6	57±8	Λ F p	0,090 7,72 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,019	0,019	0,019	0,019		
		RCCDF2	-0,017	-0,017	-0,017	-0,017		
		RCCDF3	-0,067	-0,067	-0,067	-0,067		
		CoeCF	2,85	2,24	2,16	2,41		
7	Спонтанний діурез, мл/10 год•200 г	X±m	2,37±0,28	3,74±0,20	2,93±0,28	3,59±0,21	Λ F p	0,046 7,45 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	1,753	1,753	1,753	1,753		
		RCCDF2	0,576	0,576	0,576	0,576		
		RCCDF3	1,171	1,171	1,171	1,171		
		CoeCF	101,9	105,4	99,05	127,2		
11	Креатинінемія, мкМ/л	X±m	32,5±1,3	36,5±2,4	38,3±1,9	29,4±3,2	Λ F p	0,018 6,37 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,299	0,299	0,299	0,299		
		RCCDF2	0,068	0,068	0,068	0,068		
		RCCDF3	-0,196	-0,196	-0,196	-0,196		
		CoeCF	29,81	27,01	26,70	31,09		
13	Холестерин неаліпопротеїдів, мМ/л	X±m	1,19±0,14	1,22±0,07	1,36±0,18	1,34±0,16	Λ F p	0,011 6,01 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-5,030	-5,030	-5,030	-5,030		
		RCCDF2	1,127	1,127	1,127	1,127		
		RCCDF3	-1,476	-1,476	-1,476	-1,476		
		CoeCF	-288,0	-287,8	-248,9	-332,9		
14	Загальні ліпіди, г/л	X±m	2,17±0,12	1,99±0,19	2,57±0,15	2,50±0,17	Λ F P	0,008 6,03 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	4,772	4,772	4,772	4,772		
		RCCDF2	1,333	1,333	1,333	1,333		
		RCCDF3	1,019	1,019	1,019	1,019		
		CoeCF	239,2	230,3	216,6	291,1		



15	$\alpha_2$ -глобуліни, г/л	X±m	1,45±0,07	1,29±0,09	1,28±0,08	1,44±0,06	Λ F P	0,007 5,92 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	3,742	3,742	3,742	3,742		
		RCCDF2	0,643	0,643	0,643	0,643		
		RCCDF3	-1,837	-1,837	-1,837	-1,837		
		CoeCF	306,9	277,8	270,3	326,4		
16	β-глобуліни, г/л	X±m	5,9±0,3	7,8±0,5	7,9±0,6	7,1±0,3	Λ F P	0,005 5,80 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	2,933	2,933	2,933	2,933		
		RCCDF2	0,586	0,586	0,586	0,586		
		RCCDF3	-2,239	-2,239	-2,239	-2,239		
		CoeCF	238,8	208,8	205,8	248,7		
17	Аспаратаміно- трансфераза, мкМ/год•л	X±m	0,19±0,06	0,41±0,02	0,40±0,02	0,24±0,04	Λ F P	0,004 5,74 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-9,232	-9,232	-9,232	-9,232		
		RCCDF2	7,427	7,427	7,427	7,427		
		RCCDF3	12,78	12,78	12,78	12,78		
		CoeCF	-1069	-945,1	-864,9	-1012		
21	Маса тіла, г	X±m	232±11	225±9	228±8	220±9	Λ F P	0,0010 6,12 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,142	-0,142	-0,142	-0,142		
		RCCDF2	-0,068	-0,068	-0,068	-0,068		
		RCCDF3	0,011	0,011	0,011	0,011		
		CoeCF	-9,26	-8,57	-8,53	-10,65		
23	Загальний білірубін, мкМ/л	X±m	12,9±1,2	3,2±0,5	4,4±1,2	9,6±2,5	Λ F P	0,0006 5,96 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	1,403	1,403	1,403	1,403		
		RCCDF2	0,317	0,317	0,317	0,317		
		RCCDF3	0,031	0,031	0,031	0,031		
		CoeCF	109,0	104,2	100,2	121,9		
24	Амілаза, г/год•л	X±m	90±7	143±6	147±14	141±11	Λ F P	0,0003 6,66 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,202	0,202	0,202	0,202		
		RCCDF2	0,047	0,047	0,047	0,047		
		RCCDF3	0,008	0,008	0,008	0,008		
		CoeCF	15,03	14,37	13,79	16,93		
26	Аланінаміно- трансфераза, мкМ/год•л	X±m	0,28±0,05	0,50±0,05	0,46±0,01	0,33±0,06	Λ F P	0,0001 6,83 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-12,75	-12,75	-12,75	-12,75		
		RCCDF2	-6,379	-6,379	-6,379	-6,379		
		RCCDF3	4,047	4,047	4,047	4,047		
		CoeCF	-987,5	-898,4	-905,7	-1091		
		ConDF1	-69,21	-69,21	-69,21	-69,21		
		ConDF2	14,21	14,21	14,21	14,21		
		ConDF3	12,32	12,32	12,32	12,32		
		ConCF	-3508	-3212	-2792	-3918		
		Root1	0,920	-2,186	-7,077	+8,839		
Root2	-2,536	-4,748	+4,501	+2,497				
Root3	-6,059	+2,693	+0,058	+1,221				

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

Для зручності ці показники (дискримінантні змінні) розділено на дві групи. Першу з них (табл. 6.13) - імунну - склали показники імунітету, а саме: відносна маса селезінки і чотири елементи спленоцитограми, відносна маса тимуса і чотири елементи тимоцитограми та два параметри крові. Другу (табл. 6.14) - чотири параметри ферментативної активності, п'ять параметрів білково-азотистого, два - ліпідного і два - водно-електролітного обміну, а також маса тіла як інтегральний маркер метаболізму.

За сукупністю дискримінантних змінних кожна із чотирьох груп тварин значуще відрізняється від кожної іншої, про що свідчать квадрати міжгрупових віддалей *Machalanobis*: між контрольною (к) групою і групою, що вживала нативну (n) Нафтусю - 102 ( $F=3,89$ ;  $p=0,019$ ), опромінену (r) - 169 ( $F=6,18$ ;  $p=0,004$ ), фільтровану (f) - 15,8 ( $F=5,78$ ;  $p=0,005$ ), між групами n і r - 130 ( $F=6,27$ ;  $p=0,003$ ), n і f - 197 ( $F=9,50$ ;  $p<10^{-3}$ ), r і f - 289 ( $F=13,2$ ;  $p<10^{-3}$ ).

Після того, як 26-мірний простір дискримінантних змінних було трансформовано у 3-мірний простір канонічних дискримінантних функцій, з'ясувалось, що перша функція володіє максимальною розрізняючою здатністю:  $r^*$  складає 0,987, а її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на групи ( $\eta^2=r^{*2}$ ) - 0,975 (Wilks'  $\Lambda=0,0001$ ;  $\chi^2=198$ ;  $p<10^{-6}$ ). Друга дискримінантна функція характеризується майже такими ж вагомими величинами параметрів:  $r^*=0,971$ ;  $\eta^2=0,942$ ; Wilks'  $\Lambda=0,005$ ;  $\chi^2=116$ ;  $p=10^{-6}$ , а третя функція - дещо слабша:  $r^*=0,955$ ;  $\eta^2=0,912$ ; Wilks'  $\Lambda=0,088$ ;  $\chi^2=53,4$ ;  $p<0,001$ .

При оцінці реальної корисності дискримінантних функцій виявлено, що перша функція містить 59,6% дискримінантних можливостей, друга - 24,8%, третя - 15,6%.

Про абсолютний вклад кожної змінної у значення тієї чи іншої дискримінантної функції дають інформацію нестандартизовані (біжучі) коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (RCCDF), приведені в табл. 6.13 і 6.14. Сума добутків RCCDF на значення дискримінантних змінних плюс константа (ConCF) дають значення дискримінантної функції (радикала) як для групи в цілому, так і для кожного щура зокрема. Це уможливило візуалізацію як груп, так і їх індивідуальних членів (рис. 6.23 і 6.24) в просторі дискримінантних функцій (радикалів).

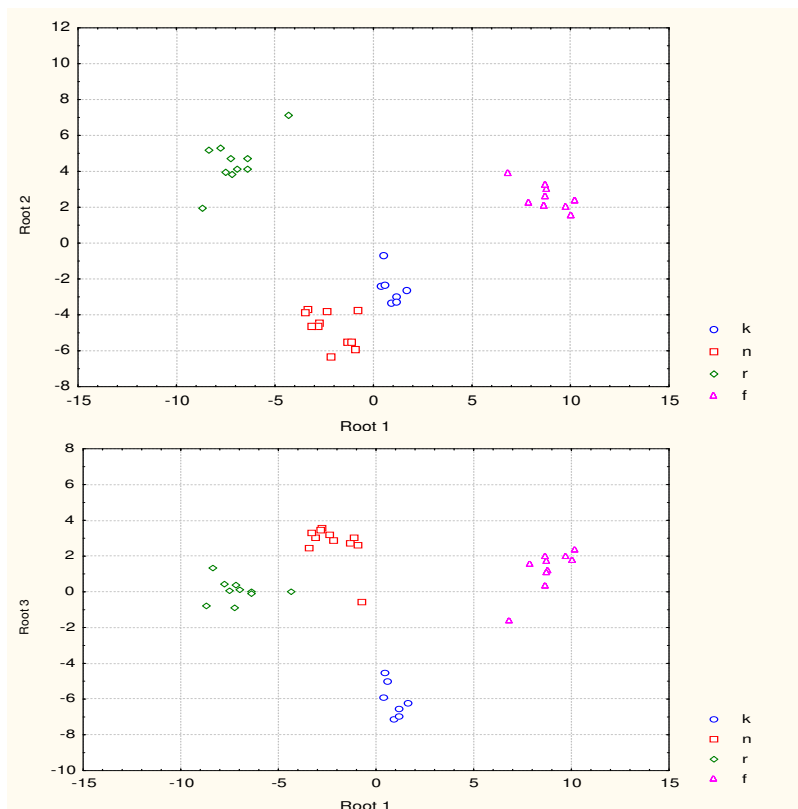
Значущих **повних структурних коефіцієнтів** для першого кореня не виявлено. Другий корінь слабо корелює з мінералокортикоїдною активністю ( $r=0,19$ ) і вмістом в селезінці лімфоцитів ( $r=-0,15$ ). Третій корінь прямо пов'язаний із рівнем середньомолекулярних поліпептидів ( $r=0,24$ ), спонтанним діурезом ( $r=0,21$ ) та активністю амілази ( $r=0,19$ ).

Отже, перший радикал не інтерпретується, тоді як другий можна інтерпретувати як відображення інверсних зв'язків мінералокортикоїдної активності з мажорним елементом спленотограми, а третій - як відображення стимуляції водою Нафтуса утворення цитокінів і біосинтезу ферментів, асоційованої з її діуретичним ефектом.

Дискримінантний аналіз дає можливість також класифікувати щурів як ретроспективно, так і проспективно щодо приналежності їх до тієї чи іншої групи впливу. Це досягається шляхом обчислення класифікуючих дискримінантних функцій. Коефіцієнти класифікуючих функцій (CoeCF) не стандартизовані, тому не інтерпретуються (табл. 6.13 і 6.14). Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин дискримінантних змінних на CoeCF плюс їх константи. В нашому випадку досягнуто 100%-ної коректності класифікації. Це означає, що за наявності відібраних 26 дискримінантних показників щура можна безпомилково визначити, дії води Нафтуса з яким станом мікрофлори він піддавався.

Видно (рис. 6.23), як локалізація на площині I і II радикалів центроїду контрольних щурів під впливом ксенобіотиків переміщується вздовж осі I радикалу вправо (від +0,9 до +8,8) і вздовж осі II - вгору (від -2,5 до +2,5); спільна дія ксенобіотиків і антигенів спричиняє транслокацію центроїда вздовж осі I радикалу в протилежний бік (до -7,1) практично на тій же "висоті" (+4,5); натомість одночасна присутність разом із ксенобіотиками і антигенами ще й мікробіотиків, що має місце в нативній Нафтусі, практично нівелює зміщення стану в інформаційному просторі перших двох радикалів відносно контролю ( $R_1=-2,2$ ;  $R_2=-4,7$ ).

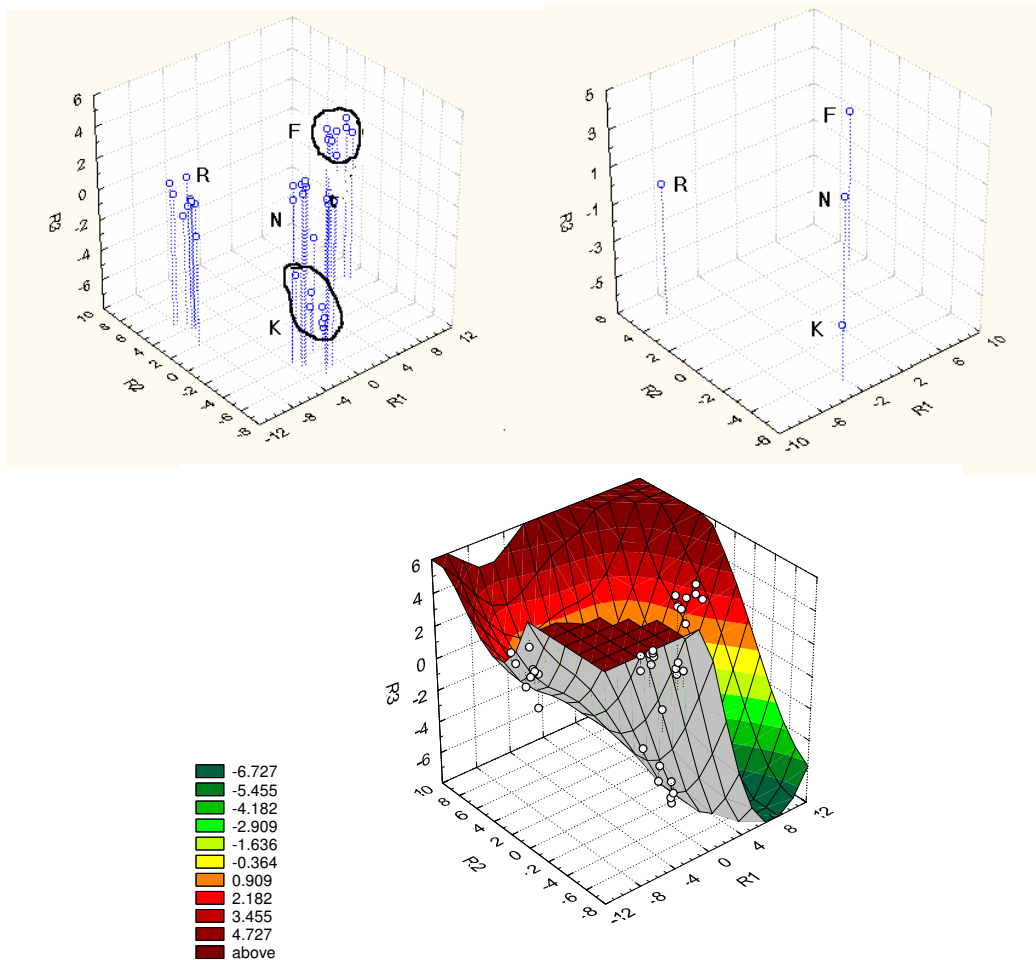
Рис. 6. 23. Індивідуальні величини канонічних радикалів щурів, котрі вживали водопро-відну воду (k) та воду Нафтуса нативну (n), опромінену (r) і фільтровану (f)



На площині I і III радикалів стан контрольних щурів під впливом фільтрованої і опроміненої Нафтусі теж переміщується за подібним маршрутом, натомість нативна Нафтуса спричиняє дальший "підйом" вздовж осі III радикалу.

У інформаційному просторі трьох радикалів (рис. 6.24) віртуальний "рух" стану імунітету і метаболізму здійснюється не по площині, а по вигнутій поверхні, яка у нас асоціюється з напівзамкненим каньйоном.

Рис. 6. 24. Індивідуальна та групова локалізація у інформаційному просторі трьох канонічних радикалів щурів різних груп впливу



Видно, як контрольні тварини під впливом ксенобіотиків безмікробної фільтрованої Нафтусі, розміщені на дні каньйона, переміщуються спочатку на його протилежний бік, а потім піднімаються вгору по стіні. Присутність мікробних антигенів спричиняє переміщення вздовж овалу проти годинникової стрілки від дальньої стінки до ближньої, а наявність ще й мікробіотиків стимулює далі просування вздовж ближньої стінки на цій же висоті, так що щурі, напоювані нативною Нафтусею, опиняються практично над контрольними.

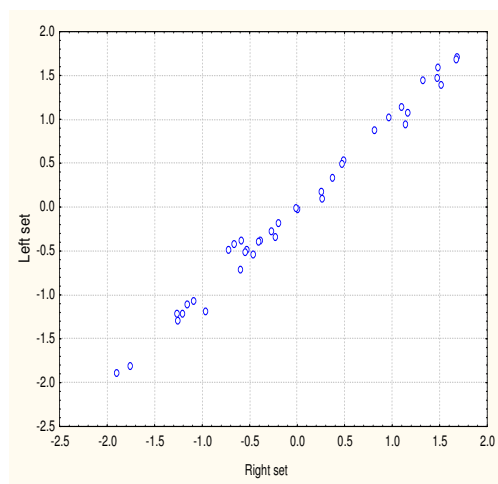
#### 6.6. Морфо-функціональна суть інформаційних складових нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму

Скринінг кореляційних зв'язків індексу гармонії матриці нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму з його окремими показниками виявив пряму кореляцію з товщинами фасцикулярної ( $r=0,51$ ), гломерулярної ( $r=0,39$ ) і ретикулярної ( $r=0,30$ ) кортикоандреналових зон, вмістом лімфоцитів ( $r=0,52$ ), ретикулоцитів ( $r=0,50$ ) і макрофагів ( $r=0,28$ ) в селезінці та лімфоцитів в тимусі ( $r=0,36$ ), а також фагоцитарним індексом нейтрофілів (0,46). Інверсні кореляційні зв'язки значно чисельніші: з мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,45$ ), вмістом в селезінці нейтрофілів ( $r=-0,53$ ), еозинофілів ( $r=-0,39$ ), плазмочитів ( $r=-0,28$ ), в тимусі - пролімфоцитів ( $r=-0,49$ ), плазмочитів ( $r=-0,42$ ), тілець Гассаля ( $r=-0,34$ ) і лімфобластів ( $r=-0,26$ ), в сирватці - середньомолекулярних поліпептидів ( $r=-0,39$ ), ліпідів ( $r=-0,35$ ), сечовини ( $r=-0,34$ ),  $\beta$ - ( $r=-0,31$ ) і  $\gamma$ - ( $r=-0,29$ ) глобулінів, альбумінів ( $r=-0,28$ ), а також із активністю амілази ( $r=-0,45$ ).

У підсумку канонічний зв'язок виявляється дуже сильним (рис. 6.25):

$$R=0,995; R^2=0,990; \chi^2_{(24)}=110; \Lambda \text{ Prime}=0,20; p<10^{-4}.$$

Рис 6. 25. Канонічний зв'язок між гармонією матриці нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму (вісь X) і його окремими показниками (вісь Y)

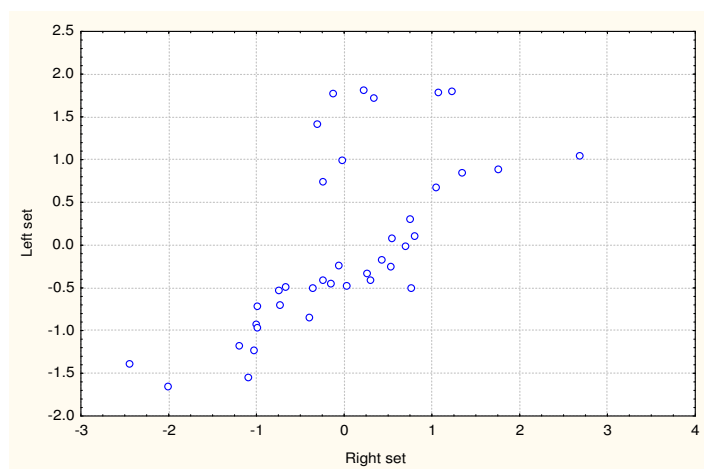


Отже, стан нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму детермінується його гармонією на 99,0%.

З огляду на дуже тісні взаємозв'язки параметрів синхронізації матриці нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму ( $|r_m|$  і  $KC_{0,3}$ : 0,98;  $|r_m|$  і індекс напруження: -0,99;  $KC_{0,3}$  і індекс напруження: -1,0), ми обмежились модулем середнього коефіцієнту кореляції матриці  $|r_m|$ . Виявлено його прями зв'язки з мінералокортикоїдною активністю ( $r=0,36$ ) і кортикостеронемією ( $r=0,26$ ), активністю ( $r=0,30$ ) і завершеністю ( $r=0,39$ ) фагоцитозу нейтрофілів крові, вмістом в ній ПЯН ( $r=0,27$ ) та концентраціями білірубину ( $r=0,43$ ) і холестерину  $\alpha$ -ліпопротеїдів ( $r=0,27$ ). Інверсні зв'язки мають місце, передовсім, з рівнем середньомолекулярних поліпептидів ( $r=-0,54$ ), а також із товщиною медулярної адреналової зони ( $r=-0,37$ ), масовими індексами тимуса ( $r=-0,46$ ) і селезінки ( $r=-0,50$ ), вмістом в останній моноцитів ( $r=-0,36$ ), в крові - лейкоцитів ( $r=-0,31$ ) і натуральних кіллерів ( $r=-0,35$ ), інтенсивністю фагоцитозу моноцитів крові ( $r=-0,32$ ) і їх бактерицидною здатністю ( $r=-0,41$ ), сирватковою концентрацією сечовини ( $r=-0,40$ ),  $\beta$ - ( $r=-0,34$ ) і  $\gamma$ - ( $r=-0,30$ ) глобулінів та альбумінів ( $r=-0,30$ ), активностями АсТ ( $r=-0,42$ ), АлТ ( $r=-0,37$ ) та амілази ( $r=-0,38$ ).

У підсумку канонічний зв'язок виявляється значним (рис. 6.26):  
 $R=0,674$ ;  $R^2=0,455$ ;  $\chi^2_{(20)}=15,8$ ;  $\Lambda$  Prime=0,54;  $p=0,07$ .

Рис. 6.26. Канонічний зв'язок між синхронізацією ( $|r_m|$ ) нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму (вісь X) і їх окремими показниками (вісь Y)

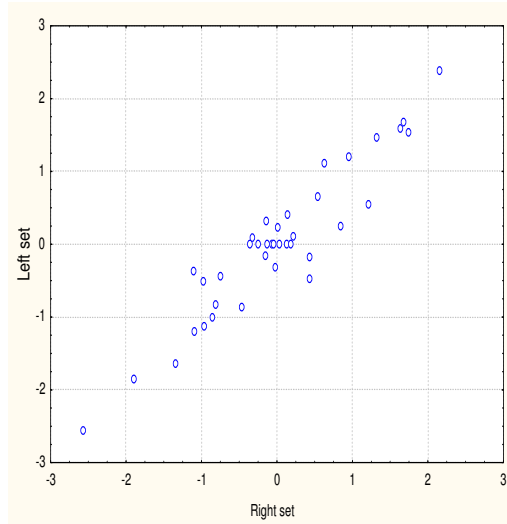


Отже, стан нейроендокринно-імуного комплексу та метаболізму детермінується його синхронізацією на 45,5%.

Канонічний зв'язок між констеляцією ентропій лейко-, сплено- і тимоцитограм, з одного боку, і показників нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму - з іншого, констатовано дуже сильним (рис. 6.27):

$$R=0,941; R^2=0,886; \chi^2_{(42)}=113; \Lambda \text{ Prime}=0,018; p<10^{-6}.$$

Рис. 6.27. Канонічний зв'язок між ентропією (вісь X) і показниками нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму (вісь Y)



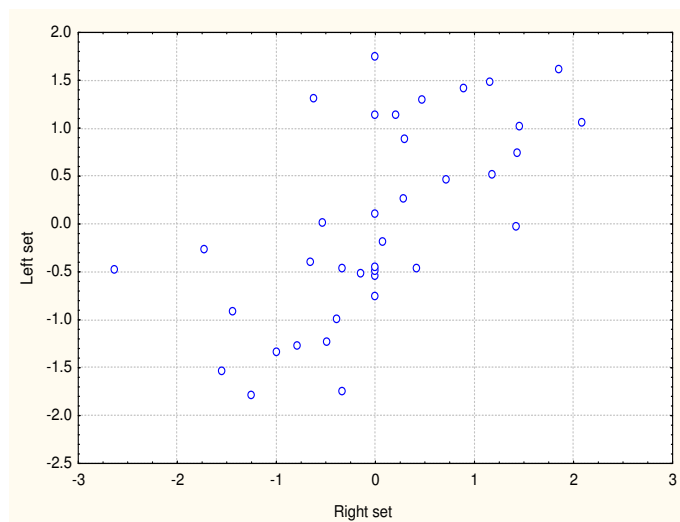
Заслужують уваги показники з суттєвими зв'язками з ентропіями всіх трьох імунних органів: ПЯН крові ( $r=0,72, -0,26$  і  $-0,29$ ), моноцити селезінки ( $r=-0,25, 0,44$  і  $0,30$ ), лімфоцити ( $r=0,27, -0,26$  і  $-0,93$ ) та пролімфоцити ( $r=-0,26, 0,28$  і  $0,70$ ) тимуса, середньомолекулярні поліпептиди ( $r=-0,50, 0,55$  і  $0,29$ ), кортикостерон ( $r=0,37, -0,38$  і  $0,33$ ), сечовина ( $r=-0,50, 0,56$  і  $0,34$ ), білірубін ( $r=0,49, -0,53$  і  $-0,30$ ), креатинін ( $r=-0,40, 0,57$  і  $0,35$ ), амілаза ( $r=-0,39, 0,44$  і  $0,46$ ), АлТ ( $r=-0,29, 0,46$  і  $0,28$ ).

Ентропії сплено- і тимоцитограми, своєю чергою, пов'язані інверсно з коефіцієнтом автокореляції ( $r=-0,49$  і  $-0,47$ ) і прямо - з коефіцієнтом взаємної кореляції ( $r=0,32$  і  $0,54$ ), що узгоджується з відображенням ними невизначеності, гармонії та інформаційного шуму відповідно. При проведенні канонічного аналізу з'ясовано, що на факторну структуру лівого радикалу максимальне навантаження дає ентропія тимоцитограми ( $r=0,83$ ), проміжне - спленоцитограми ( $r=0,69$ ) та близьке до нуля ( $r=-0,01$ ) - лейкоцитограми, натомість структура правого радикалу сформована реципрокними навантаженнями коефіцієнтів автокореляції ( $r=-0,97$ ) і взаємної кореляції ( $r=0,95$ ).

Значний канонічний зв'язок візуалізовано на рис. 6.28:

$$R=0,628; R^2=0,394; \chi^2_{(6)}=23,6; \Lambda \text{ Prime}=0,50; p<10^{-3}.$$

Рис. 6.28. Канонічний зв'язок між параметрами гармонії (вісь X) і ентропією (вісь Y)

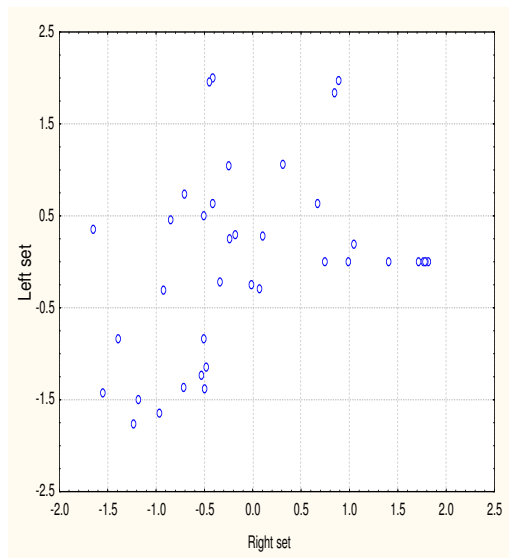


Отже, гармонія матриці нейроендокринно-іmunного комплексу та метаболізму детермінує ентропію іmunних органів на 39,4%

Натомість між синхронізацією нейроендокринно-іmunного комплексу та метаболізму і ентропією іmunних органів канонічний зв'язок лише помірний (рис. 6.29):

$$R=0,335; R^2=0,112; \chi^2_{(3)}=4,1; \Lambda \text{ Prime}=0,89; p=0,25.$$

Рис. 6.29. Канонічний зв'язок між синхронізацією ( $|r_m|$ ) нейроендокринно-іmunного комплексу та метаболізму (вісь X) і ентропією (вісь Y)



Викладене дає підстави стверджувати, що інформаційні складові нейроендокринно-іmunного комплексу та метаболізму - гармонія, синхронізація і ентропія - відображують його інтегральний стан і можуть бути використані для оцінки впливу на нього біоактивної води Нафтуса з різним станом мікрофлори.

### РЕЗЮМЕ

Модулювальний вплив на стан нейроендокринно-іmunного комплексу та метаболізму біоактивної води Нафтуса з різним станом мікрофлори суттєво відрізняється, що зумовлено різновираженими і навіть різноскерованими ефектами її органічних речовин-ксенобіотиків, продуктів їх трансформації мікробами, мікробних антигенів та мікробіотиків.

## РОЗДІЛ 7

### РОЛЬ ОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН ВОДИ НАФТУСЯ У ЇЇ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ АКТИВНОСТІ

В п'ятому есперименті з'ясовано роль у фізіологічних ефектах води Нафтуса її гідрофобних і гідрофільних органічних речовин, а також окремих груп цих речовин.

Головними суб'єктами були: ліофілізований порошок води Нафтуса (свердловини 18-КД східницького родовища) та ліофілізований порошок культурального середовища, що містить в собі продукти трансформації бориславського озокериту висіяними з води Нафтуса вуглеводеньокислюючими мікробами. При цьому 50 мг порошку Нафтусі або 200 мг порошку середовища збовтували в 10 мл дистильованої води, суспензію центрифугували, потім відсмоктували супернатант, який вважали розчином гідрофільних органічних речовин, а з осаду готували суспензію гідрофобних органічних речовин, додавши 10 мл дистильованої води. Іншим суб'єктом виступала вода Нафтуса восьми свердловин трускавецького родовища (21-Н, 1-НО, 22-Н, 8-НО, 9-Н, 17-НО, 16-НО, 17-Н) в різні періоди тримісячного моніторингу за мінливим складом їх органічних компонент (карбонових кислот, бітумів, амінів і фенолів), здійснюваного нами разом із гідрогеологічною режимно-експлуатаційною станцією.

Експеримент поставлено на 144 щурах масою 180-220 г, котрі впродовж 7 днів напоювалися тест-рідинами. З них 18 отримували по 1,25 мл/200 г суспензії гідрофобних, 29 — розчин гідрофільних органічних речовин, 64 — воду Нафтуса різних свердловин, а 23 контрольних — воду з-під крану (по 2 мл/200 г). На наступний день після завершення курсу одномоментно інтрагастрально навантажували тварин дистильованою водою (6 мл), вводили їм фенолрот (в/о 300 мкг, розчинених в 0,5 мл дистильованої води) і поміщали в індивідуальні плексигласові станки для збору 2-годинної сечі, в якій визначали концентрацію фенолроту (методом спектрофотометрії) та калію і натрію (методом полум'яної фотометрії). На основі отриманих даних оцінювали швидкість каналцевої секреції (за екскрецією фенолроту [Івасівка С.В., 1997]) та мінералокортикоїдну активність (за К/Na-коефіцієнтом сечі). Наступного дня брали проби периферійної крові для оцінки фагоцитарного індексу нейтрофілів, після чого поміщали щурів у камери для збору 10-годинної сечі, в якій визначали вміст 17-КС (методом спектрофотометрії).

Після цього оцінювали статичну (за тривалістю утримання на вертикальній дерев'яній жердині) та динамічну (за тривалістю плавання до знемоги у воді  $t^{\circ} 26^{\circ}\text{C}$ ) м'язеву витривалість [Алексеев О.І. та ін., 1996].

Наступного дня реєстрували тривалість сну, спричиненого нембуталом (в/о 5 мг/200 г), для оцінки активності мікросомального гідроксилування [Івасівка С.В., 1997]. Після пробудження щурів повторно наркотизували уретаном (в/о 200 мг/200 г), робили лапаротомію, канюлювали жовчевивідну протоку для збору жовчі і перфузували з допомогою перистальтичної помпи дуодено-єюнальний відрізок тонкої кишки дистильованою водою для визначення її абсорбції [Івасівка С.В., 1997]. Через 1 год накладали на центральний та периферійний кінці ворітної вени лігатури, до яких прив'язували металеві кільця з метою подальшої фіксації препарату в термостатованій ванночці. Вилучена вена відпрепарувувалась від навколишніх тканин під бінокулярною лупою. Отриманий гладеньком'язовий препарат поміщали в термостатовану ванночку з проточним розчином Кребса для теплокровних і піддавали вихідному пасивному розтягуванню з силою 400-700 дин. Розчин Кребса подавався за допомогою перистальтичної помпи, стабілізація температурного режиму забезпечувалась теплообмінником Лібіха та ультратермостатом типу ИТИ-2 в межах 33-34 $^{\circ}\text{C}$  впродовж всього процесу дослідження. Скоротливу активність реєстрували за допомогою механотрона 6МХ4С і записували на самописці КСП-4 [Есипенко Б.Е., 1981; Івасівка С.В., 1997].

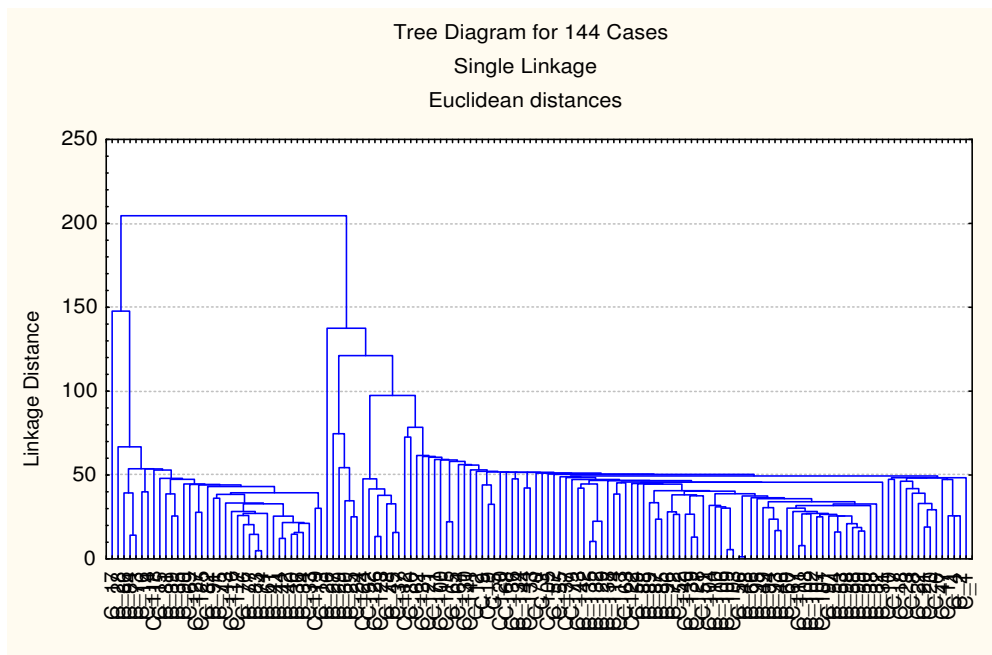
Експеримент завершували декапітацією тварин з наступним вилученням печінки і перфузованою відрізку тонкої кишки, котрі зважували (кишку — після висушування) для розрахунку параметрів холерезу і абсорбції.

#### 7.1. Кластеризація фізіологічних ефектів

Прелімінарний варіаційний аналіз показав, по-перше, широку варіабільність фізіологічних ефектів води Нафтуса як з різних свердловин, так і з кожної окремої свердловини на різних етапах моніторингу; по-друге, відсутність суттєвих розбіжностей між фізіологічними ефектами порошку, отриманого внаслідок ліофілізації Нафтусі чи культурального середовища; по-третє, суттєві відмінності між ефектами гідрофобних і гідрофільних органічних речовин на одні показники та відсутність їх стосовно інших фізіологічних показників [Івасівка С.В. та ін., 1999].

Тому на наступному етапі база даних була піддана кластерному аналізу [Aldenderfer M.S., Blashfield R.K., 1989] з метою виділення однорідних за фізіологічними ефектами груп тварин (об'єктів впливу) та однорідних за хімічним складом тест-рідин (суб'єктів впливу). Спочатку методом single linkage було визначено оптимальну кількість кластерів — п'ять (рис. 7.1), а потім методом k-means clustering ці кластери було сформовано.

Рис. 7.1. Деревовидна діаграма кластерів щурів генеральної вибірки



З'ясувалось (табл. 7.1), що найвагомішу роль у розподілі статистичної вибірки на кластери, судячи за критерієм  $\eta^2$  (долею міжкластерної дисперсії  $S^2b$  у загальній дисперсії, яка є сумою міжкластерної і внутрішньокластерної  $S^2w$  дисперсій) відіграють маркери мікросомального гідроксилування, причому логарифм тривалості сну дещо інформативніший від тривалості сну у хв.

Таблиця 7.1

Підсумки дисперсійного аналізу фізіологічних та хімічних показників

№	Параметр	$S^2b$	$S^2w$	$\eta^2$	F	p
	Показник					
1.	ln тривалості сну	2,21	0,412	0,843	30,8	$<10^{-6}$
2.	Тривалість сну	10400	2427	0,811	24,6	$<10^{-6}$
3.	Калійурез	6189	1710	0,781	20,8	$<10^{-6}$
4.	Тривалість утримання	19975	5996	0,769	19,2	$<10^{-6}$
5.	Екскреція 17-КС	1575	499	0,759	18,1	$=10^{-6}$
6.	Тривалість плавання	8507	2730	0,757	17,9	$=10^{-6}$
7.	K/Na-коефіцієнт сечі	2,01	0,762	0,725	15,2	$<10^{-5}$
8.	Натрійурез	2755	1400	0,663	11,3	$<10^{-4}$
9.	Фагоцитарний індекс нейтрофілів	708	468	0,602	8,7	$<10^{-3}$
10.	Холерез	3398	7187	0,321	2,72	0,054
11.	Канальцева секреція	691	1526	0,312	2,60	0,062
12.	Органічний вуглець води	121	270	0,310	2,58	0,064
13.	Вміст у воді амінів	1,07	2,74	0,281	2,25	0,094
14.	Амплітуда скорочень v. portae	0,14	0,385	0,267	2,15	0,108
15.	Ентеральна абсорбція води	7,26	26,5	0,215	1,58	0,21
16.	Водний діурез	1,04	4,85	0,176	1,24	0,32
17.	Вміст у воді карбонових кислот	0,0015	0,009	0,150	1,03	0,41
18.	Вміст у воді фенолів	54,0	316	0,146	0,98	0,44
19.	Спонтанний діурез	0,73	8,83	0,076	0,47	0,75
20.	Окислюваність води	0,28	4,23	0,062	0,38	0,82
21.	Вміст у воді бітумів	0,38	14,1	0,026	0,16	0,96



Наступні ранги посідають: калійурез за умов водного діурезу, показники статичної і динамічної м'язевої витривалості, екскреція метаболітів андрогенів, основним джерелом яких у самок є ретикулярна зона кори наднирників, мінералокортикоїдна активність (здійснювана альдостероном і кортикостероном), пов'язаний з нею натрійурез, а також фагоцитарний індекс нейтрофілів, які пояснюють від 78,1% до 60,2% міжкластерної дисперсії.

Роль холерезу і каналцевої секреції у розподілі на кластери погранично значуща (32,1% і 31,2% відповідно), натомість такі фізіологічні ефекти, як збільшення амплітуди скорочень ворітної вени, гальмування ентеральної абсорбції води, водний і спонтанний діурез не визначають суттєво розбіжності між кластерами.

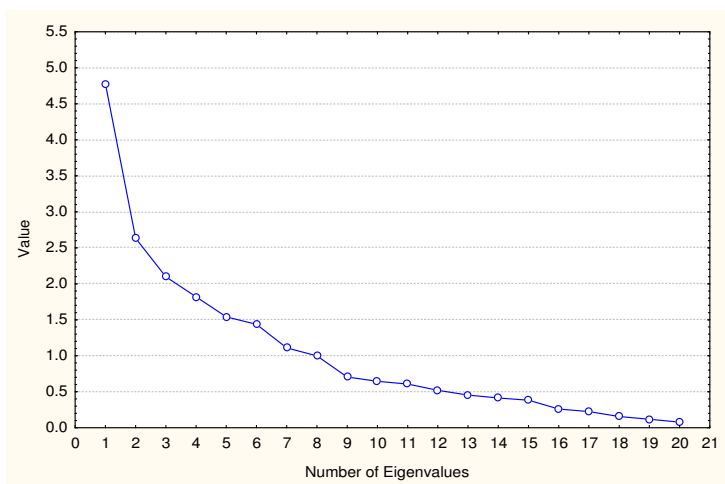
З-поміж хімічних показників лише валовий вміст органічних речовин (за С орг.) пояснює (на межі значущості) міжкластерну мінливість. Заслугують на увагу ще аміни, тоді як карбонові кислоти, феноли, бітуми води, а також окислюваність органічних речовин води практично не вносять вкладу у кластероутворення.

Евклідові віддалі між кластерами, як міра їх окремішності, складають: I-II — 14; I-III — 20; I-IV — 21; II-III — 9; II-IV — 17; III-IV — 18; III-V — 16; IV-V — 23.

## 7.2. Факторний аналіз інформаційного поля

За даними факторного аналізу (методом головних компонент [Kim J.O., Mueller Ch.W., 1989]), мінливість інформаційного поля 21 показника поглинається 20 факторами, причому 73,4% — сімома (рис. 7.2, табл. 7.2).

Рис. 7.2. Власні числа факторів (головних компонент)



При цьому перша головна компонента (ГК), за визначенням, пояснює максимум (22,8%) дисперсії, отримуючи факторні навантаження від натрій- і калійурезу за умов водного діурезу, його ж, параметрів мікросомального гідроксилювання, функціонального стану кори наднирників, а також — фагоцитозу. Отже, перша ГК містить інформацію про атрибутивні фізіологічні ефекти Нафтусі, описані в попередніх дослідженнях [Івасівка С.В. та ін., 1999]. Друга ГК (12,5% мінливості) характеризує динамічну і статичну м'язеву витривалість, які розглядаються як невід'ємний елемент адаптації і неспецифічної резистентності [Брехман И.И., 1968], додатковим доказом чого є вельми значні факторні навантаження на цю ГК з боку активності фагоцитозу і гідроксилювання як маркерів антиінфекційної і антиоксидантної резистентності відповідно. Четверта ГК поглинає 8,7% дисперсії, об'єднуючи реципрокно зв'язані між собою ( $r=-0,81$ ) холерез і ентеральну абсорбцію води. Шоста ГК (6,8% мінливості) містить в собі секрецію ксенобіотиків каналцями нирок, пов'язану з мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,37$ ), а також фагоцитоз.

П'ята ГК (7,3% дисперсії), на відміну від попередніх, чисто фізіологічних, об'єднує в собі міотропний ефект води і зв'язаний з ним вміст в ній валу органічних речовин ( $r=0,47$ ), а також вміст амінів і бітумів.

Натомість третя ГК (10,0% мінливості) є чисто хімічною, об'єднуючи окислюваність органічних речовин води, зв'язаний з нею вміст у воді фенолів ( $r=0,57$ ) і бітумів ( $r=0,50$ ), а також амінів. Такою ж чисто хімічною є і сьома ГК (5,3% дисперсії), проте чільне місце у ній посідають карбонові кислоти, значно переважаючи за факторним навантаженням феноли, аміни і бітуми.

Таблиця 7.2

Факторні навантаження (Equamax normalized). Кластери навантажень, що детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу

Змінна	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Натрійурез	<b>0,92</b>						
Калійурез	<b>0,84</b>	0,34					
In тривалості сну	<b>0,82</b>	-0,34					
Тривалість сну	<b>0,78</b>	-0,42					
Екскреція 17-КС	<b>0,77</b>						
Мінералокортикоїдна активність	<b>0,75</b>					0,30	
Водний діурез	0,63	0,32				0,22	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	0,52	-0,40				-0,38	
Тривалість плавання		<b>0,77</b>					
Тривалість утримання	0,20	<b>0,70</b>					
Окислюваність води			<b>0,86</b>				
Вміст у воді фенолів			<b>0,80</b>				0,35
Вміст у воді бітумів			<b>0,74</b>		-0,23		-0,25
Ентеральна абсорбція води				<b>0,94</b>			
Холерез				<b>0,93</b>			
Амплітуда скорочень v. portae					<b>0,79</b>		
Валовий вміст органічних речовин					<b>0,77</b>		
Вміст у воді амінів			-0,33	-0,24	0,61		-0,32
Спонтанний діурез		-0,20				<b>0,82</b>	
Канальцева секреція	0,23	0,24				<b>0,80</b>	
Вміст у воді карбонових кислот							<b>0,90</b>
<b>Власне число</b>	<b>4,78</b>	<b>2,63</b>	<b>2,10</b>	<b>1,82</b>	<b>1,54</b>	<b>1,44</b>	<b>1,11</b>
<b>% загальної дисперсії</b>	<b>22,8</b>	<b>12,5</b>	<b>10,0</b>	<b>8,7</b>	<b>7,3</b>	<b>6,8</b>	<b>5,3</b>
<b>Канонічна кореляція</b>	<b>0,83</b>	<b>0,72</b>	<b>0,68</b>	<b>0,65</b>	<b>0,61</b>	<b>0,59</b>	<b>0,53</b>

Отже, 73,4% інформації про фізіологічні ефекти Нафтусі та її хімічний склад можна сконденсувати у семи головних компонентах.

Внаслідок подальшого аналізу, спрямованого на виділення множини ортогональних факторів, які розділяють мінливість в змінних на ту, що відноситься до загальної дисперсії (вторинні фактори) і на окремі дисперсії, що відносяться до кластерів або подібних змінних (первинні фактори), виявлено єдиний безпосередньо не вимірний латентний загальний фактор (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Вторинний (S) і первинні (P) факторні навантаження

Фактор	S1	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Валовий вміст органічних речовин	0,38					0,68		
Вміст у воді карбонових кислот	0,38							<b>-0,82</b>
Амплітуда скорочень v. portae	0,34					<b>0,72</b>		
Вміст у воді амінів	0,30			-0,33	-0,29	0,54		-0,26
Ентеральна абсорбція води	0,29				<b>-0,89</b>			
Холерез	0,29				<b>0,89</b>			
Натрійурез		<b>0,92</b>						
Калійурез		<b>0,83</b>	0,33					
In тривалості сну		<b>-0,82</b>	0,34					
Тривалість сну		<b>0,78</b>	-0,42					
Екскреція 17-КС		<b>0,77</b>						
Мінералокортикоїдна активність		<b>-0,75</b>					-0,30	
Водний діурез		0,63	0,31				0,22	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів		-0,52	0,40				0,38	
Тривалість плавання			<b>-0,76</b>					
Тривалість утримання			<b>0,70</b>					
Окислюваність води				<b>-0,86</b>				
Вміст у воді фенолів				<b>-0,80</b>				
Вміст у воді бітумів				<b>-0,74</b>				0,26
Спонтанний діурез							<b>0,82</b>	
Канальцева секреція		0,22	0,23				<b>0,79</b>	

Знаменно, що структуру загального фактора формують параметри хімічного складу на чолі з валовим вмістом органічних речовин, а також карбонові кислоти і аміни. Інший блок складають такі традиційні прояви активності Нафтусі, як вплив на моторику ізольованої ворітної вени, всмоктування води і холерез.

Візуалізація локалізації центроїдів факторних навантажень у просторі перших трьох факторів, які разом пояснюють 45,3% дисперсії інформаційного поля (рис. 7.3), створює враження, що відносно контрольного кластера з координатами ( $F_1=-0,03$ ;  $F_2=+1,19$ ;  $F_3=+0,08$ ) найближчими є III ( $F_1=-0,37$ ;  $F_2=+0,16$ ;  $F_3=+0,12$ ) і IV ( $F_1=-1,00$ ;  $F_2=-0,44$ ;  $F_3=+0,20$ ) кластери, які локалізовані на одному фракталі, тоді як інші три кластери розташовані на протилежному фракталі поверхні, а саме V ( $F_1=+1,52$ ;  $F_2=-0,57$ ;  $F_3=0,01$ ), II ( $F_1=+0,25$ ;  $F_2=-0,33$ ;  $F_3=-0,20$ ) і I ( $F_1=-0,81$ ;  $F_2=-1,47$ ;  $F_3=-0,86$ ).

### 7.3. Дискримінантний аналіз

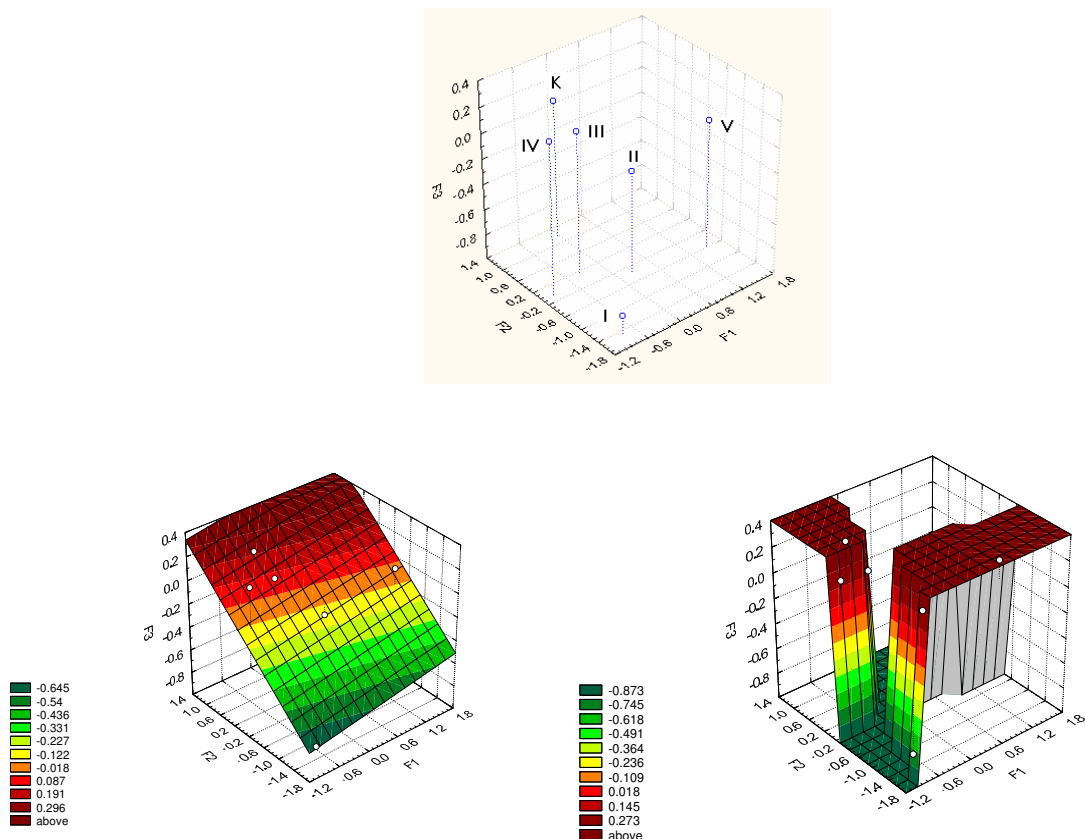
Дискримінантний аналіз (метод forward stepwise [Klecka W.R., 1989]) дозволяє, по-перше, виділити із зареєстрованих показників фізіологічної активності та хімічного складу розділяючі (дискримінуючі) показники (змінні), тобто ті, за сукупністю яких кластери значуще відрізняються від контролю і один від одного. Такими виявились 18 із 21 (крім абсорбції води та вмісту амінів і бітумів), ранжування яких за критерієм Wilks'  $\Lambda$  показано на рис 7.4.

Другим підсумком дискримінантного аналізу є можливість візуалізувати локалізацію кожної тварини на площині двох канонічних радикалів чи на поверхні простору трьох радикалів (рис. 7.5).

Все ж зручніше розглядати локалізацію центроїдів кластерів на поверхні простору перших трьох (із п'яти) канонічних радикалів (рис. 7.6), які разом містять 90,8% розділяючої інформації:  $R_1$  - 60,8% ( $r^*=0,947$ ; Wilks'  $\Lambda=0,004$ ;  $\chi^2=719$ ;  $p<10^{-6}$ );  $R_2$  - 20,6% ( $r^*=0,864$ ; Wilks'  $\Lambda=0,040$ ;  $\chi^2=422$ ;  $p<10^{-6}$ );  $R_3$  - 9,4% ( $r^*=0,757$ ; Wilks'  $\Lambda=0,157$ ;  $\chi^2=242$ ;  $p<10^{-6}$ );  $R_4$  - 5,8% ( $r^*=0,672$ ; Wilks'  $\Lambda=0,369$ ;  $\chi^2=131$ ;  $p<10^{-6}$ ) і  $R_5$  - 3,4% ( $r^*=0,573$ ; Wilks'  $\Lambda=0,672$ ;  $\chi^2=52$ ;  $p<10^{-5}$ ).

При цьому перший радикал, який інверсно корелює з від'ємним натуральним логарифмом тривалості нембуталового сну ( $r=-0,68$ ) і прямо — з його фактичною тривалістю ( $r=0,47$ ), а також інверсно з K/Na-коефіцієнтом сечі ( $r=-0,27$ ), інтерпретується як обернена міра активності мікросомального гідроксилування та мінералокортикоїдної активності кори наднирників, які, своєю чергою, сильно прямо пов'язані між собою ( $r=0,71$ ). Другий радикал відображає, передовсім, статичну м'язеву витривалість ( $r=0,90$ ) та, менш чітко, мікросомальне гідроксилування ( $r=0,30$ ). Третій радикал суттєво інверсно корелює з амплітудою скорочень ворітної вени ( $r=-0,50$ ), каналцевою секрецією ( $r=-0,41$ ), натрійурезом ( $r=-0,30$ ) і спонтанним діурезом ( $r=-0,28$ ).

Рис. 7.3. Навантаження перших трьох факторів інформаційного поля щурів різних кластерів (версії Scatterplot, Linear та Quadratic)



**Рис. 7.4. Ранжування дискримінантних змінних**

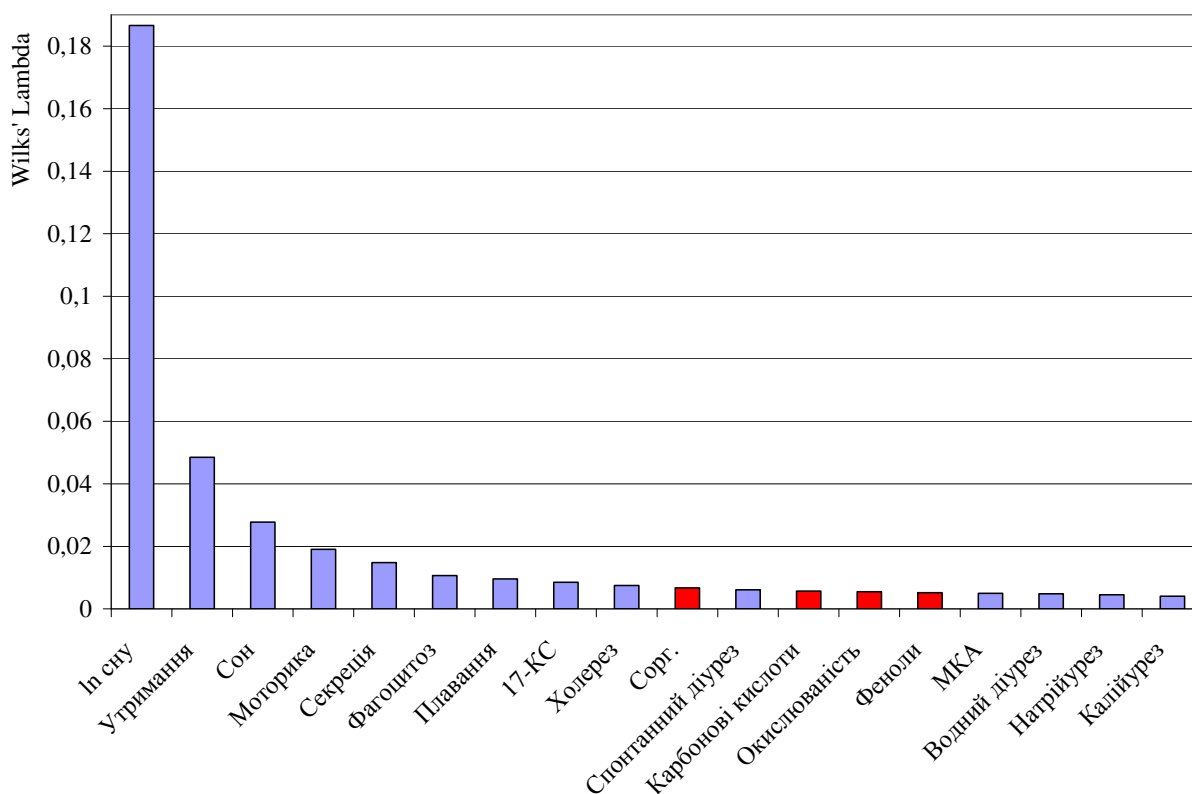


Рис. 7.5 і 7.6 унаочнюють, що найменшою мірою від контрольного (К) кластера відрізняється III кластер: квадрат віддалі Mahalanobis ( $D^2_M$ ), як критерій відмінностей, складає всього 10,7 ( $F=7,4$ ;  $p<10^{-6}$ ). Дещо більш віддаленими від контрольного є II і IV кластери:  $D^2_M$  складають відповідно 15,3 ( $F=8,9$ ;  $p<10^{-6}$ ) і 17,7 ( $F=9,3$ ;  $p<10^{-6}$ ). Водночас вони значуще віддалені один від одного ( $D^2_M=17,3$ ;  $F=9,8$ ;  $p<10^{-6}$ ). Натомість V ( $D^2_M=60,6$ ;  $F=33,2$ ;  $p<10^{-6}$ ) і I ( $D^2_M=71,8$ ;  $F=16,5$ ;  $p<10^{-6}$ ) кластери відрізняються від контролю разуче, а ще більше — між собою ( $D^2_M=126$ ;  $F=29,2$ ;  $p<10^{-6}$ ).

Рис. 7.5. Індивідуальні величини трьох канонічних радикалів щурів різних кластерів

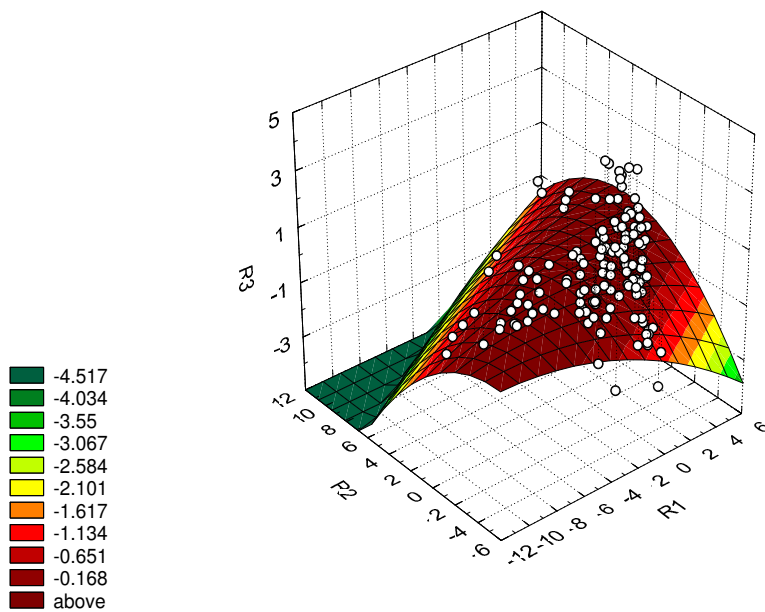
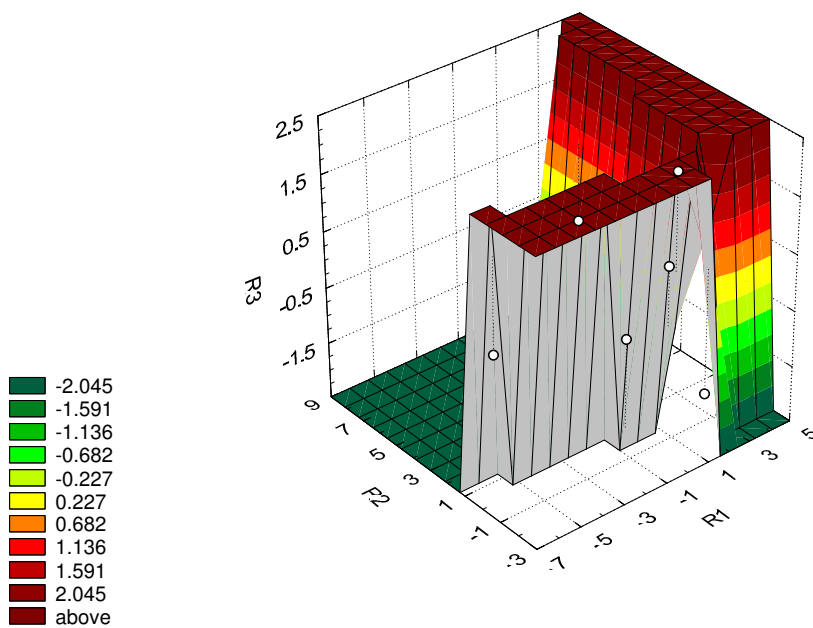
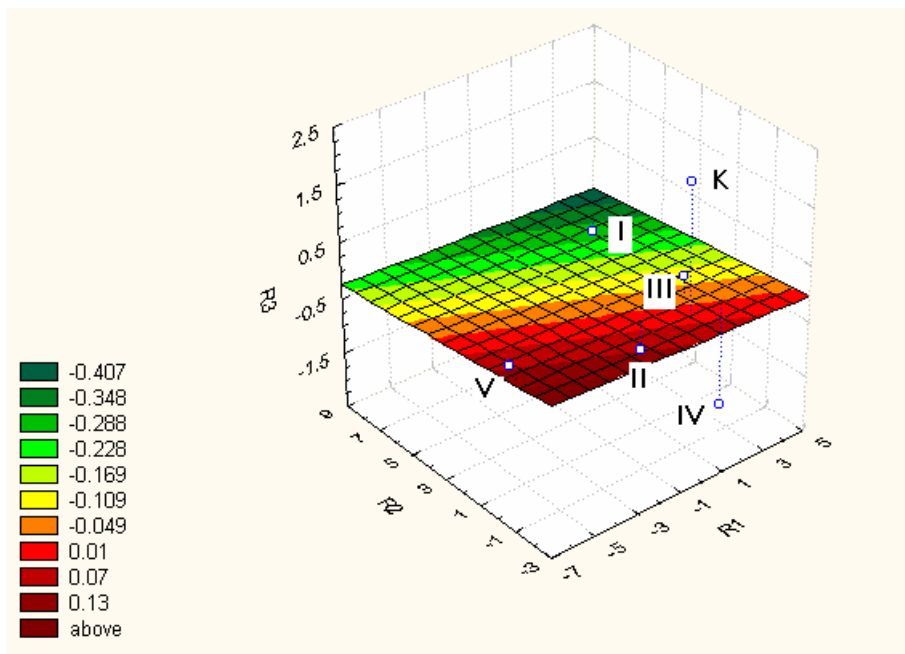


Рис. 7.6. Тривимірні моделі центроїдів канонічних радикалів щурів різних кластерів (зверху — версія Linear, внизу — Quadratic)



#### 7.4. Особливості фізіологічних параметрів щурів різних кластерів

Характеристика фізіологічних параметрів щурів різних кластерів приведена в табл. 7.4-7.6.

Таблиця 7.4

Характеристика фізіологічних параметрів, отриманих за умов водного діурезу, у щурів різних кластерів

Кластер (n)	Параметр	Діурез водний, мл/2 год	Екскреція калію, мкМ/2 год	Екскреція натрію, мкМ/2 год	МКА = K/Na сечі	Секреція фенолроту, %/2 год
К (23)	X±m	5,00±0,12	74,2±4,7	36,5±2,7	2,08±0,06	58,1±1,9
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,02	1,00±0,06	1,00±0,07	1,00±0,03	1,00±0,03
	d±m	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21
I (7)	X±m	5,60±0,19*	113,7±9,3*	62,0±3,9*	1,83±0,08*	88,7±4,0*
	I <sub>D</sub> ±m	1,12±0,04*	1,53±0,12*	1,70±0,11*	0,88±0,04*	1,53±0,07*
	d±m	+1,05±0,32*	+1,74±0,41*	+1,99±0,30*	-0,89±0,28*	+3,32±0,43*
II (28)	X±m	4,80±0,13	82,1±4,0	38,0±2,5	2,26±0,08	64,7±2,8
	I <sub>D</sub> ±m	0,96±0,03	1,11±0,05*	1,04±0,07	1,09±0,04*	1,11±0,05*
	d±m	-0,34±0,23	+0,35±0,17*	+0,11±0,20	+0,66±0,29*	+0,72±0,30*
III (31)	X±m	5,01±0,15	86,6±5,6	51,3±4,7*	1,87±0,09	65,2±2,6*
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,03	1,17±0,08*	1,40±0,13*	0,90±0,04*	1,12±0,05*
	d±m	+0,01±0,27	+0,55±0,25*	+1,16±0,37*	-0,77±0,35*	+0,77±0,28*
IV (31)	X±m	5,20±0,11	92,4±5,0*	55,3±3,8*	1,83±0,12	77,7±2,8*
	I <sub>D</sub> ±m	1,04±0,02	1,25±0,07*	1,52±0,10*	0,88±0,06*	1,34±0,05*
	d±m	+0,35±0,20	+0,80±0,22*	+1,47±0,30*	-0,91±0,45*	+2,12±0,30*
V (24)	X±m	4,51±0,14*	45,4±3,6*	15,8±1,7*	3,24±0,21	73,4±4,6*
	I <sub>D</sub> ±m	0,90±0,03*	0,61±0,05*	0,43±0,05*	1,56±0,10*	1,27±0,08*
	d±m	-0,86±0,24*	-1,26±0,16*	-1,62±0,13*	+4,29±0,76*	+1,67±0,50*

Примітки: 1. X- середня величина, I<sub>D</sub> — частка середньої від контролю (К), d -віддаль Евкліда від К.

2. Показники, вірогідно відмінні від К, позначені \*.

Таблиця 7.5

Характеристика фізіологічних параметрів, отриманих в базальних умовах у щурів різних кластерів

Кластер (n)	Параметр	Діурез спонтанний мл/10 год	Екскреція 17-КС, нМ/10 год	Нембуталовий сон, хв	Гідроксильовання, (-ln хв)	Фагоцитарний індекс, %	Тривалість утримання, сек	Тривалість плавання, хв
К (23)	X±m	5,30±0,12	68±4	99±6	-4,55±0,06	38,7±0,7	51±5	201±6
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,02	1,00±0,06	1,00±0,06	1,00±0,03	1,00±0,02	1,00±0,10	1,00±0,04
	d±m	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21	0,00±0,21
I (7)	X±m	5,61±0,37	89±1*	71±3*	-4,26±0,04*	40,0±1,5	243±21*	151±6*
	I <sub>D</sub> ±m	1,06±0,07	1,31±0,02*	0,72±0,03*	0,94±0,01*	1,03±0,04	4,73±0,42*	0,75±0,04*
	d±m	+0,29±0,34	+1,10±0,07*	-0,99±0,11*	+1,01±0,14*	+0,37±0,44	+7,61±0,85*	-1,65±0,21*
II (28)	X±m	5,31±0,14	78±3*	67±4*	-4,17±0,05*	38,9±0,8	52±4	186±4*
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,03	1,14±0,04*	0,68±0,04*	0,92±0,01*	1,01±0,02	1,02±0,09	0,93±0,02*
	d±m	+0,01±0,15	+0,50±0,14*	-1,14±0,14*	+1,32±0,18*	+0,05±0,23	+0,04±0,18	-0,47±0,12*
III (31)	X±m	5,34±0,15	86±4*	96±4	-4,53±0,05	36,8±0,9	68±5*	200±3
	I <sub>D</sub> ±m	1,01±0,03	1,27±0,06*	0,97±0,04	0,99±0,01	0,95±0,02*	1,33±0,11*	1,00±0,02
	d±m	+0,03±0,14	+0,95±0,23*	-0,10±0,16	+0,08±0,17	-0,55±0,26*	+0,67±0,21*	-0,01±0,10
IV (31)	X±m	6,70±0,36*	84±3*	99±5	-4,55±0,05	32,5±1,5*	41±3	198±3
	I <sub>D</sub> ±m	1,26±0,07*	1,23±0,04*	1,00±0,05	1,00±0,01	0,84±0,04*	0,79±0,06*	0,99±0,02
	d±m	+1,31±0,34*	+0,82±0,15*	0,00±0,18	+1,01±0,19	-1,76±0,44*	-0,43±0,12*	-0,07±0,09
V (24)	X±m	5,90±0,31	52±3*	31±1,4*	-3,41±0,05*	48,6±2,7*	44±6	187±7
	I <sub>D</sub> ±m	1,11±0,05*	0,76±0,04*	0,32±0,02*	0,75±0,01*	1,26±0,07*	0,86±0,11	0,93±0,03*
	d±m	+0,55±0,27*	-0,84±0,16*	-2,45±0,05*	+3,96±0,17*	+2,86±0,77*	-0,28±0,23	-0,46±0,22*

Характеристика функціональних параметрів, отриманих за умов *in vivo* та *ex vivo*, у щурів різних кластерів

Клас-тер (n)	Параметр	Секреція жовчі, мкл/год*г печінки	Ентеральна абсорбція води, мкл/год*г кишки	Амплітуда скорочень воротної вени <i>ex vivo</i>
К (23)	X±m	259±1	14,3±0,1	1 0
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,04	1,00±0,01	
	d±m	0,00±0,21	0,00±0,21	
I (7)	X±m	303±4*	12,2±0,2*	1,31±0,04* +2,58±0,29*
	I <sub>D</sub> ±m	1,17±0,02*	0,85±0,01*	
	d±m	+1,03±0,10*	-1,75±0,16*	
II (28)	X±m	299±2*	12,3±0,2*	1,16±0,03* +1,41±0,22*
	I <sub>D</sub> ±m	1,15±0,01*	0,86±0,01*	
	d±m	+0,94±0,06*	-1,66±0,15*	
III (31)	X±m	302±3*	12,6±0,1*	1,17±0,02* +1,48±0,19*
	I <sub>D</sub> ±m	1,17±0,01*	0,89±0,01*	
	d±m	+1,02±0,06*	-1,39±0,12*	
IV (31)	X±m	303±4*	11,8±0,2*	1,28±0,04* +2,35±0,34*
	I <sub>D</sub> ±m	1,17±0,01*	0,83±0,01*	
	d±m	+1,04±0,09*	-2,05±0,16*	
V (24)	X±m	297±8*	12,5±0,1*	1,23±0,02* +1,91±0,18*
	I <sub>D</sub> ±m	1,15±0,01*	0,87±0,01*	
	d±m	+0,90±0,03*	-1,51±0,10*	

Звідси зрозуміло, що мінімальна відмінність від контролю III кластера зумовлена, передовсім, відсутністю активації мікросомального гідроксидування, інформація про яке міститься у першому радикалі, натомість екстремально лівобічна локалізація вздовж цього радикалу щурів V кластера відображає максимальну міру активації гідроксидування. З іншого боку, екстремально високе розміщення щурів I кластера вздовж осі другого радикалу зумовлене їх драстично високою статичною м'язевою витривалістю і, навпаки, щурі IV кластера з нижчою від контрольної статичною витривалістю посідають найнижче положення вздовж цієї осі. Нарешті, розміщення вздовж осі третього радикалу майже всіх щурів дослідних кластерів нижче від контрольних щурів відображає вищу амплітуду скорочень їх *v. portae* і швидкість каналцевої секреції.

Характерними фізіологічними рисами образу III кластера є, окрім вже згаданої відсутності активації мікросомального гідроксидування, відсутність розбіжностей з контролем водного і спонтанного діурезу, динамічної м'язевої витривалості та активності фагоцитозу, мінімальне зниження мінерало-кортикоїдної активності (що спричиняє переважання натрійурезу над калійурезом за помірної активації обох салуретичних процесів), помірної активація секреції андрогенів і статичної м'язевої витривалості та незначна активація моторики воротної вени і каналцевої секреції.

Для щурів II кластера характерна помірної активація гідроксидування і секреції андрогенів в поєднанні з незначним підвищенням мінералокортикоїдної активності (і калійурезу, але не натрійурезу), порталльної моторики і каналцевої секреції та зниженням — тривалості плавання до знемоги за відсутності суттєвих відхилень від контролю тривалості утримання на жердині, фагоцитарної активності і діурезу, як в базальних умовах, так і після водного навантаження.

IV кластер характеризується, передовсім, суттєвим зниженням статичної м'язевої витривалості, активності фагоцитозу, а також мінералокортикоїдної активності (що супроводжується прискоренням натрійурезу більшою мірою, ніж калійурезу), натомість андрогенна активність помірно зростає, як і каналцева секреція, моторика порталльної вени і спонтанний діурез, за відсутності суттєвих змін водного діурезу, активності гідроксидування та динамічної м'язевої витривалості.

Щурі V кластера різко відрізняються від інших максимальними активностями гідроксидування, фагоцитозу і мінералокортикоїдної функції наднирників (що проявляється у значно вираженішій ретенції натрію, ніж калію за умов водного діурезу, який теж гальмується) в поєднанні із суттєвим пригніченням їх андрогенної функції, а також статичної і динамічної м'язевих витривалостей. При цьому міри активації скорочень порталльної вени, каналцевої секреції і спонтанного діурезу посідають проміжні ранги серед інших кластерів.



Нарешті, найхарактернішою рисою I кластера є драстично висока статична м'язева витривалість, як і максимальна каналцева секреція, амплітуда скорочень *v. portae*, екскреція 17-кетостероїдів і водний діурез, що асоціюється з максимально зниженими тривалістю плавання і мінералокортикоидною активністю (яка проявляється максимальними натрій- і калійурезом за значної переваги першого). Міра активації гідроксилювання проміжна, а спонтанний діурез і фагоцитарна активність не відрізняються суттєво від контролю.

Відзначимо, що активація холерезу з реципрокним гальмуванням ентеральної абсорбції води виражені приблизно однаковою мірою в усіх п'яти кластерах.

Стосовно особливостей органічної компоненти хімічного складу води Нафтуса різних свердловин, віднесених до різних кластерів фізіологічних ефектів, виявлено (табл. 7.7), що III кластер і в цьому плані найменшою мірою відрізняється від контролю (водопровідної води) як за валовим вмістом органічних речовин, так і за концентрацією карбонових кислот, фенолів та бітумів.

Натомість найбільш відмінний від контролю за фізіологічними ефектами I кластер характеризується максимальним вмістом карбонових кислот і мінімальним — амінів, передостаннім за рангом вмістом фенолів і другим — бітумів.

Другий за віддаленістю від контролю V кластер характеризується максимальним вмістом фенолів і другим за рангами — вмістом Сорг. та амінів, а також мінімально відмінною від контролю окислюваністю органічних речовин.

Нарешті, проміжні за фізіологічними відмінностями від ефектів водопровідної води II і IV кластери характеризуються проміжними концентраціями карбонових кислот і фенолів.

Таблиця 7.7

Характеристика валу та окремих груп органічних речовин води Нафтуса різних свердловин, що спричиняли різновиражені фізіологічні ефекти, згруповані у кластери

Кластер (n)	Параметр	Вал органічних речовин (за Сорг.), мг/л	Карбонові кислоти, мкекв/л	Бітуми, мг/л	Окиснюваність, мг O <sub>2</sub> /л	Аміни, мг/л	Феноли, мкг/л
К (23)	X±m	5,6±0,4	41±6	0,75±0,13	0,99±0,02	0,02±0,00	0
	I <sub>p</sub> ±m	1,00±0,07	1,00±0,14	1,00±0,18	1,00±0,02	1,00±0,04	
I (3)	X±m	13,3±0,4*	61±2*	1,40±0,32	0,79±0,09	0,18±0,07*	1,0±0,0*
	I <sub>p</sub> ±m	2,35±0,08*	1,50±0,04*	1,87±0,42*	0,80±0,09*	9,0±3,5*	
II (20)	X±m	11,7±0,5*	50±4	1,37±0,18*	0,74±0,06*	0,27±0,07*	2,0±0,7*
	I <sub>p</sub> ±m	2,08±0,09*	1,23±0,09*	1,83±0,24*	0,75±0,06*	13,6±3,5*	
III (24)	X±m	11,6±0,7*	43±2	1,37±0,10*	0,90±0,04*	0,31±0,07*	0,8±0,3*
	I <sub>p</sub> ±m	2,05±0,13*	1,05±0,05	1,82±0,13*	0,91±0,04*	15,5±3,3*	
IV (10)	X±m	18,4±1,7*	57±4*	1,88±0,16*	0,80±0,05*	0,56±0,06*	1,5±0,4*
	I <sub>p</sub> ±m	3,25±0,30*	1,39±0,10*	2,51±0,21*	0,81±0,05*	28,2±3,1*	
V (7)	X±m	15,5±0,9*	51±3	1,38±0,16*	0,99±0,17	0,51±0,10*	2,8±1,3*
	I <sub>p</sub> ±m	2,75±0,15*	1,24±0,07*	1,84±0,21*	1,00±0,17	25,4±5,1*	

Виділені фізіологічно-хімічні кластери можуть бути ретроспективно ідентифіковані з допомогою класифікаційних функцій (табл. 7.8) з точністю 95,8% взагалі, а зокрема I, II і V кластери — безпомилково, III — з точністю 97,6%, IV — 90,9%, контрольний — 87,0%.

Таблиця 7.8

Класифікаційні дискримінантні функції для ідентифікації кластерів

Кластер	I	II	III	IV	V	K
Змінна						
ln тривалості сну	-1314	-1293	-1319	-1317	-1211	-1300
Утримання	0,77	0,43	0,50	0,43	0,41	0,47
Тривалість сну	-13,82	-13,70	-13,84	-13,80	-12,87	-13,62
Амплітуда скорочень	358,5	347,3	355,5	347,6	345,7	318,7
Канальцева секреція	2,39	2,40	2,35	2,49	2,34	2,29
Фагоцитарний індекс	2,40	2,43	2,48	2,13	2,62	2,46
Плавання	1,41	1,34	1,38	1,32	1,28	1,35
17-кетостероїди	2,57	2,55	2,60	2,56	2,44	2,52
Холерез	4,62	4,55	4,61	4,48	4,55	4,45

Вуглець органічний	-4,18	-4,20	-4,26	-3,68	-4,12	-3,83
Діурез спонтанний	3,96	4,20	3,77	4,91	3,64	3,95
Карбонові кислоти	1790	1604	1600	1612	1542	1584
Окислюваність	37,5	31,0	34,3	33,4	38,2	33,9
Феноли	-5,04	-4,16	-4,70	-4,66	-4,31	-4,93
К/Na сечі	157,0	155,9	158,0	158,6	152,5	154,7
Діурез водний	1,20	0,08	0,57	-0,60	1,42	2,10
Натріурез	3,90	3,84	3,94	3,94	3,82	3,73
Калійурез	-3,24	-3,21	-3,30	-3,25	-3,22	-3,18
<b>КОНСТАНТА</b>	<b>-3801</b>	<b>-3610</b>	<b>-3753</b>	<b>-3696</b>	<b>-3319</b>	<b>-3591</b>

На наступному етапі аналізу кожен кластер (за винятком першого з огляду на його малочисленність) було розділено на два субкластери за ознакою вживання щурами нативної води Нафтуса чи виділених з неї і повторно розчинених або суспензованих у дистильованій воді відповідно гідрофільних або гідрофобних органічних речовин. Такий методичний підхід дає підстави пов'язати виявлені фізіологічні і біологічні ефекти як з характером (гідрофільність-гідрофобність), так і з вмістом у нативній Нафтусі окремих груп органічних речовин.

Дані, представлені у табл. 7.9 та 7.10 і візуалізовані на рис. 7.7, передовсім, засвідчують, за окремими винятками, тотожність фізіологічних ефектів окремих зразків нативної Нафтусі з такими її гідрофільних чи гідрофобних органічних речовин, при цьому навіюють низку думок. По-перше, гідрофільні органічні речовини, з-поміж представників яких ідентифіковані карбонові кислоти, аміни і феноли, відповідальні за активацію екскреції в умовах водного діурезу як натрію, так і калію, асоційовану з тенденцією до пригнічення мінералокортикоїдної активності і активацією андрогенної функції кори наднирників, а також за активацію каналцевої секреції і пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів. По-друге, позаяк у зразках Нафтусі, віднесених до гідрофільного кластера А, концентрація карбонових кислот не відрізняється від такої у воді з-під крану, тоді як амінів і фенолів — підвищена помірно, а у зразках, віднесених до гідрофільного кластера Б, вміст карбонових кислот пересічно на 39% перевищує водопровідний контроль, тоді як амінів і фенолів — приблизно вдвічі перевищує вміст в кластері А, паттерн мінералокортикоїдної активності можна було б пов'язати із гальмівним впливом на неї саме карбонових кислот, натомість паттерн тесту на статичну витривалість — з їх активуючим впливом.

Таблиця 7.9

Порівняльна характеристика фізіологічних змін у щурів, приналежних до одного кластеру, котрі отримували гідрофільні і гідрофобні органічні речовини, виділені із води Нафтуса, чи нативну воду Нафтуса

Кластер (n)	Параметр	Екскреція натрію, мкМ/2 год	Екскреція калію, мкМ/2 год	МКА = К/Na сечі	Екскреція 17-КС, нМ/10 год	Діурез водний, мл/2 год	Секреція фенолроту, %/2 год
Контрольний (23)	X±m I <sub>D</sub> ±m	37±3 1,00±0,07	74±5 1,00±0,06	2,08±0,06 1,00±0,03	68±4 1,00±0,06	5,00±0,12 1,00±0,02	58±2 1,00±0,03
Гідрофільний А (21)	X±m I <sub>D</sub> ±m	54±4* 1,49±0,12*	90±6* 1,21±0,08*	1,80±0,15 0,87±0,07	83±3* 1,22±0,05*	5,16±0,10 1,03±0,02	80±3* 1,38±0,06*
Нафтуса цього ж типу (10)	X±m I <sub>D</sub> ±m	53±7* 1,44±0,21*	92±7* 1,25±0,11*	2,15±0,40 1,04±0,19	81±6 1,20±0,10*	5,14±0,31 1,03±0,06	71±5* 1,22±0,09*
Гідрофільний Б (7)	X±m I <sub>D</sub> ±m	41±7 1,13±0,19	76±11 1,03±0,15	1,90±0,18 0,92±0,09	77±4 1,13±0,06*	4,76±0,32 0,95±0,06	65±3* 1,12±0,05*
Нафтуса цього ж типу (24)	X±m I <sub>D</sub> ±m	54±6* 1,47±0,16*	88±6* 1,20±0,09*	1,84±0,11 0,89±0,06	89±5* 1,30±0,08*	5,05±0,18 1,01±0,04	63±3* 1,09±0,04*
Гідрофобний А (9)	X±m I <sub>D</sub> ±m	36±6 0,98±0,17	76±9 1,03±0,13	2,35±0,16 1,13±0,08	73±5 1,07±0,07	4,78±0,23 0,96±0,04	63±6 1,09±0,10
Нафтуса цього ж типу (19)	X±m I <sub>D</sub> ±m	40±3 1,09±0,07	86±4 1,16±0,06*	2,21±0,09 1,07±0,04	80±3* 1,18±0,05*	4,84±0,16 0,97±0,03	67±3* 1,16±0,05*
Гідрофобний Б (16)	X±m I <sub>D</sub> ±m	18±3* 0,48±0,09*	46±5* 0,63±0,07*	3,23±0,28* 1,56±0,13*	51±4* 0,75±0,06*	4,62±0,19 0,92±0,04	76±6* 1,32±0,11*
Нафтуса цього ж типу (7)	X±m I <sub>D</sub> ±m	18±2* 0,50±0,06*	52±6* 0,70±0,09*	2,90±0,23* 1,40±0,11*	60±5 0,88±0,06*	4,55±0,09* 0,91±0,02*	68±2* 1,18±0,04*

Продовження таблиці 7.9

Кластер (n)	Параметр	Нембута-ловий сон, хв	Гідроксилювання, (-ln хв)	Фагоцитарний індекс, %	Тривалість утримання, сек	Тривалість плавання, Хв	Діурез спонтанний, мл/10 год
Контрольний (23)	X±m	99±6	-4,55±0,06	38,7±0,7	51±5	201±6	5,3±0,1
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,06	1,00±0,01	1,00±0,02	1,00±0,10	1,00±0,03	1,00±0,02
Гідрофільний А (21)	X±m	96±8	-4,48±0,10	35,2±2,2	33±3*	206±4	7,3±0,5*
	I <sub>D</sub> ±m	0,97±0,08	0,98±0,02	0,84±0,06*	0,65±0,06*	1,03±0,02	1,39±0,09*
Нафтуся цього ж типу (10)	X±m	97±7	-4,55±0,08	33,0±1,4*	51±5#	193±5	5,6±0,2#
	I <sub>D</sub> ±m	0,99±0,07	1,00±0,02	0,85±0,04*	0,99±0,10#	0,96±0,03	1,06±0,04#
Гідрофільний Б (7)	X±m	102±11	-4,60±0,11	38,7±3,4	74±10*	199±7	4,5±0,5
	I <sub>D</sub> ±m	1,04±0,11	1,01±0,02	1,00±0,09	1,44±0,21*	0,99±0,03	0,84±0,09
Нафтуся цього ж типу (24)	X±m	98±4	-4,56±0,04	36,2±1,4	68±6*	200±3	5,5±0,1
	I <sub>D</sub> ±m	0,99±0,04	1,00±0,01	0,94±0,03	1,32±0,12*	1,00±0,02	1,04±0,02#
Гідрофобний А (9)	X±m	62±6*	-4,08±0,09*	38,9±1,7	47±8	188±10	5,5±0,4
	I <sub>D</sub> ±m	0,63±0,07*	0,90±0,02*	1,01±0,04	0,91±0,16	0,94±0,05	1,04±0,07
Нафтуся цього ж типу (19)	X±m	67±5*	-4,17±0,06*	38,9±0,9	54±5	187±4	5,2±0,1
	I <sub>D</sub> ±m	0,68±0,05*	0,92±0,01*	1,01±0,02	1,06±0,10	0,93±0,03	0,99±0,02
Гідрофобний Б (16)	X±m	34±4*	-3,44±0,09*	46,7±3,5*	45±8	196±6	5,8±0,4
	I <sub>D</sub> ±m	0,35±0,04*	0,76±0,02*	1,21±0,09*	0,87±0,15	0,97±0,03	1,10±0,08
Нафтуся цього ж типу (7)	X±m	34±2*	-3,53±0,05*	52,8±3,6*	49±3	151±14*#	5,7±0,4
	I <sub>D</sub> ±m	0,35±0,02*	0,78±0,01*	1,37±0,09*	0,97±0,05	0,75±0,07*#	1,07±0,07

Примітка: Відмінності від контролю позначені\*, внутрішньокластерні відмінності позначені #.

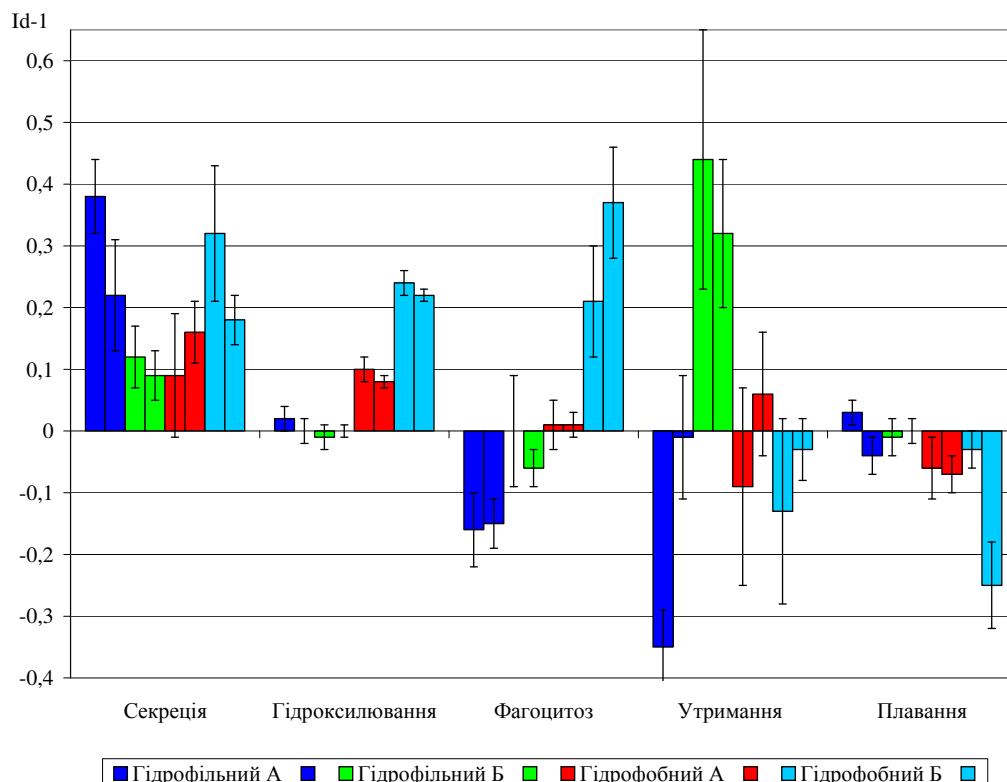
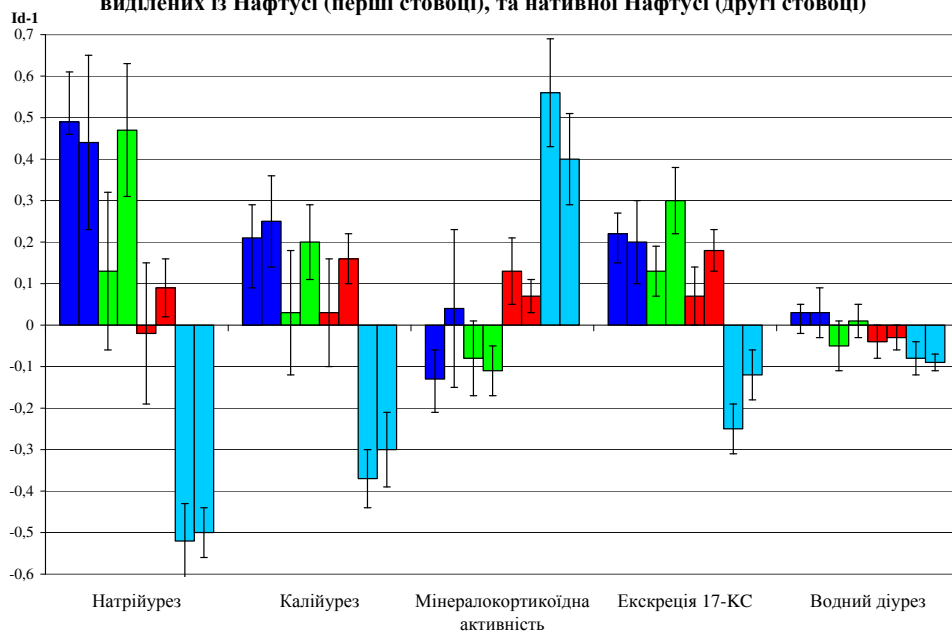
Таблиця 7.10.

Порівняльна характеристика функціональних параметрів, отриманих за умов *in vivo* та *ex vivo*, у щурів, приналежних до одного кластеру, котрі отримували гідрофільні і гідрофобні органічні речовини, виділені із води Нафтуся, чи нативну воду Нафтуся

Кластер (n)	Параметр	Холерез, мкл/год*г	Абсорбція мкл/год*г	Скорочення v. portae	Карбонові кислоти, мкекв/л	Аміни, мг/л	Феноли, мкг/л	Бітуми, мг/л	Окислюваність, мг O <sub>2</sub> /л
Контрольний (23)	X±m	259±1	14,3±0,1	-	41±6	0,02±0,00	0	0,75±0,13	0,99±0,02
	I <sub>D</sub> ±m	1,00±0,04	1,00±0,01	1	1,00±0,14	1,00±0,04	-	1,00±0,18	1,00±0,02
Гідрофільний А (21)	X±m	301±3*	12,3±0,2*	-					
	I <sub>D</sub> ±m	1,16±0,01*	0,86±0,01*	1,28±0,07*					
Нафтуся цього ж типу (10)	X±m	303±6*	11,8±0,3*	-	43±2	0,31±0,07*	0,8±0,3*		
	I <sub>D</sub> ±m	1,17±0,03*	0,83±0,02*	1,28±0,07*	1,05±0,05	15,5±3,3*	-		
Гідрофільний Б (7)	X±m	296±4*	12,6±0,3*	-					
	I <sub>D</sub> ±m	1,14±0,02*	0,88±0,02*	1,17±0,03*					
Нафтуся цього ж типу (24)	X±m	302±3*	12,6±0,2*	-	57±4*	0,56±0,06*	1,5±0,4*		
	I <sub>D</sub> ±m	1,17±0,01*	0,89±0,01*	1,17±0,03*	1,39±0,10*	28,2±3,1*	-		
Гідрофобний А (9)	X±m	296±4*	12,5±0,3*	-					
	I <sub>D</sub> ±m	1,14±0,02*	0,87±0,02*	1,16±0,03*					
Нафтуся цього ж типу (19)	X±m	299±3*	12,3±0,2*	-				1,37±0,18*	0,74±0,06*
	I <sub>D</sub> ±m	1,15±0,01*	0,86±0,01*	1,16±0,03*				1,83±0,24*	0,75±0,06*
Гідрофобний Б (16)	X±m	298±4*	12,4±0,1*	-					
	I <sub>D</sub> ±m	1,15±0,02*	0,87±0,01*	1,23±0,04*					
Нафтуся цього ж типу (7)	X±m	297±3*	12,5±0,1*	-				1,38±0,16*	0,99±0,17
	I <sub>D</sub> ±m	1,15±0,01*	0,87±0,01*	1,23±0,04*				1,84±0,21*	1,00±0,17

По-третє, паттерн екскреції 17-КС, здається, відображує такий, що зростає стимулювальний вплив амінів і фенолів. По-четверте, зниження ступеня активації каналцевої секреції та амплітуди скорочень *v. portae* в міру підвищення концентрації цих груп речовин можна інтерпретувати як перехід оптимуму біотичного ефекту у напрямку до токсичного. По-п'яте, відсутність змін активності гідроксилювання засвідчує повну непричетність до цього процесу гідрофільних органічних речовин; сказане цілком стосується також водного діурезу і плавального тесту.

**Рис. 7.7. Порівняльна характеристика фізіологічних змін в межах кожного кластеру під впливом гідрофільних і гідрофобних речовин, виділених із Нафтусі (перші стовбці), та нативної Нафтусі (другі стовбці)**



Певні труднощі викликає інтерпретація паттерна фагоцитозу. На нашу думку, суттєве пригнічення фагоцитарної активності за умов вживання зразків Нафтусі з помірно підвищеним вмістом амінів і фенолів є наслідком ефекту гіпотетичних гідрофільних інгібіторів, який (ефект) не компенсується активаторами, зокрема карбоновими кислотами, амінами і фенолами, натомість суттєве підвищення концентрації цих речовин-активаторів уможливорює вагоме обмеження ними ефекту інгібіторів. Це припущення, до певної міри, можна перенести і на пригнічення ентеральної абсорбції води, яке то менше, що вища концентрація гідрофільних речовин. Разом з тим, активація холерезу Нафтусею здійснюється незалежно від вмісту в ній останніх.

Тепер стосовно гідрофобних речовин. З-поміж них ідентифіковані лише бітуми, з концентрацією яких значно ( $r=0,50$ ) корелює окислюваність органічних речовин, оцінена за питомим поглинанням кисню. До слова, окислюваність значно ( $r=0,57$ ) корелює також з концентрацією у Нафтусі фенолів, проте вміст останніх менший від бітумів на цілий розряд (мкг/л проти мг/л), тому окислюваність слід пов'язувати саме з концентрацією бітумів. Позаяк концентрація бітумів однакова в зразках Нафтусі, віднесених до обох гідрофобних кластерів, зростання активності мікросомального гідроксилювання, фагоцитозу нейтрофілів і мінералокортикоїдної активності наднирників, як і зниження динамічної м'язевої працездатності, що спостерігається при переході від кластера А до кластера Б, слід пов'язувати саме з підвищенням до контрольного рівня зниженої в кластері А окислюваності органічних речовин, тобто із зниженням підвищеного ступеню їх окислення, що цілком логічно, адже що менш окислені субстрати гідроксилювання (в даному випадку бітуми), то більшою мірою вони індукують власне гідроксилювання (включення у свою структуру атома кисню). З огляду на присутність гідроксилаз не лише в клітинах, яким притаманна детоксикаційна функція (головним чином в гепатоцитах), а й у нейтрофілах і кортикоцитах, зрозумілою видається підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів і секреторної активності кортикоцитів гломерулярного і/або фасцикулярного шарів наднирників, відповідальних за підвищення їх мінералокортикоїдної активності.

З іншого боку, активацію фагоцитозу, асоційовану із скороченням тривалості плавання до знемоги ( $r=-0,31$ ), можна пов'язати з підвищенням мінералокортикоїдної активності ( $r=0,20$ ). Остання спричиняє також незначний антидіуретичний ефект за умов водного діурезу ( $r=-0,33$ ).

Інверсію активації андрогенної активності кори у її гальмування внаслідок підвищення окислюваності бітумів можна пояснити інверсією їх біотичного ефекту у токсичний.

Статична м'язева витривалість, очевидно, не підлегла дії гідрофобних органічних речовин.

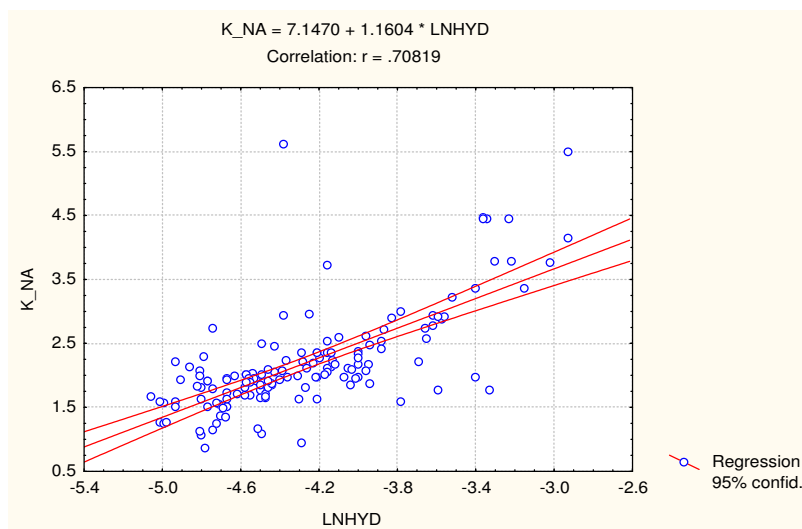
Нарешті, активація каналцевої секреції гідрофобними органічними речовинами, виражена приблизно однаковою мірою в обидвох кластерах, спричинена, слід гадати, продуктами гідроксилювання в печінці бітумів, які, ставши гідрофільними, індукують власну секрецію нирками.

#### **7.5. Внутрішньохімічні, внутрішньофізіологічні та хімічно-фізіологічні кореляційні зв'язки**

З'ясовано, що з валом органічних речовин (Сорг.) значуще пов'язаний лише вміст амінів ( $r=0,30$ ) і слабко — карбонових кислот ( $r=0,17$ ). Аміни, своєю чергою, слабко пов'язані з бітумами ( $r=0,27$ ), карбоновими кислотами ( $r=0,21$ ) і фенолами ( $r=0,19$ ); карбонові кислоти — з бітумами ( $r=0,16$ ) і фенолами ( $r=0,15$ ), а феноли — з бітумами ( $r=0,38$ ). Як вже згадувалось, окислюваність органічних речовин, тобто їх здатність зв'язувати кисень, значно прямо пов'язана із рівнем фенолів ( $r=0,57$ ) і бітумів ( $r=0,50$ ) та слабко інверсно — з рівнем карбонових кислот ( $r=-0,24$ ). Звідси витікає, що головним потенційним акцептором кисню, з огляду на кількість, виступають бітуми.

Якщо прийняти концепцію Івасівки С.В. [1997], що первинними ефектами органічних речовин Нафтусі є індукція ними мікросомального гідроксилювання і каналцевої секреції, то звідси слідує, що перший ефект, спричинений гідрофобними речовинами, зокрема бітумами, супроводжується активацією синтезу (через посередництво 21-гідроксилази мікросом) і вивільнення адреналокортикоцитами дезоксикортикостерону і/або кортикостерону. Проявом цього процесу є підвищення мінералокортикоїдної активності наднирників, про що свідчить тісна кореляція ( $r=0,71$ ) останньої з маркером гідроксилювання — від'ємним логарифмом тривалості нембуталового сну (рис. 7.8).

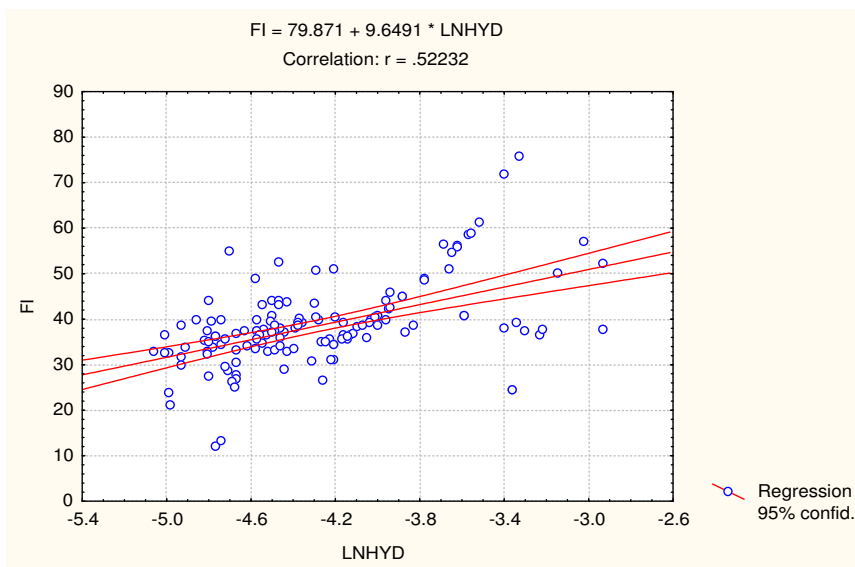
Рис. 7.8. Залежність між активністю гідроксилювання та мінерало-кортикоїдною активністю



Разом з тим, секреція андрогенів (дегідроепіандростерону, андростендіону і тестостерону) кортикоцитами ретикулярної зони пригнічується, судячи за зменшенням екскреції їх метаболітів — 17-кетостероїдів, яка інверсно ( $r=-0,48$ ) корелює з гідроксилюванням. Слід гадати, це зумовлено реципронним зміщенням напрямку використання прегненолону — спільного попередника андрогенів, мінерало- і глюкокортикоїдів — в бік двох останніх. На користь цього припущення свідчить інверсна кореляція між екскрецією 17-КС і мінералокортикоїдною активністю ( $r=-0,49$ ).

Інший аккомпанемент посилення гідроксилювання — активація фагоцитозу нейтрофілів (рис 7.9), є наслідком посилення генерації активних форм кисню як супроводу гідроксилювання [Ляхович В.В., Цырлов И.Б., 1978, 1981].

Рис. 7.9. Залежність між активністю гідроксилювання та активністю фагоцитозу



Ще один супутник активації гідроксилювання — зменшення водного діурезу ( $r=-0,28$ ), опосередковане ефектом мінералокортикоїдів ( $r=-0,33$ ).

В цілому активність гідроксилювання детермінує виявлені інші фізіологічні ефекти, в тому числі міотропний ( $r=0,20$ ) і плавальний ( $r=-0,19$ ) тести, на 69,0%:  $R=0,831$ ;  $R^2=0,690$ ;  $\chi^2_{(6)}=163$ ;  $p < 10^{-4}$ ;  $\Delta Prime=0,31$ . Канонічна кореляційна залежність візуалізована на рис. 7.10.

Інший первинний ефект — активація каналцевої секреції — однаково помірно прямо ( $r=0,35$ ) корелює як із спонтанним, так і з водним діурезом, а також з екскрецією натрію ( $r=0,34$ ) і калію ( $r=0,25$ ), будучи зовсім незалежним від гідроксилювання ( $r=0,05$ ). Можна припустити, що індукція біосинтезу транспортних ферментів епітелію каналців, спричиняючи активацію секреції ксенобіотиків та ендогенних речовин (зокрема уратів), супроводжується активацією виділення води шляхом секреції, як це продемонстрував Grantham J.J. [1976]: секреція парааміногіпурової

кислоти пов'язана з секрецією каналцевої рідини зі швидкістю 0,1 нл/хв•мм, тобто співрозмірною з добовим діурезом. З врахуванням слабких зв'язків з тестами на утримання ( $r=0,21$ ) і плавання ( $r=-0,15$ ) та скорочення *v. portae* ( $r=0,13$ ), міра детермінації каналцево-секреторним ефектом Нафтусі її інших ефектів складе 38,5% (рис. 7.11):  $R=0,621$ ;  $R^2=0,385$ ;  $\chi^2_{(7)}=67,3$ ;  $p<10^{-6}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,615.

Рис. 7.10. Канонічна залежність між активністю гідроксилування (вісь X) та констеляцією фізіологічних ефектів води Нафтуся (вісь Y)

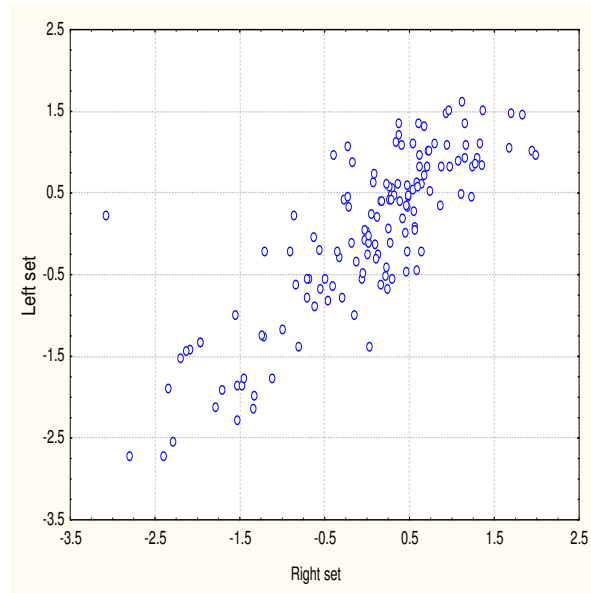
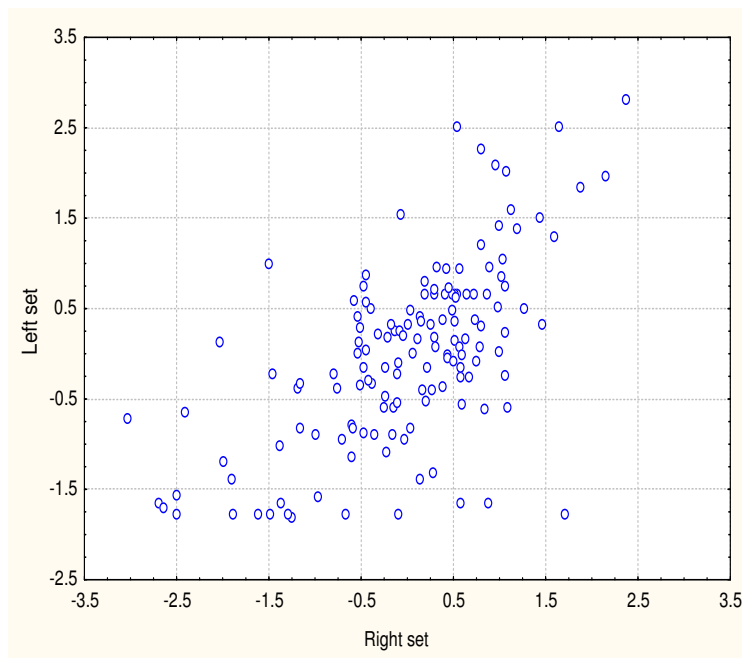
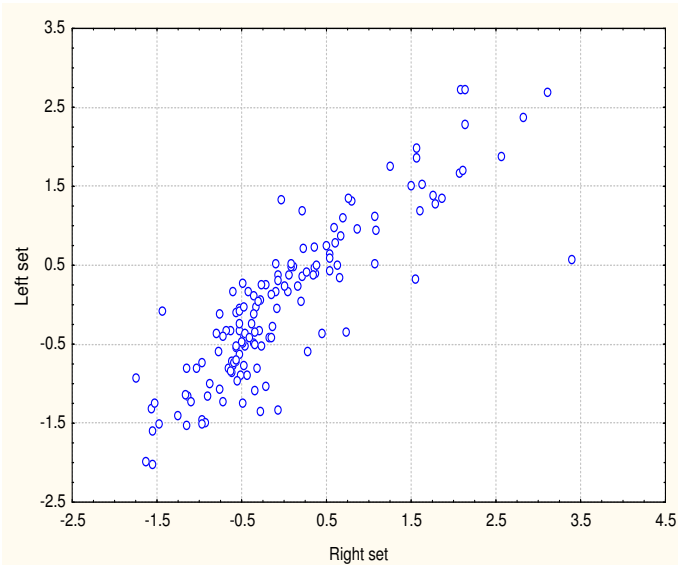


Рис. 7.11. Канонічна залежність між каналцевою секрецією (вісь X) та констеляцією фізіологічних ефектів води Нафтуся (вісь Y)



Активация ж обидвох систем елімінації ксенобіотиків детермінує інші фізіологічні ефекти Нафтусі вже на 76,0% (рис. 7.12):  $R=0,872$ ;  $R^2=0,760$ ;  $\chi^2_{(16)}=265$ ;  $p<10^{-4}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,146.

Рис. 7.12. Канонічна залежність між антиксенобіотичними (вісь X) та іншими фізіологічними ефектами води Нафтуса (вісь Y)



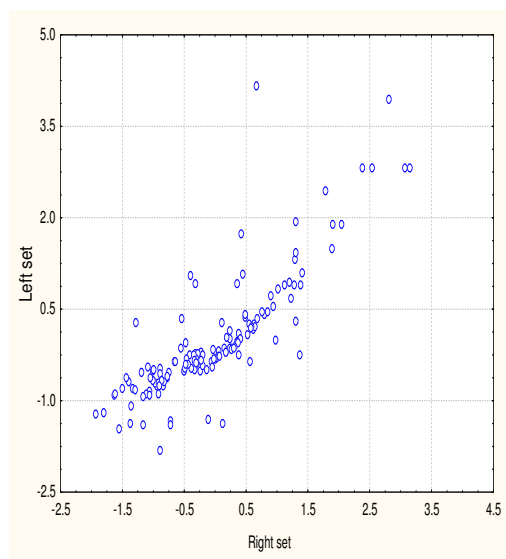
Поряд із ксенобіотичною, має право на існування і кортикостероїдна концепція первинного ефекту води Нафтуса, що базується на її здатності чинити реципрокні модульовальні ефекти на функції кори наднирників. Реалізація цих ефектів, можливо, здійснюється через модуляцію вивільнення АКТГ G-клітинами антрально-дуоденально-суюнальної слизової [Grube D., Forsman W., 1979] і/або лімфоцитами [Хаитов Р.М., 2005] та, менш ймовірно, аденогіпофізом. Припущення базується на давно відомих фактах впливу Нафтусі на проліферацію G-клітин і гастринемію [Яременко М.С. и др., 1989; Івасівка С.В., 1997], а також на наших [Івасівка С.В., Попович І.Л., 1998; Яременко М.С., Попович І.Л., 1995] даних про калійуретичну і таку, що активує Na,K-АТФазу гомогенату кори нирки, дії ліофілізованого водного екстракту слизової тонкого кишківника щура, яка реалізується, за припущенням, альдостероном і/або АКТГ. Припущення базується на даних літератури [Булгаков С.А. и др., 1981, 1982] про наявність в перфузаті ізольованого абдомінального комплексу щура альдостерону в кількості, співставимій з такою у крові, та про виділення із шлунково-кишкового тракту в кров АКТГ, одним із джерел якого є G-клітини [Grube D., Forsman W., 1979]. Менш ймовірною видається можливість активація вивільнення АКТГ аденогіпофізом через підвищення симпатичного тону, позаяк воно, за іншими даними [Kozuyavkina O.V., Varylyak L.G., 2008], має місце лише у 1/4 щурів, напоюваних Нафтусею.

Як би там не було, опосередковане АКТГ-ном підвищення мінералокортикоїдної активності наднирників спричинює активацію гідроксилювання ( $r=0,71$ ) і, до певної міри, фагоцитозу ( $r=0,20$ ), гальмування каналцевої секреції ( $r=-0,37$ ), водного ( $r=-0,33$ ) і спонтанного ( $r=-0,21$ ) діурезу. Разом з тим, реципрокне зниження андрогенної функції наднирників спричинює протилежні ефекти на гідроксилювання ( $r=-0,48$ ), фагоцитоз ( $r=-0,33$ ) і водний діурез ( $r=0,37$ ), але не на каналцеву секрецію ( $r=0,14$ ) і спонтанний діурез ( $r=0,01$ ). Можна відзначити дуже слабкі реципрокні зв'язки мінералокортикоїдної і андрогенної функцій кори наднирників із статичною м'язевою витривалістю ( $r= -0,12$  і  $0,18$  відповідно).

В цілому, детермінація фізіологічних ефектів Нафтусі її ефектами на функції кори наднирників виявляється вельми сильною (рис. 7.13):  $R=0,830$ ;  $R^2=0,689$ ;  $\chi^2_{(12)}=182$ ;  $p<10^{-6}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,27.

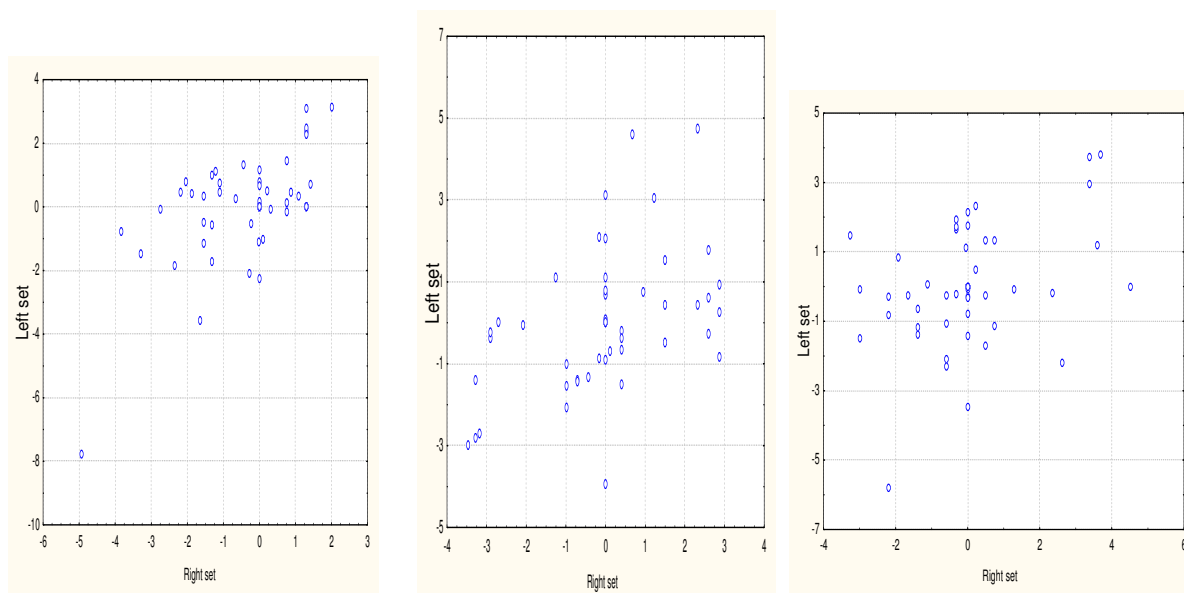


Рис. 7.13. Канонічна залежність між адреноркотрикопними (вісь X) та іншими фізіологічними ефектами води Нафтуса (вісь Y)



Скринінг кореляційних зв'язків між показниками хімічного складу зразків Нафтусі, з одного боку, і їх фізіологічної активності — з іншого боку, не виявив значущих залежностей, за винятком помірної залежності амплітуди скорочень *v. rostrae* від Сорг ( $r=0,47$ ). Проте з врахуванням її слабких зв'язків з амінами ( $r=0,24$ ), окислюваністю ( $r=-0,16$ ) і фенолами ( $r=-0,13$ ) та дуже слабких — із карбоновими кислотами ( $r=0,10$ ) і бітумами ( $r=0,09$ ) канонічна кореляція виявляється значною (рис. 7.14), тобто амплітуда скорочень ворітної вени детермінується констеляцією органічних речовин на 28,2%.

Рис. 7.14. Канонічні зв'язки між хімічними показниками води Нафтуса (осі X) та показниками її біологічної активності (осі Y): амплітуда скорочень порталльної вени (зліва), ентєральна абсорбція води (посередині), холерез (справа)



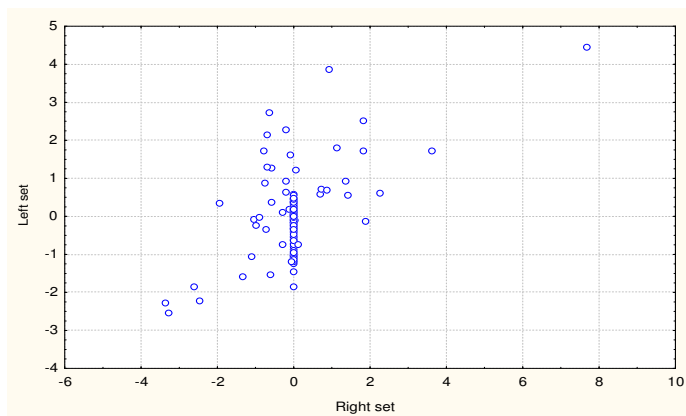
$$\begin{aligned}
 \text{Амплітуда} &= 0,799 \cdot \text{Сорг} + 0,207 \cdot \text{NH}_2 - \text{Абсорбція} = -0,473 \cdot \text{Сорг} - 0,765 \cdot \text{Phen} - \text{Холерез} = 0,852 \cdot \text{Bit} + 0,222 \cdot \text{Сорг} - \\
 &0,251 \cdot \text{Ox} - 0,306 \cdot \text{Phen} + 0,033 \cdot \text{COO} + - 0,542 \cdot \text{Bit} + 0,871 \cdot \text{Ox} + 0,494 \cdot \text{NH}_2 - 1,011 \cdot \text{Ox} + 0,484 \cdot \text{Phen} \\
 &+ 0,276 \cdot \text{Bit} \\
 R &= 0,531; R^2 = 0,282; \chi^2_{(6)} = 46,0; p < 10^{-6} & R &= 0,468; R^2 = 0,219; \chi^2_{(5)} = 34,5; p < 10^{-5} & R &= 0,383; R^2 = 0,146; \chi^2_{(4)} = 22,2; p < 10^{-3}
 \end{aligned}$$

Децо слабшою, на межі між значною і помірною, виявляється канонічна залежність від органічної компоненти Нафтусі її здатності гальмувати ентєральну абсорбцію води. При цьому

найбільшою мірою цей ефект пов'язаний з Сорг ( $r=-0,21$ ) і фенолами ( $r=-0,19$ ), меншою — з бітумами ( $r=-0,15$ ), окислюваністю ( $r=0,11$ ) і амінами ( $r=0,08$ ), які в сукупності інверсно детермінують швидкість всмоктування води на 21,9%. Ще слабшою, але все ж статистично значущою, є канонічна залежність від хімічного складу Нафтусі її холеретичної активності, яка детермінується органічними речовинами на 14,6%.

Зв'язки решти зареєстрованих фізіологічних ефектів зразків Нафтусі з ідентифікованими її органічними речовинами слабкі, проте канонічна кореляція між хімічним і фізіологічним сетами виявляється вельми значною (рис 7.15).

Рис. 7.15. Канонічний зв'язок між хімічним складом води Нафтуса (вісь X) та її біологічною активністю (вісь Y)



$$R=0,565; R^2=0,319; \chi^2_{(90)}=107,9; p=0,096$$

При цьому факторну структуру хімічного радикалу формують, в порядку спадання, Сорг ( $r=0,91$ ), аміни ( $r=0,40$ ), окислюваність ( $r=-0,30$ ), бітуми ( $r=0,20$ ), карбонові кислоти ( $r=0,18$ ) і феноли ( $r=-0,07$ ), а фізіологічний радикал репрезентують: амплітуда скорочень *v. portae* ( $r=0,91$ ), абсорбція води ( $r=-0,46$ ), холерез ( $r=0,40$ ), секреція ( $r=0,19$ ), гідроксилювання ( $r=0,17$ ), тривалість плавання ( $r=-0,16$ ) і утримання на жердині ( $r=-0,10$ ) та калійурез ( $r=0,11$ ).

За останніми даними, органічна складова Нафтусі, визначена методом твердофазної екстракції в поєднанні з хроматомаспектрометрією [Дацько О.О. та ін., 2007], представлена такими класами сполук (фракціями): парафінами (29,7-29,9% від загального вмісту 13,8-14,0 мг/л), моноолефінами (12,1-12,5%), дієнами і моноциклоолефінами (6,11-6,09%), алкілбензолами (11,2-11,0%), складними ефірами ароматичних кислот (9,57-9,56%), алкілфенолами (8,30-8,13%), карбоновими кислотами (8,10-8,13%), алкілнафталінами (3,87-3,78%), поліароматичними вуглеводнями (1,93-1,75%), а також ще не ідентифікованими речовинами (3,50-3,57%).

Є підстави надіятись, що наступні дослідження з'ясують роль перелічених класів-фракцій Нафтусі у спектрі її фізіологічних і біологічних ефектів. На даному ж етапі можна констатувати, що фізіологічна активність Нафтусі детермінується її органічними речовинами лише на 31,9%.

## РОЗДІЛ 8

### ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ НА ПРИСТОСУВАЛЬНО-ЗАХИСНІ СИСТЕМИ ОСІБ З ДИЗАДАПТОЗОМ ТА ІМУНОДИСФУНКЦІЄЮ

В клініко-фізіологічних спостереженнях об'єктом дослідження були два контингенти осіб з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу, спричиненою патогенними чинниками аварії на ЧАЕС — хронічним психо-емоційним стресом та радіонуклідами. Перший контингент склали 47 дітей обох статей віком 10-13 років, котрі прибули на курорт Трускавець із теренів, забруднених радіонуклідами (щільність  $^{137}\text{Cs}$   $37\div 93$  кБк/м<sup>2</sup>), а також 30 здорових дітей аналогічного віку (контрольна група), жителів м. Трускавця. За даними  $\gamma$ -спектрометрії, проведеної за допомогою "Лічильника випромінювання людини" типу "Скринер-3М", активність інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  складала  $1,5\div 35$  Бк/кг.

Вегетативний статус оцінювали методом варіаційної кардіоінтервалометрії за Баевским Р.М. [1984], користуючись установкою "Кардіо" (Київ). Разом з тим, на основі показників частоти серцевих скорочень (ЧСС) сидячи і стоячи розраховували індекс Тесленко [Друзь В.А., 1980]. В цьому ж руслі проведено східцевий тест Душаніна С.А. [1982] в нашій модифікації [Алексєєв О.І., Попович І.Л., 1996] з обчисленням індексу фізичної працездатності, коректурний тест Анфімова — для оцінки розумової працездатності, а також класичні тести Штанге і Генча на затримку дихання на вдиху і видиху відповідно. Визначали також рівень гемоглобіну.

З-поміж параметрів гормонального статусу визначали вміст в плазмі тироксину, трийодтироніну, кортизолу і альдостерону. Застосовано метод твердофазного імуоферментного аналізу з використанням відповідних наборів реагентів ЗАТ "Алкор Био" (СПб., РФ) та аналізатора "Tecan" (Oesterreich).

Фенотипи лімфоцитів (маркери CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) визначали методом непрямой імуофлюоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл фірми ІКХ "Сорбент" з візуалізацією під люмінесцентним мікроскопом [Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф., 1990].

Стан кіллерної ланки імунітету оцінено за вмістом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів (Т-кіллерів), CD16-лімфоцитів (натуральних кіллерів), природною кіллерною активністю (ПКА) та антитілазалежною клітинною цитотоксичністю (АЗЦ) (методом Гордиенко С.М. [1983]). Т-клітинна ланка оцінена за наступними параметрами: вміст в крові популяції лімфоцитів, що спонтанно утворюють розетки із еритроцитами барана (Jondal M. et al. [1972]), їх високоактивної субпопуляції — Еа-РУЛ (тест "активного" розеткоутворення за Wybran J. et Fudenberg H. [1971]), теофілінрезистентної (Е<sub>ТФР</sub>) і теофілінчутливої (Е<sub>ТФч</sub>) субпопуляції (тест чутливості розеткоутворення до теофіліну за Limatibul S. et al. [1978]), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів (гелперів/індукторів), реакцією бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) за Самойловой Н.А. Про стан В-ланки судили за вмістом CD19-лімфоцитів і концентрацією в сироватці імуноглобулінів G, A, M (метод радіальної імунодифузії за Mancini G. et al. [1965]) та циркулюючих імунних комплексів (метод преципітації з поліетиленгліколем). Користувались викладами методик у посібниках [Передерий В.Г. и др., 1995; Хаитов Р.М. и др., 1995; Лаповець Л.Є, Луцик Б.Д., 2002].

Про стан фагоцитарної ланки імунітету судили за активністю фагоцитозу (фагоцитарним індексом), його інтенсивністю (мікробним числом) і завершеністю (індексом кіллінгу) стосовно *Staph. aureus*, з обчисленням бактерицидної здатності нейтрофілів. Активність лізоциму сироватки оцінювали в тесті бактеріолізу *Micr. lysodeikticus*. З метою оцінки локального імунітету визначали активність лізоциму у змішаній слині. Використано уніфіковані методики [Хаитов Р.М. и др., 1995; Лаповець Л.Є, Луцик Б.Д., 2002].

Повторні дослідження проводили через два тижні після стандартної бальнеотерапії: щоденне пиття біоактивної води Нафтуса (3 мл/кг тричі денно, за 1 год до їжі); мінеральні купелі (концентрація Cl-SO<sub>4</sub>-Na-Mg солі 20-30 г/л, t° - 36-37° С, тривалість 8-10 хв) через день, 6 процедур; аплікації озокериту на поперекову ділянку (45°С, експозиція 30 хв, через день, 6 процедур); дієта №5, ЛФК (РР — II-III) [].

У дітей було сформовано дві рівноцінні за початковим станом групи, перша з яких (29 осіб) отримувала стандартний бальнеотерапевтичний комплекс (СБТК), а друга — СБТК, доповнений фітоадаптогенами: жень-шенем (по 1 мл настійки 1:10 на 70°-му етиловому спирті) — для 8 осіб та фітокомпозицією "Бальзам Кримський" (по 5 мл) — для 10 осіб.

Інший контингент склали 51 ліквідаторів аварії на ЧАЕС 1986-1987 рр. віком 30-50 років. За даними документів, сумарна ефективна доза опромінення складала  $10\div 25$  сГр, що є найбільш характерною для даного контингенту. Контрольну групу склали 20 донорів аналогічного віку.

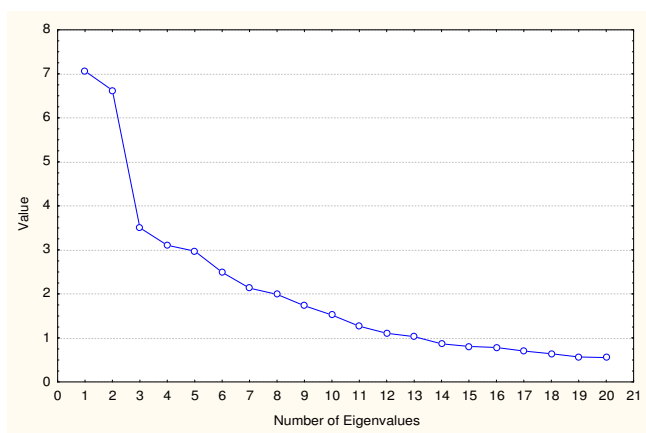
Типування загальних адаптаційних реакцій організму (ЗАРО) здійснювали за лейкограмою

периферійної крові згідно з класичною методикою Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А. [1990] в нашій модифікації [Попович І.Л. та ін., 2000]. В якості характеристик типу ЗАРО розглядали також функціональний стан головних адаптивних залоз: щитовидної, кори наднирників та гонад. Про тироїдну функцію судили за вмістом в крові тироксину, який визначали імуноферментним методом з допомогою набору "EIA (Cobas Core)", глюкокортикоїдну — за добовою екскрецією з сечею сумарних 17-ОКС, андрогенну — сумарних 17-КС, які визначали методом спектрофотометрії, мінералокортикоїдну — за величиною Na/K-коефіцієнта плазми крові, визначаючи вміст катіонів методом полум'яної фотометрії. Імунний статус оцінено за тестами, описаними вище.

### 8.1. Діти, котрі мешкають на теренах, забруднених радіонуклідами

На першому етапі, дотримуючись нашого алгоритму обробки даних експериментів, проаналізовано факторну структуру інформаційного поля 48 показників пристосувально-захисних систем, а також кардіо-респіраторної системи та фізичної і розумової працездатності. Констатовано (рис. 8.1), що 70,3% дисперсії (за критичного рівня 2/3) поглинається 9 головними компонентами (ГК).

Рис. 8.1. Власні числа головних компонент



Перша ГК (табл. 8.1) пояснює, за визначенням, максимальну долю мінливості (15,7%) і однозначно інтерпретується як стан головних адаптивних систем: пітуїтарно-тироїдної, пітуїтарно-кортикоадреналової і вегетативної нервової. Знаменно, що чільне місце в ієрархії змінних посідає трийодтиронін, адже загальноновизнано, що саме пітуїтарно-тироїдна система виявилася найбільш враженою радіонуклідами, передовсім йоду. Змінні, об'єднані в даній ГК, за визначенням, тісно пов'язані між собою. Про це свідчать коефіцієнти кореляції  $T_3$  з  $T_4$  ( $r=0,97$ ), кортизолом ( $r=-0,93$ ), симпатичним ( $r=0,92$ ) і вагальним ( $r=-0,89$ ) тонусами, індексом напруження Баєвського ( $r=0,89$ ), вегетативною реактивністю ( $r=-0,79$ ) і гуморальним каналом регуляції ( $r=-0,54$ ); для  $T_4$  відповідні коефіцієнти складають:  $-0,90$ ;  $0,83$ ;  $-0,89$ ;  $0,86$ ;  $-0,73$  і  $-0,68$ .

Таблиця 8.1.

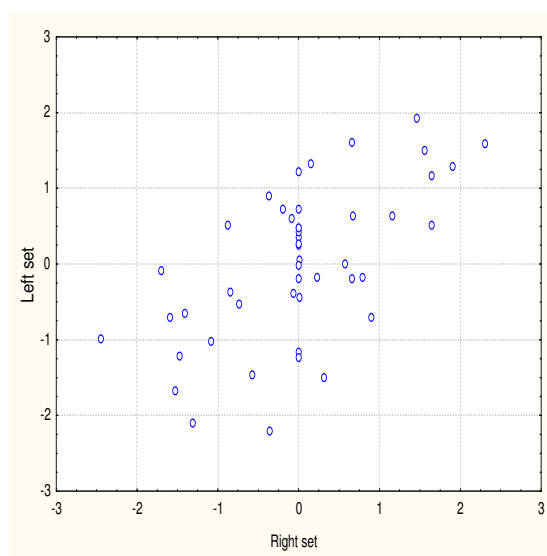
Факторні навантаження (Equamax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу параметрів

Змінна	Код	ГК1	ГК2	ГК3	ГК4	ГК5	ГК6	ГК7	ГК8	ГК9
Трийодтиронін	$T_3$	<b>0,98</b>								
Кортизол	Cor	<b>0,97</b>								
Тироксин	$T_4$	<b>0,96</b>								
Вагальний тонус	$\Delta X$	<b>0,93</b>								
Індекс напруження Баєвського	IS	<b>0,92</b>								
Симпатичний тонус	AMo	<b>0,92</b>								
Вегетативна реактивність	VR	<b>0,81</b>								
Гуморальний канал регуляції	Mo	0,60								-0,24
Індекс степ-тесту Душаніна	IST	0,28				0,27	0,21		0,23	-0,25
Активні Т-лімфоцити	Еа-ПУЛ		<b>0,96</b>							
Реакція бласттрансформації лімфоцитів	RBTL		<b>0,96</b>							
Теофілінрезистентні Т-лімфоцити	Е <sub>тФР</sub> -ПУЛ		<b>0,94</b>							
CD <sub>4</sub> -лімфоцити	CD <sub>4</sub>		<b>0,90</b>					-0,31		
Ентропія імуноцитограми	hI		<b>0,71</b>					0,37		
CD <sub>16</sub> -лімфоцити	CD <sub>16</sub>		0,47		-0,37			0,45		0,25

Альдостерон	Ald			<b>0,90</b>						
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	FI			<b>0,89</b>						
Бактерицидна здатність нейтрофілів	BCCN			<b>0,84</b>	-0,26					
Індекс кілінгу нейтрофілів	IK			<b>0,78</b>					0,24	
Фагоцитарне число нейтрофілів	FN			<b>0,70</b>		0,25			-0,35	
Лізоцим слини	Lyz s			0,44					-0,32	
Сегментоядерні нейтрофіли	СЯН			<b>0,96</b>						
Ентропія лейкоцитограми	hL			<b>0,84</b>		0,25				
Лімфоцити загальні	Л			<b>0,77</b>	0,22	-0,29				-0,24
Еозинофіли	Е			0,46		0,30				
Моноцити	М	0,22		0,44			0,22		-0,43	
Лейкоцити	Leu							<b>0,71</b>		
Антитілазалежна цитотоксичність	ABC		-0,49			0,61				
Природна кіллерна активність	NKA		-0,54	-0,21		0,60		-0,27		
Кількість знаків в коректурному тесті	КЗ			0,23		0,53				
Гемоглобін	Hb					0,34		0,22		-0,24
Імуноглобуліни G	IgG		0,23					<b>0,91</b>		
Лізоцим плазми	Lyz p		0,26					<b>0,90</b>		
Циркулюючі імунні комплекси	SIC		0,27					0,52		
Паличкоядерні нейтрофіли	ПЯН	0,23			0,27	-0,26	0,34		0,21	0,31
CD <sub>8</sub> -лімфоцити	CD <sub>8</sub>								<b>0,93</b>	
Теофілінчутливі Т-лімфоцити	E <sub>ТФЧ</sub> -ПУЛ		-0,24						<b>0,90</b>	
Імуноглобуліни M	IgM								<b>0,79</b>	
CD <sub>19</sub> -лімфоцити	CD <sub>19</sub>		0,22			0,27			<b>0,72</b>	
Імуноглобуліни A	IgA								0,31	
Гемоглобін, % ССВН	Hb %									0,63
Затримка дихання на вдиху	Ins					0,25	0,23		0,26	0,58
Кількість помилок в коректурному тесті	КП					0,24				0,47
Затримка дихання на видиху	Ex	0,35								0,46
Індекс тесту "сидячи-стоячи" Тесленко	IT	-0,27								0,43
<b>Власне число</b>	$\lambda$	<b>7,06</b>	<b>6,62</b>	<b>3,50</b>	<b>3,11</b>	<b>2,97</b>	<b>2,49</b>	<b>2,13</b>	<b>1,99</b>	<b>1,73</b>
<b>Доля поглиненої дисперсії</b>	% total.	<b>15,7</b>	<b>14,7</b>	<b>7,8</b>	<b>6,9</b>	<b>6,6</b>	<b>5,5</b>	<b>4,7</b>	<b>4,4</b>	<b>3,8</b>
<b>Канонічна кореляція</b>	$r^* = \lambda/(\lambda+1)$	<b>0,88</b>	<b>0,87</b>	<b>0,78</b>	<b>0,76</b>	<b>0,75</b>	<b>0,71</b>	0,68	0,67	0,63

Кортизолемія, своєю чергою, корелює з симпатичним тонусом ( $r=-0,95$ ), індексом напруження ( $r=-0,89$ ), вагальним тонусом ( $r=0,86$ ), вегетативною реактивністю ( $r=0,80$ ) і гуморальним каналом ( $r=0,48$ ). Індекс напруження корелює реципрокно з симпатичним ( $r=-0,86$ ) і вагальним ( $r=-0,85$ ) тонусами, а також із вегетативною реактивністю ( $r=-0,74$ ) і гуморальним каналом ( $r=-0,52$ ). Симпатичний тонус, природно, інверсно корелює з вагальним ( $r=-0,78$ ), а також з вегетативною реактивністю ( $r=-0,75$ ) і гуморальним каналом ( $r=-0,41$ ), а для вагального тонузу відповідні коефіцієнти складають 0,76 і 0,60.

Рис. 8.2. Канонічна залежність індексу степ-тесту (вісь Y) від показників нейро-гормональної регуляції (вісь X)



Локалізація в складі даної ГК індексу степ-тесту Душаніна як критерію фізичної (м'язевої) працездатності теж виявляється закономірною. При цьому, попри вельми слабкі, погранично значущі (критична  $|r| \geq 0,205$ ) та незначущі зв'язки даного показника з окремими показниками

нейро-гормональної регуляції ( $|r|=0,15\div 0,25$ ), його канонічна кореляція з констеляцією цих показників виявляється вже помірною ( $R=0,36$ ) (рис. 8.2).

Забігаючи наперед, відзначимо, що аналогічні слабкі факторні навантаження індекс степ-тесту здійснює на п'яту, шосту, восьму і дев'яту ГК, що є наслідком його слабких кореляційних зв'язків з учасниками цих ГК: лейкоцитозом ( $r=-0,16$ ) і гемоглобіном ( $r=0,22$ ); IgG ( $r=0,19$ ) і лізоцимом плазми ( $r=0,18$ ); CD<sub>19</sub>-лімфоцитами ( $r=0,26$ ) і IgM ( $r=-0,18$ ); індексом ортостатичного тесту Тесленко ( $r=0,25$ ).

Друга ГК, поглинаючи 14,7% дисперсії, об'єднує два параметри функціональної активності популяції Т-лімфоцитів, відносний вміст субпопуляцій теофілінрезистентних і таких, що експресують CD<sub>4</sub>-рецептори, Т-лімфоцитів — гелперів/індукторів, а також ентропію імуноцитограми і рівень натуральних кіллерів. Така констеляція теж цілком закономірна, що засвідчують дуже сильні і сильні взаємозв'язки змінних даної ГК: РБТЛ з вмістом "активних" ( $r=0,95$ ), теофілінрезистентних ( $r=0,89$ ) і CD<sub>4</sub>- ( $r=0,88$ ) лімфоцитів; "активних" лімфоцитів — з теофілінрезистентними ( $r=0,90$ ) і CD<sub>4</sub>-лімфоцитами ( $r=0,87$ ); теофілінрезистентних — з CD<sub>4</sub>-лімфоцитами ( $r=0,95$ ), а також помірні зв'язки рівнів CD<sub>16</sub>-лімфоцитів з рівнями "активних" ( $r=0,49$ ), теофілінрезистентних ( $r=0,41$ ) і CD<sub>4</sub>- ( $r=0,33$ ) лімфоцитів та РБТЛ ( $r=0,46$ ). Натуральні кіллери водночас дають аналогічне факторне навантаження і на сьому ГК, очолювану Т-кіллерами, з якими помірно пов'язані ( $r=0,41$ ), та дещо слабше — на четверту ГК, реципрочно корелюючи з загальними лімфоцитами ( $r=-0,43$ ) і СЯН ( $r=0,41$ ).

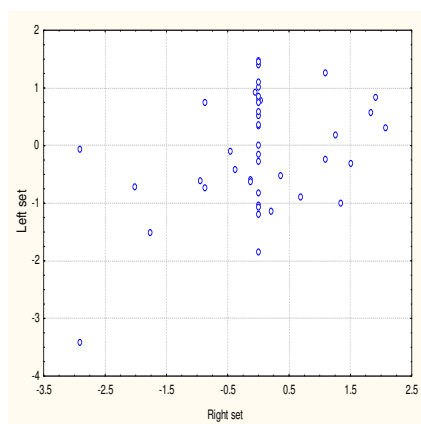
Третю ГК (7,8% мінливості) очолює альдостеронемія, з якою асоціюються параметри фагоцитозу нейтрофілів крові, а також активність лізоциму слини, джелелом котрого, як відомо, є нейтрофіли та моноцити крові. Виявляється, що рівень альдостерону плазми закономірно пов'язаний з фагоцитарним індексом ( $r=0,88$ ), індексом кіллінгу ( $r=0,81$ ), фагоцитарним числом ( $r=0,54$ ) нейтрофілів, їх бактерицидною здатністю ( $r=0,64$ ), а також з активністю лізоциму слини ( $r=0,33$ ). Параметри фагоцитозу взаємопов'язані ( $r=0,76\div 0,27$ ), а активність лізоциму, своєю чергою, корелює з фагоцитарним числом ( $r=0,38$ ), індексом кіллінгу ( $r=0,28$ ) і бактерицидною здатністю ( $r=0,27$ ) нейтрофілів.

Четверта ГК пояснює 6,9% дисперсії і однозначно інтерпретується як лейкоцитограма, мажорні елементи якої — СЯН і лімфоцити — тісно інверсно взаємопов'язані ( $r=-0,90$ ).

П'яту ГК, яка поглинає 6,6% дисперсії, очолює вміст в крові загальних лейкоцитів, з яким пов'язані природна кіллерна активність ( $r=0,41$ ) і антитілазалежна цитотоксичність ( $r=0,42$ ). Неочікувано тут виявлено один із параметрів коректурного тесту Анфімова — кількість пройдених знаків, який корелює з лейкоцитозом ( $r=-0,30$ ). Слід відзначити зв'язки цього показника з низкою імунних показників: фагоцитарним числом ( $r=0,36$ ), лізоцимом слини ( $r=0,25$ ) і плазми ( $r=0,22$ ), Ig G ( $r=0,22$ ), ЦК ( $r=0,21$ ), а також з часом затримки дихання на вдику ( $r=0,26$ ).

Тут же відзначимо, що інший параметр коректурного тесту — кількість допущених помилок, який входить до складу дев'ятої ГК, інверсно корелює з очолюючим цю ГК нормованим рівнем гемоглобіну ( $r=-0,32$ ), а також з лімфоцитозом ( $r=-0,31$ ), індексом кіллінгу нейтрофілів ( $r=-0,24$ ), природною кіллерною активністю ( $r=-0,20$ ) і альдостеронемією ( $r=-0,20$ ). Так що канонічний зв'язок обох параметрів коректурної проби (до слова, взаємно незалежних:  $r=0,11$ ), які характеризують розумову працездатність, з констеляцією перелічених показників виявляється вельми значним:  $R=0,62$  (рис. 8.3).

Рис. 8.3. Канонічна залежність показників коректурної проби (вісь Y) від гормональних та імунних показників (вісь X)



Можна припустити, що в його основі лежать нейротропні ефекти цитокінів, продукованих лімфоцитами і нейтрофілами.

Шоста ГК (5,5% дисперсії) включає тісно пов'язані між собою ( $r=0,90$ ) опсоніни — Ig G та лізоцим, а також циркулюючі імунні комплекси, рівень яких пов'язаний з рівнем Ig G ( $r=0,46$ ). Тут же локалізовані ПЯН, рівень яких слабо корелює з Ig G ( $r=0,19$ ) і лізоцимом ( $r=0,18$ ). До слова, ПЯН дають аналогічне помірне факторне навантаження на дев'яту ГК та слабкі — ще на чотири ГК.

Сьома ГК пояснює 4,7% мінливості, об'єднуючи Т-лімфоцити, які експресують CD<sub>8</sub>-рецептори, і теофілінчутливі, котрим притаманні властивості кіллерів і супресорів. На цю ж ГК дають суттєве факторне навантаження, як вже відзначалось, натуральні кіллери, а також CD<sub>4</sub>-лімфоцити, але з протилежним знаком.

Восьма ГК (4,4% мінливості) містить три показники В-ланки імунітету: CD<sub>19</sub>-лімфоцити і зв'язані з ними Ig M ( $r=-0,55$ ) та Ig A ( $r=-0,22$ ), які, своєю чергою, зв'язані між собою ( $r=0,28$ ). Факторне навантаження на цю ГК з боку моноцитів, аналогічне, але реципрокне з таким на четверту ГК, засвідчує їх зв'язок з рівнем В-лімфоцитів ( $r=-0,25$ ).

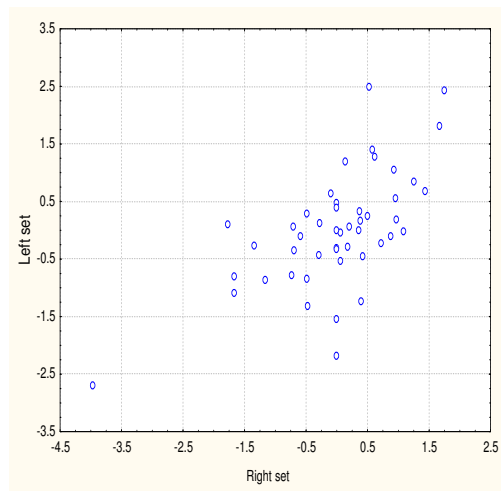
Нарешті, дев'ята ГК, яка поглинає ще 3,8% дисперсії, містить, окрім вже згаданого параметра коректурного тесту, нормований рівень гемоглобіну, взаємозв'язані ( $r=0,44$ ) параметри тесту на затримку дихання на вдиху і видиху, а також ортостатичного тесту Тесленко, слабо пов'язаного з рівнем гемоглобіну ( $r=0,22$ ), тобто може бути інтерпретована як кардіо-респіраторна.

Отже, 70% інформації про стан пристосувально-захисних систем та фізичної і розумової працездатності обстеженого контингенту структурується у дев'яти головних компонентах, кожна з яких містить показники, пов'язані між собою і водночас незалежні від показників інших головних компонент.

На другому етапі факторного аналізу виявлено два загальні фактори. Перший з них містить (в порядку зменшення факторних навантажень): CD<sub>4</sub>-лімфоцити ( $r=0,63$ ), E<sub>ТФР</sub>-ПУЛ ( $r=0,62$ ), E<sub>А</sub>-ПУЛ ( $r=0,60$ ), РБТЛ ( $r=0,58$ ), ПКА ( $r=0,52$ ), АЗЦ ( $r=0,50$ ), CD<sub>16</sub>-лімфоцити ( $r=0,41$ ), лізоцим плазми ( $r=0,39$ ), Ig G ( $r=0,37$ ), E<sub>ТФЧ</sub>-ПУЛ ( $r=-0,34$ ), ентропію імуноцитограми ( $r=-0,33$ ) і альдостерон ( $r=0,29$ ). Другий загальний фактор формують: CD<sub>8</sub>-лімфоцити ( $r=0,38$ ), E<sub>ТФЧ</sub>-ПУЛ, але інверсно ( $r=0,34$ ), тест на затримку дихання Штанге ( $r=0,33$ ), лейкоцитоз ( $r=-0,32$ ), індекс Бавського ( $r=0,29$ ), симпатичний тонус ( $r=0,28$ ), T<sub>4</sub> ( $r=0,28$ ), T<sub>3</sub> ( $r=0,28$ ), кортизол ( $r=-0,28$ ) і нормований рівень гемоглобіну ( $r=-0,26$ ).

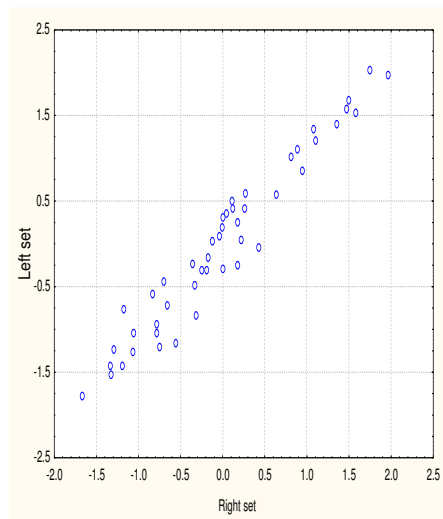
Продовживши канонічний аналіз, ми констатували наявність значної ( $R=0,64$ ) залежності лейкоцитограми від констеляції показників нейро-гормональної регуляції (рис. 8.4), чим вкотре підтвердили концепцію про лейкоцитограму як дзеркало стану адаптивних систем.

Рис. 8.4. Канонічна залежність елементів лейкоцитограми (вісь Y) від показників нейро-гормональної регуляції (вісь X)



Ще тіснішою ( $R=0,90$ ) виявилась канонічна кореляція між нейро-гормональними і імунними показниками (рис. 8.5), що узгоджується з концепцією єдиного нейроендокринно-імунного комплексу.

Рис. 8.5. Канонічні зв'язки між нейро-гормональними (вісь Y) та імунними (вісь X) показниками

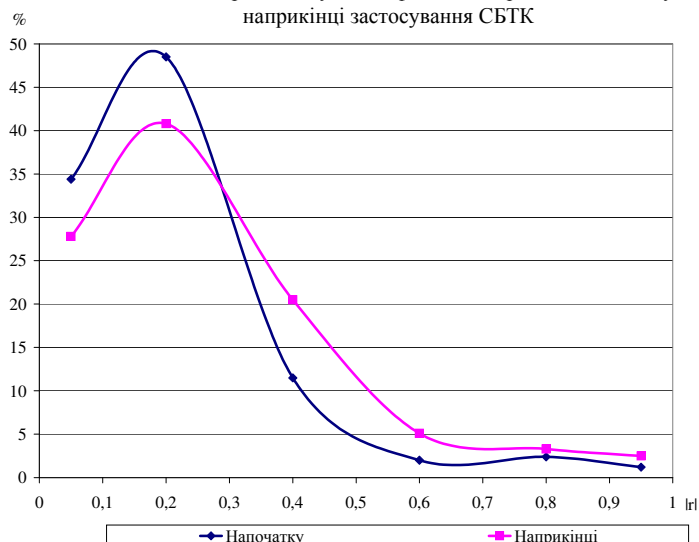


Прелімінарний порівняльний аналіз ефектів на стан пристосувально-захисних систем стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (СБТК) і доповненого фітоадаптогенами — женьшенем чи "Бальзамом Кримський" — не виявив значущих розбіжностей між кінцевими показниками обидвох підгруп, тому вони були об'єднані в одну групу (основну).

Передовсім, розглянемо ефекти на інформаційні складові: синхронізацію, гармонію і ентропію.

Виявлено, що при поступленні кореляційна матриця спостережуваного контингенту характеризувалася (рис. 8.6) високими частотами слабких і дуже слабких зв'язків та низькими — помірних і значних зв'язків, так що середній модуль коефіцієнтів кореляції ( $|r|_m$ ), обчислений для 1176 пар, склав в контрольній групі  $0,203 \pm 0,028$ , а в основній —  $0,206 \pm 0,028$ , що свідчить за десинхронізацію (підвищене напруження взаємодії) параметрів систем.

Рис. 8.6. Гістограми модулів коефіцієнтів кореляції напочатку і наприкінці застосування СБТК



СБТК спричиняв зниження частоти дуже слабких зв'язків від  $34,4 \pm 1,4\%$  до  $27,8 \pm 1,3\%$ , а слабких — від  $48,5 \pm 1,5\%$  до  $40,8 \pm 1,4\%$ , що супроводжувалося підвищенням частоти помірних (від  $11,5 \pm 0,9\%$  до  $20,5 \pm 1,0\%$ ) і значних (від  $2,0 \pm 0,4\%$  до  $5,1 \pm 0,7\%$ ) зв'язків, так що  $|r|_m$  як міра синхронізації зростав до  $0,258 \pm 0,027$  (рис. 8.7). Додаткове вживання фітоадаптогенів поліпшувало ресинхронізувальний ефект, але не суттєво ( $|r|_m = 0,262 \pm 0,027$ ).

Коефіцієнт автокореляції  $\rho$ , розрахований на основі матриці факторних навантажень 48 показників, який відображує зв'язки між ними в складі окремих ГК (ортогональність) і тим характеризує гармонію (структурованість, співрозмірність) цих показників, при поступленні склав



0,76±0,03, а коефіцієнт взаємної кореляції  $r_{\text{between}}$ , який відображує зв'язки між показниками різних ГК (неортогональність) і тим характеризує інформаційний шум, склав 0,11±0,02, так що різниця між коефіцієнтами як міра гармонії склала 0,65±0,03 (рис. 8.7).

Під впливом СБТК індекс гармонії проявляв слабку тенденцію до зменшення — до 0,62±0,04, за рахунок  $\rho$  (0,73±0,04), але не  $r_{\text{between}}$  (0,11±0,02), натомість фітоадаптогени сприяли несуттєвому зростанню індексу гармонії з 0,64±0,04 до 0,70±0,04, знову ж за рахунок підвищення  $\rho$  з 0,74±0,04 до 0,80±0,03 за незмінного  $r_{\text{between}}$  (0,10±0,02 напочатку і наприкінці лікування).

Ентропія лейкоцитограми (рис. 8.8) при поступленні виявилась суттєво зниженою: 0,639±0,009 проти 0,685±0,011 в нормі ( $p<0,01$ ), а внаслідок стандартної бальнеотерапії підвищувалася, але не суттєво — до 0,652±0,011, все ж значуще ( $p<0,05$ ) відрізняючись від норми. Натомість в основній групі ентропія продовжувала знижуватись далі — з 0,620±0,016 до 0,600±0,011, так що різниця між кінцевими величинами склала 8% ( $p<0,01$ ) за практично однакових початкових величин (-3%).

Рис. 8.7. Ефекти стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (С) і доповненого фітоадаптогенами (СА) на параметри синхронізації і гармонії

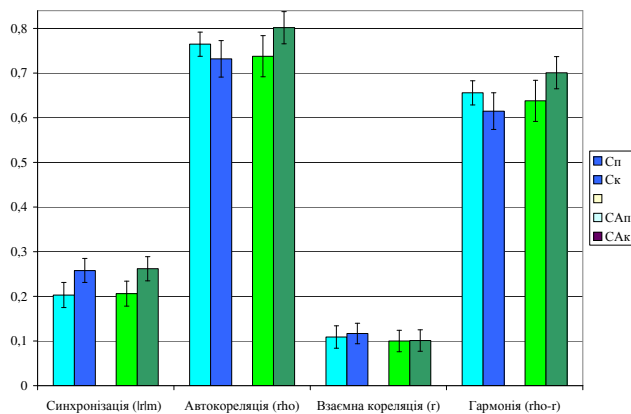
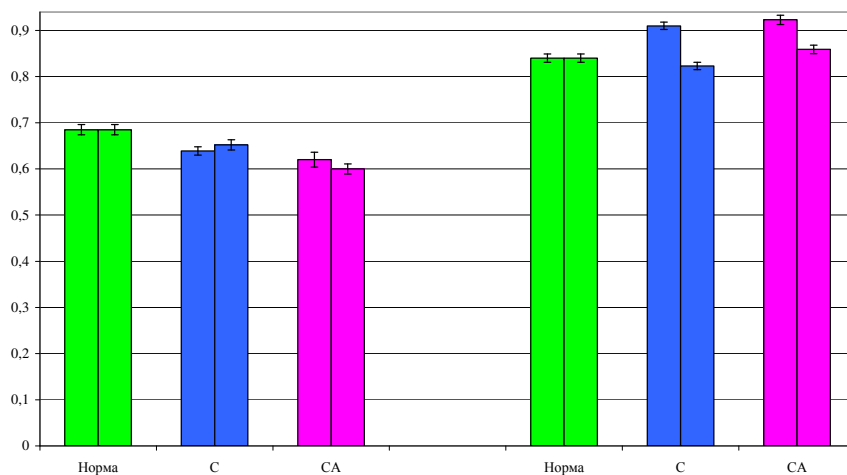


Рис. 8.8. Ефекти стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (С) і доповненого фітоадаптогенами (СА) на ентропію лейкоцитограми (зліва) і імунітограми (справа)



Ентропія імунітограми (рис. 8.8), на протизагу такій лейкоцитограми, виявилась підвищеною: 0,900±0,008 проти 0,840±0,009 в нормі ( $p<0,001$ ), а під впливом СБТК знижувалась на 8,5% ( $p<0,001$ ) — до нижньої межі норми (0,823±0,008). У випадках доповнення СБТК фітоадаптогенами зниження ентропії доходило до верхньої межі норми — з 0,923±0,010 до 0,859±0,009 (на 6,9%,  $p<0,02$ ).

Ми інтерпретуємо отримані дані як повне відновлення під впливом бальнеочинників зниженого структурного резерву імуніцитів крові, асоційоване з мобілізацією структурного резерву елементів лейкоцитограми. При цьому додаткове застосування фітоадаптогенів дещо зменшує міру цього відновлення внаслідок загального посилення накопичення структурного резерву лейкоцитів крові.

Переходимо до аналізу порівняльних ефектів на конкретні показники пристосувально-захисних систем. З'ясовано (табл. 8.2), що спостережуваний контингент характеризується півтораразовим підвищенням симпатичного тону за нормальних рівнів вагального тону і гуморального каналу, так що індекс напруження Басвського (ІНБ) як інтегральний критерій вегетативного гомеостазу складає  $96 \pm 18$  в контрольній групі і  $102 \pm 15$  — в основній (межі норми  $27 \div 84$ ).

Таблиця 8.2.

Порівняльні ефекти стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (СБТК) і доповненого фітоадаптогенами на показники нейро-ендокринної регуляції

Показник	Параметр	Норма (n=30)	СБТК (n=28)		СБТК+адаптогени (n=19)	
			Напочатку	Наприкінці	Напочатку	Наприкінці
Симпатичний тонус (АМо), %	X±m	22,6±1,6	34,7±2,2*	37,7±2,4*	34,4±2,2*	35,9±2,7*
	I <sub>D</sub> ±m	1	1,53±0,10*	1,67±0,11*	1,43±0,13*	1,59±0,12*
	d±m	0	+1,62±0,29*	+2,02±0,32*	+1,29±0,38*	+1,78±0,36*
Вагальний тонус (ΔX), с	X±m	0,32±0,02	0,32±0,02	0,29±0,03	0,27±0,02*	0,27±0,03
	I <sub>D</sub> ±m	1	1,00±0,08	0,90±0,08	0,85±0,07*	0,85±0,09
	d±m	0	0,00±0,19	-0,26±0,20	-0,36±0,16*	-0,37±0,24
Гуморальний канал вегетативної регуляції (Мо), с	X±m	0,80±0,03	0,87±0,03*	0,85±0,02*	0,76±0,02	0,81±0,03
	I <sub>D</sub> ±m	1	1,09±0,04*	1,07±0,03*	0,96±0,03	1,01±0,04
	d±m	0	+0,61±0,23*	+0,44±0,19*	-0,28±0,16	+0,06±0,26
Кортизол, мкг/л	X±m	165±8	175±9	167±10	172±9	169±11
	I <sub>D</sub> ±m	1	1,06±0,05	1,01±0,06	1,04±0,05	1,03±0,07
	d±m	0	+0,24±0,21	+0,05±0,23	+0,17±0,20	+0,10±0,27
Альдостерон, нг/л	X±m	85±7	101±2*	115±2*#	109±4*	130±3*#
	I <sub>D</sub> ±m	1	1,18±0,03*	1,35±0,03*#	1,28±0,05*	1,53±0,03*#
	d±m	0	+0,42±0,07*	+0,80±0,07*#	+0,64±0,12*	+1,20±0,07*#
Тироксин, нМ/л	X±m	135±5	124±6	128±7	135±6	133±9
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,92±0,05	0,95±0,05	1,00±0,05	0,98±0,06
	d±m	0	-0,40±0,24	-0,26±0,25	+0,01±0,22	-0,09±0,32
Трийодтиронін, нМ/л	X±m	2,58±0,11	2,56±0,23	2,74±0,25	2,74±0,22	2,76±0,30
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,99±0,09	1,06±0,10	1,06±0,08	1,07±0,12
	d±m	0	-0,04±0,37	+0,26±0,41	+0,26±0,35	+0,30±0,49

Примітка. Показники, вірогідно відмінні від нормальних, позначені \*; вірогідні розбіжності між кінцевими і початковими показниками позначені #.

Симпатотонія асоціюється із гіперсимпатикотонічною вегетативною реактивністю, оціненою за співвідношенням ІНБ стоячи і лежачи:  $5,23 \pm 0,23$  і  $5,04 \pm 0,50$  при межах норми  $0,7 \div 3,0$ .

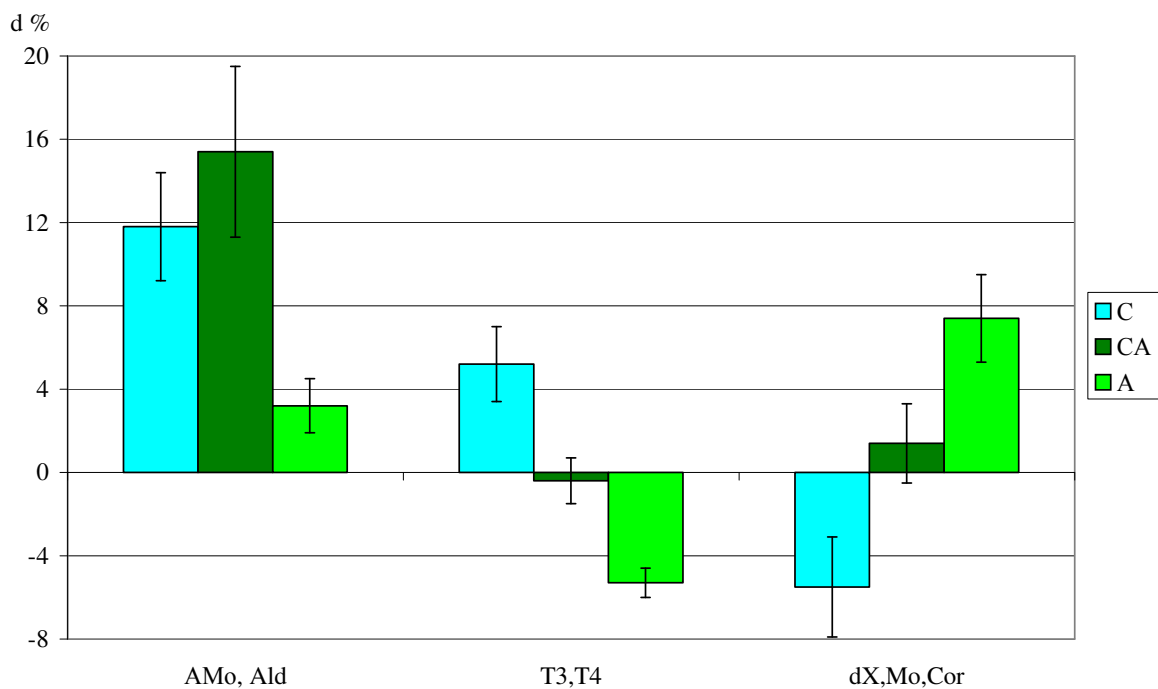
Середній рівень альдостерону плазми хоч значуще і перевищує середню норму, проте знаходиться біля верхньої межі допустимих відхилень ( $\pm 0,5\sigma$ ). Ще меншою мірою відхиляються від середніх норм рівні обидвох тироїдних гормонів.

СБТК спричиняє дальше підвищення альдостеронемії на 14,5%, а доповнений фітоадаптогенами — на 19,5%. Менш відчутне дальше підвищення симпатичного тонусу — на 9% і 11% відповідно. Натомість вагальний тонуc і кортизолемія під впливом СБТК проявляють тенденції до зниження на 10% і 5%, зовсім не змінюючись на тлі додаткового вживання фітоадаптогенів. Величина Мо як мірило гуморального каналу, не змінюючись в першій групі, зростає на 5% в другій, тоді як рівень трийодтироніну, навпаки, зростає на 7% в першій групі, не змінюючись в другій. Рівні тироксинемії практично не реагують на бальнеотерапію, все ж проявляючи слабкі протилежні тенденції (позитивну — в першій і негативну — в другій групі).

Отже, можна констатувати три паттерни (варіанти) нейро-ендокринних ефектів СБТК і впливу на них фітоадаптогенів (рис. 8.9).

Перший з них об'єднує стимулювальні ефекти на альдостеронемію і симпатичний тонуc, які потенціюються фітоадаптогенами, про що свідчить збільшення сумарного приросту з  $11,8 \pm 2,6\%$  до  $15,4 \pm 4,1\%$ . Звідси легко вирахувати, що стимулювальний ефект фітоадаптогенів *per se* складає  $3,2 \pm 1,3\%$ . Слабкий стимулювальний тиротропний ефект СБТК ( $+5,2 \pm 1,8\%$ ) цілком нівелюється ( $-0,4 \pm 1,1\%$ ) за умов додаткового вживання фітоадаптогенів, що свідчить за їх слабкий гальмівний тиротропний ефект ( $-5,3 \pm 0,7\%$ ). Натомість нівелювання під впливом бальнеотерапії гальмівного ( $-5,5 \pm 2,4\%$ ) ефекту СБТК на вагальний тонуc, кортизолемію і гуморальний канал вказує на стимулювальний ( $+7,4 \pm 2,1\%$ ) вплив фітоадаптогенів на цю констеляцію нейро-гормональних факторів.

**Рис. 8.9.** Варіанти нейро-ендокринних ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (С) і доповненого фітоадаптогенами (СА), а також адаптогенів (А) *per se*



З метою якісної оцінки кількісних відхилень від норми показників імунітету використано розроблену нами раніше [Костюк П.Г., Попович І.Л. та ін., 2006] шкалу, згідно з якою відхилення до  $\pm 0,53\sigma$  вважається допустимим, міра відхилення в межах  $0,53 \div 1,29$  оцінюється як дуже слабка (супресія або активація Іа ст.),  $1,30 \div 1,77$  — слабка (Іб ст.),  $1,78 \div 2,15$  — середня (ІІа ст.),  $2,16 \div 2,52$  — більша за середню (ІІб ст.),  $2,53 \div 2,94$  — значна (ІІІа ст.), а понад 2,94 — дуже значна (ІІІб ст.).

3-поміж показників Т-ланки імунітету (табл. 8.3) найбільший дефіцит — на рівні середньої зони Іа ст. — виявлено стосовно відносного вмісту "активних", теофілінрезистентних і  $CD_3^+CD_4^+$ -субпопуляцій Т-лімфоцитів, менш пригніченою констатована здатність Т-лімфоцитів трансформуватися у бласти під впливом мітогену фітогемаглютиніну, натомість вміст теофілінчутливої субпопуляції знаходився в межах звуженої норми. Інтегральний стан Т-ланки (з врахуванням від'ємного "фізіологічного знаку" Т-супресорів) виражається індексом  $D_5 -0,63 \pm 0,15$  і  $-0,75 \pm 0,13$  в першій та другій групах відповідно.

Таблиця 8.3.

Порівняльні ефекти стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (СБТК) і доповненого фітоадаптогенами на показники Т- та кіллерної ланок імунітету

Показник	Параметр	Норма (n=30)	СБТК (n=28)		СБТК+адаптогени (n=19)	
			Напочатку	Наприкінці	Напочатку	Наприкінці
Еа-РУЛ, %	X±m	24,2±0,7	20,9±0,5*	22,2±0,6*	20,7±0,6*	25,0±0,9#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,87±0,02*	0,92±0,02*	0,85±0,03*	1,03±0,04#
	d±m	0	-0,89±0,14 <sup>1a</sup>	-0,55±0,17 <sup>1a</sup>	-0,95±0,17 <sup>1a</sup>	+0,20±0,24 <sup>0</sup>
РБТЛ на ФГА, %	X±m	52,3±1,0	48,8±0,8*	49,8±1,0	47,6±1,1*	53,9±1,6#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,93±0,01*	0,95±0,02*	0,91±0,02*	1,03±0,03#
	d±m	0	-0,60±0,14 <sup>1a</sup>	-0,43±0,18 <sup>0</sup>	-0,79±0,19 <sup>1a</sup>	+0,27±0,27 <sup>0</sup>
E <sub>TФР</sub> -РУЛ, %	X±m	42,0±1,8	34,0±1,6*	36,4±1,6*	33,1±1,5*	44,5±2,4#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,81±0,04*	0,87±0,04*	0,79±0,03*	1,06±0,06#
	d±m	0	-0,80±0,16 <sup>1a</sup>	-0,56±0,16 <sup>1a</sup>	-0,89±0,15 <sup>1a</sup>	+0,25±0,24 <sup>0</sup>
E <sub>TФЧ</sub> -РУЛ, %	X±m	19,3±1,1	19,7±1,0	19,8±0,8	20,5±1,0	17,4±1,1#
	I <sub>D</sub> ±m	1	1,02±0,05	1,03±0,04	1,06±0,05	0,90±0,06#
	d±m	0	+0,07±0,19 <sup>0</sup>	+0,09±0,15 <sup>0</sup>	+0,22±0,19 <sup>1a</sup>	-0,33±0,21 <sup>0</sup>
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> - лімфоцити, %	X±m	33,6±0,9	29,7±0,8*	30,8±0,9*	29,1±0,7*	35,2±1,3#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,88±0,03*	0,92±0,03*	0,87±0,02*	1,05±0,04#
	d±m	0	-0,77±0,16 <sup>1a</sup>	-0,55±0,17 <sup>1a</sup>	-0,89±0,15 <sup>1a</sup>	+0,31±0,25 <sup>0</sup>
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> - лімфоцити, %	X±m	24,7±0,8	23,9±0,8	24,4±0,6	24,5±0,8	23,6±0,8
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,97±0,03	0,99±0,02	0,99±0,03	0,95±0,03
	d±m	0	-0,18±0,18 <sup>0</sup>	-0,08±0,14 <sup>0</sup>	-0,05±0,19 <sup>1a</sup>	-0,27±0,18 <sup>0</sup>
CD <sub>16</sub> <sup>+</sup> - лімфоцити, %	X±m	15,6±1,0	14,1±1,1	15,6±0,9	13,6±1,0	17,2±1,2#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,90±0,07	1,00±0,06	0,87±0,07	1,10±0,08#
	d±m	0	-0,27±0,18 <sup>0</sup>	0,00±0,16 <sup>0</sup>	-0,34±0,20 <sup>0</sup>	+0,27±0,22 <sup>0</sup>
Природна кіл- лерна актив- ність, %	X±m	24,2±1,5	18,8±1,0*	20,8±0,8*	19,6±1,2*	23,4±1,2#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,78±0,04*	0,86±0,03*	0,81±0,05*	0,97±0,05#
	d±m	0	-0,68±0,13 <sup>1a</sup>	-0,43±0,10 <sup>0</sup>	-0,58±0,15 <sup>1a</sup>	-0,10±0,15 <sup>0</sup>
Антитілазалеж- на цитотоксич- ність, %	X±m	25,8±1,5	22,1±1,2*	22,6±1,3*	21,8±1,6*	28,7±2,4#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,86±0,05*	0,87±0,05*	0,85±0,06*	1,11±0,09#
	d±m	0	-0,42±0,14 <sup>0</sup>	-0,37±0,15 <sup>0</sup>	-0,46±0,18 <sup>0</sup>	+0,33±0,27 <sup>0</sup>

Примітка: вказано ступінь відхилення від норми індексу d.

СБТК спричиняє переміщення стану РБТЛ до нижньої зони норми, а трьох інших показників — майже до нижньопограничної межі, не впливаюч на вміст Т-супресорів, так що в цілому дефіцит зменшується до рівня  $-0,41±0,10$ . Доповнення СБТК фітоадаптогенами сприяє переміщенню величини D<sub>5</sub> аж до верхньої зони норми ( $+0,27±0,02$ ), тобто має місце реверсія параметрів, в тому числі реципрокна для Т-супресорів.

З-поміж показників кіллерної ланки імунітету лише природна кіллерна активність була знижена до рівня Ia ст., тоді як інші знаходились в нижній чи середній зонах норми, що відображують величини D<sub>4</sub>  $-0,39±0,11$  і  $-0,36±0,11$  в першій і другій групах відповідно.

СБТК зменшує міру пригнічення природної кіллерної активності до нижньої зони норми, не поліпшуючи суттєво стану решти показників, так що індекс D<sub>4</sub> зростає лише до  $-0,22±0,11$ . Натомість додаткове вживання адаптогенів сприяє нормалізації природної кіллерної активності та переміщенню стану антитілазалежної цитотоксичності і рівня натуральних кіллерів з нижніх зон норми у верхні. Разом з тим, нормальний рівень Т-кіллерів проявляє слабку тенденцію до зниження. В цілому ж стан кіллерної ланки досягає оптимального рівня ( $+0,06±0,14$ ).

Стосовно показників В-ланки імунітету (табл. 8.4) виявлено найбільш вираженим дефіцит Ig A, меншою мірою — Ig G, за нормального рівня циркулюючих імунних комплексів.

Таблиця 8.4.

Порівняльні ефекти стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (СБТК) і доповненого фітоадаптогенами на показники В-ланки імунітету

Показник	Параметр	Норма (n=30)	СБТК (n=28)		СБТК+адаптогени (n=19)	
			Напочатку	Наприкінці	Напочатку	Наприкінці
CD19 <sup>+</sup> лімфоцити, %	X±m	27,6±0,6	26,8±0,5	27,8±0,4	28,1±0,4	29,0±0,6
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,97±0,02	1,01±0,02	1,02±0,02	1,05±0,02
	d±m	0	-0,28±0,19 <sup>0</sup>	+0,06±0,15 <sup>0</sup>	+0,18±0,16 <sup>0</sup>	+0,52±0,21 <sup>0</sup>
IgG, г/л	X±m	11,8±1,2	8,0±0,9*	11,1±1,3#	7,9±1,0*	10,2±1,0
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,68±0,07*	0,94±0,11#	0,67±0,08*	0,86±0,08
	d±m	0	-0,60±0,14 <sup>1a</sup>	-0,11±0,20 <sup>0</sup>	-0,61±0,15 <sup>1a</sup>	-0,25±0,15 <sup>0</sup>
IgA, г/л	X±m	1,90±0,18	1,11±0,09*	1,05±0,09*	0,99±0,09*	1,18±0,12*
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,58±0,05*	0,55±0,05*	0,52±0,05*	0,62±0,06*
	d±m	0	-0,78±0,09 <sup>1a</sup>	-0,84±0,09 <sup>1a</sup>	-0,89±0,09 <sup>1a</sup>	-0,70±0,12 <sup>1a</sup>
IgM, г/л	X±m	1,15±0,11	0,98±0,06*	1,10±0,08	0,87±0,07*	0,91±0,09*
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,85±0,06*	0,95±0,07	0,71±0,07*	0,79±0,08*
	d±m	0	-0,32±0,12 <sup>0</sup>	-0,10±0,14 <sup>0</sup>	-0,61±0,15 <sup>1a</sup>	-0,45±0,18 <sup>0</sup>
ЦІК, од	X±m	44±4	47±3	48±3	44±2	45±2
	I <sub>D</sub> ±m	1	1,07±0,08	1,09±0,08	0,99±0,05	1,03±0,04
	d±m	0	+0,15±0,16 <sup>0</sup>	+0,19±0,16 <sup>0</sup>	-0,02±0,10 <sup>0</sup>	+0,06±0,09 <sup>0</sup>

Звертає на себе увагу вельми помітна різниця початкових рівнів Ig M і В-лімфоцитів, проте внаслідок їх реципрокності інтегральні стани виявились практично однаковими: індекс D<sub>5</sub> в першій групі складає -0,37±0,16, а в другій -0,39±0,20, так що "стартові" умови були рівними. Цілковито однаковими виявились і кінцеві величини D<sub>5</sub>: -0,16±0,18 і -0,16±0,21. Проте динаміка окремих показників в різних групах суттєво відрізнялась. Зокрема, за майже однакових зсувів рівнів Ig M і В-лімфоцитів під впливом СБТК вони досягали центрів зони норми, тоді як у підсумку бальнеотерапії рівень Ig M переміщувався до нижньої, а В-лімфоцитів — до верхньої зони норми. Однаково знижені початкові рівні Ig G нормалізувались, натомість знижені рівні Ig A суттєво не підвищувались. Нормальні рівні ЦІК залишались стабільними.

Фагоцитарна ланка імунітету (табл. 8.5) виявилася найбільш пригніченою, при цьому активність і, ще більшою мірою, інтенсивність фагоцитозу — до рівня Іб ст., а його завершеність і розрахована бактерицидна здатність нейтрофілів крові та продукований нейтрофілами і моноцитами лізоцим — до рівнів Іа ст.

Таблиця 8.5.

Порівняльні ефекти стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (СБТК) і доповненого фітоадаптогенами на показники фагоцитарної ланки імунітету

Показник	Параметр	Норма (n=30)	СБТК (n=28)		СБТК+адаптогени (n=19)	
			Напочатку	Наприкінці	Напочатку	Наприкінці
Фагоцитарний індекс, %	X±m	73,5±2,1	58,8±1,2*	63,6±1,5*#	61,1±2,7*	71,6±1,7#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,80±0,02*	0,87±0,02*#	0,83±0,04*	0,97±0,02#
	d±m	0	-1,36±0,12 <sup>1b</sup>	-0,92±0,14 <sup>1a</sup>	-1,15±0,25 <sup>1a</sup>	-0,18±0,16 <sup>0</sup>
Мікробне число, мікробів/фагоцит	X±m	7,0±0,3	4,1±0,2*	6,3±0,3#	3,7±0,2*	7,1±0,4#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,59±0,03*	0,90±0,05#	0,53±0,03*	1,02±0,06#
	d±m	0	-1,52±0,10 <sup>1b</sup>	-0,36±0,17 <sup>0</sup>	-1,72±0,09 <sup>1b</sup>	+0,06±0,21 <sup>0</sup>
Індекс кілінгу, %	X±m	68,6±2,9	53,6±1,9*	57,4±1,6*	54,7±2,2*	65,7±1,9#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,78±0,03*	0,84±0,02*	0,80±0,03*	0,96±0,03#
	d±m	0	-1,15±0,15 <sup>1a</sup>	-0,86±0,12 <sup>1a</sup>	-1,06±0,17 <sup>1a</sup>	-0,22±0,15 <sup>0</sup>
Бактерицидна здатність нейтрофілів, 10 <sup>9</sup> мікробів/л	X±m	12,10±1,20	4,21±0,39*	8,34±0,89*#	4,82±0,57*	12,05±1,08#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,35±0,03*	0,69±0,07*#	0,40±0,05*	0,99±0,09#
	d±m	0	-1,25±0,06 <sup>1a</sup>	-0,60±0,14 <sup>1a</sup>	-1,16±0,09 <sup>1a</sup>	-0,01±0,17 <sup>0</sup>
Лізоцим плазми, мг/л	X±m	10,9±0,9	8,1±0,6*	9,9±0,9	7,6±0,7*	9,7±0,7#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,74±0,06*	0,91±0,08	0,70±0,06*	0,89±0,06#
	d±m	0	-0,58±0,13 <sup>1a</sup>	-0,20±0,19 <sup>0</sup>	-0,68±0,14 <sup>1a</sup>	-0,25±0,14 <sup>0</sup>
Лізоцим слини, мг/л	X±m	181±6	151±5*	168±6#	148±4*	169±4#
	I <sub>D</sub> ±m	1	0,83±0,03*	0,93±0,03*#	0,82±0,02*	0,93±0,02*#
	d±m	0	-0,98±0,16 <sup>1a</sup>	-0,41±0,20 <sup>0</sup>	-1,08±0,12 <sup>1a</sup>	-0,39±0,15 <sup>0</sup>

Попри міжгрупові розбіжності між окремими показниками інтегральні початкові стани виявилися ідентичними: індекси  $D_6$  склали  $-1,14 \pm 0,13$  і  $-1,14 \pm 0,14$  в першій і другій групах відповідно. Під впливом СБТК інтегральний стан фагоцитарної ланки практично досягав нижньої межі норми:  $-0,56 \pm 0,12$ , а додаткове вживання фітоадаптогенів сприяло майже цілковитій нормалізації:  $-0,16 \pm 0,07$ . Найбільш відчутно фітоадаптогени вплинули на нівелювання пригнічення інтенсивності фагоцитозу і БЦЗН, тоді як знижена активність лізоциму плазми і, особливо, слини зростала однаково мінімально в обидвох групах.

Викладене візуалізовано на рис. 8.10 і 8.11. Видно (рис. 8.10), що СБТК сприятливо впливає на 15 із 20 зареєстрованих показників імунітету, мінімізуючи чи нівелюючи їх дефіцит або переміщуючи з нижньої зони норми у верхню, і не впливає суттєво на 4 нормальні та 1 знижений показник. Доповнення СБТК фітоадаптогенами збільшує, по-перше, кількість показників, підлеглих сприятливим ефектам, до 17, а по-друге, виразність цих ефектів.

**Рис. 8.10. Профілі імунних параметрів дітей на початку (п) та наприкінці (к) застосування стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (С) та доповненого фітоадаптогенами (СА)**

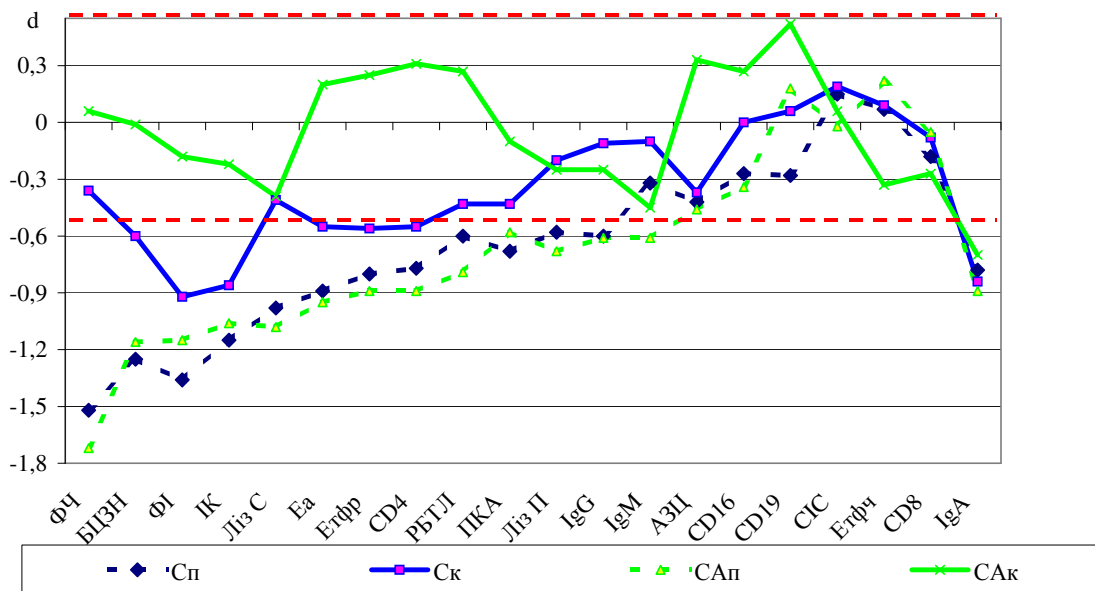
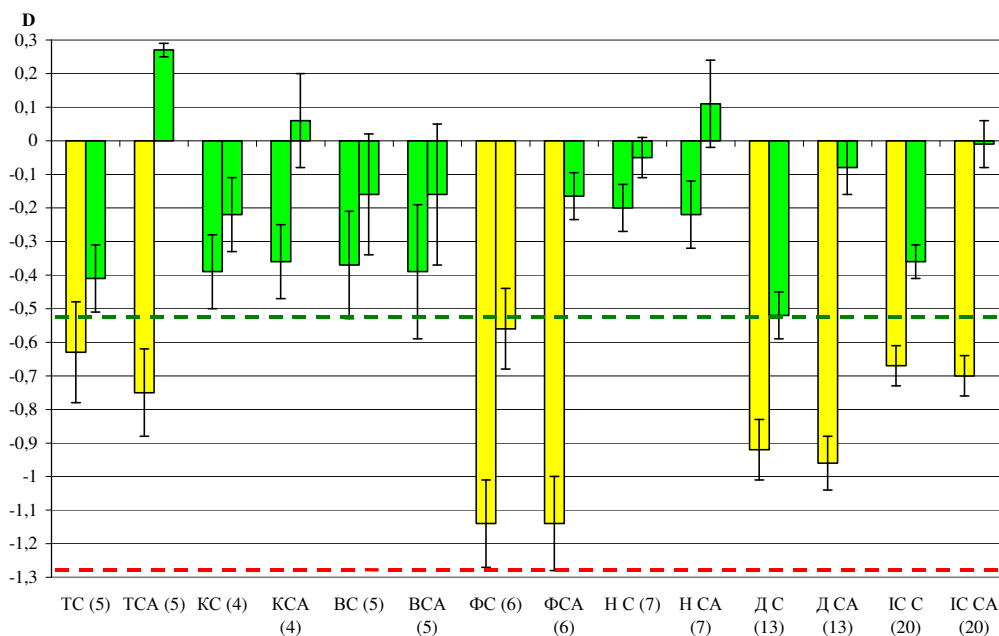


Рис. 8.11 демонструє, по-перше, трансформацію під впливом фітоадаптогенів мінімізуючих ефектів СБТК на пригнічені Т-, кіллерну і фагоцитарну ланки імунітету у нормалізуючі; по-друге, оптимізацію нижньопограничного стану В-ланки; по-третє, ареактивність до бальнеофіточинників початково нормальних імунних показників.

Елементи лейкоцитограми (табл. 8.6), на відміну від елементів імунограми, виявились, по-перше, менш відхиленими від норми, а по-друге, що пов'язане з першим, і менш чутливими до впливів бальнеофітоциніків.

Рис. 8.11. Інтегральні стани окремих ланок та імунітету в цілому (ІС) та вплив на них стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (С) і доповненого фітоадаптогенами (СА)



Таблиця 8.6.

Порівняльні ефекти стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (СБТК) і доповненого фітоадаптогенами на показники лейкоцитограми

Показник	Параметр	Норма (n=30)	СБТК (n=28)		СБТК+адаптогени (n=19)	
			Напочатку	Наприкінці	Напочатку	Наприкінці
Лейкоцити, Г/л	X±m	5,9±0,2	5,6±0,2	5,7±0,1	6,0±0,3	6,0±0,2
Еозинофіли, %	X±m	3,5±0,2	3,2±0,5	3,3±0,4	3,5±0,7	2,7±0,4
ПЯН, %	X±m	3,5±0,2	3,6±0,3	3,5±0,4	3,5±0,4	2,5±0,2*#
СЯН, %	X±m	51,8±2,0	53,8±1,4	52,7±1,1	54,7±2,5	57,2±1,7
Лімфоцити, %	X±m	35,7±1,0	35,6±1,3	36,0±0,8	35,3±2,2	34,8±1,6
Моноцити, %	X±m	5,5±0,2	3,8±0,3*	4,5±0,4*	2,9±0,4*	3,1±0,2*

Дійсно, лише початкові рівні моноцитів були значуще нижчими від середньої норми і проявляли слабку тенденцію до підвищення. При цьому приріст під впливом СБТК склав 18%, а за умов бальнеофітотерапії — лише 7%, звідки виходить, що ефект фітоадаптогенів per se пригнічуючий (-10%). Розрахунки вказують на ще відчутніші самостійні ефекти фітоадаптогенів на рівні еозинофілів (-25%) і ПЯН (-26,5%), несподівано впливу СБТК. Натомість на рівень СЯН, теж несподівано дії СБТК, фітоадаптогени справляють слабкий стимулювальний вплив (+7%). Разом з тим, рівні лімфоцитів і лейкоцитів цілком ареаєтивні.

Рутинні кардіо-респіраторні тести (табл. 8.7) вказують, що спостережуваний контингент характеризується незначним зниженням рівня гемоглобіну та індексу степ-тесту Душаніна за нормальної здатності до затримки дихання як на вдиху (тест Штанге), так і на видиху (тест Генча). Разом з тим, індекс ортостатичного тесту "сидячи-стоячи" Тесленко виявився суттєво зниженим.

СБТК значуще не впливає на жоден з перелічених тестів, все ж можна відзначити тенденцію до поліпшення тесту Генча на 14%, Тесленко — на 11%, Штанге — на 9%, натомість степ-тест проявляє тенденцію до зниження на 7%. Додаткове застосування фітоадаптогенів не відбивається на динаміці тестів Генча (+13%) і Тесленко (+11%), нівелює приріст тесту Штанге (+3%), натомість реверсує динаміку степ-тесту, спричиняючи приріст 13%, що свідчить за відчутний (+21%) ефект фітоадаптогенів per se.

Таблиця 8.7.

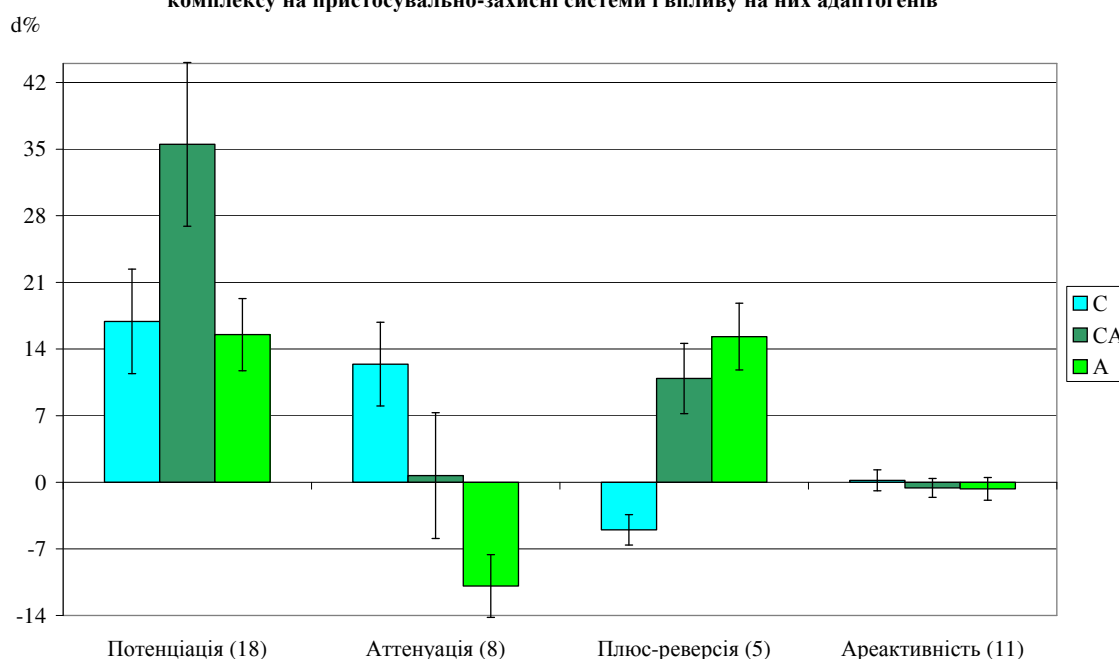
Порівняльні ефекти стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (СБТК) і доповненого фітоадаптогенами на кардіо-респіраторні тести

Показник	Норма (n=30)	СБТК (n=28)		СБТК+адаптогени (n=19)	
		Напочатку	Наприкінці	Напочатку	Наприкінці
Гемоглобін, г/л	130÷146	128,7±0,8	129,7±0,5	128,3±0,6	128,1±0,6
Гемоглобін, % ССВН	100	95±1*	96±1*	96±1*	97±1*
Тест Штанге, с	40,0±1,0	40,3±2,6	43,8±3,0	39,8±2,9	41,0±3,5
Тест Генча, с	26,0±1,0	28,1±2,3	32,1±2,3*	30,0±2,9	33,8±3,0*
Тест Душаніна, од.	0,68±0,03	0,61±0,02	0,57±0,02*	0,62±0,03	0,70±0,04
Тест Тесленко, од.	7,0±0,2	3,5±0,4*	3,9±0,2*	3,5±0,3*	3,9±0,4*

Ще один тест — коректурний — під впливом СБТК суттєво поліпшувався. Зокрема, кількість знаків таблиці Анфімова, пройдених за 2 хв, зростала на 18% (з 250±11 до 295±12;  $p<0,01$ ), при цьому кількість допущених помилок суттєво не зменшувалася (2,4±0,4 і 2,2±0,4 напочатку і наприкінці лікування). Доповнення СБТК фітоадаптогенами сприяло як збільшенню приросту швидкості до 24% (з 244±16 до 303±18 знаків/2 хв;  $p<0,02$ ), так і зменшенню кількості помилок з 2,4±0,5 до 1,3±0,2 ( $p<0,05$ ).

На наступному етапі аналізу сукупність зареєстрованих ефектів було згруповано у 4 паттерни на основі співвідношень ефектів СБТК і доповненого фітоадаптогенами (рис. 8.12)

Рис. 8.12. Варіанти інтегральних ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу на пристосувально-захисні системи і впливу на них адаптогенів



Перший паттерн склали 18 показників (13 імунних, симпатичний тонус, альдостеронемія, індекс Тесленко і показники коректурної проби), які під впливом СБТК поліпшувалися пересічно на 16,9±5,5%, а додаткове призначення фітоадаптогенів посилювало цей ефект до 35,5±8,6%, що свідчить за самостійний стимулювальний ефект фітоадаптогенів виразністю 15,5±3,8% і дає підставу номінувати паттерн як потенціація. Натомість 8 інших показників (5 імунних, трийодтиронін, затримка дихання на вдиху і видиху), підвищуючись за умов бальнеотерапії пересічно на 12,4±4,4%, за умов бальнеофітотерапії практично не відрізнялись від початкових (+0,7±6,6), що свідчить за самостійний гальмівний ефект (-10,9±3,3%) фітоадаптогенів, тобто має місце аттенуація чи нівелювання ефектів СБТК. Ще 5 показників (вагальний тонус, Ig A, СЯН, теофілінчутливі Т-лімфоцити та індекс степ-тесту) внаслідок СБТК незначно знижувались (на 5,0±1,6%), а доповнення його фітоадаптогенами реверсувало гальмівний ефект у стимулювальний (+10,9±3,7%), що свідчить за ще відчутніший (+15,3±3,5%) ефект фітоадаптогенів per se, тому



паттерн номіновано як плюс-реверсія. Нарешті, 11 показників (7 імунних, тироксин, кортизол, гуморальний канал і гемоглобін), віднесених до паттерну ареаактивність, практично не реагували ні на СБТК, ні на доповнений фітоадаптогенами.

Отже, фітоадаптогени чинять потенціувальний, аттенуаційний чи реверсувальний впливи на ефекти СБТК на різні показники нейроендокринно-імунного комплексу та фізичної і розумової працездатності дітей з дизадаптозом та імунодисфункцією, не впливаючи на показники, ареаактивні до дії СБТК.

Іншими словами, фітоадаптогени (жень-шень і фітокомпозиція "Бальзам Кримський") і бальнеочинники курорту Трускавець (біоактивна вода Нафтуса, озокеритові апплікації і мінеральні купелі) є синергістами стосовно одних, антагоністами стосовно других і неефективними стосовно третіх констелляцій показників пристосувально-захисних систем, що узгоджується з даними наших експериментів на щурах, і свідчить за подібність, але не тотожність адаптогенних властивостей бальнео- і фіточинників..

На останньому етапі проведено дискримінантний аналіз кінцевих показників пристосувально-захисних систем з метою виділити ті з них, за сукупністю яких ефекти СБТК і доповненого фітоадаптогенами суттєво відрізняються. Застосувавши метод forward stepwise, виявили 16 дискримінуючих (розділяючих) змінних (табл. 8.8).

Вся розділяюча інформація міститься в єдиному канонічному корені, який значуще корелює лише з альдостеронемією ( $r=0,29$ ) і ентропією лейкоцитограми ( $r=-0,24$ ). Доля дисперсії, пояснювана розподілом на дві групи, складає 0,778 ( $r^*=0,882$ ; Wilks'  $\Lambda=0,222$ ;  $\chi^2=55,7$ ;  $p<10^{-5}$ ). Значення F-статистики, зв'язаної з Wilks'  $\Lambda$ : аргох.  $F_{(16,3)}=6,58$  ( $p<10^{-5}$ ). Квадрат віддалі Mahalanobis між групами як міра їх відмінностей складає 14,6 ( $F=6,56$ ;  $p<10^{-5}$ ).

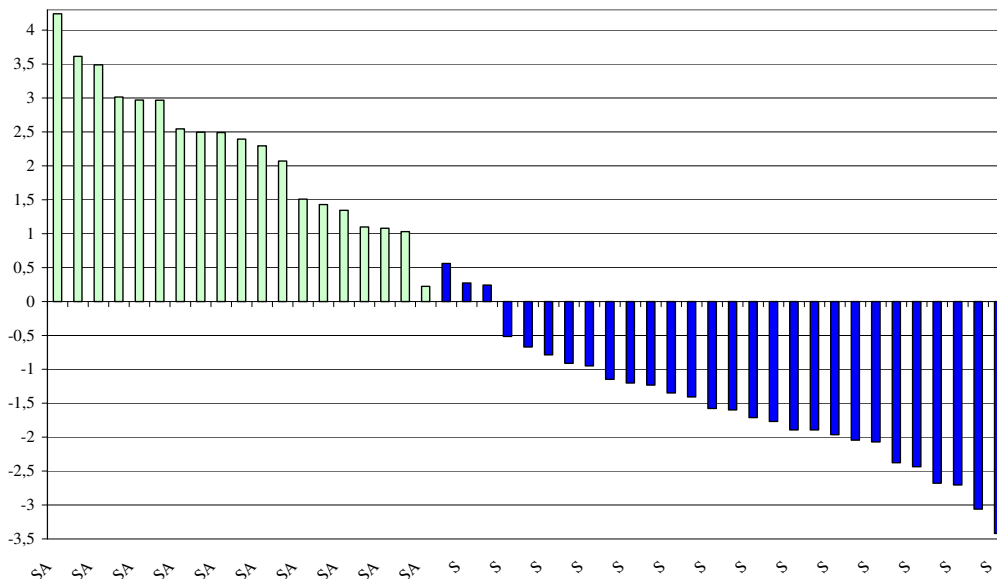
Таблиця 8.8.

Підсумки дискримінантного аналізу кінцевих показників-змінних

N <sub>Λ</sub>	Змінна	Параметри			Коефіц. канонік. кореня			Класифік. ф-ї	
		Λ	F	p	Біжучі	Стандартизовані	Структурні	СБТК	СБТК+ΦА
1.	Альдостеронемія	0,97	13,4	$<10^{-3}$	0,05	0,68	<b>0,29</b>	0,83	0,64
2.	Гемоглобін абсолютний	0,68	10,5	$=10^{-4}$	-0,39	-1,04	-0,15	13,5	15,0
3.	Гемоглобін % ССВН	0,58	10,6	$<10^{-4}$	0,49	1,24	0,12	22,1	20,3
4.	Ентропія лейкоцитограми	0,49	10,9	$<10^{-5}$	-18,9	-0,97	<b>-0,24</b>	218	288
5.	Ig M	0,45	9,9	$<10^{-5}$	-1,57	-0,55	-0,11	-35,3	-29,4
6.	Вагальний тонус	0,42	9,5	$<10^{-5}$	-4,61	-0,62	-0,03	-112	-95
7.	Степ-тест Душаніна	0,38	9,0	$<10^{-5}$	10,9	1,32	0,13	60,7	20,1
8.	Тест Тесленко	0,34	9,2	$<10^{-5}$	-0,66	-0,75	0,00	-4,89	-9,62
9.	CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> -лімфоцити	0,32	8,7	$<10^{-5}$	-0,26	-0,76	-0,06	-10,6	-9,62
10.	IgG	0,30	8,2	$<10^{-5}$	-0,13	-0,64	-0,04	-3,62	-3,15
11.	CD <sub>16</sub> <sup>+</sup> -лімфоцити	0,29	7,9	$<10^{-5}$	0,32	1,51	0,07	15,3	14,1
12.	Кількість пройдених знаків	0,27	7,8	$<10^{-5}$	0,01	0,48	0,03	0,10	0,07
13.	Антитілазалежна ЦТ	0,25	7,5	$<10^{-5}$	-0,11	-0,92	0,18	0,31	0,73
14.	Лейкоцитоз	0,24	7,2	$<10^{-5}$	0,73	0,59	0,08	-16,7	-19,5
15.	Лімфоцити загальні	0,23	6,8	$<10^{-5}$	0,09	0,47	-0,06	3,29	2,95
16.	Ентропія імуноцитограми	0,22	6,6	$<10^{-5}$	9,08	0,33	-0,08	1226	1192
	<b>Константа</b>				<b>-5,32</b>			<b>-2597</b>	<b>-2575</b>
	<b>Власне число</b>				<b>3,51</b>				

Індивідуальні величини канонічного кореня дітей, котрі отримували СБТК (рис 9.13), за 3 винятками, від'ємні, натомість у всіх дітей, котрі отримували СБТК, доповнений фітоадаптогенами, вони додатні, так що середні величини канонічних коренів діаметрально протилежні:  $-1,51 \pm 0,18$  і  $+2,23 \pm 0,24$ . Коректність класифікації складає 95,7%, в тому числі першої групи — 96,4% (1 помилка на 28 дітей), а другої — 94,7% (1 помилка на 19 дітей).

Рис.8. 13. Індивідуальні величини канонічного кореня дітей, котрі отримували СБТК (S) чи доповнений фітоадаптогенами (SA)



Отже, стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, основу якого складає пиття біоактивної води Нафтуся (разом з аплікаціями озокериту і мінеральними купелями) сприятливо впливає на 26 із 42 зареєстрованих показників пристосувально-захисних і кардіо-респіраторних систем дітей з дизадапозом і імунодисфункцією, неефективний стосовно 11 з них і незначно погіршує — лише 5. Додатково застосовані фітоадаптогени чинять як синергічний (частіше), так і антагоністичний (рідше) впливи на адаптогенні ефекти стандартного бальнеотерапевтичного комплексу.

## 8.2. Учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС

В прелімінарному дослідженні проаналізовано вплив бальнеотерапії на ЗАРО ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі перебували на реабілітацію та лікування. Виявлено, що серед осіб із початковою реакцією підвищеної активації (ПА) низьких рівнів реактивності (НРР), найхарактернішою для даного контингенту (39%), позитивні зрушення констатовано у 77,4%, при цьому у 41,8% патологічна реакція трансформувалася у преморбідну, а у 29,1% — у оптимальні. Середній індекс адаптації (ІАП) зріс із 1,3 до 3,1. Серед ліквідаторів із початковою реакцією переактивації (частість 30%) бальнеотерапія спричинила сприятливий ефект у 45,4%, виявилася неефективною у 40,9%, а у 13,6% випадків стан адаптації навіть трохи погіршився. Проте в цілому ІАП зріс із 1,7 до 2,9. Початкова реакція тренування НРР у 44,8% досягла оптимальних рівнів, ще у 17,2% поліпшилась, залишившись незмінною у 34,5%. ІАП в цілому зріс із 2,1 до 3,8. Ще одна преморбідна ЗАРО — спокійної активації (СА) НРР — трансформувалася у оптимальні у 42,1% осіб, не змінилася — у 22,8%, разом з тим, погіршилася у 33,3%. Але і в даному випадку в цілому можна констатувати адаптогенний ефект: ІАП зріс із 2,7 до 3,8. Нарешті, із 12 ліквідаторів, котрі поступили на лікування в стані хронічного стресу, у 8 розвинулися оптимальні ЗАРО, у 2 — змін не відбулося, а ще у 2 стан адаптації дещо погіршився. В цілому ІАП зріс із 3,4 до 5,0.

Отже, у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі перебувають на курорт із патологічними і преморбідними ЗАРО, індекс адаптації в цілому зростає пересічно на  $1,1 \div 1,8$  бала ( $41 \div 135\%$ ), що слід трактувати як прояв адаптогенної дії бальнеотерапевтичного комплексу.

На наступному етапі проаналізовано динаміку ІАП та інших параметрів ЗАРО сумісно із параметрами імунітету. Спочатку методом дискримінантного аналізу з'ясовано, що з-поміж 68 зареєстрованих показників адаптації та імунітету лише 26 є характерними (дискримінуючими) для тієї чи іншої ЗАРО. Це дало підставу при вивченні адаптогенних ефектів СБТК обмежитися аналізом саме цих 26 показників.

Стосовно динаміки ІАП прелімінарні дані, в принципі, підтвердилися (рис. 8.14).

Видно, що кінцеві величини lnІАП (вісь ординат), як правило, знаходяться над бісектрисою, що відображує позитивну динаміку стану адаптації. При цьому у осіб із початковою ЗАРО переактивації ІАП зростає із  $1,30$  до  $2,84 \pm 0,65$  ( $p < 0,001$ ); у ліквідаторів із ЗАРО ПА НРР (1,65) пересічний ІАП досягає  $3,24 \pm 0,34$  ( $p < 0,01$ ); стан хворих із початковою ЗАРО тренування НРР теж поліпшується: ІАП зростає з  $2,1$  до  $4,32 \pm 1,16$  ( $p > 0,05$ ); нарешті, для осіб, які прибули на реабілітацію в стані СА НРР, індекс адаптації зростає з  $2,67$  до  $3,89 \pm 0,71$  ( $p < 0,01$ , за критерієм U).

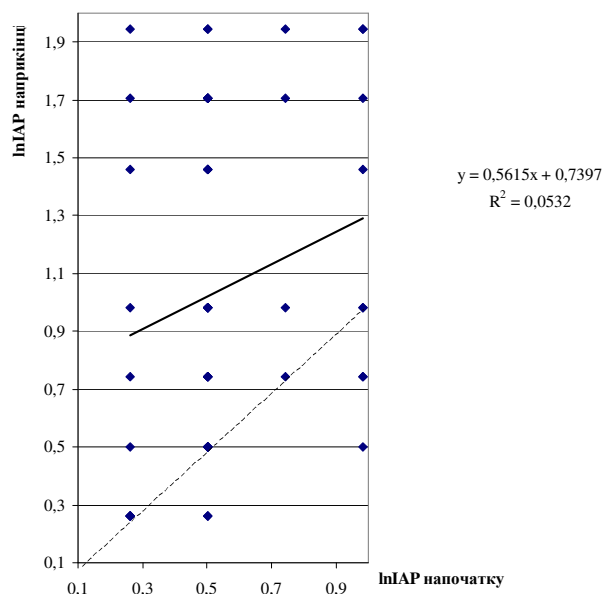


Рис. 9.14. Вплив бальнеотерапії на стан адаптації осіб з різними типами ЗАРО

Позитивна динаміка ІАП осіб з початковою ЗАРО переактивації супроводжується підвищенням знижених параметрів тиреоїдної, глюкокортикоїдної і андрогенної функцій в поєднанні із тенденцією до нормалізації підвищеної мінералокортикоїдної функції (табл. 8.9).

Таблиця 8.9

Динаміка параметрів лейкограми та функціонального стану адаптивних систем, які визначають приналежність до певного типу загальної адаптаційної реакції організму

Початкова ЗАРО	n		Лімфоцити, %	Тироксин, нМ/л	Na/K- коефіцієнт	Еозинофіли, %	Моноцити, %	17-ОКС сечі, мкМ/добу
Переактивація	10	П	48,1±1,5	84,0±7,0	36,2±0,3	2,6±0,6	3,5±0,5	5,6±0,2
		К	36,7±2,8#	112,8±7,4#	32,7±1,2#	2,9±0,5	3,5±0,5	7,9±0,8#
Підвищена активація НРР	28	П	38,6±0,4	148,4±2,4	28,0±0,3	3,5±0,5	2,6±0,2	8,7±0,2
		К	33,4±1,7#	120,1±6,1#	30,8±0,9#	2,8±0,4	3,4±0,3#	9,0±0,5
Тренування НРР	4	П	24,0±1,2	88,1±9,2	28,7±2,0	1,8±0,5	2,0±0,4	12,0±1,3
		К	32,0±3,3#	114,6±6,8#	35,2±1,2#	1,5±0,3	4,0±0,4#	7,4±0,8#
Спокійна активація НРР	9	П	30,9±0,5	132,0±2,4	35,6±0,6	3,6±0,9	2,3±0,4	6,6±0,1
		К	29,9±2,0	119,9±8,7	31,8±1,6#	3,0±0,6	3,6±0,6	9,2±0,9#

Продовження таблиці 8.9

Початкова ЗАРО	n		17-КС сечі, мкМ/добу	Напруж. еозинофілів	Лейкоцити, Г/л	Напруж. лейкоцитів	Напруж. моноцитів	Паличко- ядерні, %
Переактивація	10	П	41,1±0,6	0,35±0,10	5,73±0,59	0,09±0,03	0,21±0,07	3,0±0,5
		К	48,9±2,3#	0,38±0,09	5,90±0,44	0,07±0,01	0,22±0,06	3,8±0,3
Підвищена активація НРР	28	П	49,7±1,0	0,49±0,11	5,84±0,26	0,05±0,01	0,33±0,04	3,5±0,3
		К	51,2±1,3	0,40±0,10	6,09±0,30	0,07±0,01	0,24±0,04	3,7±0,3
Тренування НРР	4	П	49,7±2,8	0,31±0,12	7,20±0,60	0,07±0,05	0,42±0,10	5,5±0,6
		К	53,0±4,2	0,35±0,09	5,95±1,05	0,09±0,04	0,09±0,04#	4,2±0,8
Спокійна активація НРР	9	П	61,2±1,0	0,53±0,12	7,63±0,43	0,12±0,03	0,37±0,07	4,6±0,5
		К	53,4±2,1#	0,25±0,05#	6,82±0,47	0,07±0,03	0,24±0,07	3,8±0,4

Натомість зростання ІАП у осіб з ЗАРО ПА НРР асоціюється із зниженням підвищеного рівня тироксинемії та нормалізацією зниженої мінералокортикоїдної функції, а також моноцитопенії; при цьому має місце тенденція до нормалізації індексу напруження моноцитів лейкограми.

Сприятливі зміни ІАП у осіб з початковою ЗАРО тренування НРР супроводжується сприятливими змінами знижених тиреоїдної і мінералокортикоїдної та підвищеної —

глюкокортикоїдної функцій в поєднанні із нормалізацією вмісту моноцитів та індексу їх напруження.

Нарешті, у ліквідаторів із початковою ЗАРО СА НРР констатовано сприятливі зміни підвищених мінералокортикоїдної і андрогенної функцій та зниженої — глюкокортикоїдної функцій в поєднанні із зниженням індексу напруження еозинофілів лейкограми.

Песимальний стан адаптації у осіб із ЗАРО переактивації асоціюється із найвираженішою імунодисфункцією: середньоквадратична величина інтегрального індексу  $D_{13}$  складає -1,45, що відповідає Іб ст. Підвищення ІАП супроводжується збільшенням  $D$  до -1,05, тобто зменшенням міри імунодисфункції до Іа ст. При цьому (табл. 8.10, 8.11) міра депресії активності лізоциму зменшується від Іб до Іа ст., бактерицидності нейтрофілів і рівня "активних" Т-лімфоцитів — від Іа до Іб ст., антитілазалежної цитотоксичності і рівня натуральних кіллерів — від Іб до Іа ст., теофілінчутливих Т-лімфоцитів — від Іа ст. до нижньої межі діапазону норми за цілковитою нормалізацією відносної нейтропенії, натомість абсолютний В-лімфоцитоз із Іб ст. сходиться нанівець. Суттєво зменшується дефіцит бактерицидної здатності нейтрофілів, залишаючись все ж в межах Іа ст. Разом з тим, відсутня динаміка вмісту 0-лімфоцитів і РБТЛ (в межах Іб ст.), теофілінрезистентних Т-лімфоцитів (в межах Іа ст.) та фагоцитарного числа моноцитів (в межах норми).

Поліпшення стану адаптації у осіб із ЗАРО підвищеної активації НРР йде співрозмірно із поліпшенням стану захисних систем: величина  $D$  зростає від -1,24 до -0,97, що відображує зменшення міри імунодисфункції в межах Іа ст. Це досягається за рахунок підйому лізоциму від Іб до Іа ст., ІБЦН — від Іа до Іб ст., Еа-РУЛ — від Іб до Іа ст, ліквідацією як Іа ст. дефіциту  $E_{TFR}$ -РУЛ, так і Іа ст. надлишку CD19-лімфоцитів.

Таблиця 8.10

Динаміка параметрів імунітету, які визначають приналежність до певного типу загальної адаптаційної реакції організму

Початкова ЗАРО	n		ІБЦН, %	АЗЦ, %	Нейтрофіли, %	РБТЛ, %	CD16-Л, %	$E_{TFR}$ -РУЛ, %	Еа-РУЛ, %
Пере-активація	10	П	19,8±1,8*	8,9±1,3*	46,0±1,9*	47,2±2,2*	2,5±0,3*	28,0±2,2*	16,1±1,4*
		К	28,4±3,2*#	18,1±3,0*#	56,8±2,9#	47,3±2,4*	5,6±1,2*#	27,6±1,4*	19,7±1,4*
Підвищена активація	28	П	20,6±0,9*	22,2±1,6*	55,0±0,8*	46,2±1,7*	5,5±0,5*	26,7±1,1*	18,4±0,8*
		К	28,1±1,8*#	20,6±2,1*	60,7±2,0#	48,0±1,2*	5,5±0,7*	29,1±0,9*	20,6±0,8*
Тренування	4	П	18,6±2,1*	9,8±0,8*	72,5±1,8*	46,8±2,8*	3,0±0,5*	25,3±2,8*	21,7±1,1*
		К	33,6±4,7*#	21,0±4,9*#	58,8±4,4#	48,5±7,7*	7,9±2,1*#	28,8±2,0	20,3±1,2*
Спокійна активація	9	П	27,0±2,1*	33,1±1,5*	63,9±1,4*	49,6±2,4*	9,9±1,0*	30,8±1,6	20,4±1,3*
		К	36,0±3,9*#	23,9±3,5*#	63,1±2,4*	55,5±2,4*	7,3±1,5*	32,3±1,4	24,4±1,2*#

Продовження таблиці 8.10

Початкова ЗАРО	n		ФЧМ, мікр./фаг.	БЦЗН, Г/л	$E_{TFR}$ -РУЛ, %	CD19-Л, Г/л	0-лімф., %	Лізоцим, нМ/л
Пере-активація	10	П	8,4±0,8*	3,80±0,60*	17,6±1,2*	0,59±0,05*	17,8±1,8*	147±9*
		К	9,5±0,7	7,17±1,02*#	18,5±1,2	0,45±0,04#	17,0±2,1*	164±10*
Підвищена активація	28	П	6,3±0,5*	4,12±0,36*	19,8±1,0	0,49±0,02*	17,4±1,4*	142±4*
		К	9,0±0,5*#	7,56±0,66*#	19,7±0,8	0,42±0,02#	15,9±1,4*	167±5*#
Тренування	4	П	7,5±1,8*	6,43±1,08*	23,5±1,8	0,32±0,03*	25,1±4,1*	159±16*
		К	9,5±1,4	7,89±0,44*	18,8±2,3	0,44±0,04#	13,0±3,2*#	176±19*
Спокійна активація	9	П	7,1±0,9	8,16±1,02*	17,7±1,2*	0,48±0,02*	9,7±1,7*	174±5*
		К	10,1±0,6#	11,36±1,10#	19,1±1,0	0,41±0,03#	11,4±2,2*	193±7*#

Таблиця 8.11

Динаміка індексів d параметрів імунітету, які визначають приналежність до певного типу загальної адаптаційної реакції організму

Початкова ЗАРО	n		БЦН	АЗЦ	Нейтрофіли	РБТЛ	CD16-Л	Е <sub>ТФФ</sub> -ПУЛ	Еа-ПУЛ
Пере-активація	10	П	-1,82±0,10 <sup>1a</sup>	-1,48±0,08 <sup>1b</sup>	-1,43±0,22 <sup>1b</sup>	-1,42±0,18 <sup>1b</sup>	-1,31±0,03 <sup>1b</sup>	-0,69±0,30 <sup>1a</sup>	-1,80±0,19 <sup>1a</sup>
		К	-1,35±0,19 <sup>1b</sup>	-0,90±0,19 <sup>1a</sup>	-0,12±0,35 <sup>0</sup>	-1,41±0,19 <sup>1b</sup>	-0,98±0,13 <sup>1a</sup>	-0,74±0,18 <sup>1a</sup>	-1,31±0,19 <sup>1b</sup>
Підвищена активація	28	П	-1,78±0,05 <sup>1a</sup>	-0,64±0,10 <sup>1a</sup>	-0,34±0,10 <sup>0</sup>	-1,50±0,13 <sup>1b</sup>	-0,99±0,06 <sup>1a</sup>	-0,86±0,15 <sup>1a</sup>	-1,49±0,11 <sup>1b</sup>
		К	-1,36±0,10 <sup>1b</sup>	-0,74±0,13 <sup>1a</sup>	0,35±0,24 <sup>0</sup>	-1,36±0,10 <sup>1b</sup>	-0,99±0,07 <sup>1a</sup>	-0,56±0,12 <sup>0</sup>	-1,20±0,11 <sup>1a</sup>
Тренування	4	П	-1,89±0,12 <sup>1a</sup>	-1,43±0,05 <sup>1b</sup>	1,78±0,22 <sup>1a</sup>	-1,46±0,22 <sup>1b</sup>	-1,25±0,05 <sup>1a</sup>	-1,05±0,37 <sup>1a</sup>	-1,04±0,15 <sup>1a</sup>
		К	-1,06±0,26 <sup>1a</sup>	-0,71±0,31 <sup>1a</sup>	0,11±0,52 <sup>0</sup>	-1,32±0,61 <sup>1b</sup>	-0,74±0,22 <sup>1a</sup>	-0,59±0,26 <sup>1a</sup>	-1,24±0,42 <sup>1a</sup>
Спокійна активація	9	П	-1,42±0,12 <sup>1b</sup>	0,05±0,09 <sup>0</sup>	0,74±0,17 <sup>1a</sup>	-1,24±0,19 <sup>1a</sup>	-0,53±0,11 <sup>1a</sup>	-0,32±0,21 <sup>0</sup>	-1,22±0,17 <sup>1a</sup>
		К	-0,92±0,19 <sup>1a</sup>	-0,53±0,22 <sup>0</sup>	0,64±0,29 <sup>1a</sup>	-0,77±0,19 <sup>1a</sup>	-0,81±0,16 <sup>1a</sup>	-0,13±0,19 <sup>0</sup>	-0,69±0,16 <sup>1a</sup>

Продовження таблиці 8.11

Початкова ЗАРО	n		ФЧМ	БЦЗН	Е <sub>ТФФ</sub> -ПУЛ	CD19-Л	0-лімф.	Лізоцим
Пере-активація	10	П	-0,30±0,07 <sup>0</sup>	-1,26±0,09 <sup>1a</sup>	-0,67±0,24 <sup>1a</sup>	1,77±0,49 <sup>1b</sup>	-1,42±0,04 <sup>1b</sup>	-2,29±0,24 <sup>1b</sup>
		К	-0,19±0,06 <sup>0</sup>	-0,73±0,16 <sup>1a</sup>	-0,50±0,24 <sup>0</sup>	0,44±0,43 <sup>0</sup>	-1,41±0,04 <sup>1b</sup>	-1,86±0,25 <sup>1a</sup>
Підвищена активація	28	П	-0,51±0,05 <sup>0</sup>	-1,21±0,06 <sup>1a</sup>	-0,23±0,19 <sup>0</sup>	0,84±0,20 <sup>1a</sup>	-1,41±0,04 <sup>1b</sup>	-2,40±0,10 <sup>1b</sup>
		К	-0,24±0,05 <sup>0</sup>	-0,67±0,10 <sup>1a</sup>	-0,25±0,16 <sup>0</sup>	0,18±0,24 <sup>0</sup>	-1,37±0,04 <sup>1b</sup>	-1,76±0,13 <sup>1b</sup>
Тренування	4	П	-0,38±0,17 <sup>0</sup>	-0,85±0,17 <sup>1a</sup>	0,53±0,37 <sup>0</sup>	-0,81±0,25 <sup>1a</sup>	-1,56±0,04 <sup>1b</sup>	-1,99±0,40 <sup>1a</sup>
		К	-0,19±0,13 <sup>0</sup>	-0,62±0,07 <sup>1a</sup>	-0,44±0,47 <sup>0</sup>	0,38±0,47 <sup>0</sup>	-1,24±0,03 <sup>1a</sup>	-1,53±0,50 <sup>1b</sup>
Спокійна активація	9	П	-0,42±0,09 <sup>0</sup>	-0,57±0,16 <sup>1a</sup>	-0,66±0,25 <sup>1a</sup>	0,78±0,19 <sup>1a</sup>	-1,02±0,13 <sup>1a</sup>	-1,58±0,10 <sup>1b</sup>
		К	-0,13±0,06 <sup>0</sup>	-0,07±0,17 <sup>0</sup>	-0,37±0,20 <sup>0</sup>	0,13±0,24 <sup>0</sup>	-1,16±0,02 <sup>1a</sup>	-1,11±0,20 <sup>1a</sup>

Як і в попередній групі, зменшується дефіцит БЦЗН в межах 1a ст. Разом з тим, залишаються без суттєвих змін в межах 1b ст. 0-лімфоцити і РБТЛ, 1a ст. — АЗЦ і CD16-лімфоцити, в межах норми — вміст нейтрофілів, Е<sub>ТФФ</sub>-ПУЛ та інтенсивність фагоцитозу моноцитів.

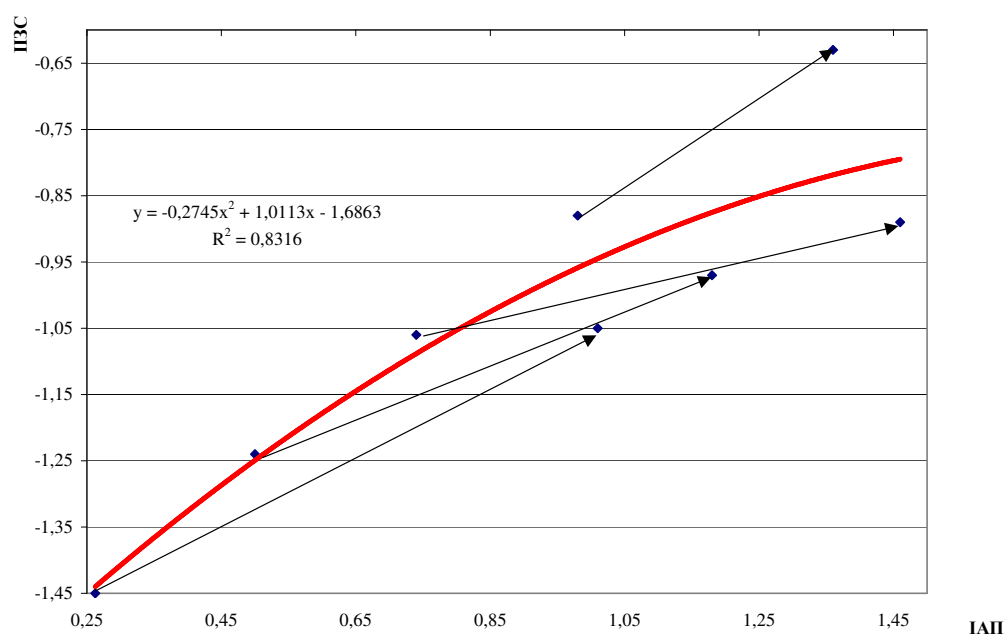


Рис. 8.15. Залежність між ІАП та інтегральним індексом захисних систем

Поліпшення стану захисних систем осіб із початковою ЗАРО тренування НРР відбувається теж в межах Іа ст.: індекс D зростає від -1,06 до -0,89. Цим він завдячує, передовсім, переміщенням параметрів активності лізоциму, бактерицидності нейтрофілів та їх відносного вмісту від Іа до Іб, Іа та 0 ст. дефіциту відповідно, АЗЦ і 0-лімфоцитів — від Іб до Іа ст., нормалізацією вмісту В-лімфоцитів та зменшенням в межах Іа ст. дефіциту натуральних кіллерів і  $E_{TFR}$ -ПУЛ за відсутності змін в межах Іб ст. — РБТЛ, Іа ст. — Еа-ПУЛ і БЦЗН, в межах норми — решти двох параметрів.

Нарешті, мінімально виражена імунодисфункція у осіб із ЗАРО спокійної активації НРР під впливом бальнеотерапії мінімізується далі: індекс D зростає від -0,88 до -0,63, тобто майже до нижньої межі зони норми. Знову найвідчутніша динаміка стосується параметрів бактерицидності: активності лізоциму та ІБЦН (від Іб до Іа ст.), БЦЗН, а також  $E_{TFC}$ -ПУЛ і В-лімфоцитів (від Іа ст. до норми). Мають місце сприятливі зміни в межах Іа ст. РБТЛ і вмісту Еа-ПУЛ за відсутності динаміки вмісту CD16 і 0-лімфоцитів та нейтрофілів. В межах зони норми залишаються решта три параметри, при цьому несприятлива динаміка антитілазалежної цитотоксичності компенсується сприятливими змінами інтенсивності фагоцитозу моноцитів та вмісту теофілінрезистентних Т-лімфоцитів.

Отже, під впливом бальнеотерапії мінімізація імунодисфункції (у вигляді дефіциту Т- і кіллерної ланки імунітету та фагоцитозу і неспецифічного антибактеріального захисту в поєднанні із активацією В-ланки імунітету) асоціюється із мінімізацією дизадаптозу (у вигляді відхилень від норми параметрів функціонального стану адаптивних ендокринних залоз та їх маркерів — елементів лейкограми периферійної крові). Іншими словами, імуномодулювальна дія бальнеотерапії детермінується її адаптогенною дією. Це положення ілюструється рис. 8.15.

## РОЗДІЛ 9

### ВПЛИВ КУРСОВОГО ВЖИВАННЯ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА РІВЕНЬ СТРЕСУ У ЖІНОК З ЕНДОКРИННО-ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Раніше нами показано, що вживання здоровими щурами біоактивної води Нафтуса на тлі хронічного стресу обмежує, зводить нанівець чи навіть реверсує спричинені ним патологічні зміни нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму. Позаяк хронічний стрес як "хвороба взагалі" (за Selye Н.) супроводжує практично кожне хронічне захворювання, складаючи його неспецифічну патогенетичну основу [Гаркави Л.Х. и др., 1990, 1998; Радченко О.М., 2004; Хаитов Р.М., 2005], є підстави для припущення про можливість стреслімуючої дії Нафтусі в клінічних умовах. Перевірці цієї гіпотези і присвячено даний розділ.

Об'єктом клініко-фізіологічного спостереження були 151 жінка 20-40 років з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією (міома, мастопатія, кистоз яйників, гіперплазія щитовидної залози в тому чи іншому поєднанні), яка, власне, стала підставою для обмеження широкого арсеналу засобів бальнео- і фізіотерапії курорту Трускавець вживанням лише біоактивної води Нафтуса. Для спостереження відбирались жінки, котрі перебували в перші дні регулярного оваріально-менструального циклу (ОМЦ). Амбулаторний характер монотерапії уможливив синхронізацію тривалості курсу пиття і індивідуального ОМЦ, що нівелювало циклічні коливання як гормонів пітуїтарно-оваріальної осі, так і імунітету [Palumbo G. et al., 1990] і цим дало підстави віднести виявлені зміни на рахунок біоактивної води Нафтуса.

Гінекологічний статус оцінювали за розмірами матки і яйників, наявністю в останніх, а також в молочних залозах кист, їх ехогенністю. Застосовано метод ехоскопії [Демидов В.Н., Зыкин Б.И., 1990] (ехокамери "Sonoline Elegra", фірма "Siemens", BRD та "Acuson-128 XP/10", USA). Тироїдний статус характеризували об'ємом щитовидної залози, її ехогенністю та вмістом в плазмі тиротропного гормону (ТТГ), загального тироксину ( $T_4$ ) і трийодтироніну ( $T_3$ ). Стан пітуїтарно-оваріальної системи оцінено за вмістом в плазмі фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, пролактину, естрадіолу і прогестерону. Разом з тим, визначали вміст тестостерону, кортизолу і альдостерону. Застосовано метод твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів реагентів ЗАТ "Алкор Био" (СПб., РФ) та аналізатора "Tescan" (Oesterreich). Вегетативний статус характеризували симпатичним і вагальним тонусом, гуморальним каналом регуляції та вегетативною реактивністю, реєстрованими методом варіаційної кардіоінтервалометрії [Баевский Р.М. и др., 1984], а також показниками і індексами ортостатичної проби Тесленко [Друзь В.А., 1980].

Імунний статус оцінено за набором тестів I-II рівнів, рекомендованих ВООЗ, застосовуючи уніфіковані методики, описані в попередньому розділі.

З огляду на наявність слабких, але закономірних зв'язків показників алкалонейтралізаційних і алкалорезистентних властивостей шкіри з деякими показниками гормонального і імунного статусу [Сидоренко В.А., Зайченко А.И., 1975, 1976; Скороход Н.И., 1997; Струк З.Д. та ін., 2009], вони теж були включені в перелік тестів.

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

З метою напівкількісної оцінки клінічних симптомів (хронічна втома, головні болі, одутловатість) виражали їх в балах за шкалою Harrington: 0 — відсутність симптому; 0,285 — слабо виражений; 0,5 — помірно виражений; 0,715 — сильно виражений. Настрій оцінювали за виразністю депресії (від'ємними балами) чи ейфорії (додатніми балами) за 3-бальною шкалою.

Після первинного обстеження жінки отримували курс пиття води Нафтуса (по 3 мл/кг за 30 хв до їжі тричі денно) тривалістю, рівною індивідуальному циклу (21÷40 днів), з таким розрахунком, щоб повторне обстеження провести знову у перші дні фолікулінової фази.

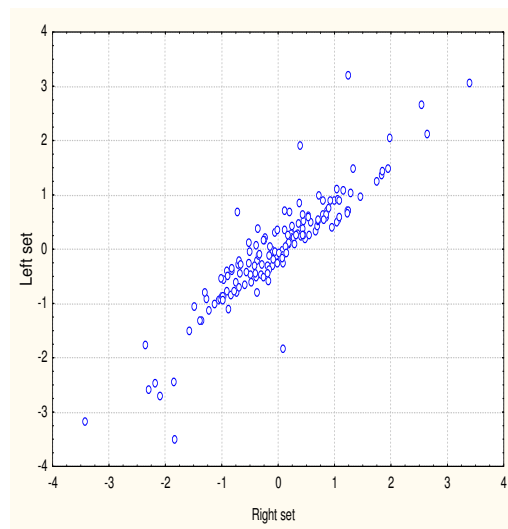
#### 9.1. Варіанти стресмодулюючих ефектів води Нафтуса та їх нейро-гормональний аккомпанемент

Виходячи із класичного положення, що нейро-гормональні прояви стресу полягають у підвищенні рівня в крові глюкокортикоїдних та зниженні — мінералокортикоїдних, тироїдних і статевих гормонів [Гаркави Л.Х. и др., 1990, 1998; Радченко О.М., 2004], а також у симпатотонічному зсуві вегетативного гомеостазу [Баевский Р.М. и др., 1984], рівень стресу нами оцінено за середньосигмальним відхиленням від норми кортизолу, альдостерону, трийодтироніну, естрадіолу та індексу напруження Баєвського (ІНБ), з врахуванням "фізіологічного знаку"

показників: додатнього для стресреалізуючих (кортизол та ІНБ) і від'ємного — для стреслімітуючих (альдостерон, Т<sub>3</sub>, Е<sub>2</sub>). За діапазон норми нейро-гормонального індексу стресу (НГІС) прийняли інтервал  $-0,50\sigma \div +0,50\sigma$ . Ретроспективно констатовано, що НГІС прямо пов'язаний з ІНБ ( $r=0,60$ ), симпатичним тонусом ( $r=0,56$ ) і кортизолом ( $r=0,62$ ) та інверсно — з вагальним тонусом ( $r=-0,46$ ), трийодтироніном ( $r=-0,63$ ), естрадіолом ( $r=-0,52$ ) і альдостероном ( $r=-0,31$ ).

Канонічний кореляційний зв'язок між НГІС та констеляцією головних адаптивних гормонів і нейромедіаторів виявився дуже сильним:  $R=0,909$ ;  $R^2=0,826$ ;  $\chi^2=256$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=0,17$ ;  $p<10^{-4}$  (рис. 9.1).

Рис. 9.1. Канонічна кореляція між індексом стресу (вісь X) та адаптивними гормонами і нейромедіаторами (вісь Y)



Виявлено (табл. 9.1), що у 49,7% хворих курсове вживання Нафтусі зводить помірно виражений хронічний стрес нанівець, у 41,0% жінок початково менш виражений стрес практично не змінюється, разом з тим, у 9,3% пацієнток з аналогічним початковим рівнем стресу констатовано його суттєве зростання.

При цьому зниження НГІС відбувається, з одного боку, за рахунок обмеження стресреалізуючих чинників: зниження кортизолемії від 136% середньої норми (СН) до 119% СН та ІНБ — від 146% СН до 89% СН. ІНБ, своєю чергою, зменшується внаслідок зниження симпатичного тонусу (АМо) від 111% СН до 90% СН і реципрокного підвищення вагального тонусу ( $\Delta X$ ) від 100% СН до 119% СН за відсутності значущих змін гуморального каналу вегетативної регуляції (Мо). З іншого боку, підвищуються рівні функціональних антагоністів: естрадіолу — від 68% СН до 80% СН, альдостерону — від 120% СН до 142% СН та трийодтироніну — від 61% СН до 82% СН.

Таблиця 9.1.

Супутні зміни стресреалізуючих і стреслімітуючих факторів за різних ефектів води Нафтуса на нейро-гормональний індекс стресу (НГІС)

Ефект	n	Показник	НГІС	Кортизол, мкг/л	ІНБ, од	АМо, %	Мода, Mc	$\Delta X$ , Mc
		Параметр						
Антистресорний	75	$Xi \pm m$	$0,91 \pm 0,07^*$	$225 \pm 6^*$	$146 \pm 12^*$	$22,1 \pm 0,9^*$	$882 \pm 10$	$113 \pm 6$
		$Xf \pm m$	$0,14 \pm 0,08$	$196 \pm 5^*$	$89 \pm 5$	$17,9 \pm 0,5^*$	$869 \pm 11$	$135 \pm 5^*$
		$\Delta X \pm m$	$-0,77 \pm 0,07^\#$	$-30 \pm 5^\#$	$-56 \pm 11^\#$	$-4,2 \pm 0,8^\#$	$-13 \pm 11$	$+22 \pm 7^\#$
Нейтральний	62	$Xi \pm m$	$0,65 \pm 0,06^*$	$218 \pm 5^*$	$91 \pm 5$	$18,3 \pm 0,6$	$908 \pm 13$	$126 \pm 5^*$
		$Xf \pm m$	$0,62 \pm 0,06^*$	$212 \pm 4^*$	$114 \pm 6$	$19,3 \pm 0,6$	$832 \pm 10^*$	$113 \pm 4$
		$\Delta X \pm m$	$-0,03 \pm 0,03$	$-6 \pm 3^\#$	$+24 \pm 6^\#$	$+1,0 \pm 0,6$	$-76 \pm 14^\#$	$-13 \pm 6^\#$
Стресорний	14	$Xi \pm m$	$0,65 \pm 0,10^*$	$198 \pm 16$	$118 \pm 21$	$21,2 \pm 1,9$	$910 \pm 32$	$123 \pm 12$
		$Xf \pm m$	$1,31 \pm 0,12^*$	$227 \pm 7^*$	$203 \pm 26^*$	$26,6 \pm 2,1^*$	$857 \pm 35$	$83 \pm 3^*$
		$\Delta X \pm m$	$+0,66 \pm 0,08^\#$	$+29 \pm 14^\#$	$+85 \pm 23^\#$	$+5,4 \pm 2,3^\#$	$-54 \pm 26^\#$	$-40 \pm 12^\#$
Норма	30	$X \pm m$	0	$165 \pm 8$	$100 \pm 7$	$20,0 \pm 0,5$	$900 \pm 10$	$113 \pm 3$
		min÷max	$-0,50 \div +0,50$	$80 \div 250$	$50 \div 200$	$15 \div 25$	$800 \div 1000$	$75 \div 150$
		Cv	—	0,258	0,375	0,125	0,056	0,166



Ефект	n	Показник	Естрадіол, нг/л	Альдостерон, нг/л	Трийодтиронін, нМ/л
		Параметр			
Антистресорний	75	$X_i \pm m$	$78 \pm 2^*$	$102 \pm 2^*$	$1,28 \pm 0,06^*$
		$X_f \pm m$	$92 \pm 3^*$	$121 \pm 5^*$	$1,73 \pm 0,10^*$
		$\Delta X \pm m$	$+14 \pm 2^\#$	$+20 \pm 5^\#$	$+0,45 \pm 0,07^\#$
Нейтральний	62	$X_i \pm m$	$77 \pm 2^*$	$98 \pm 3$	$1,20 \pm 0,06^*$
		$X_f \pm m$	$83 \pm 2^*$	$107 \pm 3^*$	$1,36 \pm 0,06^*$
		$\Delta X \pm m$	$+6 \pm 2^\#$	$+9 \pm 3^\#$	$+0,16 \pm 0,05^\#$
Стресорний	14	$X_i \pm m$	$75 \pm 4^*$	$121 \pm 9^*$	$1,09 \pm 0,06^*$
		$X_f \pm m$	$76 \pm 3^*$	$114 \pm 6^*$	$1,12 \pm 0,07^*$
		$\Delta X \pm m$	$+1 \pm 3$	$-7 \pm 6$	$+0,03 \pm 0,09$
Норма	30	$X \pm m$	$115 \pm 8$	$85 \pm 7$	$2,10 \pm 0,09$
		min÷max	$30 \div 200$	$10 \div 160$	$1,1 \div 3,1$
		Cv	$0,370$	$0,441$	$0,238$

Примітки: 1.  $X_i$  — початкові,  $X_f$  — кінцеві значення та їх похибки.

2.  $\Delta X$  — прямі різниці (ефекти) та їх похибки.

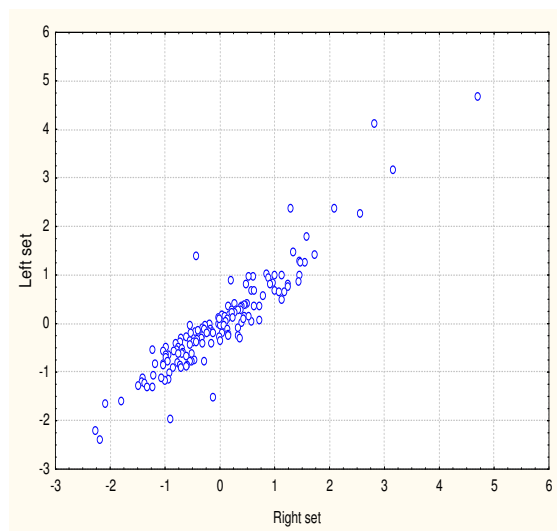
3. Значущі відхилення від норми позначені \*, значущі ефекти позначені #.

Стабільність НГІС зумовлена нейтралізацією (компенсацією) незначного підвищення ІНБ (за рахунок симпатотонічного зсуву  $M_0$  і зниження вагального тону) незначним підвищенням рівнів стреслімітуючих чинників.

Наростання ж НГІС відбувається, головним чином, за рахунок дальшого підвищення ІНБ від 118% СН до 203% СН (внаслідок підвищення симпатичного тону від 106% СН до 133% СН, асоційованого зі зниженням вагального тону від 109% СН до 73% СН, за відсутності суттєвих змін  $M_0$ ) та, меншою мірою, кортизолу (від 120% СН до 138% СН), тоді як підвищений рівень альдостерону проявляє лише тенденцію до зниження за стабільно знижених рівнів  $T_3$  і естрадіолу.

Динаміка НГІС прямо пов'язана із змінами ІНБ ( $r=0,74$ ), симпатичного тону ( $r=0,60$ ) і кортизолу ( $r=0,54$ ) та інверсно — з динамікою трийодтироніну ( $r=-0,53$ ), естрадіолу ( $r=-0,49$ ), вагального тону ( $r=-0,44$ ) і альдостерону ( $r=-0,22$ ). Канонічна кореляція між даними сетами теж дуже сильна (рис. 9.2):  $R=0,932$ ;  $R^2=0,869$ ;  $\chi^2=297$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=0,13$ ;  $p<10^{-4}$ .

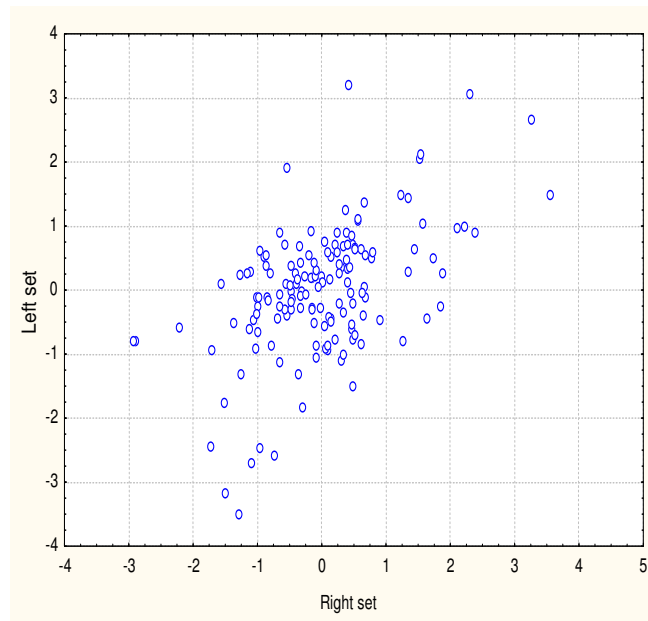
Рис. 9.2. Канонічна кореляція між змінами індексу стресу (вісь X) та адаптивних гормонів і нейротрансмітерів (вісь Y)



З іншими показниками нейро-гормональної регуляції НГІС пов'язаний слабо, але значуще (критичний рівень  $|r| \geq 0,16$  для вибірки з  $n=151$ ), зокрема з відношенням ЧСС стоячи/ЧСС сидячи ( $r=-0,28$ ), ЧСС сидячи ( $r=0,26$ ), ЛГ ( $r=0,24$ ), вегетативною реактивністю ( $r=-0,18$ ), тестостероном ( $r=0,16$ ); дуже слабо — з модою ( $r=-0,14$ ), пролактинном ( $r=0,12$ ), ТТГ ( $r=0,11$ ), тироксином ( $r=-0,11$ ) та зовсім ні — з ФСГ ( $r=0,05$ ) і прогестероном ( $r=-0,01$ ). У підсумку канонічна кореляція НГІС з

переліченою констеляцією виявляється все ж значною (рис. 9.3):  $R=0,522$ ;  $R^2=0,273$ ;  $\chi^2=45,5$ ;  $\Lambda$  Prime=0,73;  $p<10^{-5}$ .

Рис. 9.3. Канонічна кореляція між індексом стресу (вісь X) та іншими показниками нейрогормональної регуляції (вісь Y)



Рівні інших гормонів, реєстрованих в даному дослідженні (табл. 9.2), або залишаються без змін, або змінюються без зв'язку з динамікою НГІС. Зокрема, стабільно підвищеними виявлено рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і тестостерону; гіперпрогестеронемія продовжує наростати майже однаковою мірою в усіх групах, натомість гіперпролактинемія — зменшується. Дещо знижені початкові рівні фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і тироксину незначно, але закономірно підвищуються у випадках як антистресорного, так і нейтрального ефектів, але не стресорного. І лише для динаміки початкових підвищених рівнів тиротропного гормону (ТТГ) можна констатувати певний зв'язок з динамікою НГІС: дальше підвищення від 162% СН до 178% СН за антистресорного ефекту і зниження від 223% СН до 177% СН — за стресорного при стабільному середньому рівні (194% СН) у жінок з нейтральним ефектом.

Таблиця 9.2.

Супутні зміни рівнів інших гормонів за різних ефектів води Нафтуса на індекс стресу

Ефект	n	Показник	ЛГ, МО/л	Тестостерон, мкг/л	ТТГ, мМО/л	Пролактин, мкг/л	Тироксин, нМ/л	Прогестерон, мкг/л	ФСГ, МО/л
		Параметр							
Анти- стресор- ний	75	$\bar{X} \pm m$	6,3±0,7*	0,42±0,06*	3,08±0,26*	12,8±1,0*	80±4*	0,84±0,04*	5,17±0,16*
		$\bar{X} f \pm m$	6,2±0,6*	0,44±0,05*	3,38±0,15*	10,5±0,5*	89±3*	1,08±0,06*	5,33±0,13
		$\Delta \bar{X} \pm m$	-0,1±0,5	+0,02±0,04	+0,30±0,15#	-2,3±1,0#	+9±2#	+0,24±0,05#	+0,15±0,07#
Нейтра- льний	62	$\bar{X} \pm m$	7,8±0,9*	0,54±0,08*	3,68±0,34*	15,0±1,3*	82±4*	0,91±0,05*	5,34±0,21
		$\bar{X} f \pm m$	8,5±0,7*	0,57±0,06*	3,67±0,19*	11,5±0,5*	89±4*	1,30±0,09*	5,56±0,17
		$\Delta \bar{X} \pm m$	+0,7±0,5	+0,03±0,05	-0,01±0,23	-3,5±1,4#	+7±2#	+0,39±0,08#	+0,22±0,09#
Стресор- ний	14	$\bar{X} \pm m$	10,9±2,5*	0,82±0,21*	4,24±0,89*	13,1±2,7*	87±10*	0,80±0,07	5,62±0,56
		$\bar{X} f \pm m$	9,1±2,0*	0,58±0,16*	3,37±0,43*	11,2±1,2	88±8*	1,04±0,11*	5,68±0,42
		$\Delta \bar{X} \pm m$	-1,8±1,6	-0,24±0,15	-0,87±0,41#	-1,9±2,8	+1±5	+0,24±0,08#	+0,06±0,21
Норма	30	$\bar{X} \pm m$	2,8±0,2	0,28±0,02	1,90±0,15	8,4±0,5	110±4	0,66±0,05	6,1±0,4
		min÷max	0,5÷5,0	0,01÷0,55	0,3÷3,5	3,3÷13,4	65÷155	0,06÷1,26	1,8÷10,5
		Cv	0,403	0,482	0,421	0,300	0,205	0,455	0,356

Аналіз показників ортостазу (табл. 9.3) та їх динаміки свідчить, що частота серцевих скорочень (ЧСС) як сидячи (меншою мірою), так і стоячи (більшою мірою) при поступленні перевищує норму, а курсове вживання Нафтусі посилює початкові відхилення. При цьому як різниці ЧСС стоячи і сидячи, так і їх відношення, зростають мінімально за антистресорного ефекту, дещо відчутніше — за нейтральною і максимально — за стресорного ефекту. Цікаво, що динаміка ортостатичного індексу Тесленко (автора тесту) меншою мірою співвідноситься з динамікою НГІС,

ніж ортостатична різниця ЧСС. Вегетативна реактивність (ВР), оцінена за відношенням ІНБ стоячи і лежачи, будучи дещо зниженою початково, теж зростає до рівнів середньої норми за антистресорного і нейтрального ефектів, причому однаковою мірою, тоді як за стресорного ефекту залишається стабільно нормальною.

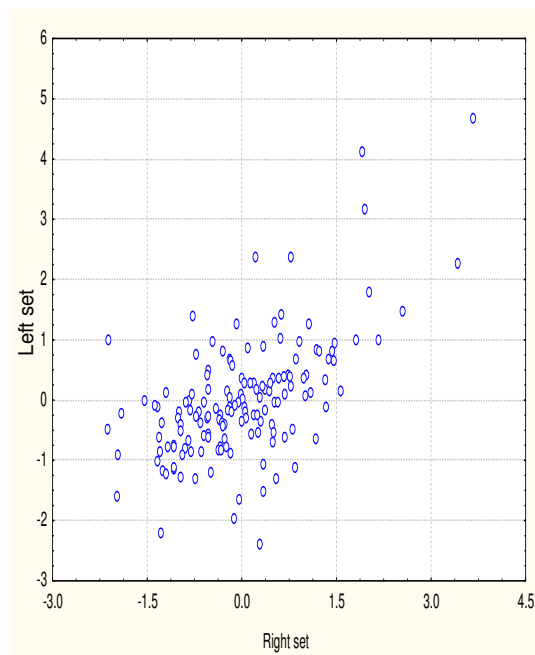
Таблиця 9.3.

Супутні зміни показників ортостазу за різних ефектів води Нафтуса на індекс стресу

Ефект	n	Показник Параметр	ЧСС сидячи, хв <sup>-</sup>	ЧСС стоячи, хв <sup>-</sup>	Ортостатична реакція		Індекс Теслен- ко, од	ВР= ІНБ ст./ ІНБ леж.
					Стоячи — сидячи, хв <sup>-</sup>	Стоячи/ сидячи		
Анти- стресор- ний	75	Xi±m	71,6±0,9*	84,6±1,2*	+13,0±0,7*	1,185±0,011*	5,3±0,2*	1,37±0,11*
		Xf±m	74,5±1,0*	89,6±1,2*	+15,1±0,6*	1,206±0,008*	4,3±0,2*	1,92±0,12
		ΔX±m	+2,9±0,7#	+5,0±0,9#	+2,1±0,5#	+0,021±0,007#	-1,0±0,2#	+0,56±0,15#
Нейт- ральний	62	Xi±m	70,6±1,0*	83,2±1,4*	+12,5±0,7*	1,178±0,010*	5,6±0,3*	1,41±0,08*
		Xf±m	75,4±1,1*	90,7±1,4*	+15,1±0,5*	2,02±0,006*	4,1±0,3*	1,95±0,15
		ΔX±m	+4,8±0,8#	+7,5±1,1#	+2,6±0,6#	+0,024±0,007#	-1,5±0,2#	+0,54±0,15#
Стресор- ний	14	Xi±m	72,0±3,0*	81,4±2,7*	+9,4±1,8	1,139±0,029	5,8±0,5*	1,54±0,15
		Xf±m	76,4±3,0*	89,7±3,0*	+13,4±1,0*	1,179±0,016*	4,4±0,5*	1,43±0,34
		ΔX±m	+4,4±1,6#	+8,4±2,9#	+4,0±1,7#	+0,040±0,020	-1,4±0,5#	-0,11±0,39
Норма	30	X±m	67,0±0,7	75,5±0,6	+8,5±0,5	1,120±0,060	7,3±0,4	1,85±0,11
		min÷max	60÷74	69÷82	6÷11	1,020÷1,220	5,0÷9,5	0,7÷3,0

Динаміка НГІС значуще слабо корелює із змінами моди ( $r=-0,20$ ), вегетативної реактивності ( $r=-0,18$ ) і ЛГ ( $r=0,17$ ), що разом із дуже слабою кореляцією з динамікою ТТГ ( $r=-0,14$ ), ЧСС сидячи ( $r=0,13$ ), тироксину ( $r=-0,10$ ) і прогестерону ( $r=0,09$ ) дає у підсумку вельми значну канонічну кореляцію з переліченою констеляцією (рис. 9.4):  $R=0,591$ ;  $R^2=0,349$ ;  $\chi^2=62,3$ ;  $\Lambda$  Prime=0,65;  $p<10^{-6}$ .

Рис. 9.4. Канонічна кореляція між змінами індексу стресу (вісь X) та показників нейрогормональної регуляції (вісь Y)



Стосовно показників алкалонейтралізаційних і алкалорезистентних властивостей шкіри виявлено (табл. 9.4), що нормальний час нейтралізації розчину лугу на поверхні шкіри за антистресорного ефекту значуще скорочується, що свідчить про активацію секреції лактату і ацетату потовими і сальними залозами, натомість стресорний ефект супроводжується протилежною зміною алкалонейтралізації за непевних змін у випадках нейтрального ефекту бальнеотерапії на НГІС. Це дає підстави для припущення про певну підлеглість секреції органічних кислот стреслімітуючим гормонам. З двома іншими показниками шкіри зв'язків НГІС не виявлено.

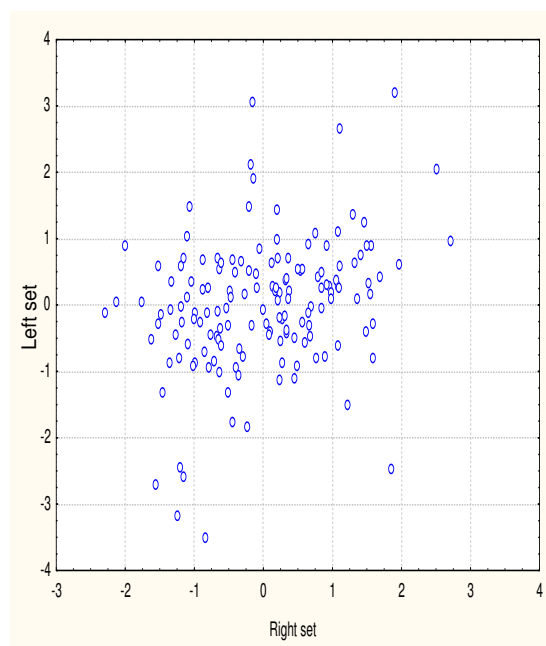
Таблиця 9.4.

Супутні зміни показників шкіри за різних ефектів води Нафтуса на індекс стресу

Ефект	n	Показник	рН шкіри	Алкало-резистентність, ерозій/15хв	Алкало-нейтралізація, с
		Параметр			
Антистресорний	75	$Xi \pm m$	$5,64 \pm 0,04^*$	$2,9 \pm 0,3$	$75 \pm 2$
		$Xf \pm m$	$5,65 \pm 0,04^*$	$2,9 \pm 0,2$	$68 \pm 2$
		$\Delta X \pm m$	$+0,01 \pm 0,05$	$0,0 \pm 0,3$	$-7 \pm 3\#$
Нейтральний	62	$Xi \pm m$	$5,71 \pm 0,05^*$	$4,5 \pm 0,5^*$	$69 \pm 2$
		$Xf \pm m$	$5,67 \pm 0,03^*$	$4,0 \pm 0,4$	$64 \pm 3^*$
		$\Delta X \pm m$	$-0,04 \pm 0,05$	$-0,5 \pm 0,5$	$-4 \pm 3$
Стресорний	14	$Xi \pm m$	$5,80 \pm 0,08^*$	$4,3 \pm 0,9$	$69 \pm 5$
		$Xf \pm m$	$5,66 \pm 0,12$	$2,7 \pm 0,7$	$81 \pm 6$
		$\Delta X \pm m$	$-0,14 \pm 0,08$	$-1,6 \pm 0,2\#$	$+12 \pm 3\#$
Норма	30	$X \pm m$	$5,43 \pm 0,05$	$3,0 \pm 0,2$	$74 \pm 3$
		min÷max	$5,0 \div 6,0$	$0 \div 6$	$35 \div 113$
		Cv	0,046	0,500	0,264

**9.2. Імунний та клінічний супровід стресомодулюючих ефектів води Нафтуса.** З-поміж реєстрованих показників імунного статусу лише чотири на межі значущості корелюють з НГІС: “активні” Т-лімфоцити ( $r=0,16$ ), теофілінрезистентні Т-лімфоцити ( $r=0,15$ ),  $CD3^+CD4^+$ -лімфоцити ( $r=0,15$ ) і пан-лімфоцити ( $r=-0,15$ ). З врахуванням ще чотирьох дуже слабких зв’язків канонічна кореляція НГІС з імунним статусом виявляється майже помірною (рис. 9.5):  $R=0,295$ ;  $R^2=0,087$ ;  $\chi^2=13,2$ ;  $\Lambda Prime=0,91$ ;  $p=0,10$ .

Рис. 9.5. Канонічна кореляція між індексом стресу (вісь X) та імунним статусом (вісь Y)



Судячи за даним табл. 9.5, альтернативним змінам НГІС більш-менш відповідає динаміка лише лейкоцитозу і ІgА (прямо) та ІgG (інверсно).

Таблиця 9.5.

Супутні зміни показників імунітету за різних ефектів води Нафтуса на індекс стресу

Ефект	n	Показник	Лейкоцити,	Лімфоцити,	CD3 <sup>+</sup> ,	Е <sub>А</sub> -ПУЛ,	Е <sub>ТФч</sub> -ПУЛ,	Е <sub>ТФр</sub> -ПУЛ,	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ,
		Параметр	Г/л	%	%	%	%	%	%
Анти-стресорний	75	Xi±m	5,27±0,15	36,1±1,0	45,5±0,7*	27,8±1,1	16,8±0,9*	26,2±1,1*	26,4±0,6
		Xf±m	4,90±0,12*	36,9±0,8*	43,0±0,8*	28,2±1,0	16,8±0,9*	22,8±0,9*	24,8±0,5
		ΔX±m	-0,38±0,13 <sup>#</sup>	+0,9±1,0	-2,5±0,8 <sup>#</sup>	+0,3±0,9	0,0±0,8	-3,4±0,8 <sup>#</sup>	-1,6±0,4 <sup>#</sup>
Нейтральний	62	Xi±m	5,20±0,18	36,0±1,0	46,1±0,9*	30,2±1,4*	18,8±1,2	24,9±1,1*	25,4±0,6
		Xf±m	5,04±0,14*	37,6±0,9*	46,0±0,9*	31,5±1,4*	20,4±1,0	23,6±0,9*	24,4±0,5
		ΔX±m	-0,16±0,14	+1,6±0,9	0,0±0,9	+1,3±1,1	+1,6±1,1	-1,3±1,0	-1,0±0,5
Стресорний	14	Xi±m	5,13±0,32	37,3±2,6	47,7±2,1*	25,6±3,0	21,8±3,1	24,4±2,5*	24,5±1,5
		Xf±m	5,24±0,31	39,2±1,6*	46,4±1,9*	29,4±1,7	21,4±2,0	22,9±1,7*	23,9±0,8
		ΔX±m	+0,11±0,37	+1,9±1,6	-1,3±1,8	+3,8±2,9	-0,4±3,4	-1,6±2,4	-0,6±1,5
Норма	30	X±m	5,78±0,33	33,9±1,0	54,9±1,4	29,6±0,8	20,9±0,4	33,2±1,2	29,1±1,0
		min÷max	4,3÷7,3	23÷45	40÷70	21÷38	17÷25	20÷46	18÷40
		Cv	0,130	0,162	0,137	0,144	0,096	0,196	0,189

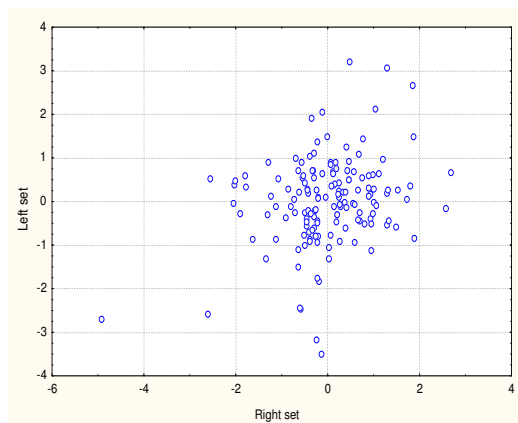
Продовження табл. 9.5.

Ефект	n	Показник	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ,	CD16 <sup>+</sup> ,	CD19 <sup>+</sup> ,	ЕАС-ПУЛ,	IgM,	IgA,	IgG,	ЦІК,
		Параметр	%	%	%	%	г/л	г/л	г/л	од.
Антистресорний	75	Xi±m	21,2±0,7*	12,4±0,2*	24,0±0,4*	23,6±0,9	1,29±0,06	2,12±0,11	15,1±0,7*	68±6
		Xf±m	21,1±0,7*	12,0±0,2*	23,9±0,4*	23,1±0,9	1,48±0,07*	2,05±0,11	16,5±0,7*	71±4*
		ΔX±m	-0,1±0,6	-0,3±0,2	-0,1±0,3	-0,5±0,6	+0,18±0,06 <sup>#</sup>	-0,12±0,10	+1,5±0,6 <sup>#</sup>	+2±4
Нейтральний	62	Xi±m	22,6±0,9*	12,4±0,2*	24,5±0,4*	24,5±0,8*	1,37±0,06*	2,35±0,11*	14,8±0,7*	63±5
		Xf±m	23,6±0,8	12,1±0,2*	23,9±0,4*	23,2±0,8	1,44±0,07*	2,29±0,12*	16,1±0,7*	64±4
		ΔX±m	+1,2±0,8	-0,2±0,2	-0,6±0,4	-1,4±0,8	+0,06±0,05	-0,07±0,12	+1,3±0,6 <sup>#</sup>	+1±4
Стресорний	14	Xi±m	25,2±2,3	12,7±0,4*	23,9±0,9	23,1±2,1	1,21±0,14	2,34±0,27	15,9±1,3*	59±7
		Xf±m	24,5±1,6	12,3±0,4*	24,4±0,9*	24,2±1,9	1,37±0,09*	2,72±0,28*	15,1±1,4*	58±10
		ΔX±m	-0,7±2,6	-0,4±0,4	+0,4±0,8	+1,1±1,8	+0,16±0,14	+0,39±0,17 <sup>#</sup>	-0,8±1,3	-1±8
Норма	30	X±m	24,8±0,5	16,4±0,8	21,7±0,8	21,5±0,8	1,15±0,05	1,90±0,06	11,5±0,4	54±5
		min÷max	20÷30	8÷25	13÷30	13÷30	0,60÷1,70	1,20÷2,60	7,0÷16,0	5÷105
		Cv	0,100	0,259	0,196	0,196	0,239	0,184	0,196	0,463

Так, антистресорний ефект супроводжується зниженням та тенденцією до зниження нормальних рівнів лейкоцитів та ІgА і значущим дальшим підвищенням початково підвищеного рівня ІgG, натомість стресорний ефект асоціюється із тенденцією до підвищення лейкоцитів і значущим підвищенням нормального рівня ІgА та тенденцією до зниження підвищеного рівня ІgG, тоді як за нейтрального ефекту на НГІС зміни лейкоцитів і даних імуноглобулінів мають проміжний характер. Знижені рівні CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів продовжують надалі знижуватись в усіх групах, проте максимальною мірою за антистресорного ефекту, проміжною — за нейтрального та мінімальною — за стресорного ефекту. І навпаки, нормальні рівні загальних і “активних” Т-лімфоцитів (Е<sub>А</sub>-ПУЛ) найвідчутнішу тенденцію до підвищення проявляють за стресорного, а найслабшу – за антистресорного ефектів.

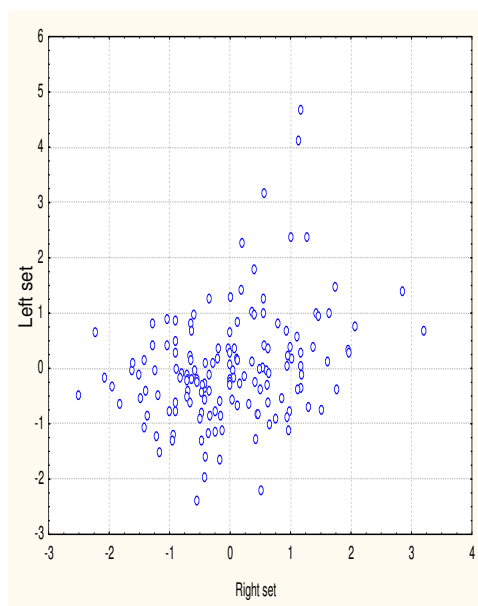
Проте кореляційний аналіз вносить корективи щодо візуального враження: значущі зв'язки динаміки НГІС виявлено із змінами рівнів популяції CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів (r=0,20) та субпопуляцій теофілінрезистентних (r=0,20) і CD4<sup>+</sup>-(r=0,16) лімфоцитів, та дуже слабкі — з динамікою ІgА (r=0,13), Е<sub>А</sub>-ПУЛ (r=0,09) і CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів (r=-0,07) та абсолютного лімфоцитозу (r=0,12). Це зумовлює існування вже помірного канонічного зв'язку між динамікою НГІС і імунного статусу (рис. 9.6): R=0,303; R<sup>2</sup>=0,092; χ<sup>2</sup>=14,0; Λ Prime=0,91; p=0,05.

Рис. 9.6. Канонічна кореляція між змінами індексу стресу (вісь X) та імунного статусу (вісь Y)



Стосовно показників гінекологічного та клінічного статусів НГІС слабо корелює лише з об'ємом лівого (мінорного) яйника ( $r=0,17$ ), тривалістю оваріально-менструального циклу ( $r=0,15$ ) і виразністю одутловатості ( $r=-0,17$ ); заслуговує уваги також зв'язок з виразністю хронічної втоми ( $r=-0,11$ ). У підсумку канонічна кореляція хоч слабка, але значуща (рис. 9.7):  $R^2=0,289$ ;  $R=0,084$ ;  $\chi^2=12,9$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=0,92$ ;  $p=0,01$ .

Рис 9.7. Канонічна кореляція між індексом стресу (вісь X) та гінекологічно-клінічними показниками (вісь Y)



Клінічний стан (табл. 9.6) значуще поліпшується практично однаковою мірою як за антистресорного, так і за нейтрального ефектів, та дещо меншою мірою — за стресорного. Це стосується зменшення виразності психо-неврологічних симптомів хронічної втоми, головних болей і депресії. Разом з тим, виразність одутлості наприкінці бальнеотерапії дещо зростає.

Таблиця 9.6.

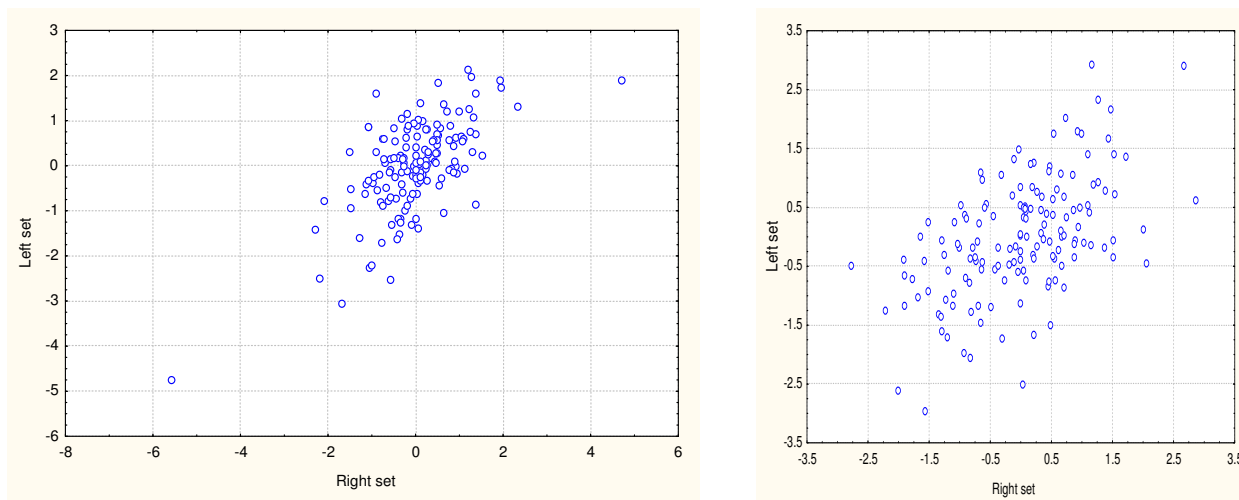
Супутні зміни клінічних показників за різних ефектів води Нафтуса на індекс стресу

Ефект	n	Показник	Цефалалгія, од	Одутлість, од	Хронічна втома, од	Настрій, балів
		Параметр				
Антистресорний	75	$Xi \pm m$	$0,27 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,03$	$-0,40 \pm 0,17$
		$Xf \pm m$	$0,13 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,02$	$-0,04 \pm 0,09$
		$\Delta X \pm m$	$-0,14 \pm 0,02\#$	$+0,08 \pm 0,02\#$	$-0,11 \pm 0,02\#$	$+0,36 \pm 0,12\#$
Нейтральний	62	$Xi \pm m$	$0,24 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,05$	$-0,36 \pm 0,20$
		$Xf \pm m$	$0,10 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,02$	$-0,03 \pm 0,11$
		$\Delta X \pm m$	$-0,14 \pm 0,03\#$	$+0,05 \pm 0,03$	$-0,19 \pm 0,04\#$	$+0,32 \pm 0,13\#$
Стресорний	14	$Xi \pm m$	$0,23 \pm 0,05$	$0,08 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,04$	$-0,07 \pm 0,32$
		$Xf \pm m$	$0,16 \pm 0,04$	$0,17 \pm 0,06$	$0,08 \pm 0,03$	$+0,21 \pm 0,24$
		$\Delta X \pm m$	$-0,07 \pm 0,04$	$+0,09 \pm 0,06$	$-0,12 \pm 0,04\#$	$+0,29 \pm 0,16$

Не виявлено жодного кореляційного зв'язку між динамікою НГІС та клінічних показників.

**9.3. Зв'язки між нейроендокринними і імунотропними ефектами води Нафтуса.** В руслі концепції нейроендокринно-імунного комплексу нами проаналізовано канонічний зв'язок між нейроендокринними і імунотропними ефектами води Нафтуса. Виявлено дві пари канонічних радикалів. Нейроендокринний радикал першої пари сформований ІНБ ( $r=0,44$ ), альдостероном ( $r=0,36$ ), вагальним тонусом ( $r=-0,29$ ), індексом Тесленко ( $r=0,26$ ) і прогестероном ( $r=-0,23$ ), а факторну структуру імунного радикала представлено  $CD3^+$  ( $r=0,55$ ),  $E_A$  ( $r=0,43$ ) і пан- ( $r=0,37$ ) лімфоцитами, а також ЦІК ( $r=-0,34$ ). Зв'язок візуалізовано на рис. 9.8 (зліва):  $R=0,644$ ;  $R^2=0,415$ ;  $\chi^2=269$ ;  $\Lambda$  Prime=0,14;  $p=0,003$ .

Рис. 9.8. Канонічна кореляція між нейро-ендокринними (вісь X) та імунотропними (вісь Y) ефектами води Нафтуса

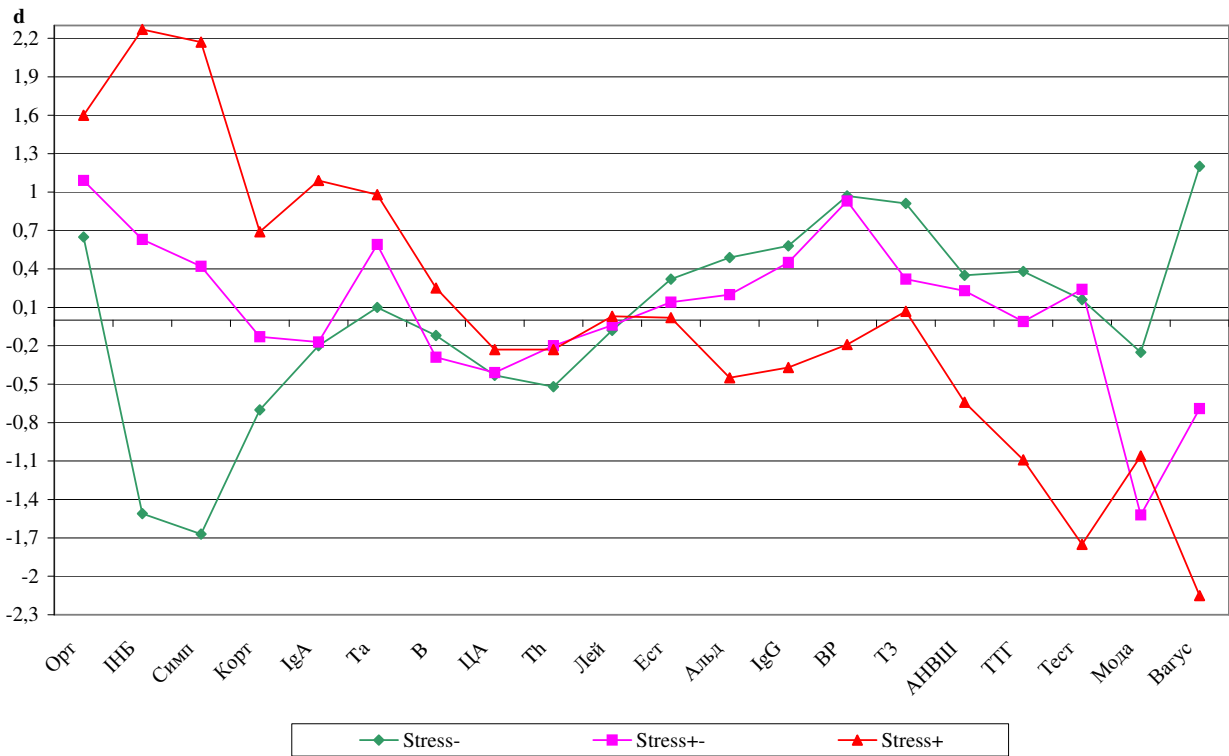


Друга пара сформована, з одного боку, індексом ЧСС стоячи/ЧСС сидячи ( $r=-0,56$ ), індексом Тесленко ( $r=0,37$ ), НГІС ( $r=-0,35$ ), симпатичним тонусом ( $r=-0,34$ ), кортизолом ( $r=-0,32$ ), ІНБ ( $r=-0,30$ ), естрадіолом ( $r=0,30$ ) і прогестероном ( $r=0,26$ ), а з іншого боку — рівнями  $CD16^+$  ( $r=0,50$ ),  $CD19^+$  ( $r=0,35$ ),  $CD4^+$  ( $r=-0,29$ ),  $E_{ТФР-ПУЛ}$  ( $r=-0,27$ ), пан-лімфоцитів ( $r=-0,41$ ), ІgА ( $r=-0,46$ ), ІgG ( $r=0,39$ ) та лімфоцитозом ( $r=-0,36$ ). Канонічний зв'язок дещо слабший, але значний (рис. 9.8, справа):  $R=0,546$ ;  $R^2=0,298$ ;  $\chi^2=197$ ;  $\Lambda$  Prime=0,23;  $p=0,18$ .

В цьому ж руслі на основі змін внаслідок пиття води Нафтуса індексів d нейро-гормонально-імунних параметрів побудовано їх профілі за різних бальнеоефектів на рівень стресу (рис. 9.9).

Видно, що рівні параметрів першої констеляції за антистресорного ефекту Нафтусі знижуються (ІНБ, симпатичний тонус, кортизолемія, ІgА, В-лімфоцити, теофілін-резистентні Т-лімфоцити, а також цефалалгія), не змінюються ("активні" Т-лімфоцити) або помірно підвищуються (ортостатична реакція пульсу), натомість за стресорного ефекту, як правило, підвищуються або зменшуються меншою мірою (цефалалгія і  $E_{ТФР-ПУЛ}$ ). Друга констеляція параметрів, "вододілом" між якими виступає рівень лейкоцитів, навпаки, зростає при зниженні індексу стресу чи мінімально знижується (мода), тоді як при його підвищенні — знижується чи залишається без змін (естрадіол і  $T_3$ ). Нейтральний ефект Нафтусі на рівень стресу супроводжується проміжними змінами 13 параметрів із 20, при цьому зміни 14 параметрів не виходять за межі діапазону  $\pm 0,5\sigma$ .

**Рис.9. Профілі нейро-гормонально-імуних параметрів за різних ефектів води Нафтуса на індекс стресу**



Інформація про ефекти біоактивної води Нафтуса на нейроендокринно-імуний комплекс та клінічний стан методом факторного аналізу може бути сконденсована у 12 головних компонентах (ГК).

Перша ГК (табл. 9.7) однозначно інтерпретується як ортостатична. Друга ГК репрезентує пітуїтарно-андроенну і пітуїтарно-тироїдну осі, третя — вегетативний гомеостаз та НПС, а п'ята — головні адаптивні гормони. З іншого боку, четверта ГК представляє клітинний, а шоста і сьома ГК — гуморальний імунітет. До імунної можна віднести також і дев'яту ГК. Решта ГК, на відміну від попередніх однорідних, є за своїм складом різномірними. Зокрема, восьма ГК об'єднує рівень прогестерону з виразністю одутловатості, десята ГК — рівень пролактину з рівнями ЦК і "активних" Т-лімфоцитів, одинадцята ГК — рівень теофілінрезистентних Т-лімфоцитів з виразністю психо-неврологічних симптомів і алкалонейтралізуючою властивістю шкіри, а дванадцята ГК — рівень альдостерону з алкалорезистентністю шкіри і вегетативною реактивністю.

Таке поєднання змінних у відзначених різномірних ГК, за означенням, зумовлене їх кореляційними взаємозв'язками. Зокрема, динаміка виразності одутловатості значно прямо пов'язана з динамікою рівня прогестерону ( $r=0,46$ ), який, як відомо, сприяє затримці води. Зміни рівня ЦК слабо, але значуще корелюють з динамікою пролактинемії ( $r=0,16$ ), а "активних" Т-лімфоцитів, які дають однакові факторні навантаження як на десятую, так і на дев'яту ГК, — зі змінами рівнів як пролактину ( $r=-0,15$ ) і ТТГ ( $r=-0,22$ ), так і абсолютного лімфоцитозу ( $r=0,21$ ) і лейкоцитозу ( $r=0,15$ ). Приблизно однакові факторні навантаження динаміки виразності головних болей на п'яту, восьму і одинадцятую ГК зумовлені її зв'язками зі змінами  $T_3$  ( $r=-0,19$ ), естрадіолу ( $r=-0,18$ ) і прогестерону ( $r=0,17$ ).

Таблиця 9.7.

Факторні навантаження (Equatax normalized). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу ефектів води Нафтуса

Змінна	Код	ГК 1	ГК 2	ГК 3	ГК 4	ГК 5	ГК 6	ГК 7	ГК 8	ГК 9	ГК 10	ГК 11	ГК 12
Індекс Тесленко	ІТ	<b>0,96</b>											
ЧСС стоячи	$T_2$	<b>0,96</b>											
ЧСС стоячи – ЧСС сидячи	$\Delta T$	<b>0,85</b>		-0,21									
ЧСС сидячи	$T_1$	<b>0,75</b>		0,22									0,24
ЧСС стоячи/ЧСС сидячи	Ort	<b>0,70</b>		-0,30			-0,24						-0,23
Гуморальний канал вегетат. регул.	$M_0$	0,56								0,28			
Лютеїнізуючий гормон	LH		<b>0,94</b>										





3	Гуморальний канал вегетативної регуляції (Мо), с	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-0,013±0,011 -2,969 -5,917 3,691	-0,076±0,014 -2,969 -5,917 -5,819	-0,054±0,029 -2,969 -5,917 -5,069	Λ F p	0,434 25,2 <10 <sup>-6</sup>
7	Кортизол, мкг/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-30±5 -0,0011 -0,0105 0,0012	-6±3 -0,0011 -0,0105 -0,0081	29±16 -0,0011 -0,0105 0,0035	Λ F p	0,387 12,3 <10 <sup>-6</sup>
8	Трийодтиронін, нМ/л	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	+0,45±0,07 1,033 -0,796 -1,397	+0,16±0,05 1,033 -0,796 -0,085	+0,03±0,09 1,033 -0,796 3,545	Λ F p	0,375 11,1 <10 <sup>-6</sup>
10	Ортостатична різниця (ЧСС ст.- ЧСС сид.), хв <sup>-1</sup>	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	+2,1±0,5 0,359 -0,614 -0,079	+2,6±0,6 0,359 -0,614 0,142	+4,0±1,7 0,359 -0,614 1,863	Λ F p	0,358 9,32 <10 <sup>-6</sup>
12	Індекс напруження Баєвського, од.	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-56±11 -0,014 -0,002 0,0262	+24±6 -0,014 -0,002 -0,0014	+85±23 -0,014 -0,002 -0,0334	Λ F p	0,344 8,05 <10 <sup>-6</sup>
13	Симпатичний тонус (АМо), %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-4,2±0,8 0,096 0,019 -0,136	+1,0±0,6 0,096 0,019 0,051	+5,4±2,3 0,096 0,019 0,263	Λ F p	0,331 7,72 <10 <sup>-6</sup>
14	Вагальний тонус (ΔX), с	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	+0,022±0,007 -4,367 -4,253 6,060	-0,013±0,006 -4,367 -4,253 -4,815	-0,040±0,012 -4,367 -4,253 -9,778	Λ F p	0,324 7,29 <10 <sup>-6</sup>
15	Ортостатичний індекс Тесленко, од	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	-1,01±0,19 0,403 -0,542 -0,718	-1,46±0,24 0,403 -0,542 -0,368	-1,39±0,48 0,403 -0,542 1,364	Λ F p	0,317 6,92 <10 <sup>-6</sup>
17	Ортостатичне відношення (ЧСС ст./ЧСС сид.)	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	+0,021±0,007 -14,50 30,85 -5,216	+0,024±0,007 -14,50 30,85 -9,860	+0,040±0,020 -14,50 30,85 -87,6	Λ F p	0,302 6,37 <10 <sup>-6</sup>

Примітки. 1. N<sub>Δ</sub> – порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.

2. X±m — середні значення змінних та їх стандартні похибки.

3. RCCDF — нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).

4. CoeCF — коефіцієнти класифікуючих функцій.

Іншу плеяду (табл. 9.9) очолює динаміка лейкоцитозу — рутинного, але, як виявляється, вельми інформативного інтегрального показника імунітету. Сюди ж програмою відібрана динаміка двох показників гуморального імунітету, пов'язана зі змінами, з одного боку, ортостатичної реакції, ЛГ, тестостерону, ФСГ ( $|r|=0,19\div 0,15$ ), а з іншого — показників клітинного імунітету: CD16<sup>+</sup> ( $r=0,26$ ) і E<sub>ТФР</sub><sup>-</sup> ( $r=0,18$ ) лімфоцитів. Динаміка імунорегуляторного індексу закономірно пов'язана із змінами рівнів як кортизолу ( $r=-0,18$ ) та ФСГ ( $r=-0,16$ ), так і CD3<sup>+</sup> ( $r=-0,31$ ), CD19<sup>+</sup> ( $r=0,22$ ) лімфоцитів та ІgА ( $r=0,17$ ).

Таблиця 9.9.

Підсумки дискримінантного аналізу імунних та клінічних показників, які характеризують стресмодулюючий ефект води Нафтуса

N <sub>Δ</sub>	Дискримінантна змінна	Ефект	Антистресорний	Нейтральний	Стресорний	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=75	n=62	n=14		
4	Лейкоцити, Г/л	X±m	-0,38±0,13	-0,16±0,14	+0,11±0,37	Λ	0,422
		RCCDF1	0,215	0,215	0,215	F	19,5
		RCCDF2	-0,064	-0,064	-0,064	p	<10 <sup>-6</sup>
		CoeCF	-0,577	-0,233	0,384		
5	Імуноглобуліни G, г/л	X±m	+1,5±0,6	+1,3±0,6	-0,8±1,3	Λ	0,410
		RCCDF1	-0,051	-0,051	-0,051	F	16,2
		RCCDF2	0,058	0,058	0,058	p	<10 <sup>-6</sup>
		CoeCF	0,183	0,131	-0,075		

6	В-лімфоцити, %	X±m	-0,5±0,6	-1,4±0,7	+1,1±1,8	Λ	0,398
		RCCDF1	0,037	0,037	0,037	F	14,0
		RCCDF2	-0,063	-0,063	-0,063	P	<10 <sup>-6</sup>
		CoeCF	-0,078	-0,055	0,123		
9	Головні болі, балів	X±m	-0,14±0,02	-0,14±0,03	-0,07±0,04	Λ	0,367
		RCCDF1	0,676	0,676	0,676	F	10,1
		RCCDF2	-1,490	-1,490	-1,490	P	<10 <sup>-6</sup>
		CoeCF	-4,018	-3,837	0,142		
11	Імунорегуляторний індекс (CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub> )	X±m	-0,06±0,05	-0,24±0,08	-0,08±0,19	Λ	0,351
		RCCDF1	-0,123	-0,123	-0,123	F	8,64
		RCCDF2	-0,627	-0,627	-0,627	P	<10 <sup>-6</sup>
		CoeCF	-0,314	-0,976	-0,425		
16	Алкалонейтралізу- юча властивість шкіри, с	X±m	-7±3	-4±3	+12±3	Λ	0,310
		RCCDF1	0,013	0,013	0,013	F	6,62
		RCCDF2	-0,019	-0,019	-0,019	P	<10 <sup>-6</sup>
		CoeCF	-0,048	-0,038	0,019		
		ConDF1	0,832	0,832	0,832		
		ConDF2	-0,463	-0,463	-0,463		
		ConCF	-3,444	-2,116	-5,891		
		Root1	-1,14	+0,67	+3,13		
Root2	0,23	+0,47	-0,89				

Примітки. 1. ConDF — константи дискримінантних функцій.

2. ConCF — константи класифікуючих функцій.

3. Root — середні величини канонічних змінних

Виразність інтегрального клінічного симптому — головних болей — закономірно змінюється, як вже відзначалось, із змінами рівнів пролактину ( $r=0,21$ ), T<sub>3</sub> ( $r=-0,19$ ), естрадіолу ( $r=-0,18$ ) і прогестерону ( $r=0,17$ ) — з одного боку, та виразності хронічної втоми ( $r=0,28$ ) і одутлості ( $r=0,18$ ) — з іншого боку.

Нарешті, присутність серед розділяючих змінних динаміки алкалонейтралізуючої властивості шкіри зумовлена, мабуть, її зв'язками з показниками пристосувально-захисних механізмів, що, проте, не знаходить підтвердження скринінгом кореляційних зв'язків ( $|r|=0,15 \div 0,12$ ).

Знаменно, що середні ранги обидвох плеяд практично однакові (9,3 і 8,5), що узгоджується з концепцією про тісну взаємодію нейро-ендокринних та імунних чинників в межах єдиного морфо-функціонального комплексу.

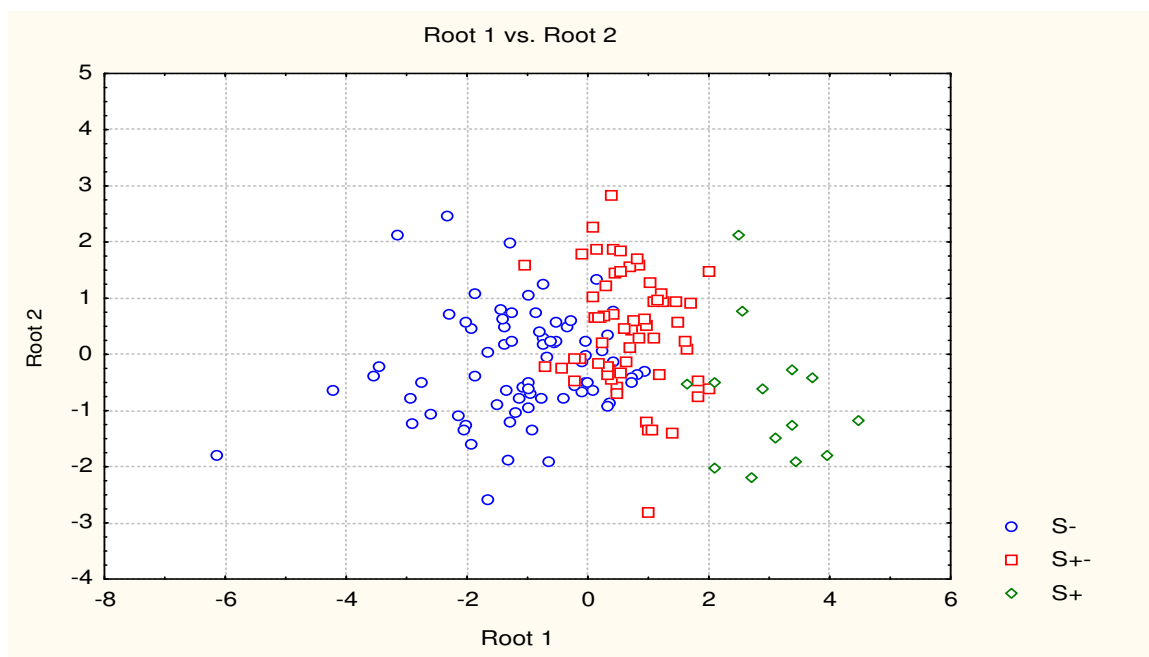
Дискримінуюча інформація, що міститься у виділених 17 змінних, може бути сконденсована у двох канонічних радикалах. При цьому перший корінь містить 90,1% розділяючих можливостей, його доля дисперсії ( $\eta^2=R^2$ ), яка пояснюється розподілом на групи (три типи стресмодулюючих ефектів), складає 0,639 ( $R=0,800$ ;  $\Lambda$  Wilks'=0,30;  $\chi^2=168$ ;  $p<10^{-6}$ ). Цей радикал корелює прямо сильно саме з динамікою НГІС ( $r=0,76$ ) і помірно — зі змінами ІНБ ( $r=0,46$ ), симпатичного тонусу ( $r=0,38$ ) і кортизолу ( $r=0,34$ ) та інверсно — з динамікою вагального тонусу ( $r=-0,31$ ) і T<sub>3</sub> ( $r=-0,22$ ), тобто може бути інтерпретований як динаміка адаптивних гормонів і нейротрансмітерів. Натомість другий корінь помірно інверсно пов'язаний з динамікою моди — маркера гуморального каналу вегетативної регуляції ( $r=-0,45$ ), імунорегуляторного індексу ( $r=-0,28$ ), рівня В-лімфоцитів ( $r=-0,28$ ) і T<sub>3</sub> ( $r=-0,22$ ) та прямо — з динамікою лютеїнізуючого гормону ( $r=0,35$ ), НГІС ( $r=0,30$ ) і ІНБ ( $r=0,25$ ). Проте цей радикал містить лише 9,9% дискримінуючих можливостей ( $R=0,404$ ;  $\eta^2=0,163$ ;  $\Lambda$  Wilks'=0,84;  $\chi^2=25$ ;  $p=0,07$ ). Потужність дискримінації за критерієм  $\Lambda$  Wilks': 0,30;  $F_{(34,3)}=6,4$ ;  $p<10^{-6}$ .

Візуалізація змін під впливом Нафтусі індивідуальних величин обидвох коренів, які містять характеристичну інформацію про динаміку нейроендокринно-імунного комплексу за різних стресмодулюючих ефектів, представлена на рис. 9.10. Видно, що антистресорному ефекту відповідає зміщення індивідуальних точок в негативну зону осі першого радикалу, так що центроїд цієї групи хворих складає: -1,14, відображаючи зменшення НГІС і стресреалізуючих факторів та збільшення — стреслімітуючих. Нейтральному ефекту відповідає локалізація точок у квазінульовій зоні в діапазоні -1÷+2 (центроїд: +0,67), натомість точки хворих, підданих стресорному ефекту, розміщені вздовж осі першого радикалу в діапазоні +2÷+5 (центроїд: +3,13).

Водночас вздовж осі другого радикалу видиме розмежування між групами відсутнє, що зрозуміло з огляду на його дуже слабку розділяючу здатність. Тим не менше, центроїд антистресорного ефекту займає квазінульову локалізацію (-0,22), нейтрального — трохи зміщений в позитивну зону (+0,47), а стресорного — ще більшою мірою зміщений в негативну зону (-0,89). Це відображає динаміку рівня лютеїнізуючого гормону, який, як показано раніше, знижується у випадках стресорного ефекту, зростає — у випадках квазінульового, не змінюючись за

антистресорного ефекту Нафтусі. Динаміка В-лімфоцитів має інверсний характер відносно такої ЛГ.

Рис. 9.10. Нестандартизовані канонічні величини коренів стресмодулюючих ефектів води Нафтуса



Квадрати віддалей Mahalanobis (міри відмінностей між групами) складають: між групами S- і S± — 3,8 ( $F=6,7$ ;  $p<10^{-6}$ ), S- і S± — 19,1 ( $F=11,1$ ;  $p<10^{-6}$ ), S± і S+ — 8,1 ( $F=4,5$ ;  $p<10^{-6}$ ).

Точність ретроспективної ідентифікації осіб з допомогою класифікуючих функцій складає у випадках антистресорного ефекту 82,7% (13 помилок на 75 осіб), квазінульового — 87,1% (8 помилок на 62 особи), стресорного — 78,6% (3 помилки на 14 осіб), а загальна коректність — 84,1%.

#### 9.4. Фактори, що кондиціонують характер стресмодулюючого ефекту, та можливість його прогнозу

Отже, один і той же фактор — біоактивна вода Нафтуса — чинить поліваріантний ефект на рівень стресу. Звідси витікає припущення, що характер стресмодулюючого ефекту зумовлений різними початковими рівнями показників нейроендокринно-імунного комплексу, клініки та гінекологічного статусу. Перевірка гіпотези проведена шляхом застосування того ж методу дискримінантного аналізу. Проте в даному випадку в якості дискримінантних змінних виступають початкові показники, а не їх динаміка.

Стосовно початкових нейро-гормональних, імунних і клінічних показників дані викладені в табл. 9.1 – 9.7. Гінекологічні показники жінок приведені в табл. 9.10.

Таблиця 9.10.

Гінекологічно-ендокринні показники жінок за різних ефектів води Нафтуса на індекс стресу

Ефект	n	Показник Параметр	Цикл, днів	Міома од.	Об'єм матки, см <sup>3</sup>	Об'єм яйника, см <sup>3</sup>		Кистоз яйника, од.		Мастопатія, од.		Щитовидна залоза	
						R	L	R	L	R	L	об'єм, см <sup>3</sup>	Ехоген- ність, од.
Антистресорний	75	X m	29,7 0,6	0,62 0,13*	83 5*	8,6 0,9	7,7 1,1	-0,22 0,17	-0,05 0,14	-0,22 0,10*	-0,19 0,10	23,4 0,7*	-0,36 0,17*
Нейтральний	62	X m	27,1 0,6	0,11 0,07	70 3*	10,5 1,5	7,4 0,7	-0,65 0,23*	-0,39 0,21	-0,60 0,16*	-0,87 0,18*	24,8 0,9*	-0,05 0,20
Стресорний	14	X m	29,2 0,9	0,29 0,16	96 19*	21,1 5,8*	6,8 0,5	-1,39 0,69*	+0,14 0,44	-0,57 0,25*	-0,64 0,29*	24,6 1,5*	0 0,42
Норма	30	X±m min÷max	26÷30	0	53±4 32÷74	9,1±0,8 3,7÷14,4	6,5±0,8 2,7÷10,3	0	0	0	0	13,5±0,4 9÷18	0

Виявляється, що антистресорний ефект Нафтусі розвивається у жінок з дещо подовженим циклом, відчутною міомою, яйниками нормальних розмірів без кистозу, за відсутності мастопатії та наявності гіперплазії щитовидної залози зі зниженою ехогенністю. Нейтральний ефект Нафтусі на індекс стресу має місце у осіб з нормальною тривалістю циклу, нормальним об'ємом матки без міоми, яйниками нормальних розмірів, але з помірним кистозом, особливо правостороннім, а також з помірною мастопатією, більше зліва, та гіперплазією щитовидної залози нормальної ехогенності. Натомість стресорний ефект бальнеотерапії розвивається за наявності, передовсім, значно збільшеного об'єму саме правого (домінуючого) яйника (внаслідок його кистозу) та збільшеної матки з незначною міомою, а також — помірної двосторонньої мастопатії та гіперплазії щитовидної залози з широким спектром її ехогенності.

Підсумки дискримінантного аналізу уточнюють візуальне вираження. Програмою відібрані в якості предикторів лише 5 із зареєстрованих 11 гінекологічно-ендокринних показників (табл. 9.11): умовний розмір міоми, виразність мастопатії саме лівої молочної залози, об'єм мажорного правого яйника, тривалість циклу, а також об'єм матки.

Відчутний дисонанс між прогностичними здатностями міоми (II ранг) і об'єму матки (XXVI ранг) пояснюється наявністю лише помірного зв'язку ( $r=0,50$ ) між цими показниками (тобто розмір міоми детермінує об'єм матки лише на 25%). Аналогічна за силою залежність має місце між кистозом лівого яйника та його об'ємом ( $r=-0,52$ ; від'ємний знак свідчить за ехонегативність кист), тоді як міра детермінізації об'єму правого яйника виразністю його кистозу відчутніша ( $r=-0,63$ ). Тому об'єм саме правого кистозного яйника зумовлює характер стресомодуючого ефекту Нафтусі. Ще одним предиктором виявилась тривалість оваріально-менструального циклу. Разом з тим, серед провісників типу стресомодуючого ефекту Нафтусі знаходимо виразність клінічних симптомів: головних болей, одутловатості та хронічної втоми. Ще одну констеляцію утворюють імунні показники: рівні пан-лімфоцитів і субпопуляцій Т-лімфоцитів: "активних", теофілін-чутливих та Т-кіллерів, а також ЦІК. Особняком стоїть алкалорезистентна властивість шкіри, яка вважається одним із маркерів пристосувально-захисних сил організму.

Таблиця 9.11.

Підсумки дискримінантного аналізу показників гінекологічного, клінічного та імунного статусів як предикторів стресомодуючих ефектів води Нафтуся

N <sub>A</sub>	Дискримінантна змінна	Ефект	Антистресорний	Нейтральний	Стресорний	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=75	n=62	n=14		
2	Міома, балів	X±m	0,62±0,13	0,11±0,07	0,29±0,16	Λ	0,825 7,43 =10 <sup>-5</sup>
		RCCDF1	0,538	0,538	0,538	F	
		RCCDF2	-0,186	-0,186	-0,186	F	
		CoeCF	-3,1	-4,5	-4,1	P	
3	Мастопатія лівостороння, балів	X±m	-0,19±0,10	-0,87±0,18	-0,64±0,29	Λ	0,747 7,65 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,537	0,537	0,537	F	
		RCCDF2	-0,167	-0,167	-0,167	F	
		CoeCF	6,1	4,7	5,1	P	
5	Об'єм яйника правого, см <sup>3</sup>	X±m	8,6±0,9	10,5±1,5	21,1±5,8	Λ	0,621 7,75 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,027	-0,027	-0,027	F	
		RCCDF2	-0,040	-0,040	-0,040	F	
		CoeCF	-0,7	-0,6	-0,5	P	
9	E <sub>A</sub> -РУЛ, %	X±m	27,8±1,1	30,2±1,4	25,6±3,0	Λ	0,461 7,35 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,030	-0,030	-0,030	F	
		RCCDF2	0,010	0,010	0,010	F	
		CoeCF	-0,6	-0,5	-0,6	P	
11	Головні болі, балів	X±m	0,268±0,029	0,236±0,034	0,229±0,052	Λ	0,419 6,84 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	1,562	1,562	1,562	F	
		RCCDF2	-0,549	-0,549	-0,549	F	
		CoeCF	24,7	20,7	22,0	P	
12	Одутлість, балів	X±m	0,121±0,024	0,216±0,033	0,081±0,036	Λ	0,401 6,62 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,888	-0,888	-0,888	F	
		RCCDF2	1,588	1,588	1,588	F	
		CoeCF	-45,2	-42,1	-46,6	P	
13	Пан-лімфоцити, %	X±m	36,1±1,0	36,0±1,0	37,3±2,6	Λ	0,382 6,46 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	-0,006	-0,006	-0,006	F	
		RCCDF2	0,056	0,056	0,056	F	
		CoeCF	-5,1	-5,1	-5,2	P	
16	Циркулюючі імунні комплекси, од.	X±m	68±6	63±5	59±7	Λ	0,335 6,04 <10 <sup>-6</sup>
		RCCDF1	0,009	0,009	0,009	F	
		RCCDF2	-0,004	-0,004	-0,004	F	
		CoeCF	0,2	0,1	0,1	P	

17	Тривалість оваріально-менструального циклу, днів	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	29,7±0,6 0,080 -0,061 8,9	27,1±0,6 0,080 -0,061 8,7	29,2±0,9 0,080 -0,061 8,8	Λ F P	0,323 5,90 <10 <sup>-6</sup>
20	Хронічна втома, балів	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	0,223±0,031 -0,873 0,441 -14,3	0,317±0,055 -0,873 0,441 -11,9	0,204±0,036 -0,873 0,441 -13,0	Λ F P	0,297 5,39 <10 <sup>-6</sup>
21	CD8 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	21,2±0,7 0,034 -0,148 -4,0	22,6±0,9 0,034 -0,148 -4,1	25,2±2,3 0,034 -0,148 -3,7	Λ F P	0,289 5,24 <10 <sup>-6</sup>
22	Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8)	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	1,31±0,06 -1,422 0,221 47,5	1,34±0,09 -1,422 0,221 51,0	1,13±0,16 -1,422 0,221 50,6	Λ F P	0,274 5,25 <10 <sup>-6</sup>
23	E <sub>T</sub> Фч-ПУЛ, %	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	16,8±0,9 -0,116 0,103 5,8	18,8±1,2 -0,116 0,103 6,1	21,8±3,1 -0,116 0,103 5,8	Λ F P	0,264 5,18 <10 <sup>-6</sup>
25	Алкалорезистентна властивість шкіри, ерозій/15 хв	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	2,7±0,3 -0,125 0,081 9,5	4,5±0,5 -0,125 0,081 9,8	4,3±0,9 -0,125 0,081 9,6	Λ F P	0,251 4,94 <10 <sup>-6</sup>
26	Об'єм матки, см <sup>3</sup>	X±m RCCDF1 RCCDF2 CoeCF	83±5 0,004 -0,007 1,0	70±3 0,004 -0,007 1,0	96±19 0,004 -0,007 1,0	Λ F P	0,244 4,84 <10 <sup>-6</sup>

- Примітки. 1. N<sub>Δ</sub> – порядковий номер дискримінантної змінної в загальній ієрархії.  
2. X±m — середні значення змінних та їх стандартні похибки.  
3. RCCDF — нестандартизовані коефіцієнти для канонічних дискримінантних функцій (канонічних змінних).  
4. CoeCF — коефіцієнти класифікуючих функцій.

Другу плеяду предикторів (табл. 9.12) формують 12 показників нейро-гормональної регуляції на чолі з ІНБ, що підтверджує його високу інформативність.

Таблиця 9.12.

Підсумки дискримінантного аналізу нейро-гормональних показників-предикторів стресмодулюючих ефектів води Нафтуся

N <sub>Δ</sub>	Дискримінантна змінна	Ефект	Антистресорний	Нейтральний	Стресорний	Критерії Wilks'	
		Параметр	n=75	n=62	n=14		
1	Індекс напруження Баєвського	X±m	146±12	91±5	118±21	Λ	0,908
		RCCDF1	0,020	0,020	0,020	F	7,50
		RCCDF2	0,005	0,005	0,005	F	7,50
		CoeCF	0,3	0,2	0,3	P	<10 <sup>-3</sup>
4	Альдостерон, нг/л	X±m	102±2	98±3	121±9	Λ	0,680
		RCCDF1	-0,009	-0,009	-0,009	F	7,71
		RCCDF2	-0,040	-0,040	-0,040	F	7,71
		CoeCF	0,8	0,8	0,9	P	<10 <sup>-6</sup>
6	Тестостерон, мкг/л	X±m	0,42±0,06	0,54±0,08	0,82±0,21	Λ	0,575
		RCCDF1	-0,716	-0,716	-0,716	F	7,60
		RCCDF2	-0,762	-0,762	-0,762	F	7,60
		CoeCF	22,3	23,5	25,9	P	<10 <sup>-6</sup>
7	Кортизол, мкг/л	X±m	225±6	218±5	198±16	Λ	0,520
		RCCDF1	0,022	0,022	0,022	F	7,85
		RCCDF2	0,005	0,005	0,005	F	7,85
		CoeCF	0,9	0,9	0,9	P	<10 <sup>-6</sup>
8	Трийодтиронін, нМ/л	X±m	1,28±0,06	1,20±0,06	1,09±0,06	Λ	0,487
		RCCDF1	0,077	0,077	0,077	F	7,63
		RCCDF2	1,272	1,272	1,272	F	7,63
		CoeCF	-28,5	-27,9	-31,7	P	<10 <sup>-6</sup>
10	ЧСС сидячи, хв <sup>-1</sup>	X±m	71,6±0,9	70,6±1,0	72,0±3,0	Λ	0,438
		RCCDF1	-0,089	-0,089	-0,089	F	7,10
		RCCDF2	-0,468	-0,468	-0,468	F	7,10
		CoeCF	215,5	215,4	216,9	P	<10 <sup>-6</sup>

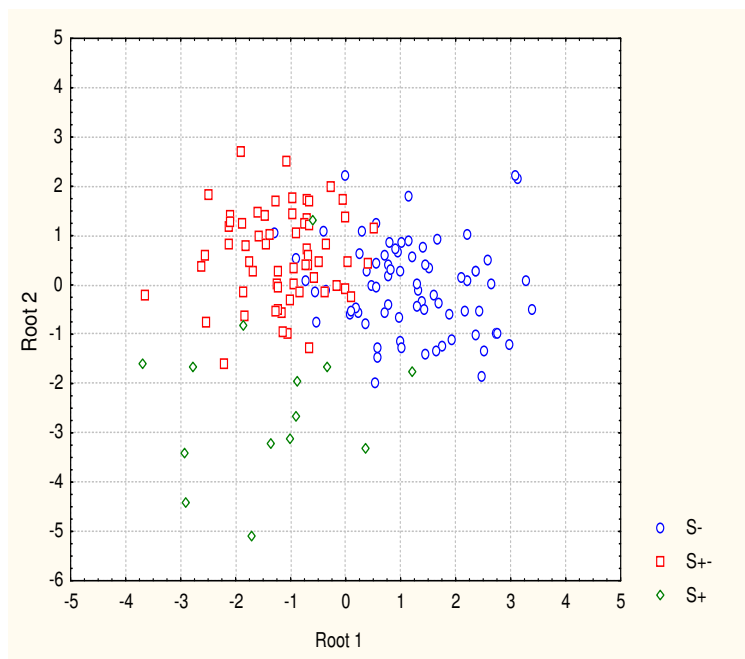
14	ЧСС стоячи, хв <sup>-1</sup>	X±m	84,6±1,2	83,2±1,4	81,4±2,7	Λ	0,365
		RCCDF1	0,132	0,132	0,132	F	6,33
		RCCDF2	0,510	0,510	0,510		
		CoeCF	-116,6	-116,6	-118,2	p	<10 <sup>-6</sup>
15	Ортостатичний індекс Тесленко, од	X±m	5,3±0,2	5,6±0,3	5,8±0,5	Λ	0,348
		RCCDF1	0,575	0,575	0,575	F	6,22
		RCCDF2	0,580	0,580	0,580		
		CoeCF	383,2	382,3	380,4	p	<10 <sup>-6</sup>
18	ЧСС стоячи/ ЧСС сидячи	X±m	1,185±0,011	1,178±0,010	1,139±0,027	Λ	0,314
		RCCDF1	3,509	3,509	3,509	F	5,72
		RCCDF2	-24,99	-24,99	-24,99		
		CoeCF	14812	14788	14862	p	<10 <sup>-6</sup>
19	Нейро-гормональний індекс стресу, од	X±m	0,91±0,07	0,65±0,06	0,65±0,10	Λ	0,304
		RCCDF1	-1,798	-1,798	-1,798	F	5,56
		RCCDF2	0,791	0,791	0,791		
		CoeCF	-116,3	-111,6	-113,5	p	<10 <sup>-6</sup>
24	Фолікулостиму- люючий гормон, МО/л	X±m	5,17±0,16	5,34±0,21	5,62±0,56	Λ	0,259
		RCCDF1	-0,291	-0,291	-0,291	F	5,05
		RCCDF2	0,076	0,076	0,076		
		CoeCF	-12,3	-11,6	-11,7	p	<10 <sup>-6</sup>
27	Пролактин, мкг/л	X±m	12,8±1,0	15,0±1,3	13,1±2,7	Λ	0,239
		RCCDF1	-0,021	-0,021	-0,021	F	4,73
		RCCDF2	0,013	0,013	0,013		
		CoeCF	-0,1	-0,1	-0,1	p	<10 <sup>-6</sup>
		ConDF1	-12,73	-12,73	-12,73		
		ConDF2	19,48	19,48	19,48		
		ConCF	-12769	-12727	-12787		
		Root1	+1,21	-1,15	-1,39		
		Root2	-0,04	+0,59	-2,38		

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

Прогностична інформація сконденсована у двох коренях. Перший з них містить 68,4% передбачуючих можливостей ( $R=0,77$ ; Wilks'  $\Lambda=0,24$ ;  $\chi^2=193$ ;  $p<10^{-6}$ ), а другий — решту 31,6% ( $R=0,64$ ; Wilks'  $\Lambda=0,59$ ;  $\chi^2=70,4$ ;  $p<10^{-6}$ ). Найсуттєвіші внески у факторну структуру першого канонічного радикалу вносять: ІНБ ( $r=0,25$ ), лівостороння мастопатія ( $r=0,23$ ), міома ( $r=0,22$ ) та НГІС ( $r=0,20$ ). Натомість другий радикал репрезентується альдостероном ( $r=-0,33$ ), об'ємом правого яйника ( $r=-0,27$ ) і матки ( $r=-0,23$ ) та одутлістю ( $r=0,21$ ). Заслужують на увагу також "активні" Т-лімфоцити ( $r=0,15$ ) і тестостерон ( $r=-0,15$ ).

Рис. 9.11 ілюструє, що хворі, на яких вживання Нафтусі чинить різні стресмодулюючі ефекти, досить чітко відрізняються між собою за сукупністю перелічених провісників. Зокрема, квадрат віддалі Mahalanobis між центроїдами групи з стресорним і нейтральним ефектами складає 6,1 ( $F=6,3$ ;  $p<10^{-6}$ ), з антистресорним і стресорним — 12,5 ( $F=4,2$ ;  $p<10^{-6}$ ), з нейтральним і стресорним — 9,1 ( $F=3,0$ ;  $p<10^{-4}$ ). Максимальна величина центроїду першого радикалу антистресорної групи (S-) (+1,21) та майже однакові його величини для нейтральної (S±) і стресорної (S+) груп (-1,15 і -1,38 відповідно) відображають максимальні значення НГІС і ІНБ, розміру міоми та виразності цефалалгії за мінімальної виразності мастопатії і вразливості шкіри до лугу у хворих першої групи та приблизно однакові величини перелічених провісників у хворих двох інших груп. З іншого боку, мінімальна величина центроїду другого радикалу групи S+ (-2,38) за відсутності суттєвих розбіжностей між центроїдами груп S± і S- (+0,59 і -0,04) засвідчує факт максимального об'єму правого яйника, матки, рівнів альдостерону, тестостерону, Т-кілерів і теофілінчутливих Т-лімфоцитів та мінімальної одутлості, рівнів трийодтироніну, імунорегуляторного індексу і "активних" Т-лімфоцитів саме у хворих зі стресорним ефектом, тоді як перелічені предиктори в інших групах приблизно однакові.

Рис. 9.11. Нестандартизовані канонічні величини коренів предикторів стресмодулюючих ефектів води Нафтуса



Обчислення прогностичних (класифікуючих) функцій дозволяє ретроспективно передбачити антистресорний ефект Нафтусі з точністю 89,3% (8 помилок на 75 осіб), нейтральний — 90,3% (6 помилок на 62 особи), стресорний — 78,6% (3 помилки на 14 осіб). Загальна коректність прогнозу — 88,7%, а його потужність за критерієм Wilks' складає 0,24 ( $F_{(54,2)}=4,7$ ;  $p<10^{-6}$ ).

## РЕЗЮМЕ

Біоактивна вода Нафтуса за умов курсового вживання спричиняє поліваріантний ефект на нейрогормональний індекс стресу, який супроводжується змінами низки показників нейроендокринно-імунного комплексу та виразності клінічних симптомів. Характер стресмодулюючого ефекту Нафтусі закономірно зумовлений низкою початкових показників, які характеризують гінекологічний, клінічний, імунний та нейрогормональний статуси організму.



## ВИСНОВКИ

У монографії приведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що виявляється у з'ясуванні стреслімітуючого адаптогенного механізму біологічної активності та лікувальної дії води Нафтуса і ролі в них її органічних речовин, мікрофлори та гіпоосмолярності, яка вирішена шляхом порівняльного дослідження впливу нативної води, води із убитою ультрафіолетовим опроміненням мікрофлорою, позбавленої мікрофлори ультрафільтрацією (безмікробної), доведеної до ізоосмолярності, а також водного розчину органічних речовин, виділених із води Нафтуса, з одного боку, та еталонного адаптогену жень-шеню і ксенобіотика нембуталу — з іншого, на широкий спектр показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму та слизової шлунку і міокарду за умов кількох моделей гострого та хронічного стресу, а також шляхом клініко-фізіологічних спостережень за впливом бальнеотерапії, основу якої складає пиття води Нафтуса, на пристосувально-захисні системи людей з дизадаптозом і імунодисфункцією. Вирішення задачі в прикладному плані необхідне для теоретичного обґрунтування застосування води Нафтуса Трускавецького та інших родовищ як неспецифічного адаптогенного природного засобу відновного лікування (реабілітації), профілактики і метафілактики хронічних захворювань, патогенетичну основу яких складають дизадаптоз та імунодисфункція.

1. Набула подальшого розвитку концепція про двосторонню взаємодію між нейроендокринною і імунною системами в рамках єдиного нейроендокринно-імунного комплексу та конкретизовано положення про лейкоцитограму периферійної крові як дзеркало стану пристосувально-захисних механізмів, що досягнуто за підсумками канонічного кореляційного аналізу зв'язків між окремими констеляціями показників.

2. В руслі концепції саногенезу вперше продемонстровано, що стрес-реакція супроводжується одночасним розвитком як патогенних (стимуляційних і гальмівних), так і саногенних (стимуляційних і гальмівних) змін в нейроендокринно-імунному комплексі і метаболізмі.

3. В руслі концепції гармонії як універсального критерію оптимальності технічних і досконалості біологічних структур розроблено авторську методику кількісної оцінки міри гармонії на основі розширеної матриці факторних навантажень. Вперше показано, що як гострий, так і хронічний стрес спричиняє дизгармонізувальний ефект на інформаційну складову нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму за рахунок, в основному, зменшення групового коефіцієнта автокореляції за відсутності суттєвих змін коефіцієнта взаємної кореляції.

4. Застосувавши авторську модифікацію методики кількісної оцінки параметрів синхронізації і напруження взаємодії морфо-функціонально-метаболических показників, вперше зроблено квантифікацію десинхронізувального ефекту стресу як прояву декомпенсації пристосувально-захисних механізмів і пошкоджень. Доказано, що спричинене стресом зменшення ентропії лейкоцитограми відображає активацію нейроендокринних адаптивних систем, а зростання ентропії сплено- і тимоцитограми — мобілізацію резервних захисних саногенетичних механізмів цих органів імунітету зі зниженням в них структурного запасу, обтяжену патологічними змінами, чим розв'язано існуючу в літературі контраверсійність інтерпретації змін ентропії морфо-функціональних інформаційних систем.

5. Вперше показано, що важкість стресорних ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку пов'язана не лише з виразністю спричинених стресом патогенних змін показників нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, а й із індексом напруження взаємодії цих показників (прямо), мірою їх гармонії (інверсно) та ентропією тимоцитограми (інверсно). Вперше виявлено інверсну залежність між мірою синхронізації і виразністю стимуляційних патогенних ефектів стресу та пряму — між коефіцієнтом автокореляції як прямою мірою гармонії і виразністю інгібіторних патогенних ефектів стресу. З іншого боку, виявлено, що більша ентропія імунної системи і вищий коефіцієнт взаємної кореляції як обернена міра гармонії, то виразніші саногенні ефекти стресу.

6. Вперше одержано дані, що вода Нафтуса мінімізує, нівелює чи навіть реверсує нейрогормональні, імунні та метаболическі патогенні ефекти і посилює чи ініціює — саногенні ефекти стресу, не впливаючи при цьому суттєво на показники, непідлеглі стресорній дії; це асоціюється із обмеженням дизгармонізувального, відверненням десинхронізувального і модуляцією ентропійного ефектів гострого стресу. Позаяк стреслімітуюча дія води Нафтуса односкерована із такою еталонною адаптогеном жень-шеня, це дало підставу вперше номінувати її в якості теж адаптогена.

7. Набула подальшого розвитку концепція про ксенобіотичну природу біологічної активності води Нафтуса в плані її стреслімітуючої адаптогенної дії стосовно стресорних пошкоджень слизової шлунка і міокарда.

8. Конкретизовано, поглиблено і розширено положення про гастропротективну дію гастрину за умов гострого стресу, яка реалізується як при одноразовому, так і при курсовому вживанні води Нафтуса або виділених з неї органічних речовин.

9. Вперше показано, що на тлі хронічного стресу сумісне застосування із напоюванням водою Нафтуса аплікацій озокериту в цілому послаблює її стреслімітуючу дію на нейроендокринно-імунний комплекс і водно-електролітний обмін.

10. Вперше продемонстровано, що доведення нативної води Нафтуса до ізоосмолярності додаванням NaCl не відбивається на її обмежувальному впливі на патогенні нейроендокринні ефекти хронічного стресу, проте послаблює редукцію патогенних імунотропних і метаболічних ефектів, реверсує саногенні нейроендокринні та метаболічні і нівелює саногенні імунотропні стресорні ефекти. Тим самим доповнено концепцію про гіпоосмолярність води Нафтуса як один із її біологічно активних чинників з модулюючими властивостями.

11. Набуло подальшого розвитку положення про мікрофлору води Нафтуса як фактор її біологічної активності. Методом дискримінантного аналізу виявлено низку показників імунітету, за сукупністю яких значуще відрізняються між собою групи щурів, котрі отримували нативну воду Нафтуса (із живою мікрофлорою), воду, піддану ультрафіолетовому опроміненню (з бактеріцидною метою) та безмікробну воду (пропущену через мембранне сито).

12. Розвинено концепцію про роль органічних речовин води Нафтуса у її біологічній активності отриманими даними стосовно їх впливу на деякі показники неспецифічної резистентності.

13. Стандартний бальнеотерапевтичний комплекс (СБТК), основу якого складає пиття біоактивної води Нафтуса (разом з аплікаціями озокериту і мінеральними купелями), в цілому сприятливо впливає на пристосувально-захисні системи організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС, мінімізуючи або нівелюючи виразність дизадаптозу і імунодисфункції, проте окремі показники мало або цілком не реагують на бальнеочинники, що вимагає додаткового застосування інших адаптогенних засобів.

14. В клініко-фізіологічних спостереженнях за дітьми з дизадаптозом і імунодисфункцією продемонстровано, що СБТК сприятливо впливає на 26 із 42 зареєстрованих показників пристосувально-захисних і кардіо-респіраторних систем, неефективний стосовно 11 з них і незначно погіршує — лише 5. Додатково застосовані фітоадаптогени чинять як синергічний (частіше), так і антагоністичний (рідше) впливи на адаптогенні ефекти СБТК, що свідчить за подібність, але не тотожність адаптогенних властивостей бальнео- і фіточинників, виявлену раніше в експерименті.

15. Створено теорію механізму біологічної активності води Нафтуса, адаптогенну за суттю і ксенобіотико-мікробну за природою, яка ретроспективно обґрунтовує її застосування в якості засобу неспецифічної терапії і профілактики широкого спектру гострих і хронічних патологічних станів та захворювань, асоційованих із дисфункцією пристосувально-захисних систем.

16. Відкрито і обґрунтовано перспективи застосування води Нафтуса, за аналогією із адаптогенами і імуномодуляторами, для профілактики, реабілітаційного лікування і метафілактики інших патологічних станів, в основі яких лежать дизадаптоз, імунодисфункція та дизметаболізм (синдром хронічної втоми, вегето-судинна дистонія, алергози, необластози, остеопороз, метаболічний і клімактеричний синдроми тощо).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Абрамов А.В., Любомирський В.А., Колесник Ю.М. Вплив нейропептиду Y на структуру лімфоїдної популяції вилочкової залози при експериментальному цукровому діабеті // *Ендокринологія*.-2003.-8,№2.-С. 187-193.
- Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной системы.-Новосибирск: Наука, 1991.-165 с.
- Авташвили Г.Г. Медицинская морфометрия.- М.: Медицина, 1990.- 384 с.
- Адапционный синдром и иммунитет / Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И.- Харьков: Основа, 1995.- 368 с.
- Адаптогени і радіація. Застосування бальзаму "Кримський" - нового адаптогену - для реабілітації на курорті Трускавець потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи / Алексеев О.І., Попович І.Л., Панасюк С.М., Баріляк Л.Г. та ін.- К.: Наукова думка, 1996.- 126 с.
- Акмаев И.Г. Взаимодействие основных регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений // *Клин.мед.*- 1990.- № 8.- С. 7-12.
- Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // *Успехи физиологических наук*.-1996.-27, №1.-С. 3-20
- Алексеев А.И., Орлов О.Б., Шимонко И.Т. Трускавец – жемчужина Прикарпатья.- К.: Наукова думка, 1999.- 185 с.
- Алексеев О.И., Шимонко И.Т., Орлов О.Б. Лечение и реабилитация на курортах Трускавец и Сходница.- К.: Здоров'я, 1994.- 176 с.
- Алексеев О.И. Перебіг процесів адаптації під час курортної реабілітації у хворих, що зазнали дії радіоактивного опромінення // *Мед. реабил., курортол., физиотер.*- 1996.- № 4.- С. 8-11.
- Алексеев О.И., Радисюк М.І., Шимонко І.Т. Радіація. Санаторно-курортна реабілітація.- К.: Наукова думка, 1995.- 94 с.
- Алиев Н.Д., Тагдиси Д.Г., Мамедов Я.Д. Механизмы терапевтического действия нафталана.- Баку: Азернешр, 1983.- 192 с.
- Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // *Лаб. дело*.- 1988.- № 11.- С. 41-43.
- Антоненко В.Т. Лимфоидная система как основа резистентности организма и ее роль в гуморальной регуляции лимфопептидами реактивности и резистентности // *Лік. справа*.-1993.- № 2-3.- С. 1-8.
- Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.- М.: Наука, 1984.- 221 с.
- Бажан К.В. Природні чинники в лікуванні пацієнтів, що зазнали впливу екстремальних факторів.- Полтава: Полтава,1998.- 208 с.
- Базарнова М.А. Цитологическое исследование пунктатов селезенки // *Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике*.- К.: Вища школа, 1988.- С. 263-264.
- Балановський В.П., Попович І.Л., Карпинець С.В. Про амбівалентно-еквілібраторний характер дії лікувальної води Нафтуса на організм людини // *Доп. АН України. Мат., прир., техн. науки*.- 1993.- № 3.- С. 154-158.
- Бальнеокардіоангіологія. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на серцево-судинну систему та фізичну працездатність / Попович І.Л., Ружилюк С.В. Івасівка С.В. та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2005.-239 с.
- Бальнеофітотерапія. Вплив лікувальних чинників курорту Трускавець на стан пристосувально-захисних систем осіб, потерпілих від наслідків Чорнобильської катастрофи / Флюнт І.С., Чебаненко О.І., Грінченко Б.В., Баріляк Л.Г., Попович І.Л.-К.: Комп'ютерпрес, 2002.- 112 с.
- Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений.- К.: Наукова думка, 1976.- 260 с.
- Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека.- М.: Наука, 1984.- 160 с.
- Белошицкий П.В., Барабой В.А., Красюк А.Н. и др. Пострадиационная реабилитация в условиях гор. К.: Б.и.,1996.- 230 с.
- Березовский В.А., Дейнега В.Г. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата.-К.: Наук. Думка, 1988.-224 с.
- Березовский В.А., Левашов М.И. Введение в оротерапию.-К.: Изд-во Академии проблем гипоксии РФ, 2000.-76 с.
- Берхин Е.Б. Влияние иммуностимуляторов на канальцевую секрецию ксенобиотиков в почке // *Бюл.эксп.биол.мед.*- 1985.- 100, № 11.- С. 584-586.
- Берхин Е.Б. Секретция органических веществ в почке.- Л.:Наука, 1979.- 213 с.
- Берхин Е.Б. Фармакология почек и ее физиологические основы.- М.: Медицина, 1979.- 336 с.
- Білас В.Р., Попович І.Л. Роль мікрофлори та органічних речовин вод Нафтуса у її модулювальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм // *Медицина гідрологія та реабілітація*.- 2009.- 7, №1.- С. 68-102.
- Білошицький П.В., Білошицький С.П. Астрогеофізичні аспекти біоінформації // *Космос і біосфера*.-Партенит, 2003.-С. 131-132.
- Білошицький П.В., Білошицький С.П., Ключко О.М. Концептуальні основи біоінформації // *Космос і біосфера*.-Партенит, 2005.-С. 131-132.
- Білошицький П.В. Температура, Інформація, Вода, Анабіоз, Безсмертя // *Здоров'я та довголіття*.-К., 2007.-С. 46-47.
- Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок / За ред. Поповича І.Л., Івасівки С.В., Флюнта І.С., Перченка В.П.-К.: Комп'ютерпрес, 2000.-234 с.
- Боголюбов В.М., Зубкова С.М. Адаптивные изменения в организме при действии физических факторов // *Мед. реабил., курортол., физиотер.*- 1995.- № 1.- С. 5-9.
- Брехман И.И. Введение в валеологию - науку о здоровье.- Л.: Наука, 1987.- 125 с.
- Брехман И.И. Жень-шень.- Л.: Медгиз, 1957.- 182 с.
- Брехман И.И. Элеутерококк.- Л.: Наука, 1968.- 186 с.
- Бульба А.Я. Типи реакцій параметрів В-клітинної ланки імунітету на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // *Укр. бальнеол. журн.*-2002.-№1.- С. 45-48 .
- Бульба А.Я. Типи реакцій параметрів Т-клітинної ланки імунітету на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // *Експер.та клін.фізіол. і біохім.*- 2002.- № 3 (19).- С. 39-44.
- Бульба А.Я., Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на параметри гематоімунного статусу і вміст ліпідів у плазмі та їх взаємозв'язки в дітей та підлітків із радіаційно забруднених районів // *Експер.та клін.фізіол. і біохім.*- 2002.- № 4 (20).- С. 88-92.
- Бульба А.Я., Прокопович Л.Н. Особливості дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на В- та фагоцитарну ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним ступенем імунодисфункції // *Медицина гідрологія та реабілітація*.- 2004.- 2, № 1.- С. 29-34.
- Бульба А.Я., Саранча С.М. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець із застосуванням амаранту багрянцю на пристосувально-захисні механізми школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів // *Укр.бальнеол.журн.*-2001.-№ 3.- С. 45-54.
- Бурлака О.В., Золотарьова О.А., Стеблюк В.В. Професійно-соціальний стрес та стрес-індуковані розлади. Організація медико-психологічної допомоги в умовах реабілітаційних центрів та санаторно-курортних закладів.-Сімферополь: Творчий союз "Сталкер", 2010.-174 с.
- Ведяев Ф.П. Лимбическая система мозга, эмоциональный стресс и его эндокринно-вегетативные проявления // *Вестник АМН СССР*.-1975.-№8.-С. 57-65.
- Вейн А.М. Клинические аспекты эмоционального стресса // *Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты* / Под ред. К.В. Судакова и В.И. Петрова.-Волгоград, 1997.-С. 138-157.
- Величко Л.М., Грінченко Б.В., Чебаненко Л.О. та ін. Вегетативний гомеостаз у школярів з радіаційно контрольованих територій і вплив на нього реабілітації на курорті Трускавець // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*.- 1998.- 1(1).- С. 67-75.
- Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.Н. Протеолиз в норме и при патологии.- К.: Здоров'я, 1988.- 198 с.
- Виру А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки.- Л.: Наука, 1981.- 155 с.
- Вихоть Н.Е., Пастер Е.У. Факторы естественной резистентности // *Иммунология: Практикум*.- К.: Вища школа, 1989.- С. 265-298.

- Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін / Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л. та ін. - К.: Наук. думка, 1997.- 126 с.
- Вознесенська Т.Ю., Блашків Т.В., О.А. Шепель, Янчій Р.І. Експериментальні аспекти порушення репродуктивної функції Вознесенська Т.Ю., Сердюк О.М., Блашків Т.В., Янчій Р.І. Аутоімунні механізми патології яєчників// Фізіол. журн.- 2011.- 57, № 4.- С. 90-95.
- Войтенко В.П. Здоровье здоровых. Введение в санологию.- К.: Здоров'я, 1991.- 246 с.
- Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело.- 1983.- № 3.- С. 33-36.
- Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия.- М.: Имедис, 1998.- 654 с.
- Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. - Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 3-изд. дополн.- 1990.- 224 с.
- Гоженко А.І. Дизрегуляція як основа патофізіології гомеостазу // Клінічна та експериментальна патологія.-2004.-3,№2.- С. 191-193.
- Гоженко А.І. Саногенез: теория и практика // Бюллетень V читань ім. В.В. Підвисоцького: наук. конф. 25-26 травня 2006 р.: тези доп.-Одеса, 2006.- С. 5-7.
- Гоженко А.І. Саногенез – теоретическая основа медицинской реабилитации // Актуальные проблемы биофизической медицины: Матер. V междунар. симпозиума.- К., 2007.- С. 46-47.
- Гоженко А.І. Патогенез и саногенез современной теории болезни // Бюллетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького: наук. конф. 31 травня-1 червня 2007 р.: тези доп.-Одеса, 2007.- С. 8-11.
- Гоженко А.І. Очерки теории болезни.-Одесса, 2010.- 24 с.
- Гоженко А.І., Гоженко Е.А. Саногенез – теоретическая основа медицинской реабилитации // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №2.- С. 4-7.
- Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоза. -Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1997.- 218 с.
- Горбань Є.М. Ендокринна система в умовах дії низьких доз іонізуючого випромінювання // УРЖ. -1996.- 4.- С. 96-103.
- Гордиенко С.М. Приемлемый для клинической практики метод оценки активности естественных и антителозависимых киллерных клеток // Лаб. дело.- 1983.- № 9.- С. 45-48.
- Горизонтов П.Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни // Гомеостаз. - М.: Медицина, 1981. - С.538-573.
- Горизонтов П.Д., Протасова Т.Н. Роль системы гипофиз-кора надпочечников в реактивности организма при состоянии напряжения (стресс) и в патогенезе некоторых неэндокринных заболеваний // Рук-во по патологической физиологии.-М.: Медицина, 1996.-Т.1.-С. 115-142.
- Горчакова Г.А., Скридоненко А.Д. Действие слабоминерализованных вод - аналогов Нафтуса на содержание нуклеиновых кислот и нуклеотидов в ядерных фракциях клеток регенерирующей печени крыс // Физические и курортные факторы и их лечебное применение. - Вип. 9. - К.:Здоров'я, 1975. - С. 47-50.
- Горчакова Л.А. Дисперсия адаптивных возможностей крыс // Функциональные резервы и адаптация.- Мат. Всесоюзн. конф.- К., 1990.-С. 48-49.
- Горчакова Л.А. Исследование связи между устойчивостью крыс к острой гипоксической гипоксии и активностью микросомальной системы окисления печени // Физиол. журн.-1987.-33,№3.-С.53-58.
- Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 608 с.
- Грінченко Б.В. Підвищення фітоадаптогенами ефективності реабілітації пристосувально-захисних систем ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 272-298.
- Грінченко Б.В. Порівняльні дослідження впливу бальнеофітотерапевтичних комплексів із включенням бальзаму "Кримський" та настоянки жень-шеню на стан пристосувально-захисних механізмів мешканців радіаційно забруднених теренів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №4.- С. 35-45.
- Грінченко Б.В., Алексеев О.І., Гарванко С.В. Порівняльні дослідження впливу фітоадаптогенів жень-шеню і бальзаму "Кримський" на імунотропуючу дію бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 4.- С. 41-47.
- Грінченко Б.В., Барляк Л.Г., Флюнт І.С., Киенко В.М. Саногенетичні засади оптимізації адаптогенних ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець фітоадаптогенами (огляд) // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, №2.- С. 4-18.
- Грінченко Б.В., Попович І.Л., Гучко Б.Я., Білас В.Р. Порівняльні дослідження впливу фітоадаптогенів на зміни мієло-лімфоїдної тканини у щурів, зумовлені малою дозою <sup>137</sup>Cs і хронічним зоосоціальним стресом // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №2.- С. 74-84.
- Громыкина Н.Ю., Крымская Л.Г., Козлов В.А. Роль макрофагов в процессе формирования связей между иммунной, нервной и эндокринной системами в ходе иммунного ответа // Успехи физиологических наук.-1993.-24,№1.-С. 59-79.
- Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк (К механизму биологического действия). - М.: Наука, 1976. - 189 с.
- Девоино Л.В. Центральный механизм допамин-, серотонин-, ГАМК- и пептидергической иммуномодуляции // Бюлл. СО РАМН.- 1994.-№4.-С. 19-25.
- Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах.- М.: Медицина, 1980.- 296 с.
- Джангурова Н.Э., Баскович Г.А., Барышникова Г.В. Антиоксиданты и адаптация.- М.: Медицина, 1990.- 300 с.
- Доценко С.А. Эффективность санаторно-курортного лечения детей с различными формами склеродермии в зависимости от адаптационно-приспособительных реакций организма // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1995.- № 2-3.- С. 21-25.
- Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы // Иммунол., аллергол., инфектология.- 2003.- №3.- С. 6-15.
- Дранник Г.Н. Иммунонефрология.- К.: Здоров'я, 1989.- 184 с.
- Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.-Одеса:АстроПринт,1999.-604 с.
- Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммунотропные препараты.- К.: Здоров'я, 1994.- 228 с.
- Дранник Г.Н., Петровская И.А., Кушко Л.Я. и др. Дисфункция иммунитета и "синдром повышенной утомляемости" у жителей Киева // Итоги оценки медицинских последствий аварии на ЧАЭС.- Тез. докл. респ. н.-пр. конф.- К., 1991.- С. 66-68.
- Драновський А.Л., Попович І.Л. Адаптогенна бальнеофітотерапія на курорті Трускавець.-Дрогобич: Посвіт, 2010.-203 с.
- Дубинина Е.Е., Ефимова Л.Ф., Софронова Л.Н., Геронимус А.Л. Сравнительный анализ активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов и цельной крови у новорожденных детей при хронической гипоксии // Лаб. дело.- 1988.- №8.- С. 16-19.
- Ендокринологія / За ред. А.С. Єфімова.- К.: Вища школа, 2004.- 494 с.
- Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуса".- К.: Наукова думка, 1981.- 216 с.
- Зав'ялова О.Р., Попович І.Л., Сов'як О.С. Імуномодуюча дія води Нафтуса in vitro // Учені Трускавця – жертвам Чорнобиля.- Тез. доп. конф. Асоціації учених (Трускавець, 3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 29-30.
- Зав'ялова О.Р., Попович І.Л. Вплив аеробного зберігання води "Нафтуса" на її імуномодуючу дію in vitro // "Актуальні проблеми застосування мінеральних вод в медичній практиці": Мат. наук.-практ. конф. (Трускавець-Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Мед. реабил., курортол., фізіотер.- 2001.- Т. 1.- № 3 (дод.).- С. 132-133.
- Зав'ялова О.Р., Попович І.Л. Метаболічні і гормональні чинники імунодисфункції у ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С. 43-58.

- Зав'ялова О.Р., Попович І.Л., Чебаненко Л.О. Метаболічно-гормональні фактори імунодисфункції // Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К., Комп'ютерпрес, 2006.- С. 66-98.
- Зав'ялова О.Р., Флюнт І.С., Ковальський С.В., Пікуш В.М. Метаболічний супровід загальних адаптаційних реакцій на бальнеотерапію на курорті Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №2.- С. 50-58.
- Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС / Попович І.Л., Флюнт І.С., Ніщета І.В. та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2000.- 117 с.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. – С-Пб.: ЭЛБи, 1999. – 619 с.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Вороновский В.А. Типовые реакции иммунной системы при патологических процессах // Физиология человека.- 2001.- 27, №1.- С. 113-121.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. и др. Нелимфоидные механизмы иммунологических расстройств // Intern. J. Immunorehabilitation.- 2000.- 2, №1.- С. 161 - 173.
- Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Е.А. Клиническая иммунология: Рук-во для врачей.- СПб.: Питер, 2001.- 576 с.
- Ивасивка С.В., Ломейко С.Н., Ковбаснюк М.Н. Влияние лечебной воды Нафтуся на лейкопоз у крыс после облучения // Тр. междуна. н. конф.- Кишинев, 1995.- С. 59-60.
- Ивасивка С.В., Ломейко С.Н., Ковбаснюк М.Н. Восстановление пострадиационной тромбоцитопении у крыс под влиянием лечебной воды Нафтуся // Тр. междуна. н. конф.- Кишинев, 1995.- С. 58-59.
- Ивасивка С.В., Попович И.Л., Яременко М.С., Ковбаснюк М.Н. Минеральная вода Нафтуся как ксенобиотик // Физиол. журн.- 1990.- 36, № 3.- С. 40-45.
- Ильчевич Н.В., Лисяный Н.И., Янчий Р.И. Антитела и регуляция функций организма.-К.: Наук. думка, 1986.-248 с.
- Имунологические методы / Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем.- М.: Медицина, 1987.- 472 с.
- Инструкции по применению набора реагентов для иммуоферментного определения гормонов в сыворотке крови человека.- СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000.
- Ивасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуся, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наукова думка, 1997.- 110 с.
- Ивасівка С.В. Механізми фізіологічної дії лікувальної води Нафтуся і її окремих компонентів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- Одеса, 1994.- 47 с.
- Ивасівка С.В., Бубняк А.Б., Ковбаснюк М.М., Попович І.Л. Походження та роль фенолів у водах родовища Нафтуся // Проблеми патології в експерименті та клініці: Наук. роботи Дрогобицького мед. ін-ту.- Т. XV.- Дрогобич, 1994.- С. 6-11.
- Ивасівка С.В., Ковбаснюк М.М. Розгортання загальної адаптаційної реакції під впливом води Нафтуся як механізм гальмування росту карциноми Герена у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7,№1.-С. 56-67.
- Ивасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р., Ходак О.Л. Вплив бальнеотерапії на ріст лімфосаркоми Пліса // Медична гідрологія та реабілітація.-2004.-2,№2.-С. 52-57.
- Ивасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Білас В.Р., Ходак О.Л. Вплив води Нафтуся на експериментальні пухлини у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.-2005.-3,№2.-С. 60-67.
- Ивасівка С.В., Ковбаснюк М.М., Файда О.І. Радиопротекторна дія мінеральної води Нафтуся // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах.- Доп. н.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 16-18.
- Ивасівка С.В., Корзун В.Н., Бейда П.А. та ін. Роль слабомінералізованої води Нафтуся у прискоренні виведення з організму цезію-137 // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах.- Доп. н.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 19-20.
- Ивасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Бальнеосанація - нова сфера діяльності курорту Трускавець // Міжнародний конгрес "Проблеми інформатизації рекреаційної та туристичної діяльності в Україні: Перспективи культурного та економічного розвитку" (Трускавець, 23-28 травня 2000 р.)- Львів: Державний НДІ інформаційної інфраструктури, 2000.- С. 15-16.
- Ивасівка С.В., Попович І.Л., Ковальчук Г.Я. та ін. Взаємоз'язки між окремими проявами бальнеоактивності води "Нафтуся" у щурів // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 9-15.
- Ивасівка С.В., Попович І.Л. Ксенобіотичні ефекти органічних речовин, вилучених з води Нафтуся, та мікробних метаболітів озокериту // Проблеми патології в експерименті та клініці: Наук. роботи Дрогобицького мед. ін-ту.- Т. XV.- Дрогобич, 1994.- С. 3-6.
- Ивасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуся і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець, 1999.- 125 с.
- Ивасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р., Ковальчук Г.Я. Суть лікувально-профілактичної дії води Нафтуся // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1,№2.- С. 7-20.
- Ивасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуся.- К.: Комп'ютерпрес, 2004.- 163 с.
- Ивасівка С.В., Попович І.Л., Гучко Б.Я. Еволюція концепції лікувально-профілактичної дії води "Нафтуся" // Фізичні чинники в медичній реабілітації: Матер. І національного конгресу фізіотерапевтів і курортологів України (Хмельник, 13-14 травня 1998 р.)- Хмельник, 1998.- С. 56-58.
- Казин Э.М., Анисова Е.А., Галеев А.Р. и др. Комплексный подход к оценке функциональных состояний человека. Сообщение 1. Методология диагностики функциональных состояний // Физиология человека. - 2001.- 27, №2.- С. 112- 121.
- Каладзе Н.Н., Богдельников И.В., Любчик В.Н., Саун Н.В. Гелиотерапия у детей различных групп здоровья, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения (Сообщение 2) // Вест. физиотер. и курортол.- 1995.- № 3.- С. 5-8.
- Каплан Е.А., Цырежапова О.Д., Шантанова Л.Н. Оптимизация адаптивных процессов организма.- М.: Наука, 1990.- 94 с.
- Киеня А.И., Рудницкая А.С., Заика Э.М., Ермолицкая Н.М. Исследование состояния и реактивности вегетативной нервной системы у детей, проживающих на территории с периодическим радиологическим контролем // Чернобыль: экология и здоровье.-Гомель,1996.- № 1.- С. 25-29.
- Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А.В. Караулова.- М.: МИА, 2002.- 651 с.
- Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Соколова.- М.: Медицина, 1998.- 272 с.
- Клінічна імунологія та алергологія / М.А. Андрейчин, В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський.- Тернопіль: Укрмедкн., 2005. - 370 с.
- Клінічна лабораторна діагностика / За ред. А.Г. Базарнової, З.П. Гетте.- К.: Вища школа, 1994.-423 с.
- Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям.- М.: Наука, 1985.- 304 с.
- Ковальчук Г.Я., Белз В.П., Городецька І.В., Іванців Н.М. Вплив дезінфекції біоактивної води "Нафтуся" на її імунотропну дію // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 4.- С. 29-35.
- Ковбаснюк М.М., Івасівка С.В. Стимуляція еритропоезу мінеральною водою Нафтуся і її біотехнологічним аналогом // Чернобыль и здоровье населения.- Тез. докл. н.-практ. конф.- Т. 2.- К., 1994.- С. 38-39.
- Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте.-М.: Медицина, 2003.-408 с.
- Корнева Е.А. Нарушения нейрогуморальной регуляции функций иммунной системы // Вестник АМН СССР.- 1990.-№4.-С. 36-42.
- Корнева Е.А., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Иммуномодулирующие эффекты интерлейкина 1 и глюкокортикоидных гормонов как взаимодействующих звеньев в нейроиммунорегуляторной цепи // Int. J. Immunorehabilit.-1998.-№10.-С. 38-48.
- Корнева Е.А., Лесникова М.П., Яковлева Е.Э. Молекулярно-биологические аспекты изучения взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной системы // Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ.- Новосибирск: Наука, 1988.- С. 87-100.

- Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система.-Л.: Наука, 1988.-251 с.
- Корнева Е.А., Шхинек Э.К., Фролов Б.А. и др. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // Иммунофизиология / Под ред. Е.А. Корневой.-СПб.: Наука, 1993.-684 с.
- Королюк М.А., Иванова М.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.- 1988.- №1.- С. 16-19.
- Костюк П.Г. Предисловие к монографии: Березовский В.А., Дейнега В.Г. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата.-К.: Наук. Думка, 1988.- С. 3-4.
- Костюк П.Г., Василенко В.Х. Предисловие к монографии: Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.- М.: Медицина, 1988.- С. 3-4.
- Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы.-М.: Медицина, 1997.-450 с.
- Крыжановский Г.Н., Магаев С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология.-М.: Медицина, 1997.-283 с.
- Кудієвський Я.В., Моїсеєнко Є.В. Зміни біоелектричної активності головного мозку в учасників XI антарктичної експедиції після повернення з зимівлі // Вестник гигиены и эпидемиологии.-2007.-11,№1.- С. 57-59.
- Кузнецов Б.Г. "Энтеро-инсулярная ось" и регулирование гликемии и инсулинемии после пероральной нагрузки глюкозой // Физиол. журн. СССР.-1978.-64, №11.-С. 1626-1631.
- Кузнецов Б.Г. Адаптационные реакции островкового аппарата поджелудочной железы при внутреннем применении минеральных вод // Адаптационные и компенсаторные процессы при воздействии физических факторов.- Пятигорск, 1980.- С. 38-49.
- Кузнецов Б.Г. Новые подходы к изучению механизма действия питьевых лечебных минеральных вод // XIV Всесоюз. конф. по физиологии пищеварения и всасывания : Тез. докл. (Тернополь, 28-30 мая, 1986 г.).-Тернополь-Львов, 1986.- С. 19-20.
- Кузнецов Б.Г., Иванова М.С. Влияние внутреннего применения минеральной воды Эссентуки №17 на содержание глюкогена в поджелудочной железе крыс // Питьевые минеральные воды.- Пятигорск, 1976.-С. 10-11.
- Кузнецов Б.Г., Осипов Ю.С., Саакян А.Г. и др. Ранние эндокринные реакции при приеме минеральной воды // Вопр. курортол.- 1986.- №5.- С. 5-11.
- Кузнецов Б.Г., Саакян А.Г., Осипов Ю.С. и др. Гормональные механизмы действия питьевых минеральных вод при язвенной болезни // Вопр. курортол.- 1984.- №6.- С. 1-7.
- Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи / За ред. С.В. Івасівки, В.Н. Корзуна, Г.І. Стеценка.- К.: Здоров'я, 1999.- 108 с.
- Лабораторна діагностика імунних порушень в клініці: Методичні рекомендації / Тернопільський мед. ін-т ім. І. Я. Горбачевського / Єпішин А.В., Бугай Б.Г., Хабарова Н.А. та ін.- Тернопіль, 1995.- 20 с.
- Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Миньшикова.-М.:Медицина,1987.-368 с.
- Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.- Львів, 2002.- 173 с.
- Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике.- М.: Наука, 1990.- 224 с.
- Левкут (Бариляк) Л.Г. Экспериментальные дослідження адаптогенних властивостей бальзаму "Кримський": Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Львів, 1994.- 17 с.
- Лиманский Ю.П., Гуляр С.А., Самосюк И.З. Научные основы акупунктуры // Рефлексотерапия.-2007.-№2 (20).- С. 9-18.
- Луніна Н.В., Гончар О.О. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні адаптаційних реакцій організму при стресі. // Арх. клин. exper. мед.-1996.-5, № 1.-С. 18-21.
- Лупандин А.В. О роли катехоламинэргических синапсов в механизме формирования адаптаций при участии полифенольных адаптогенов // Физиол. ж. СССР.- 1989.- 75, № 8.- С. 1082-1088.
- Лупандин А.В., Лапаев И.И. Лимонник.- Хабаровск: Хабар. кн. изд-во, 1981. - 128 с.
- Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков. - Новосибирск: Наука, 1981. - 242 с.
- Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Структурные аспекты биохимии монооксидаз.- Новосибирск: Наука, 1978. - 238 с.
- Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело.- 1988.- № 11.- С. 48-50.
- Марков И.И., Дуловцев В.Н. Влияние воды «Нафтуса» № 1 на экскрецию с мочой 17-КС, 17-КГС, катехоламинов и 5-ОИУК у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью // Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения в санаторно-курортных условиях.- Трускавец, 1971.- С. 66-68.
- Маркова О.О., Попович І.Л., Церковнюк А.В, Бариляк Л.Г. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму.- К.:Комп'ютерпрес,1997.-126 с.
- Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.- Новосибирск: Наука, 1983.- 237 с.
- Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации.- М.: Дело, 1993.- 138 с.
- Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы организма // Физиология адаптационных процессов. Руководство по физиологии.- М.: Наука, 1986.- С. 521-631.
- Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика.- М.: Наука, 1981.-278 с.
- Меерсон Ф.З. Защитные эффекты адаптации и некоторые перспективы развития адаптационной медицины // Успехи физиологических наук.-1991.-22, №2.-С. 52-89.
- Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.- М.: Медицина, 1984.-272 с.
- Меерсон Ф.З., Мальшев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структуры и защита сердца.-М.: Наука, 1993.-159 с.
- Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.- М.: Медицина, 1988.- 253 с.
- Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии.-М.: НИО Союзмединформ, 1989.-72 с.
- Методика поліхромно-адаптаційної біорегуляції психофізіологічного стану людини (методичні рекомендації).-К., 2006.-32 с.
- Мишук А.В., Мишук В.Г. Динамика иммунологической реактивности организма у больных с некоторыми заболеваниями органов пищеварения под влиянием минеральных вод курорта Моршин // Санаторно-курортное лечение больных заболеваниями органов пищеварения.- Тез. докл. Всесоюзн. н.-пр. конф.- Моршин, 1986.- С. 33-34.
- Мишук В.Г. Вплив сульфатно-хлоридної магнієво-натрієвої мінеральної води на функцію окремих залоз внутрішньої секреції // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 4.- С. 74-76.
- Моїсеєнко Є.В. Механізми дизадаптаційних перебудов киснетранспортних систем людини в Антарктиці // Спортивна медицина.-2008.-№1.- С. 127-131.
- Моїсеєнко Є.В., Древицька Т.І. Залежність дизадаптаційних розладів функціональних систем організму від поліморфізму гена HIF-1α при тривалому перебуванні людини в Антарктиці // Фізіологічний журнал.-2008.-54,№3.- С. 65-73.
- Моїсеєнко Є.В., Стежка В.А. Напруженість адаптаційних реакцій людини в Антарктиці // Exper. і клін. мед.-2008.-№2.- С. 102-106.
- Моїсеєнко Є.В. Механізми дизадаптації та комплексна патогенетична корекція порушень функціональних систем людини в Антарктиці: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія".-К., 2008.-58 с.
- Мойбенко А.А. Системные и молекулярно-генетические механизмы кардиопротекции // Фізіол. журн.- 2011.- 57, № 5.- С. 51-54.
- Мойбенко А.А. В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко и др. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца.-К.: Наук. думка, 2008.-518 с.
- Оборин А.Н., Шичкин В.П. Роль фактора некроза опухолей альфа при травматическом шоке и острой кровопотере // Журн. АМН України.-1998.-4, №2.-С. 253-267.

- Осипов Ю.С., Кузнецов Б.Г., Фролков В.К. и др. Влияние курортного лечения на концентрацию гастрин, инсулина и глюкагона в крови больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // *Вопр. курортол.*-1981.- №3.-С. 18-19.
- Панасюк Є.М., Левкут Л.Г., Попович І.Л. та ін. Експериментальні дослідження адаптогенних властивостей бальзаму "Кримський" // *Фізіол. журн.*- 1994.- 40, № 3-4.- С. 25-30.
- Пат. 10271, Україна, МКІ А 61 К 31/00. Адаптогенний засіб / Панасюк Є.М., Левкут Л.Г., Попович І.Л., Шумаков М.Ф., Сичова А.О., Алексєєв О.І., Бакова М.М.- 1996.- Біол. № 4.
- Пат. 2033644, РФ, МКІ G 09 В 23/28. Способ профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка у лабораторных животных / Яременко М.С., Попович І.Л., Івасівка С.В.-1995.- Біол. № 11.
- Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений.- К.: Здоров'я, 1995.- 211 с.
- Перченко В.П., Ружило С.В., Кіт Є.І. та ін. Варіанти термінових реакцій вегетативної нервової системи на вживання води Нафтуса // *Укр. бальнеол. журн.*-1998.-1,№3.- С. 67-69.
- Петрова И.В., Беляева Н.Н. Всегда ли сдвиги в иммунном и цитологическом статусе можно отнести к патологическим? // *Физиология человека.* - 2001. - 27, № 4. - С. 123-125.
- Пинчук В.Г., Глузман Д.В. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии.-К.: Наук. думка, 1990.-230 с.
- Поберская В.А., Дементьева О.И., Кожелупенко Л.В., Крадинова Е.А. Влияние бальнео-лечения на состояние вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у детей, переселенных из контролируемых регионов после Чернобыльской аварии // *Мед. реабил., курортол., физиотер.*- 1996.- № 1.- С. 28-32.
- Поберская В.А., Крадинова Е.А. Применение локального вакуумного массажа в лечении детей с кардиальной патологией // *Мед. реабил., курортол., физиотер.*- 1997.- № 4.- С. 14-18.
- Полушина Н.Д. Гормональные механизмы первичной профилактики гастродуоденальной язвы при действии питьевых минеральных вод: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Пятигорск, 1993.- 47 с.
- Полушина Н.Д., Бабина Л.М., Шведунова Л.Н. Влияние питьевых минеральных вод на гормональный и психологический статусы (экспериментально-клиническое исследование) // *Вопр. курортол.* - 1994.- №2.- С. 4-6.
- Полушина Н.Д., Фролков В.П. Перспективы использования питьевых минеральных вод в качестве средства первичной профилактики гастродуоденальных язв // *Вопр. курортол.*- 1990.- №5.- С. 12-17.
- Понякина И.Д., Робустова Т.Г., Лохвицкий С.В. и др. Активация работы иммунной системы при острых воспалительных заболеваниях // *Физиология человека.* - 2001. - 27, № 4. - С. 116-122.
- Попова І.Ю., Степаненко І.В., Лихачова Т.А. Адаптаційні можливості організму людей // *Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження* / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 116-126.
- Попович І.Л., Бутусова І.А. Роль гастрин в адаптаційному підвищенні резистентності слизистої желудка крыс к изъязвлению // *Функциональные резервы и адаптация: Мат. Всесоюз. конф.- К., 1990.- С. 368-370.*
- Попович І.Л., Бутусова І.А., Івасівка С.В. Гастропротективное действие люминального гастрин // *Физиол. журн.*- 1991.- 37, №5.- С. 117-120.
- Попович І.Л., Бутусова І.А., Івасівка С.В., Яременко М.С. Особенности реакции гастрин у крыс с различной подверженностью повреждениям слизистой желудка при иммобилизационно-холодовом стрессе // *Бiol. экп. биол. медиц.*- 1992.- 113, № 2.- С. 126-127.
- Попович І.Л., Івасівка С.В. Профилактика экспериментального язвобразования минеральной водой "Нафтуса" // *IX Всесоюзный съезд физиотерапевтов и курортологов (Ташкент, октябрь 1989 г.)*.- Т. 1.- М., 1989.- С. 69-70.
- Попович І.Л., Івасівка С.В., Аксентійчук Б.И., Ковбаснюк М.Н. Активация процессов выделения лечебными водами типа нафтуса как проявление защитной реакции организма на ксенобиотики // *Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I Российского Конгресса по патофизиологии (Москва, 17-19 октября 1996 г.)*.- М.: РГМУ, 1996.- С. 129.
- Попович І.Л., Івасівка С.В., Ковбаснюк М.Н., Билык И.И. Гастропротективное действие органических веществ воды нафтуса // *IV Всесоюзный съезд гастроэнтерологов: Мат. съезда (Ленинград 17-20 октября 1990 г.)*.- М.-Л., 1990.- С. 503-505.
- Попович І.Л., Івасівка С.В., Унковская Д.М. и др. Новые данные в пользу ксенобиотико-адаптогенной гипотезы механизма действия минеральных вод // *Проблеми і перспективи подальшого розвитку санаторно-курортної справи: Тези доп. наук.-пр. конф.- Трускавець, 1991.- С.79-80.*
- Попович І.Л., Івасівка С.В., Ясевич А.П. и др. Защитное действие органических веществ воды нафтуса на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс при иммобилизационно-холодовом стрессе // *Физиол. журн.*- 1990.- 36, № 4.- С. 68-76.
- Попович І.Л., Перченко В.П., Бутусова І.А., Пастернак А.Б. Влияние курсового приема воды нафтуса на гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему // *Вопр. курортол.*- 1991.- № 3.- С. 33-38.
- Попович І.Л., Перченко В.П., Івасівка С.В. и др. Адаптаційно-трофічеські змієнення в слизистій желудка при курсовому прийємі лієчєбної води "Нафтуса" // *Физиология пищеварения и всасывания: Тез. докл. XV Всесоюзной конф. (Краснодар, 27-29 сентября 1990 г.)*.- Краснодар, 1990.- С. 223-224.
- Попович І.Л., Стеєнєко Г.И. Індуєированіє неспецифических адаптаційних реакцій організму курортними факторами // *Тез. докл. V съезда физиотерапевтов и курортологов Украины (Одесса, октябрь 1991 г.)*.- Одесса, 1991.- С. 196-197.
- Попович І.Л., Стеєнєко Г.И., Івасівка С.В. Ксенобиотико-адаптогенная концепция механизма действия питьевых лечебных вод // *Актуальные проблемы медицины и биологии.*- Т. 1.- К., 1990.- С. 227-236.
- Попович І.Л., Флонт І.С., Стеєнєко Г.И. Лієчєбніє води типа Нафтуса як адаптогєніє // *Функциональные резервы и адаптация: Мат. Всесоюз. научн. конф. (Киев, 13-15 ноября 1990 г.)*.- К., 1990.- С. 370-372.
- Попович І. Нова концепція механізму лікувально-профілаєтичної дії води "Нафтуса": Мат. VII Конгрєсу свієвої федерації українських лікарських товариств (Ужгород, Україна, 16-20 серпня 1998 р.) // *Українські медичні вієті.*- 1998.- Т. 2.- Ч. I.- № 1-2 (59-60).- С. 210.
- Попович І.Л., Перченко В.П., Флонт І.С. та ін. Питні мієнеральніє води і ГЕПЕС // *Укр. бальнеол. журн.*- 1998.- 1, № 3.- С. 60-66.
- Попович І.Л. Адаптогенна амбівалєнтно-єквілієбраторна теорія механізму лікувально-профілаєтичної дії біоактивної води Нафтуса // *Актуальні проблеми застосування мієнеральних вод у медичній практиці.*- Матер. наук-праєт. конф. з міжнародною участю (Трускавець, Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.)- Т. 2.- Мед. реабил., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.)- С. 69-73.
- Попович І.Л. Валеологієчні засади застосування води "Нафтуса" для реабілітації потерпілих від аварії на ЧАЕС // *Діагностика та профілаєтика негативних наслідків радіації: Мат. 3-го симпозиєму (Київ, 16-17 грудня 1997 р.)*.- К., 1997.- С. 183-184.
- Попович І.Л. Інформаційні ефекти біоактивної води Нафтуса у шурів: модуляція єнтропійної, відвернення десинхронізувальної та обмеження дизгармонізувальної дії водно-іємерсійного стрєсу на інформаційні складові нейро-єндокрино-іємунної системи і метаболізму, що корєлює з гастропротективним ефектом // *Медична гідрологіє та реабілітація.*- 2007.- 5, №3.- С. 50-70.
- Попович І.Л. Конєпєція нейро-єндокрино-іємунного комплексу // *Медична гідрологіє та реабілітація.*- 2009.- 7, №2.- С. 9-18.
- Попович І.Л. Біоактивноїє вода Нафтуса, в цієлому подієбно до жєнь-шєню, обмежує, зводить нанієвєць, вивєртає навиворіть нейро-гормональні, метаболієчні та іємунні патогєнніє прояви і посилює - саногєнніє прояви гострого стрєсу у шурів, не впливаює суттєво на показники, непідлеєлі стрєсорній дії // *Медична гідрологіє та реабілітація.*- 2007.- 5, №4.- С. 7-29.
- Попович І.Л. Вплив курсового вживання біоактивноїє води Нафтуса на вегетативну регуляцію у шурів в базальному та постстрєсовому перієдах // *Медична гідрологіє та реабілітація.*- 2008.- 6, №2.- С. 79-83.

- Попович І.Л. Стреслімітуюча дія біоактивної води Нафтуса за умов хронічного обмежувального стресу у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №3.- С. 128-153.
- Попович І.Л. Модуляція біоактивною водою Нафтуса нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму за умов хронічного аверсійного стресу у щурів та роль у ній її гіпоосмолярності і органічних речовин // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №4.- С. 13-48.
- Попович І.Л. Функціональні взаємозв'язки між параметрами нейроендокринно-імунного комплексу у щурів-самців // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2008.-№2(9).- С. 80-87.
- Попович І.Л. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на пристосувально-захисні системи осіб з дизадаптозом та імунодисфункцією // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №2.- С. 71-87.
- Попович І.Л. Ксенобіотико-адаптогенна концепція механізму лікувально-профілактичної дії води Нафтуса // Мат. XV з'їзду Укр. фізіол. товариства (Донецьк, 12-15 травня 1998 р.): Фізіол. журн.- 1998.- 44, № 3.- С. 334.
- Попович І.Л. Факторний і канонікальний аналізи параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу, метаболізму та ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку у щурів за умов гострого водно-імерсійного стресу. // Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №2.- С. 68-80.
- Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Києнко В.М. Імунотропна дія бальнеочинників курорту Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №1.- С. 4-12.
- Попович І.Л., Басв Є.Я., Ункоська Д.М. Профілактика стресорних пошкоджень шлунку у щурів деякими ксенобіотиками та адаптогенами // Науково-методичні аспекти фізіології.- Львів, 1993.- С.70-71.
- Попович І.Л., Бариляк 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.
- Попович І.Л., Бариляк Л.Г., Грінченко Б.В. та ін. Застосування адаптогенів для реабілітації пристосувально-захисних систем у осіб, підданих дії чинників чорнобильської катастрофи // Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 240-251.
- Попович І.Л., Білас В.Р., Стецик В.І. Гіпотеза про інформаційно-хвильову природу біоактивності води Нафтуса // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 13-17 серпня 2000 р.).- Тези доп.- Львів, Трускавець, 2000.- С. 138.
- Попович І.Л., Зав'ялова О.Р., Церковнюк Р.Г. та ін. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан адаптації // Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- С. 121-132.
- Попович І.Л., Івасівка С.В. Ксенобіотично-адаптогенна гіпотеза механізму дії питних мінеральних вод // Актуальні питання санаторно-курортного лікування: Мат. научн.-практ. конф., посвященої 25-літтю базового санаторія "Сонячне Закарпаття" і 45-літтю Ужгородського державного університету.- Ужгород, 1990.- С. 33-34.
- Попович І.Л., Івасівка С.В. Роль органічних речовин води Нафтуса у її фізіологічній активності // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №2.- С. 6-26.
- Попович І.Л., Івасівка С.В., Аксентійчук Б.І. та ін. Активізація органічними речовинами лікувальних вод типу "Нафтуса" систем захисту організму від чужерідних агентів // Мед. реаб., курортол., фізіотер.- 1996.- № 3 (7).- С. 30-36.
- Попович І.Л., Івасівка С.В., Бутусова І.А. Аналіз механізму впливу інтрагастрального кальцію і магнію на вивільнення гастрину і інсуліну у собак // Фізіол. журн.- 1992.- 38, № 4.- С. 51-56.
- Попович І.Л., Івасівка С.В., Флюнт І.С. та ін. Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок.- К.: Комп'ютерпрес, 2000.- 234 с.
- Попович І.Л., Ковальчук Г.Я., Івасівка С.В. та ін. Вплив лікувальної води "Нафтуса" на деякі показники обміну речовин у щурів // Укр. біохім. журн.- 1997.- 70, № 3.- С. 82-87.
- Попович І.Л., Павка Р.М., Левкут Л.Г. Роль гастрину у гастропротективній дії води "Нафтуса" // Нові підходи до організації і проведення лікування, реабілітації та рекреації в умовах курорту: Мат. міжн. н.-пр. конф. (Трускавець, жовтень 1995 р.).- Трускавець, 1995.- С. 145-146.
- Попович І.Л., Павка Р.М., Саранча С.М., Левкут Л.Г. Вплив води "Нафтуса" на неспецифічну опірність організму у щурів // Нові підходи до організації і проведення лікування, реабілітації та рекреації в умовах курорту: Матер. міжн. наук.-практ. конф. (Трускавець, жовтень 1995р.).- Трускавець, 1995.- С. 142-145.
- Попович І.Л., Павка Р.М., Саранча С.М., Левкут Л.Г. Індукція стану неспецифічно підвищеної резистентності організму тривалим вживанням води "Нафтуса" // XIV з'їзд Ураїського фізіологічного т-ва ім. І.П. Павлова: Тези доп.- К, 1994.- С. 286-287.
- Попович І.Л., Саранча С.М., Алексєєв О.І. та ін. Вплив реабілітації на курорті Трускавець на показники гемато-імунного статусу організму, підданого дії малих доз радіації // Галицький лікар. вісник.- 1995.- 2, № 1.- С. 28-31.
- Попович І.Л., Флюнт І.С. Концепція віталітету як методологічна основа оцінки загального стану здоров'я та ефективності бальнеотерапії, бальнеореабілітації і бальнеосанації // Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці.- Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (Трускавець, Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 1.- Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 232-233.
- Попович І.Л., Флюнт І.С., Алексєєв О.І. та ін. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
- Попович І.Л., Флюнт І.С., Ніщета І.В. та ін. Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС.- К.: Комп'ютерпрес, 2000.- 117 с.
- Попович І.Л., Церковнюк Р.Г., Гучко Б.Я. Факторний і дискримінантний аналіз інформаційного поля параметрів адаптації та імунітету і неспецифічного захисту // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №4.- С. 25-40.
- Попович І.Л., Церковнюк Р.Г., Флюнт І.С. Детермінація рівнем адаптації імунного статусу, сечового синдрому та функціонального стану нирок у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- № 4.- С. 44-47.
- Поповська Т.М., Нікіфорова Н.А., Губський В.І. та ін. Методичні підходи до діагностики стану імунітету у осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС // УРЖ.- 1994.- № 3.- С. 158-160.
- Попович І.Л. Стреслімітующе дійство біоактивної води Нафтуса курорта Трускавець у крыс // Мат. III Всероссийской н.-практ. конф. с междунар. уч. "Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов" (Новосибирск, 7-9 ноября 2007 г.): Сибирский консилиум. Медико-фармацевтический журнал.- 2007.- №7 (62).- С. 130-131.
- Прокопович Л.Н. Метаболічний аккомпанемент імунотропних ефектів на бальнеотерапію на курорті Трускавець у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним станом імунодисфункції // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, № 2.- С. 29-45.
- Прокопович Л.Н. Особливості імунотропної дії бальнеочинників курорту Трускавець у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різною факторною структурою імунодисфункції // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, № 1.- С. 57-59.
- Прокопович Л.Н., Бульба А.Я. Особливості дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на Т- та кіллерну ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним ступенем імунодисфункції // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, № 2.- С. 67-75.
- Прокопович Л.Н., Бульба А.Я. Особливості дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на неспецифічний захист ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним ступенем імунодисфункції // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, № 2.- С. 48-51.
- Прокопович Л.Н., Попович І.Л. Факторний і дискримінантний аналізи стану захисно-присосувальних систем учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, котрі лікуються на курорті Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С. 4-14.



- Пухова Г.Г., Мойсеева Н.П., Гела А.А. и др. Регуляция нарушений в организме при хроническом радиационном воздействии малой интенсивности на основе курсового применения лечебной минеральной воды "Нафтуса" // Нові підходи до організації і проведення лікування, реабілітації та рекреації в умовах курорту.- Мат. міжн. наук.-практ. конф.- Трускавець, 1995.- С. 21-27.
- Пухова Г.Г., Мойсеева Н.П. Використання води "Нафтуса" для оновлення кровотворної функції кісткового мозку // Проблеми санаторно-курортної реабілітації уражених в результаті Чорнобильської аварії на курортах Трускавець і Східниця.- Мат. наук.-практ. конф. (Трускавець, липень 1991 р.)- Трускавець, 1992.- С. 17-18.
- Пшеничкова М.Г. Роль опиоидних пептидов в реакції організму на стресс // Патол. фізіол.-1987.-№3.-С. 85-90.
- Радисюк М.І. Вплив курортної реабілітації на імунно-біохімічний гомеостаз у ліквідаторів наслідків чорнобильської катастрофи // Мед. реабил., курортол., фізіотер.- 1996.- № 4.- С. 61-62.
- Радисюк М.І. Ефективність відновлювального лікування хронічного піелонефриту в ліквідаторів наслідків чорнобильської катастрофи на курорті Трускавець: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.33 / Укр. НДІ медичної реабілітації та курортології.- Одеса, 1997.- 17 с.
- Радисюк М.І., Шимонко І.Т. Нафтуса в оздоровчому комплексі потерпілих від дії радіонуклідів // Лік. справа.- 1996.- № 5-6.- С. 71-74.
- Радченко Е.М. Общие неспецифические реакции и возраст // Проблемы старения и долголетия. - 2001. - 10, № 2. - С. 136 - 140.
- Радченко О.М. Адаптаційні процеси у хворих на бронхолегеневу патологію // Буковинський медичний вісник. - 2003. - 7, № 1. - С. 158 - 162.
- Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб.- Львів: Ліга-Прес, 2004.- 232 с.
- Радченко О.М. Визначення стану організму в хворих з патологією нирок // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №1.- С. 29-32.
- Радченко О.М. Виявлення адаптаційних реакцій у хворих з патологією нирок // Вісник проблем біології і медицини. - 2002. - № 11-12. - С. 12 - 16.
- Радченко О.М. Вплив аспірину на загальні адаптаційні реакції та тимус в експерименті // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.- 8, №3.- С. 28-31.
- Радченко О.М. Добові та річні ритми загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. -2001.- 28, №4.- С. 6 -8.
- Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції у визначенні стану здоров'я // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С. 72-74.
- Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції у хворих літнього віку з патологією шлунка і дванадцятипалої кишки// Медична гідрологія та реабілітація.- 2007.- 5, №3.- С. 4-6.
- Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції при ремісії хронічних неспецифічних хвороб органів дихання // Львівський медичний часопис (АМЛ). - 1999.-№ 2.-С. 14-18.
- Радченко О.М. Загальні адаптаційні реакції у хворих з патологією щитовидної залози // Укр. медичний альманах. - 2002. - № 5. - С. 118 - 121.
- Радченко О.М. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих з негоспітальною пневмонією // Укр. медичний часопис. - 2003. - 35, №3. - С. 116-118.
- Радченко О.М. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих з патологією шлунка та дванадцятипалої кишки // Практична медицина. - 2003. - 9, №3.-С.37-39.
- Радченко О.М. Значення адаптаційних реакцій для внутрішньої патології // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №1.- С. 62-65.
- Радченко О.М. Значення визначення адаптаційних процесів у хворих з гострою та хронічною бронхо-легеневою патологією // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №4.- С. 66-71.
- Радченко О.М. Клітинний імунітет за умов різних типів адаптаційних реакцій // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №3.- С. 57-60.
- Радченко О.М. Кореляційні зв'язки між морфометричними показниками імунокomпетентних органів, надниркових залоз і клітинами периферійної крові при різних типах адаптаційних реакцій в експерименті // Фізіол. журн.- 2000.-46, №3.- С. 22-25.
- Радченко О.М. Оптимізація санаторно-курортної реабілітації з використанням концепції загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №1.- С. 11-13.
- Радченко О.М. Порівняльна характеристика впливу аспірину та ібупрофену на периферичну кров та імунокomпетентні органи в експерименті // Експерим. та клініч. фізіол. і біохім.- 1998.- №3-4 (3).- С. 19-22.
- Радченко О.М. Стан ендокринної системи при різних типах загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // Буковинський медичний вісник.- 2003.- №3.- С. 65-69.
- Радченко О.М. Тип адаптаційної реакції як критерій стану хворого з хірургічною патологією // Врачебная практика. - 2001. - № 6. - С. 59 - 62.
- Радченко О.М. Тривожність та тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції у хворих з внутрішньою патологією // Укр. вісник психоневрології.-Харків, 2003. - Т. 11, вип. 2 (35). - С. 60 - 62.
- Радченко О.М. Характеристика адаптаційних реакцій у хворих з ураженням печінки // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.- 8, №1.- С. 55-59.
- Радченко О.М., Жақун В.М. Психо-емоційний стан та тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції // Укр. медичний альманах. - 2003. - №1. -С. 99 – 101
- Радченко О.М., Кондратюк М.О., Зенін В.В., Деркач З.В. Загальні адаптаційні реакції в здорових осіб // Медична гідрологія та реабілітація.- 2010.- 8, №3.- С. 67-68.
- Радченко О.М., Королюк О.Я., Сироїд Н.В. Особливості перебігу цукрового діабету при різних типах загальних неспецифічних адаптаційних реакцій // Галицький лікарський вісник. - 2003. - 10, № 3. - С. 68 - 72.
- Радченко О.М., Панчишин М.В. Вплив деяких медикаментів на формування загальних адаптаційних реакцій та тимус в експерименті // Ліки.- 2002. - № 3-4. - С. 87 - 90.
- Радченко О.М., Панчишин М.В., Королюк О.Я. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції та параметри клітинного імунітету // Експерим. та клініч. фізіол. і біохімія.-2003.-№ 3. - С. 72-78.
- Райнигер О.С., Аксентийчук Б.И., Мандзюк Б.Н., Алексеев А.И. Лечение хронического пиелонефрита в условиях бальнеологического курорта под иммунологическим контролем // Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах.- Тез. докл. науч.-практ. конф. (июль, 1994 г.)- Трускавец, 1994.- С. 78-79.
- Ракша-Слосарева О.А. Консервована мінеральна вода Збручанська Нафтуса – новий імунокректор для екокризових регіонів // Лік. справа.- 1997.- № 2.- С. 116-119.
- Резников А.Г. Методы определения гормонов: Справочное пособие.- К.: Наукова думка, 1980. - 400 с.
- Резніков О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // Журнал АМН України.- 1998.-4,№2.-С. 216-233.
- Резніков О.Г., Носенко Н.Д. Перинатальна стресова модифікація реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГТНС) // Фізіол. журн.-2000.-46, №2.-С. 146-158.
- Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. и др. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс // Пробл. эндокринологии.-2000.-№1.-С. 30-34.

- Резніков О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В. Реакція гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи на норадренергічну та гормональну стимуляцію у пренатально стресованих шурів // *Нейрофізіологія*.-1999.-№31.- С. 131-137.
- Резніков О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В. Вікові та статеві особливості норадренергічної реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи у пренатально стресованих шурів // *Доп. НАН України*.-2001.-№1.-С. 177-180.
- Резніков А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д. и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология.-Черновцы: Медакадемія, 2004.- 351 с.
- Ружи́ло С.В., Церковнюк А.В., Попович І.Л. Актотропні ефекти бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 131 с.
- Руководство по аллергологии и клинической иммунологии / Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др.- Львов, 1997.- 304 с.
- Саакян А.Г, Кузнецов Б.Г., Осипов Ю.С. и др. Влияние минеральных вод на секрецию инсулина, гастрин и гликемию у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и у крыс с экспериментальной язвой // *Вопр. курортол.*- 1983.- №6.- С. 6-11.
- Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту / Попович І.Л., Флюнт І.С., Алексеев О.І. та ін.- К. Комп'ютерпрес.- 2003.- 192 с.
- Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Имунная система, стресс и иммунодефицит.-М.: АПП "Джангар".- 2000.-184 с.
- Сапов И.Л., Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации человека. - Л.: Наука, 1984. - 146 с.
- Саранча С.М. Вплив комплексної бальнеотерапії із застосуванням амаранту багряного на віталітет школярів - мешканців радіаційно забруднених теренів // *Укр. бальнеол. журн.*- 1998.- 1, № 4.- С. 29-36.
- Саранча С.М. Особливості деяких сторін віталітету, залежні від стану вегетативного гомеостазу, у школярів, котрі мешкають на забруднених радіонуклідами теренах // *Укр. бальнеол. журн.*- 1998.- 1, № 1.- С. 43-45.
- Саранча С.М., Алексеев О.І., Левкут Л.Г. та ін. Особливості порушень загальних адаптаційних реакцій у осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, та їх корекція засобами бальнео- та фітотерапії // *Лікарська справа*.- 1995.- № 7-8.- С. 48-51.
- Саранча С.М., Гребінок О.В., Величко Л.М. та ін. Стан неспецифічного захисту та імунітету у школярів, котрі проживають на радіаційно контрольованих територіях // *Укр. бальнеол. журн.*- 1998.- 1, № 2.- С. 37-39.
- Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень).- Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1987.- 254 с.
- Семенов Б.Ф., Каулен Д.Р., Баландин И.Г. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета.-М.: Медицина, 1982.- 239 с.
- Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях.- Авт. пер. с болг.- М.: Медицина, 1968.- 419 с.
- Середюк Н.М. Імунореабілітація хворих на хронічні гепатити в Моршині // *Укр. бальнеол. журн.*- 1998.- 1, № 2.- С. 42-47.
- Середюк Н.М., Нейко С.М., Глушко Л.А. Деякі аспекти застосування маломінералізованих вод в якості засобу еферентної медицини // *Мед. реабіл., курортол., фізіотер.*- 1995.- № 1.- С. 31-34.
- Сидорович Н.Г., Татаурщикова Н.С. Некоторые особенности дезадапционного синдрома, сформированного после неблагоприятного воздействия факторов радиационной катастрофы // *Int. J. Immunorehabilit.*- 1999.- № 11.- С. 198-202.
- Скакун Н.П. Основы фармакогенетики. - К.: Здоров'я, 1976. - 168 с.
- Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. - М.: Медицина, 1989. - 304 с.
- Соловьев Г.М., Петрова И.В., Ковалев С.В. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических осложнений в кардиохирургии.- М.: Медицина, 1987.- 160 с.
- Стежка В.А., Моїсєєнко Є.В., Дмитруха Н.М. та ін. Особливості клітинного складу периферичної крові та імунного статусу людини в умовах перебування в Антарктиці // *Укр. Антарктичний журн.*-2003.-№1.- С. 134-138.
- Стєєнко Г.І., Аксєнтійчук Б.І., Яцюк В.М. та ін. Особливості реабілітації потерпілих від чорнобильської катастрофи на курорті Трускавець: Інформаційно-методичний матеріал.- Трускавець, 1997.- 15 с.
- Стєєнко Г.І., Бедевельська І.М., Бейда П.А. та ін. Курортне оздоровлення - обов'язковий і надійний етап медичної реабілітації потерпілих від чорнобильської катастрофи // 3-й симпозиум "Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації" (Київ, 16-17 грудня 1997 р.): Матер. симпоз.- К., 1997.- С. 250-252.
- Стєєнко Г.І., Бейда П.А. Чорнобиль, здоров'я, курорт.- Трускавець, 1995.- 69 с.
- Стєєнко Г.І., Бейда П.А., Ковальський С.В. та ін. Інтенсивність виведення цезію-137 у дітей в період реабілітації на бальнеологічному курорті.- Тези доп. наук.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 60-61.
- Стєєнко Г.І., Бейда П.А., Перченко В.П., Флюнт І.С. Відновлення системи травлення та сечовиділення у потерпілих від чорнобильської катастрофи в умовах бальнеологічного курорту // *Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи*.- К.: Здоров'я.- 1999.- С. 65-79.
- Стєєнко Г.І., Бейда П.А., Сов'як С.І. та ін. Інтенсивність виведення цезію-137 у потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи на бальнеологічному курорті Трускавець // *Лік. справа*.-1997.- № 5.- С. 42-44.
- Суворов Н.П., Суворова И.Г. Введение в космотеорию.- Части I-VII.- Харьков: Издатель Шуст А.И., 2003.- 172 с.
- Судаков К.В. Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия // *Эмоциональный стресс: теоретические и практические аспекты* / Под ред. К.В. Судакова и В.И. Петрова.-Волгоград, 1997.-С. 80-89.
- Суркина И.Д., Орлова З.С., Орлова Г.С. Изменения иммунитета при стрессе // *Физиология человека*.- 1989.-№12.-С. 480-484.
- Сухих Г.Т. Механизм стрессорных нарушений функций клеток естественной резистентности и пути их коррекции: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.-М., 1985.-42 с.
- Тарвердян Т.А., Тихомирова К.С., Кузнецов Б.Г. и др. Нарушение эндокринных механизмов гастро-энтеропанкреатической эндокринной системы у детей, больных язвенной болезнью, в процессе курортного лечения // *Вопр. курортол.*- 1983.- №1.- С. 45-47.
- Тигранян Р.А. Стресс и его значение для организма.-М.: Медицина, 1988.-175 с.
- Тондий Л.Д., Васильева-Линецкая Л.Я. О воздействии физических и курортных факторов на механизмы саногенеза // *Харьковский мед. журн.* 1995.- № 1.- С.19-21.
- Торохтін О.М. Діагностика, реабілітація, ефективність.- Ужгород: Карпати, 1999.- 206 с.
- Уголев А.М. Энтеринотвоя (кишечная гормональная) система.-Л.: Наука, 1978.-314 с.
- Улащик В.С. Последствия аварии на ЧАЭС и лечебные физические факторы // *Вопр. курортол.*-1992.- № 1.- С. 59-64.
- Учакин П.Н., Учакина О.Н., Тобин Б.В., Ершов Ф.И. Нейроэндокринная иммуномодуляция // *Вестн. Росс АМН*.- 2007.-№9.-С.26-32.
- Флюнт І.С., Попович І.Л., Нишета І.В. Общие адаптационные реакции и резистентность организма ликвидаторов аварии на ЧАЭС // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*.- Вып.3.Ч.2.- Мн., 2001.- С. 182-187.
- Флюнт І.С. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на природну клієрну активність та антитілозалежну клітинну цитотоксичність у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // *Експер. та клін. фізіол. і біохім.*- 2002.- № 4 (20).- С. 99-103.
- Флюнт І.С. Імуномодулююча природа саногенезу калькульозного пілонефриту під впливом бальнеотерапії на курорті "Трускавець" // *Експерим. та клін. фізіол. і біохім.*- 2002.- № 2 (18).- С. 107-115.
- Флюнт І.С. Інтегральна оцінка імуномодулювальної дії мінеральної води Нафтуса як складової частини бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // *Фармац. журн.*- 2003.- № 2.- С. 97-101.
- Флюнт І.С. Інтегральна оцінка імуномодулюючої дії бальнеотерапії на курорті "Трускавець" при різних формах урологічної патології в ліквідаторів аварії на ЧАЕС // *Експерим. та клін. фізіол. і біохім.*- 2002.- № 3 (19).- С. 114-117.
- Флюнт І.С. Метаболічні чинники імунної дисфункції у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі реабілітуються на курорті Трускавець // *Мед. реабіл., курортол., фізіотер.*- 2000.- № 2 (22).- С. 12-16.

- Флюнт І.С. Роль захисно-приспосувальних систем в патогенезі захворювань нирок у ліквідаторів аварії на ЧАЕС: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / 14.03.04 - патологічна фізіологія / Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.- К., 2003.- 40 с.
- Флюнт І.С. Чапля М.М. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус урологічних хворих // Імунологія та алергологія.- 2000.- № 1.- С. 92-95.
- Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Попович І.Л. Бальзами "Кримський" та Бітнера як засоби підвищення ефективності імуномодулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Фармац. журн.- 2001.- № 5.- С. 94-99.
- Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Попович І.Л. Імуномодулюючі ефекти фітоадаптогенів "Бальзам Кримський" та "Настойка жень-шеню" на фоні бальнеотерапії на курорті Трускавець // Фармац. журн.- 2002.- № 6.- С. 80-83.
- Флюнт І.С., Попович І.Л., Церковнюк Р.Г. Взаємоз'язки між станом адаптації та окремими ланками імунної системи у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- № 3 (31).- С. 13-15.
- Флюнт І.С., Церковнюк Р.Г., Чапля М.М. та ін. Особливості імунного статусу у хворих з різними загальними адаптаційними реакціями організму // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 15-21.
- Фриммель Г. Иммунологические методы / Пер. с нем. М.: Медицина, 1987.-472 с.
- Фролков В.К. К вопросу о механизме влияния питьевых минеральных вод на регулирование гликемии и инсулинемии у крыс с экспериментальной язвой по Окабэ // Адаптационные и компенсаторные процессы при воздействии физических факторов.- Пятигорск, 1980.- С. 83-90.
- Фролов Б.А., Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Функции иммунной системы при действии чрезвычайных раздражителей на организм // Иммунофизиология / Под ред. Е.А. Корневой.-СПб.: Наука, 1993.-С. 418-464.
- Фролов В.А., Дроздова Г.А., Казанская Т.А., Билибин Д.П. Патологическая физиология.- М., 1987.- 308 с.
- Фролов В.М., Дранник Г.Н. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости // Імунол. та алергологія.- 1998.- № 1.- С. 69-81.
- Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лабора. дело.- 1986.- №3.- С. 159-161.
- Функциональная диагностика в детском возрасте / Под ред. С.А. Коларова и В.А. Гатева.- София: Медицина и физкультура, 1979.- 443 с.
- Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов.-Кишинев: Штиинца, 1986.-239 с.
- Хаитов Р.М. Лесков В.П. Иммуитет и стресс // Рос. физиол. журн.- 2001.- 87, №8.- С. 1060-1072.
- Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы.-М.: ВИНТИ РАН.- 2005.-428 с.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология.- М.: Изд-во ВНИРО, 1995.- 219 с.
- Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини / За ред. Лободи М.В., Бабова К.Д., Стеблюка В.В.- К.: НАУ, 2004.- 200 с.
- Хохлов С.А. Изменение некоторых иммунологических тестов у больных хроническим калькулезным пиелонефритом в результате санаторно-курортного лечения на курорте Трускавец // Эспериментальная и клиническая бальнеология вод типа «Нафтуса».- Тез. докл. на н.-практ. конф. – Трускавец, 1990.- С. 148-149.
- Церковнюк Р.Г. Адаптогенний механізм модулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан імунітету і неспецифічного захисту // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, № 3.- С. 10-15.
- Церковнюк Р.Г. Канонічний аналіз інформаційного поля параметрів адаптації та імунітету і неспецифічного захисту // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С.
- Церковнюк Р.Г., Ніщета І.В. Адаптогенна природа стимулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на фагоцитарну ланку імунітету // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 3.- С. 63-66.
- Чапля М.М., Білас В.Р., Гучко Б.Я., Попович І.Л. Роль інкорпорованого <sup>137</sup>Cs та психо-емоційного стресу у імунотропних та метаболічних ефектах у щурів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, № 4.- С. 57-72.
- Чебаненко Л.О. Нейро-гормональний і метаболічний статус у різних категорій дітей та підлітків, котрі перебувають на реабілітацію на курорт Трускавець з радіаційно забруднених теренів // Укр. бальнеол. журн.-1998.-1, № 4.- С. 55-59.
- Чебаненко Л.О. Особливості імунного статусу у різних категорій дітей, котрі перебувають на курорт Трускавець з теренів, забруднених радіонуклідами // Междунар.н.-пр.конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, 29 сен.-2 окт. 1999 г.)- Мед.реаб., курортол., фізіотер.- 1999.- № 3 (додаток).- С. 217-218.
- Чебаненко Л.О. Особливості метаболізму та його нейро-гормональної регуляції у різних категорій дітей та підлітків із радіаційно забруднених теренів України // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 13-17 серпня 2000 р.)- Тези доп.- Львів, Трускавець,- 2000.- С.116.
- Чебаненко Л.О., Бульба А.Я., Чебаненко О.І. Особливості стану фагоцитарної ланки імунітету у школярів з різною нозологічною обтяженістю, котрі перебувають на реабілітацію на курорт Трускавець з радіаційно забруднених теренів // Укр. бальнеолог. журн. - 2001.- № 2.- С. 59-64.
- Чебаненко Л.О., Лехкун Г.М., Білас В.Р. та ін. Порівняльне дослідження неспецифічного захисту і імунного статусу у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на уролітіаз і калькульозний піелонефрит // 3-й симпозиум "Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації" (Київ, 16-17 грудня 1997 р.): Матер. симпоз.- К., 1997.- С. 269-270.
- Чебаненко Л.О., Попович І.Л., Саранча С.М. та ін. Нейро-гормональний, метаболічний та імунний статус у дітей та підлітків, що перебувають на курорт Трускавець з радіаційно контрольованих територій // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: Мат. 3-го симпозиуму (Київ, 16-17 грудня 1997 р.)- К., 1997.- С. 271-273.
- Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Білас В.Р. Стан імунітету у школярів з різною активністю інкорпоровано цезію-137, котрі перебувають на курорт з теренів, забруднених радіонуклідами // Учені Трускавця – жертвам Чорнобиля.- Тези доп. членів асоціації учених м. Трускавця на конф., присв. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю від. експериментальної бальнеології (3 травня 2001 р.)- Трускавець, 2001.-С.18-20.
- Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Гребінюк О.В. Стан метаболізму у різних категорій дітей та підлітків, котрі мешкають на радіаційно забруднених теренах // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Матер. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.)- Чернівці: Буковинська ДМА, 1999.- С.221-224.
- Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Чебаненко О.І. Особливості імунного статусу школярів з різною активністю інкорпорованого цезію-137, котрі перебувають на реабілітацію на курорт Трускавець з радіаційно забруднених теренів // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 1.- С. 74-77.
- Чебаненко Л.О., Флюнт І.С., Чапля М.М. Взаємоз'язки між показниками ліпопероксидації та бактерицидності крові хворих, котрі лікуються на курорті Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 1999.- 2, № 1.- С. 46-51.
- Чебаненко О.І., Попович І.Л., Бульба А.Я. та ін. Жовчогінна дія води "Нафтуса".- К.: Комп'ютерпрес, 1997.- 103 с.
- Чебаненко О.І., Прокопович Л.Н. Особливості дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на фагоцитарну ланку імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним ступенем імунодисфункції // Укр. бальнеол. журн.-2003.-№2.- С. 48-51.
- Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л. та ін. Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін.-К.:Наукова думка, 1997.- 141 с.
- Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л. та ін. Реабілітація захисно-приспосувальних систем на курорті Трускавець.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2004.- 448 с.
- Чебаненко О.І., Чебаненко Л.О. Бальзами на чорнобильські рани. Саногенетичні засади застосування фітоадаптогенів для амеліорації реабілітації на курорті Трускавець потерпілих від наслідків чорнобильської катастрофи.- К.: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2007.- 428 с.

- Чеботарев В.Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза.- К.: Здоров'я, 1979. - 160 с.
- Чекман І.С. Клінічна фітотерапія.- К.: Вид-во А.С.К., 2003.- 552 с.
- Черний В.И., Ельський В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н. Патологическая физиология стрессовой и антистрессовой защиты организма // Острая церебральная недостаточность.-Донецк: ООО "ИПП "Промінь", 2007.-С. 30-57.
- Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наукова думка, 1995.- 559 с.
- Чернобыль, імунітет, нирки. Вплив факторів чернобыльської катастрофи на імунітет та уролітіаз і опортуністичні інфекції нирок / Флюнт І.С., Попович І.Л., Чебаненко Л.О. та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2001.- 210 с.
- Чернобыль, пристосувально-захисні системи, реабілітація. Адаптаційні, метаболічні, гемостазіо- і імунологічні аспекти діагностики та бальнео- і фітореабілітації на курорті Трускавець осіб, підданих дії чинників аварії на ЧАЕС / Костюк П.Г., Попович І.Л., Івасівка С.В. та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- 348 с.
- Чернобыль. Зона відчуження: Збірник наукових праць.- К.: Наукова думка, 2001.- 547 с.
- Чубарев В.Н., Рубцова Е.Р., Филатова І.В. Иммунотропный эффект настойки биомассы тканевой культуры клеток жень-шеня и экстракта элеутерококка у мышей // Фармакол. Токсикол.-1989.-52,№2.-Р. 55-59.
- Чумак А.А., Базыка Д.А. Взаимодействие нервной и иммунной систем при воздействии ионизирующей радиации // Радиационный мониторинг, клинические проблемы, социально-психологические аспекты, демографическая ситуация, малые дозы ионизирующего излучения: Информ. бюлл. / УНИРММЗ и АМ Украины.- К., 1992.- 2, Вип. 2.- С. 106-112.
- Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Иммунопротективные эффекты фитопрепаратов-адаптогенов при стрессе // Int. J. Immunorehabilit.-1999.-№11.-С. 48-57.
- Шартанова Н.В. Особенности клинико-иммунологических и аллергологических показателей в норме и при аллергопатологии у спортсменов высших достижений : Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.-М., 2004.-22 с.
- Шварц В.Я. Влияние ваготомии на секрецию гастрина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Тер. архив.- 1985.- 57, №2.- С. 11-15.
- Шварц В.Я. Курортное лечение больных с постваготомическими расстройствами: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.- М., 1987. - 47 с.
- Шварц В.Я. Минеральная вода - фактор тренировки желудочно-кишечного тракта // Вопр. курортол.- 1989.- №4.- С. 39-43.
- Шварц В.Я. Развитие адаптационных реакции под действием минеральной воды // XIV всесоюз. конф. по физиол. пищеварения и всасывания: Тез. докл. (Тернополь, 28-30 мая 1986 г.).- Тернополь, Львов, 1986.- С. 33-34.
- Шварц В.Я., Фролков В.К. Некоторые аспекты изучения лечебного действия минеральных вод при заболеваниях органов пищеварения // Вопр. курортол.- 1990.- №1.- С. 20-24.
- Шварц В.Я., Фролков В.К., Ильков А.П. и др. Влияние минеральной воды на гормональную секрецию у больных после холецистэктомии // Вопр. курортол.- 1991.- №3.- С. 30-33.
- Шевела Е.М. Влияние некоторых минеральных вод Украины на функцию желудка собак в норме и патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.-Иваноно, 1965.- 24 с.
- Шерстюк П.Я. Динаміка імунних показників у хворих на хронічні запальні захворювання біліарної системи при лікуванні мінеральною водою Збручанського родовища // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 1997.- № 2 (10).- С. 27-30.
- Шимонко І.Т. Санаторно-курортное лечение и реабилитация детей, подвергшихся радиационному воздействию // Вопр. курортол.- 1993.- № 2.- С. 45-46.
- Шишкина Н.В. Эффективность санаторно-курортного лечения больных хроническим гастродуоденитом детей, постоянно проживающих в зоне радионуклидного загрязнения, с учетом адаптационно-приспособительных механизмов организма // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2001.- № 4 (28).- С. 10-13.
- Шубик В.М. Иммунологические исследования в радиационной гигиене.- М.: Энергоатомиздат, 1987.- 143 с.
- Шубик В.М., Левин М.Я. Иммуниет и здоровье спортсменов.- М.: ФиС, 1985.- 175 с.
- Шубик В.М., Левин М.Я. Иммунологическая реактивность юных спортсменов.- М.: ФиС, 1982.- 136 с.
- Юшковська О.Г. Використання теорії інформації для вивчення пристосувальних реакцій в організмі спортсменів // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2001.- №1 (25).- С. 40-43.
- Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция.- Л.: Наука, 1990.- 238 с.
- Яременко М.С., Бичкова Н.Г., Морозова З.В., Скитяк С.А. Клініко-імунологічна ефективність привізних вод типу Нафтуся в лікуванні хворих гастро-ентерологічного профілю // Нетрадиційні методи діагностики і лікування в курортній практиці.- Мат. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (Київ, 9-11 жовтня 1997 р.).- Ч. 1.- К., 1997.- С. 134-138.
- Яременко М.С., Бичкова Н.Г., Скитяк С.А., Ляхін П.В. Тест активного Е-розеткоутворення - ефективний спосіб оцінки біологічної активності лікувальної води Нафтуся // Нетрадиційні методи діагностики і лікування в курортній практиці.- Мат. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (Київ, 9-11 жовтня 1997 р.).- Ч. 2.- К., 1997.- С. 154-158.
- Яременко М.С., Івасівка С.В., Попович І.Л. і др. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуся.- К.: Наукова думка, 1989.- 144 с.
- Ясевич А.П. Исследование химической природы органических веществ и условий их изменения в минеральной воде Нафтуся : Автореф. дис. ... канд. хим. наук.- Ростов н/Д, 1982.- 22 с.
- Abrass C. K., O'Connor S. W., Scarpace P. J., Abrass I. B. Characterization of the beta-adrenergic receptor of the rat peritoneal macrophage // J. Immunol.- 1985.- 135 (2).- P. 1338-1343.
- Abrial C., Kwiatkowski F., Chevrier R. et al. Therapeutic potential of melatonin in cancer treatment // Pathol. Biol. (Paris).- 2005.- 53, №5.- P. 265-268.
- Akagawa G., Abe S., Tansho S. et al. Protection of C3H/HE J mice from development of Candida albicans infection by oral administration of Juzen-taiho-to and its component, Ginseng radix: possible roles of macrophages in the host defense mechanisms // Immunopharmacol. Immunotoxicol.- 1996.- 18(1).- P. 73-89.
- 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.
- Alleva E., Petruzzi S., Cirulli F., Aloe L. NGF regulatory role in stress and coping of rodents and humans // Pharmacol. Biochem. Behav.- 1996.-54.-P. 65-72.
- Aloe L., Bracci-Laudiero L., Alleva E. et al. Emotional stress induced by parachute jumping enhances blood nerve growth factor levels and the distribution of nerve growth factor receptors in lymphocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1994.-91.-P. 10440-10444.
- Anthony D. C., Bolton S. J., Feam S., Perry V. H. Age-related; effects of interleukin-1 beta on polymorphonuclear neutrophil-dependent increases in blood-brain barrier permeability in rats // Brain.-1997.- 120 (3).- P. 435-439
- Anisman H., Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness // Brain, Behavior, Immunity.-2002.-16,№5.-P. 513-524.
- Armaiz-Pena G.N., Lutgendorf S.K., Cole S.W. Neuroendocrine modulation of cancer progression // Brain, Behavior, Immun.- 2009.- 23, №1.- P. 10-15.
- Atrico M., Cavallotti C., Cameroni M., Cavallotti D. Interleukin-1beta as stimulator of the rat thymus // Cytokine.-201.-15,№5.-H. 261-265.
- Barclay G., Maxwell V., Grossman M.J., Solomon T.E. Effects of graded amounts of intragastric calcium on acid secretion, gastrin release, and gastric emptying in normal and duodenal ulcer subjects // Digest. Dis. Sci.- 1983.- 28, №5.- P. 385-391.
- Bateman A., Singh A., Kral T., Solomon S. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis // Endocrine Reviews.- 1989.-10,№1.-P. 98-112.
- Bauer M. E., Vedhara K., Perks P. et al. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids // J. Neuroimmunol.- 2000.-103 (1).- P. 84-90.

- Baulieu E. E. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 1996.- 81 (9).- P. 3147-3152.
- Befrits R., Samuelsson K., Johansson C. Gastric acid inhibition by antral acidification mediated by endogenous prostaglandins // *Scand. J. Gastroenterol.*-1984.- 19, №7.-P. 899-904.
- Behar J., Hitchigs M., Smyth R. Calcium stimulation of gastrin and gastric acid secretion: effect of small doses of calcium carbonate // *Gut.*-1977.- 18,№6.- P. 442-448.
- Bellinger D.L., Lorton D., Felten S.Y., Felten D.L. Innervation of lymphoid organs and implications in development, aging and autoimmunity // *Int. J. Immunopharm.*-1992.-14.-P. 329-344.
- Belogortseva N.I., Yoon J.Y., Kim K.H. Inhibition of *Helicobacter pylori* hemagglutination by polysaccharide fractions from roots of *Panax ginseng* // *Planta Med.*- 2000.- 66(3).- P. 217-220.
- Benda J. Vliv Karlovarské minerální vody na trození a vyučavani zlúce.- Praha, 1966.-233 p.
- Benencia F., Courreges M.C. Nitric oxide and macrophage antiviral extrinsic activity // *Immunology.*-1999.-98,№3.-P. 363-370.
- Berczi I. The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology // *Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.*- Vol. 851.- 1998.- P. 3-12.
- Berczi I. The role of the growth and lactogenic hormone family in immune function // *Neuroimmunomodulation.*- 1994.- 1, №4.- P. 201-216.
- Berczi I., Bertok L., Chow D.A. Natural Immunity and Neuroimmune Host Defense // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.*- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 248-257.
- Bergmann M., Gornikiewicz A., Sautner T. et al. Attenuation of catecholamine-induced immunosuppression in whole blood from patients with sepsis // *Shock.*- 1999.- 12, № 6.- P. 421-427.
- Bergquist J., Ohlsson B., Tarkowski A. Nuclear Factor- $\kappa$ B is Involved in the Catecholaminergic Suppression of Immunocompetent Cells // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.*- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 281-289.
- Berk L.S., Felten D.L., Tan S.A. et al. Modulation of neuroimmune parameters during the eustress of humor-associated mirthful laughter // *Altern. Ther. Health. Med.*- 2001.- 7(2).- P. 62-72, 74-76.
- Besedovsky H., Rey A., Sorkin E., Dinarello C.A. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones // *Science.*-1986.-233.-P. 652-656.
- Bezin G.I., Khaitov R.M., Moroz B.B. et al. The factors controlling stem cells recirculation. 2. ACTH-induced inhibition of migration of hemopoietic stem cells // *Blood.*-1975.-46.-P. 79-84.
- Bittman B.B., Berk L.S., Felten D.L. et al. Composite effects of group drumming music therapy on modulation of neuroendocrine-immune parameters in normal subjects // *Altern. Ther. Health. Med.*- 2001.- 7(1).- P. 38-47.
- Blaloch J.E. A molecular basis of bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems // *Physiology Rev.*-1989.-69.-P. 1-32.
- Blažej A., Štuy L. Фенольные соединения растительного происхождения / Пер. со словац. - М.: Мир, 1977. - 240 с.
- Bloom S.R., Daniel P.M., Johnston D.I. et al. Release of glukagon, induced by stress // *Q. J. Exp. Physiol.* - 1973. - 58, № 1. - P.99-108.
- Blotta M. H., De Kruffy R. H., Umetsu D. T. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes // *J. Immunol.* 1997.- 158 (12).- P. 5589-5594.
- Bosch J.A., Geus de E.J., Veerman E.C. et al. Innate secretory immunity in response to laboratory stressors that evoke distinct patterns of cardiac autonomic activity // *Psychosom. Med.*- 2003.- 65(2).- P. 245-258.
- Brassinne A., Wandja S. Effect du calcium intragastrique sur la secretion gastrique acide et la liberation de gastrine chez l'homme normal et dans divers cas pathologiques // *Gastroenterol. Clin. Biol.*- 1983.- 7, №8-9.- P. 659-663.
- Brevik T., Opstad P.K., Engstad R. et al. Soluble beta-1,3/1,6-glucan from yeast inhibits experimental periodontal disease in Wistar rats // *J. Clin. Periodontol.*- 2005.- 32, №4.- P. 347-352.
- Bret-Dibat J. L., Bluth R. M., Kent S. et al. Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behavior in mice by a vagal-mediated mechanism // *Brain Behav. Immun.*- 1995.- 9 (3).- P. 147-152.
- Brittain R.W., Wiener N.I. Pavlovian influences on immunity // *Pavlov J. Biol. Sci.*- 1985.- 20, №4.- P. 181-194.
- Brodie M., Ganguli P. et al. Effects of oral calcium gluconate on gastric acid secretion and serum gastrin concentration in man // *Gut.*-1977.- 18, №2.-P. 111-114.
- Brown R., Zuo L., Vriend C.Y. et al. Suppression of splenic macrophage interleukin-1 secretion following intracerebroventricular injection of IL-1beta: evidence for pituitary-adrenal and sympathetic control // *Cell. Immunol.*-1991.-132, №1.-P. 84-93.
- Brundig P., Berg W., Schneider H.-J. Stress und Harnsteinbildungsrisiko. II. Der Einfluss von Stress auf litholytische Harnsubstanzen // *Urol. int.*- 1981.- 36, №4.- S. 265-273.
- Brundig P., Berg W., Schneider H.-J. Stress und Harnsteinbildungsrisiko. I. Der Einfluss von Stress auf lithogene Harnsubstanzen // *Urol. int.*- 1981.- 36, №4.- S. 199-207.
- Butts C.L., Sternberg E.M. Neuroendocrine Factors Alter Host Defense by Modulating Immune Function // *Cell Immunol.*- 2008.- 252, №1-2.- P. 7-15.
- Cabioglu M.T., Cetin B.E. Acupuncture and immunomodulation // *Am J. Chin. Med.*- 2008.- 36, №1.- P. 25-36.
- Calandra T., Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.*-2003.-3,№10.-H. 791-800.
- Cao L., Hudson C.A., Lawrence D.A. Immune changes during acute cold/restraint stress-induced inhibition of host resistance to *Listeria* // *Toxicol. Sci.*-2003.-74,№2.-P. 325-334.
- Cao L., Hudson C.A., Lawrence D.A. Acute cold/restraint stress inhibits host resistance to *Listeria monocytogenes* via beta1-adrenergic receptors // *Brain, Behavior, Immunity.*-2003.-17,№2.-P. 121-133.
- Carr D.J., Carpenter G.W., Garza H.H. et al. Cellular mechanisms involved in morphine-mediated of CTL activity // *Adv. Exp. Med. Biol.*- 1995.- 373.- P. 131-139.
- Carr D. Increased levels of IFN-gamma in the trigeminal ganglion correlate with protection against HSV-1-induced encephalitis following subcutaneous administration with andros-tenediol // *J. Neuroimmunol.*- 1998.- 89 (1-2).- P. 160-164.
- Catania R. A., Angele M. K., Ayala A. et al. Dehydroepiandrosterone restores immune function following trauma-haemorrhage by a direct effect on T-lymphocytes // *Cytokine.*- 1999.- 11 (6).- P. 443-447.
- Cavallotti C., Artico M., Cavallotti D. Occurrence of adrenergic nerve fibers and of noradrenaline in thymus gland of juvenile and aged rats // *Immunol. Lett.*-1999.-70, №1.-P.53-62.
- Cavallotti D., Artico M., Iannetti G., Cavallotti C. Occurrence of adrenergic nerve fibers in human thymus during immune respons // *Neurochem. Int.*-2002.-40, №3.-P. 211-221.
- Cavagnaro J. Molecular basis for the bidirectional modulation of the neuroendocrine and the immune systems (Review) // *Year Immunol.*- 1986.- 2.- P. 303-322.
- Chan T.W., But P.P., Cheng S.W. et al. Differentiation and authentication of *Panax ginseng*, *Panax quinquefolius*, and ginseng products by using HPLC/MS // *Anal. Chem.*- 2000.- 72(6).- P. 1281-1287.
- Chapman C.R., Tuckett R.P., Song C.W. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine and immune interactions // *J. Pain.*- 2008.- 9, №2.- P. 122-145.
- Chatterjee P.K., Hawksworth G.M., McLay J.S. Cytokine-stimulated nitric oxide production in the human renal proximal tubule and its modulation by natriuretic peptides: A novel immunomodulatory mechanism? // *Exp. Nephrol.*-1999.-7, №5-6.-P.438-448.
- Chen X., Gillis C.N., Moalli R. Vascular effects of ginsenosides in vitro // *Br. J. Pharmacol.*- 1984.- 82,№2.- P. 485-491.

- Chesnokova V., Melmed S. Minireview: Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules (Review) // *Endocrinology*.- 2002.- 143(5).- P. 1571-1574.
- Chong S.K., Brown H.A., Rimmer E. et al. In vitro effect of Panax ginseng on phytohaemagglutinin-induced lymphocyte transformation // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*- 1984.- 73(3).- P. 216-220.
- Chong S.K., Oberholzer V.G. Ginseng - is there a use in clinical medicine? // *Postgrad. Med. J.*- 1988.- 64(757).- P. 841-846.
- Chrousos G.P. Stressors, stress and neuroendocrine integration of the adaptive response.-The 1997 Hans Selye memorial lecture // *Stress of life: from molecules to man* / Ed. By P. Csermely.- *Annals of the NYAS.*- Vol. 851.- 1998.- P. 311-335.
- Chrousos G.P. The Stress Response and Immune Function: Clinical Implications: Novera H. Spector Lecture // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium* / Ed. by A. Conti et al.- *Ann. NYAS.*- Vol. 917.- NY, 2000.- P.38-67.
- Chrousos G.P. Stressors, stress and neuroendocrine integration of the adaptive response.-The 1997 Hans Selye memorial lecture // *Stress of life: from molecules to man* / Ed. By P. Csermely.- *Annals of the NYAS.*- Vol. 851.- 1998.- P. 311-335.
- Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis // *J.A.M.A.*-1992.-267.-P. 1244-1252.
- Clark A.R. Crosstalk between glucocorticoids and mitogen-activated protein kinase signalling pathways // *Current Opin. In Pharmacol.*-2003.- 3, №4.-H. 404-411.
- Clodi M., Vila G., Geyeregger R. et al. Oxytocin alleviates the neuroendocrine and cytokine response to bacterial endotoxin in healthy men // *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.*- 2008.- 295, №3.- P. 686-691.
- Coe C.L., Laudenslager M.L. Psychosocial influences on immunity, including effects on immune maturation and senescence // *Brain Behav. Immun.*- 2007.- 21, №8.- P. 1000-1008.
- Concha C., Hu S., Holmberg O. The proliferative responses of cow stripping milk and blood lymphocytes to pokeweed mitogen and ginseng in vitro // *Vet. Res.*- 1996.- 27(2).- P. 107-115.
- Correa S.G., Rodriguez-Galan M.C., Rivero V.E., Riera C.M. Chronic varied stress modulates experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats // *Brain. Behav. Immun.*- 1998.-12, №2.- P. 134-148.
- Coussons-Read M.E., Maslonek K.A., Fecho K. et al. Evidence for the involvement of macrophage-derived nitric oxide in the modulation immune status by a conditioned aversive stimulus // *J. Neuroimmunol.*- 1994.- 50, №1.- P. 51-58
- Cox T. Стресс. /Пер. с англ.- М.: Медицина, 1981.- 216 с.
- Cutola M., Straub R.H. Insights into endocrine-immunological disturbances in autoimmunity and their impact on treatment // *Arthritis Res. Ther.*- 2009.- 11, №2.- P. 218.
- Czura S.J., Tracey K.J. Autonomic neural regulation of immunity // *J. Intern. Med.*-2005.-257, №2.-P. 156-166.
- Dantzer R., Bluthé R.M., Laye S. et al. Cytokines and sickness behavior // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*-1998.-840.-P. 586-593.
- Dantzer R., Kelly K.W. Stress and immunity: an integrative view of relationship between the brain and the immune system // *Life Sci.*-1989.- 44.-P. 1995-2008.
- Dardenne M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems // *Ann. Med.*-1999.-31, Suppl.2.-P.34-39.
- Dentino A. N., Pieper C. F., Rao M. K. et al. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community // *J. Am. Geriatr. Soc.*- 1999.- 47 (I).- P. 6-12.
- Delgado M., Ganea D. Anti-inflammatory neuropeptides: a new class of endogenous immunoregulatory agents // *Brain, Behav., Immun.*- 2008.- 22, №8.- P. 1146-1151.
- Dhabhar F.S. Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity: the role of stress hormones and leukocyte trafficking // *Neuro-immunomodulation. Perspectives at the new millennium* / Ed. by A. Conti et al.- *Ann. NYAS.*- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 876-893.
- Dong J., Mrabet O., Moze E. et al. Lateralization and catecholaminergic neuroimmunomodulation: prazosin, an alpha1/alpha2-adrenergic receptor antagonist, suppresses interleukin-1 and increases interleukin-10 production induced by lipopolysaccharides // *Neuroimmunomodulation.*- 2002-2003.- 10, №3.- P. 163-168.
- Donoso V., Gomez C.R., Orriantia M.A. et al. The release of sympathetic neurotransmitters is impaired in aged rats after an inflammatory stimulus. A possible link between cytokine production and sympathetic transmission // *Mech. Ageing. Dev.*- 2008.- 129, №12.- P. 728-734.
- Downing J.E., Miyazaki J.A. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease (Review) // *Immunol. Today.*- 2000.- 21, №6.- P. 281-289.
- Du C., Guan Q, Khalil M. W., Sriram S. Stimulation of Th2 response by high doses of dehydroepiandrosterone in KLH-primed splenocytes // *Exp. Biol. Med. (Maywood).*- 2001.- 226 (II).- P. 1051-1056.
- Du C., Khalil M. W., Sriram S. Administration of dehydroepiandrosterone suppresses experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice // *J. Immunol.*- 2001.- 167, №12.- P. 1247-1253.
- Dupre G. The entero-insular axis and the metabolic effects of gastro-entero-pancreatic polypeptides // *Clin. Gastroenterol.*- 1980.- 9, №3.- P. 711-732.
- Ebeid A.M., Escourrou J., Fischer J.E. Vasoactive intestinal peptide inhibition of stimulated gastric secretion // *Am. J. Surg.*- 1980.- 139.- P. 817-823.
- Ek M., Kurosawa M., Lundeberg T., Ericsson A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins // *J. Neurosci.*- 1998.- 18 (22).- P. 9471-9476.
- Elenkov I. J., Chrousos G. P. Stress hormones. Th1/Th2 patterns, pro-anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease // *Trends Endocrinol. Metab.*- 1999.- 10 (9).- P. 359-365.
- Elenkov I. J., Papanicolaou D. A., Wilder R. L., Chrousos G. P. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications // *Proc. Assoc. Am. Physicians.*- 1996.- 4, №10.- P. 374-380.
- Elenkov I.J., Chrousos G.P., Wilder R.L. Neuroendocrine Regulation of IL-12 and TNF- $\alpha$ /IL-10 Balance: Clinical Implications // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium* / Ed. by A. Conti et al.- *Ann. NYAS.*- Vol. 917.- N.Y., 2000.- P. 94-105.
- Endroczi E. Recent development in hormone research // *Acta. Physiol. Hung.*- 1989.- 73, №4.- P. 417-432.
- Engels H.J., Fahlman M.M., Wirth J.C. Effects of ginseng on secretory IgA, performance, and recovery from interval exercise // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003.- 35(4).- P. 690-696.
- Evans E.A., Kawli T., Tan M.W. Pseudomonas aeruginosa Suppresses Host Immunity by Activating the DAF-2 Insulin-Like Signaling Pathway in Caenorhabditis elegans // *PLoS Pathog.*- 2008.- 4, №10.- P.100-175.
- Eze M.O., Yuan L., Crawford R.M. et al. Effects of opsonization and gamma interferon on growth of Brucella melitensis 16M in mouse peritoneal macrophages in vitro // *Infect. Immun.*- 2000.- 68, № 1.- P. 257-263.
- Fabris N., Mocchegiani E., Mariotti S. et al. Thyroid function modulates thymic endocrine activity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 1986.- 62, №3.- P. 474-478.
- Faisal M., Chiappelli F., Cooper E.L. et al. The role of endogenous opioids in modulation of immunosuppression in fish // *Schriftenr Ver Waaser Boden Lufthyg.*- 1992.- 89.- P. 785-799.
- Ferone D., van Hagen P.M., Colao A. et al. Somatostatin receptors in the thymus // *Ann. Med.*-1999.-31, Suppl.2.-P. 28-33.
- Feurle G. B. Effect of rising intragastric pH induced by several antacids on serum gastrin concentrations in duodenal ulcer patients and in a control group // *Gastroenterology.*- 1975.-68, №1.- P. 1-7.
- Feurle G. The action of antacids on serum gastrin concentrations in man // *Klin. Wochenschr.*- 1977.- 55, №21.- S. 1039-1042.

- Figerova A., Starec M., Kuldova M. et al. Effects of D2-dopamine and alpha-adrenoreceptor antagonist in stress induced changes on immune responsiveness of mice // *J. Neuroimmunology*.-2002.-№1-2.-P. 55-65.
- Fleming S.D., Leenen P.J., Freed J.H., Campbell P.A. Surface interleukin-10 inhibits listericidal activity by primary macrophages // *J. Leukoc. Biol.*- 1999.- 66,№6.- P. 961-967.
- Fleshner M. Exercise and neuroendocrine regulation of antibody production: protective effect of physical activity on stress-induced suppression of the specific antibody response // *Int. J. Sports. Med.*- 2000.- 21, №1.- P. 14-19.
- Flierl M.A., Rittirsch D., Huber-Lang M. et al. Catecholamines—crafty weapons in the inflammatory arsenal of immune/inflammatory cells or opening Pandora's box? // *Mol. Med.*- 2008.- 14, №3-4.- P. 195–204.
- Friedman E.M., Irwin M.R. A role for CRH and the sympathetic nervous system in stress-induced immunosuppression // *Ann. NYAS.*-1995.- Vol. 771.-P. 396-418.
- Froelich C.J., Bankhurst A.D. The effect of beta-endorphin on natural cytotoxicity and antibody dependent cell cytotoxicity // *Life Sci.*- 1984.- 35, №3.- P. 261-265.
- Frommberger U. F., Bauer J., Haselbauer P. et al. Interleukin-6(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia, comparison between the acute state and after remission // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*- 1997.- 247 (4).- P. 228-233.
- Gaillard R.C., Spinedi E., Chautard T., Pralong F.P. Cytokines, leptin, and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium* / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 647-657.
- Gao Y., Chen Y., Wang B. Research on the mechanism of Yin-enriching and Qi-reinforcing, strengthening body and tonification deficiency syndrome action of radix *Panaxis quinquefolii* // *Zhong Yao Cai.*- 1998.-21,№12.- P. 621-624.
- Gee A.L., Thiele G.M., Johnson D.R. Behaviorally conditioned modulation of natural killer cell activity: enhancement of baseline and activated natural killer cell activity // *Int. J. Neurosci.*- 1994.- 77, №1-2.- P. 139-152.
- Giovambattista A., Chisari A.N., Gaillard R.C. et al. Modulatory role of the epineuric system in the neuroendocrine-immune system function // *Neuroimmunomodulation.*- 2000.- 8, №2.- P. 98-106.
- Goetzl E.J., Rosen H. Regulation of immunity by lysosphingolipids and their G protein-coupled receptors // *J. Clin. Invest.*-2004.-114,№11.-P. 1531-1537.
- Goldrin M.B., Marcu K.B. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases // *Arthritis Res. Ther.*- 2009.- 11, №3.- P. 224.
- Greenberg A.H., Dyck D.G., Sandler L.S. et al. Neurohormonal modulation of natural resistance to a murine lymphoma // *J. Natl. Cancer Inst.*- 1984.- 72, №3.- P. 653-659.
- Greiffenstein P., Mathis K.W., Stouwe C.V. et al. Alcohol binge before trauma/hemorrhage impairs integrity of host defense mechanisms during recovery // *Alcohol Clin. Exp. Res.*- 2007.- 31, №4.- P. 704-715.
- Greisen J., Hokland M., Grofte T. et al. Acute pain induces an instant increase in natural killer cell cytotoxicity in humans and this response is abolished by local anaesthesia // *Br. J. Anaesth.*- 1999.- 83, №2.- P. 235-240.
- Grossman Z., Herberman R.B., Livnat S. Neural modulation of immunity: conditioning phenomena and the adaptability of lymphoid cells // *Int. J. Neurosci.*- 1992.- 64, №1-4.- P. 275-290.
- Grube D. Die endokrinen Zellen des Verdauungsapparats (Uebersicht) // *Klin. Wschr.*- 1982.- 60, №5.- S. 213-227.
- Grube D., Forssman W.G. Morphology and function of the entero-endocrine cells // *Horm. Metab. Res.*- 1979.- 11, №9.- P. 589-606.
- Guidi L., Triccerri A., Vangeli M. et al. Neuropeptide Y plasma levels and immunological changes during academic stress // *Neuropsychobiology.*-1999.-40,№4.-P.188-195.
- Gurlo T., Kawamura K., von Grafenstein H. Role of inflammatory infiltrate in activation and effector function of cloned islet reactive nonobese diabetic CD8<sup>+</sup> T cells: involvement of a nitric oxide-dependent pathway // *J. Immunol.*-1999.-163,№11.-P. 5770-5780.
- Gyetko M. R., Hsu C. H., Wilkinson C. C. et al. Monocyte 1 alpha-hydroxylase regulation: induction by inflammatory cytokines and suppression by dexamethasone and uremia toxin // *J. Leukoc. Biol.*- 1993.- 54,№1.- P. 17-24.
- Haase C.G., Faustmann P.M. Benign multiple sclerosis is characterized by a stable neuroimmunologic network // *Neuroimmunomodulation.*- 2004.- 11, №4.- P. 273-277.
- Hadjiconstantinou M., McGuire L., Duchemin A.-M. et al. Changes in plasma nerve growth factor levels in older adults associated with chronic stress // *J. Neuroimmunol.*-2001.-116.-P. 102-106.
- Hanisch U.K., Rowe W., van Rossum D. et al. Phasic hyperactivity of the HPA axis resulting from chronic central IL-2 administration // *Neuroreport.*-1996.-7,№18.-P. 2883-2889.
- Hansch C. Quantitative relationships between lipophilic character and drug metabolism // *Drug metab. Revs.*-1972.-1.-P. 1-14.
- Harrington E.C. (1965) – Цит.за: Гапонюк П.Я., Рубинов Б.Е., Шерковина Т.Ю., Рубинова А.А. Многокритериальный анализ и его применение для оценки эффективности акупунктурной терапии // *Вопр.курортол.*- 1985.- № 4.- С. 37-39.
- Hennebold J. D., Daynes R. A. Regulation of macrophage dehydroepiandrosterone sulfate metabolism by inflammatory cytokines // *Endocrinology.*-1994.-135,№1.- P. 67-73.
- Higgs R., Smith E., Castell D. Gastric alkalisation. Effect on lower-esophageal sphincter pressure and serum gastrin // *New Engl. J. Med.*- 1974.- 291, №10.- P. 486-490.
- Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron® // *Klin. Chem.*- 1987.- 33.- P. 895-898.
- Ho W.Z., Douglas S.D. Substance P and neurokinin-1 receptor modulation of HIV // *J. Neuroimmunol.*- 2004.- 157, №1-2.- P. 48-55.
- Hofland L.J., van Hagen P.M., Lamberts S.W. Functional role of somatostatin receptors in neuroendocrine and immune cells // *Ann. Med.*- 1999.-31, Suppl.2.-P.23-27.
- Hoft D.F., Schnapp A.R., Eickhoff C.S., Roodman S.T. Involvement of CD4 (+) Th1 cells in systemic immunity protective against primary and secondary challenges with *Trypanosoma cruzi* // *Infect. Immun.*- 2000.- 68, № 1.- P. 197-204.
- Holst J., Christiansen J., Kuhl C. The enteroglucagon response to intrajejunal infusion of glucose, triglycerides and sodium chloride, and its relation to jejunal inhibition of gastric acid secretion in man // *Scand. J. Gastroenterol.*-1976.-11, №3.- P. 297-304.
- Holst J.J., Jensen S.L., Knuhsten S. et al. Effect of vagus, GIP and HC1 on gastrin and somatostatin release from perfused pig antrum // *Amer. J. Physiol.*-1983.-244, №5.- G515-G522.
- Holtermueller K.-H. Acid rebound: fact or fiction? // *Hepatogastroenterol.*-1982.-29,№4.-P. 135-137.
- Jonakait G. M. Cytokines in neuronal development // *Adv. Pharmacol.*-1997.-37.-P. 35-40.
- Hu S., Concha C., Cooray R., Holmberg O. Ginseng-enhanced oxidative and phagocytic activities of polymorphonuclear leucocytes from bovine peripheral blood and stripping milk // *Vet. Res.*- 1995.- 26,№3.- P. 155-161.
- Hu S., Concha C., Johannisson A. et al. Effect of subcutaneous injection of ginseng on cows with subclinical *Staphylococcus aureus* mastitis // *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.*- 2001.- 48,№7.- P. 519-528.
- Hu S., Concha C., Lin F., Persson Waller K. Adjuvant effect of ginseng extracts on the immune responses to immunisation against *Staphylococcus aureus* in dairy cattle // *Vet. Immunol. Immunopathol.*- 2003.- 91,№1.- P. 29-37.
- Husband A.J. Role of central nervous system and behaviour in the immune response (Review) // *Vaccine.*- 1993.- 11, №8.- P. 805-816.
- Ilan Y. Oral immune regulation toward disease-associated antigens: results of phase I clinical trials in Crohn's disease and chronic hepatitis // *Ann. NY Acad. Sci.*-2004.-Vol. 1029.-P. 286-298.
- Imrich R., Tibenska E., Koska J. et al. Repeated stress-induced stimulation of catecholamine response is not followed by altered immune cell redistribution // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*- 2004.- 1018.- P. 266-272.
- Inoue K., Kowano T., Shima K. et al. Effect of synthetic chicken VIP on pancreatic blood flow and of exocrine and endocrine secretions of the pancreas in dogs // *Dig. Dis. Sci.*- 1983.- 28,№8.- P. 724-732.

- Jafarian-Tehrani M., Sternberg E.M. Neuroendocrine-immune modulation of autoimmune/inflammatory diseases // *Front. Horm. Res.*- 2002.- 29.- P. 69-82.
- Jiang C.L., Xu D., Lu C.L. et al. Interleukin-2: structural and biological relatedness to opioid peptides // *Neuroimmunomodulation.*-2000.- 8, №1.-P. 20-25.
- Jie Y.H., Cammisuli S., Baggolini M. Immunomodulatory effects of Panax Ginseng C.A. Meyer in the mouse // *Agents. Actions.*- 1984.- 15, №3-4.- P. 386-391.
- Johnson H.M., Tozres B.A. Immunoregulatory properties of neuroendocrine peptide hormones // *Progress in Allergy.*-1988.-43.-P. 37-67.
- Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells // *J. Exp. Med.*- 1972.- 136, № 2.- P. 207-215.
- Jonsdottir I.H. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: neuropeptides and their interaction with exercise and immune function // *Immunol. Cell. Biol.*- 2000.- 78, №5.- P. 562-570.
- Jung F.J., Yang L., Härter L. et al. Melatonin in vivo prolongs cardiac allograft survival in rats // *J. Pineal. Res.*- 2004.- 37, №1.- P. 36-41.
- Kalyoncu O. A., Tan D., Mirsal H. et al. Major depressive disorder with psychotic features induced by interferon-alpha treatment for hepatitis C in a polydrug abuser // *J. Psychopharmacol.*- 2005.-19, №1.-P. 102-107.
- Kaduc B., Haeuser H. Morfologische Veraenderungen der Magenmucosa von Ratten nach chronischer Antazidgabe // *Z. Gastroenterol.*-1980.- 18, №3.-S. 138-147.
- Kaluff A.V., Minasyan A., Keisala T. et al. The vitamin D neuroendocrine system as a target for novel neurotropic drugs // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.*- 2006.- 5, №3.- P. 363-371.
- Kamphuis S., Kavelaars A., Brooimans R. et al. T-helper 2 cytokines induce preproenkephalin mRNA expression an proenkephalin A in human peripheral blood mononuclear cell // *J. Neuroimmunol.*-1997.-79, №1.-P. 91-96.
- Katic V., Klisic L., Ivic M. Effects on repeated calcium and prostigmine treatment on G-cells of antral gastric mucosa in white rats // *Acta med. Jugosl.*-1981.-35, №5.-P. 325-333.
- Kawalski H., Palanowicz U., Jonderko G. et al. Immunological parameters and respiratory functiops in patients suffering from atopic bronchial asthma after intravenous treatment with salmon calcitonin // *Immunol. Lett.*-1999.-70, №1.-P.15-19.
- Kenarova B., Neychev H., Hadjiivanova C., Petkov V.D. Immunomodulating activity of ginsenoside Rg1 from Panax ginseng // *Jpn. J. Pharmacol.*- 1990.- 54(4).- P. 447-454.
- Khorram O., Vu L., Yen S. S. Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-advanced men // *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.*-1997.-52, №1.-P. 111-116.
- Kim D.S., Oh S.R., Lee I.S. et al. Anticomplementary activity of ginseng saponins and their degradation products // *Phytochemistry.*- 1998.- 47, №3.- P. 397-399.
- Kim J.O., Mueller Ch. W. Factor analysis: statistical methods and practical issues (elevent printing, 1986) // *Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С.Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С.5-77.*
- Kim K.H., Lee Y.S., Jung I.S. et al. Acidic polysaccharide from Panax ginseng, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2 // *Planta Med.*- 1998.- 64, №2.- P. 110-115.
- Kinoshita Y., Hato F. Cellular and molecular interactions of thymus with endocrine organ and nervous system // *Cell. Vol. Biol.*-2001.-47, №1.- P. 113-117.
- Kipper-Galperin M., Galilly R., Danenberg H.D., Brenner T. Dehydroepiandrosterone selectively inhibits production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in astrocytes // *Int. J. Dev. Neurosci.*- 1999.- 17, № 8.- P. 765-775.
- Kitson R.P., Brunson K.W., Miller C.A. et al. Neuroendocrine modulation of tumor metastases. I. Effect of adrenalectomy on B<sub>16</sub> melanoma metastases // *In Vivo.*- 1994.- 8, №5.- P. 803-806
- 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.*
- Klein T.W. Stress and infections (Review) // *J. Fla. Med. Assoc.*- 1993.- 80, №6.- P. 409-411.
- Knudsen P.J., Dinarello C.A., Strom T.B. Glucocorticoids inhibit transcriptional and post- transcriptional expression of IL-1 in U 937 cells // *J. Immunol.*-1987.-139, №12.-P. 4129-4134.
- Koebnick H., Grode L., David J.R. et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) plays a pivotal role in immunity against Salmonella typhimurium // *PNAS.*-2002.-99, №21.-P. 13681-13686.
- Koff W.C., Fann A.V., Dunegan M.A. et al. Catecholamine-induced suppression of interleukin-1 production // *Lymphokine Res.*- 1986.- 5, №4.- P. 239-247.
- Kohut M.L., Thompson J.R., Campbell J. et al. Ingestion of a dietary supplement containing dehydroepiandrosterone (DHEA) and androstenedione has minimal effect on immune function in middle-aged men // *J. Am. Coll. Nutr.*-2003.-22, №5.-P. 363-369.
- Kopp S. Neuroendocrine, immune, and local responses related to temporomandibular disorders (Review) // *J. Orofac. Pain.*- 2001.- 15, №1.- P. 9-28.
- Korneva E.A. Beginnings and main directions of psychoneuroimmunology (Review) // *Int. J. Psychophysiol.*- 1989.- 7, №1.- P. 1-18.
- Kroboth P.D., Salek F.S., Pittenger A.L. et al. DHEA and DHEA-S: a review // *J. Clin. Pharmacol.*-1999.-39, №4.-P. 327-331.
- Kubota T., Fang J., Kushikata T., Krueger J. M. Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 inhibit spontaneous sleep in rabbits // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*-2001.-279, №3.-P. 786-792.
- Kummer W. Lips K.S., Pfeil U. The epithelial cholinergic system of the airways // *Histochem. Cell Biol.*- 2008.- 130, №2.- P. 219-234.
- Landmann R., Burgisser F., Wesp M. Beta-adrenergic receptors are different in subpopulations of human circulating lymphocytes // *Recept. Res.*-1984.-4, №1-6.-P. 37-50.
- Lazar G. Stress: from concept to modern immunology // *Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 16-18.*
- Lee E.J., Ko E., Lee J. et al. Ginsenoside Rg1 enhances CD4(+) T-cell activities and modulates Th1/Th2 differentiation // *Int. Immunopharmacol.*- 2004.- 4, №2.- P. 235-244.
- Lee J.H., Lee J.S., Chung M.S., Kim K.H. In vitro anti-adhesive activity of an acidic polysaccharide from Panax ginseng on Porphyromonas gingivalis binding to erythrocytes // *Planta Med.*- 2004.- 70, №6.- P. 566-568.
- Lee J.H., Park E.K., Uhm C.S. et al. Inhibition of Helicobacter pylori adhesion to human gastric adenocarcinoma epithelial cells by acidic polysaccharides from Artemisia capillaris and Panax ginseng // *Planta Med.*- 2004.- 70, №7.- P. 615-619.
- Lee T.K., Allison R.R., O'Brien K.F. et al. Ginseng reduces the micronuclei yield in lymphocytes after irradiation // *Mutat. Res.*- 2004.- 557, №1.- P. 75-84.
- Lee Y.S., Chung I.S., Lee I.R. et al. Activation of multiple effector pathways of immune system by the antineoplastic immunostimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from Panax ginseng // *Anticancer Res.*- 1997.- 17, №1A.- P. 323-331.
- Leo N.A., Bonneau R.H. Mechanisms underlying chemical sympathectomy-induced suppression of herpes simplex virus-specific cytotoxic T lymphocyte activation and function // *J. Neuroimmunol.*- 2000.- 110, №1-2.- P. 45-56.
- Levite M. Nerve-driven immunity: the directs effects of neurotransmitters on T-cell function // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 307-321.*
- Lim D.S., Bae K.G., Jung I.S. et al. Anti-septicaemic effect of polysaccharide from Panax ginseng by macrophage activation // *J. Infect.*- 2002.- 45, №1.- P. 32-38.



- Lim T.S., Na K., Choi E.M. et al. Immunomodulating activities of polysaccharides isolated from *Panax ginseng* // *J. Med. Food.*- 2004.- 7, №1.- P. 1-6.
- Limatibul S., Shore A., Dosch H.M., Gelfand E.W. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation // *Clin. Exp. Immunol.*- 1978.- 33, № 3.- P. 503-513.
- Ling C., Li Y., Zhu X. et al. Ginsenosides may reverse the dexamethasone-induced down-regulation of glucocorticoid receptor // *Gen. Comp. Endocrinol.*- 2005.- 140, №3.- P. 203-209.
- Lissoni P., Tisi E., Brivio F. et al. Modulation of interleukin-2-induced macrophage activation in cancer patients by pineal hormone melatonin // *Biol. Regul. Homeost. Agents.*- 1991.- 5, №4.- P. 154-156.
- Lissoni P., Malugani F., Malysheva O. et al. Neuroimmunotherapy of untreatable metastatic solid tumors with subcutaneous low-dose interleukin-2, melatonin and naltrexone: modulation of interleukin-2-induced antitumor immunity by blocking the opioid system // *Neuro Endocrinol. Lett.*- 2002.- 23, №4.- P. 341-344.
- Lissoni P. Modulation of anticancer cytokines IL-2 and IL-12 by melatonin and the other pineal indoles 5-methoxytryptamine and 5-methoxytryptophol in the treatment of human neoplasms // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*- 2000.- 917.- P. 560-567.
- Li X., Stark G.R. NF- $\kappa$ B-dependent signaling pathways // *Experimental hematol.*-2002.-30, №4.-P. 285-296.
- Liu Z.Q., Luo X.Y., Liu G.Z. et al. In vitro study of the relationship between the structure of ginsenoside and its antioxidative or prooxidative activity in free radical induced hemolysis of human erythrocytes // *J. Agric. Food. Chem.*- 2003.- 51, №9.- P. 2555-2558.
- Lobait S.J., Lim A.T.W., Toh B.H., Funder J.W. Immunoreactive beta-endorphin in a subpopulation of mouse spleen macrophages // *J. Clinical Investig.*-1984.-73.-P. 277-280.
- Lumpkin M.D. The regulation of ACTH secretion by IL-1 // *Science.*-1988.-238, №4826.-P. 452-454.
- Luo Y.M., Cheng X.J., Yuan W.X. Effects of ginseng root saponins and ginsenoside Rb1 on immunity in cold water swim stress mice and rats // *Zhongguo Yao Li Xue Bao.*-1993.-14, №5.-P. 401-404.
- Lyte M., Nelson S.G., Baissa B. Examination of the neuroendocrine basis for the social conflict-induced enhance of immunity in mice // *Physiol. Behav.*- 1990.- 48, №5.- P. 685-691.
- Ma L., Zhou Z.L., Yang Q. Study on effect of polysaccharides of ginseng on peripheral blood mononuclear cell induced interleukin-2 production and activity of its receptors in vitro // *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.*-1995.-15, №7.-P. 411-413.
- Maddock C., Baita A., Orru M.G. et al. Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms // *J. Psychopharmacol.*-2004.-18, №1.-P. 41-47.
- Maes M. Cytokines in major depression // *Biol. Psychiatry* 1994.-36, №7.-P. 498-502.
- Maier S. R., Goehler L. E., Fleshner M., Watkins L. R. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*- 1998.- 840.- P. 289-294.
- Mancini G., Carbonasa A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion // *Immunochemistry.*- 1965.- №1.- P. 235-264.
- Mantani N., Sakai S., Kogure T. et al. Herbal medicine and false-positive results on lymphocyte transformation test // *Yakugaku Zasshi.*-2002.- 122, №6.-P. 399-402.
- Marchetti B., Gallo F., Farinella Z. et al. Gender, neuroendocrine-immune interactions and neuron-glia plasticity. Role of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*- 2000.- 917.- P. 678-709.
- Marchetti B., Gallo F., Farinella Z. et al. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptors in the neuroendocrine-immune network. Biochemical bases and implications for reproductive physiopathology // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996.-30, №784.-P. 209-236
- Markovic L. Interaction involving the thymus and the hypothalamus-pituitary axis, immunomodulation by hormones (Review) // *Srp. Arh. Celok. Lek.*-2004.-132, №5-6.-P. 187-193.
- Matera L., Contarini M., Bellone G. et al. Up-modulation of interferon-gamma mediates the enhancement of spontaneous cytotoxicity in prolactin-activated natural killer cells // *Immunology.*-1999.-98, №3.-P. 386-392.
- Matera L., Geuna M., Pastore C. et al. Expression of prolactin and prolactin receptors by non-Hodgkin's lymphoma cells // *Int. J. Cancer.*-2000.- 85, № 1.-P. 124-130.
- Matsuyama T., Namba M., Shima K. et al. Release of gut GLI by luminal hypotonicity // *Hormone and Metab. Res.*-1981.-13.-P. 471-472.
- McCallum R. Studies on the mechanism of the lower esophageal sphincter pressure response to alkali ingestion in humans // *Amer. J. Gastroenterol.*-1985.-80, №7.-P. 513-517.
- McCain H.W., Lamster I.B., Bozzone J.M. et al. Beta-endorphin modulates human immune activity via non-opiate receptor mechanisms // *Life Sci.*- 1982.- 31, №15.- P. 1619-1624.
- McCann S.M., De Laurentis A., Rettori V. Chronology of advances in neuroendocrine immunomodulation // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*- 2006.- 1088.- P. 1-11.
- Mizurichin A., Gold I., Krasnov I. et al. Comparison of the effects of dopaminergic and serotonergic activity of the immune system // *J. Neuroimmunology.*-1999.-101, №2.-P.201-204.
- Mizuno M., Yamada J., Terai H. et al. Differences in immunomodulating effects between wild and cultured *Panax ginseng* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*-1994.-200, №3.-P. 1672-1678.
- Mocchegiani E., Paolucci P., Balsamo A., et al. Influence of growth hormone on thymic endocrine activity in humans // *Horm. Res.*- 1990.- 33, №6.- P. 248-255.
- Morfin R., Lafaye P., Cotillon A.C. et al. 7 $\alpha$ -hydroxy-dehydroepiandrosterone and immune response // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium* / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 971-982.
- Moynihan J.A., Santiago F.M. Brain, behavior and immunity: twenty years of T cells // *Brain Behav. Immun.*- 2007.- 21, №7.- P. 872-880.
- Nakamura J., Takada S., Ohtsuka N., Heya T. et al. An assessment of gastric ulcers in vivo: enhancement of urinary recovery after oral administration of phenolsulfonphthalein in rats // *J. Pharm. Dyn.*-1984.-7, № 7.-P. 485-491.
- Nakaya T.A., Kita M., Kuriyama H. et al. *Panax ginseng* induces production of proinflammatory cytokines via toll-like receptor // *J. Interferon Cytokine Res.*- 2004.-24, №2.-P. 93-100.
- Nance D.M., Sanders V.M. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007) // *Brain Behav. Immun.*-2007.-21, №6.- P. 736-745.
- Naskalski J.W. Strategie racjonalizacji wykorzystania badan laboratoryjnych // *Medycyna praktyczna.*-1997.-№ 7-8.-P. 206-209.
- Neveu P.J., Liege S. Mechanisms of behavioral and neuroendocrine effects of interleukin-1 in mice // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*- 2000.- 917.- P. 175-185.
- Neveu P.J., Liege S. Mechanisms of behavioral and neuroendocrine effects of interleukin-1 in mice // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium* / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 175-185.
- Ng T.B., Liu F., Wang H.X. The antioxidant effects of aqueous and organic extracts of *Panax quinquefolium*, *Panax notoginseng*, *Codonopsis pilosula*, *Pseudostellaria heterophylla* and *Glehnia littoralis* // *J. Ethnopharmacol.*- 2004.- 93, №2-3.- P. 285-288.
- Norbiato G., Bevilacqua M., Vago T. et al. Glucocorticoids and the immune function in the human immunodeficiency virus infection: a study in hypercortisolemic and cortisolistant patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-1997.-82, №10.-P. 3260-3266.
- Nunez G., Urzua J. Opioids and the immune system // *Rev. Med. Chil.*- 1999.- 127, №3.- 341-348.
- Ogawa K., Hirai M., Murayama M. et al. Suppression of cellular immunity by surgical stress // *Surgery.*-2000.-127, №6.-P. 613-616.

- Oh G.S., Pae H.O., Choi B.M. et al. 20(S)-Protopanaxatriol, one of ginsenoside metabolites, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expressions through inactivation of nuclear factor-kappaB in RAW 264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide // *Cancer Lett.*-2004.-205,№1.-P. 23-29.
- O'Neill L.A. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense // *Sci. STKE.*-2000.-44.-Re1.
- Ortega E. Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: physiological implications (Review) // *Exerc. Immunol. Rev.*-2003.-9.-P. 70-93.
- Ortiz G.C., Sheridan J.F., Marucha P.T. Stress-induced changes in pathophysiology and interferon gene expression during primary HSV-1 infection // *Brain, Behavior, Immunity.*-2003.-17,№5.-P. 329-338.
- Otero M., Lago R., Lago F. et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights // *FEBS Lett.*-2005.-579, №2.-P. 295-301.
- Paciotti G.F., Skwerer R.G., Tamarkin L. Differential response of rat splenic lymphocytes to short-term and long-term neuroendocrine challenges: possible desensitization of the cellular immune response to corticosteroids // *J. Neuroimmunol.*-1987.-16, №2.-P. 253-259.
- Padgett D.A., Loria R.M., Sheridan J.F. Steroid hormone regulation of antiviral immunity // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium* / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 935-943.
- Paik I.H., Toh K.Y., Lee C. et al. Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity // *Behav. Med.*-2000.-26,№3.-P. 139-141.
- Papanicolaou D. A., Wilder R. L., Manolagas S. C., Chrousos G. P. The pathophysiological roles of interleukin-6 in human disease // *Ann. Intern. Med.*-1998.-128,№2.-P. 127-133.
- Pardon M.C., Ma S., Morilak D.A. Chronic cold stress sensitizes brain noradrenergic reactivity and noradrenergic facilitation of the HPA stress response in Wistar Kyoto rats // *Brain. Res.*-2003.-971, №1.-P. 55-65.
- Park E.K., Choo M.K., Han M.J., Kim D.H. Ginsenoside Rh1 possesses antiallergic and anti-inflammatory activities // *Int. Arch. Allergy Immunol.*-2004.-133, №2.-P. 113-120.
- Park E.K., Choo M.K., Kim E.J. et al. Antiallergic activity of ginsenoside Rh2 // *Biol. Pharm. Bull.*-2003.-26, №11.-P. 1581-1584.
- Parker S.L., Carroll B.L., Kalra S.P., et al. Neuropeptide Y Y2 receptors in hypothalamic neuroendocrine areas are up-regulation by estradiol and decreased by progesterone cotreatment in the ovariectomized rats // *Endocrinology.*-1996.-137, №7.-P. 2896-2900.
- Pauli S., Linthorst A.C., Reui J.M. Tumour necrosis factor-alpha and interleukin-2 differentially affect hippocampal serotonin-ergic neurotransmission, behavioural activity, body temperature and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity in the rat // *Eur. J. Neurosci.*-1998.-10,№3.-P. 868-873.
- Paus R. Does prolactin play a role in skin biology and pathology? // *Med. Hypotheses.*-1991.-36, №1.-P. 33-42.
- Peck R. Neuropeptides modulating macrophage function // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*-1987.-496.-P. 264-270.
- Pellegrino T., Bayer B.M. In vivo effects of cocaine on immune cell function // *J. Neuroimmunol.*-1998.-83, №1-2.-P. 139-147.
- Peretti M., Becherucci C., Scapigliati G., Parente L. The effect of adrenalectomy on IL-1 release in vitro and in vivo // *Br. J. Pharmacol.*-1989.-98.-P. 1137-1142.
- Peristein R.S., Whitnall M.H., Abrams J.S. et al. Sinergic roles of interleukin-6, interleukin-1 and tumor necrosis factor in adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vitro // *Endocrinology.*-1993.-132.-P. 946-952.
- Prosser J.S., Moguet J.E., Lloyd D.S., Edwards A.A. Radiation induction of micronuclei in human lymphocytes // *Mutat. Res.*-1988.-199, №1.-P. 37-45.
- Pruett S.B. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation (Review) // *Int. Immunopharmacol.*-2001.-1,№3.-P. 507-520.
- Quan N., Sundar S. K., Weiss J. M. Induction of interleukin-1 in various brain regions after peripheral and central injections of lipopolysaccharide // *J. Neuroimmunol.*-1994.-49,№1-2.-P. 125-129.
- Raptsis S. Kaffee erhöht den Gastrinspiegel // *Med. Tribune.*-1975.-№18.-S. 50-54.
- Remmer H. The role of the liver in drugs metabolism // *Amer. J. Med.*-1970.-49.-P. 617-629.
- Reyes T.M., Walker J.R., DeCino C. et al. Categorically distinct acute stressors elicit dissimilar transcriptional profiles in the paraventricular nucleus of the hypothalamus // *J. Neurosci.*-2003.-23, №13.-P. 5607-5616.
- Rivera E., Hu S., Concha C. Ginseng and aluminium hydroxide act synergistically as vaccine adjuvants // *Vaccine.*-2003.-21,№11-12.-P. 1149-1157.
- Roberts J.E. Light and immunomodulation // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*-2000.-917.-P. 435-445.
- Roberts J.E. Visible light induced changes in the immune response through an eye-brain mechanism (photoneuroimmunology) // *J. Photochem. Photobiol B.*-1995.-29, №1.-P. 3-15
- Rodriguez A.B., Terron M.P., Duran J. et al. Physiological concentrations of melatonin and corticosterone affect phagocytosis and oxidative metabolism of ring dove heterophils // *J. Pineal. Res.*-2001.-31, №1.-P. 31-38.
- Roosendaal R., Vellenga E., Postma D.S. et al. Nitric oxide selectively decreases interferon-gamma expression by activated human T lymphocytes via a cGMP-independent mechanism // *Immunology.*-1999.-98, №3.-P. 393-399.
- Ruff M.R., Wahls S.M., Mergenhagen S. et al. Opiate receptor-mediated chemotaxis of human monocytes // *Neuropeptides.*-1989.-5.-P. 363-366.
- Sacedon R., Vicente A., Varas A. et al. Role of glucocorticoids in early T-cell differentiation // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium* / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 732-740.
- Sacerdote P., Manfredi B., Bianchi M. et al. Intermittent but not continuous inescapable footshock stress affects immune response and immunocyte beta-endorphin concentrations in the rat // *Brain Behav. Immun.*-1994.-8, №3.-P. 251-260.
- Santoni G., Cantalamessa F., Spreghini E. et al. Alterations of T cell distribution and functions in prenatally cypermethrin exposed rats: possible involvement of catecholamines // *Toxicology.*-1999.-138, №3.-P. 175-187.
- Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G. et al. IL-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin releasing factor // *Science.*-1987.-238.-P. 522-523.
- Sarro de G., Liberto M.C., Berlinghieri M.C. et al. Impairment of immunological functions in genetically epilepsy-prone rats // *Gen. Pharmacol.*-1996.-27,№4.-P. 643-646.
- Sasagawa S., Yoshimoto Y., Toyota E. et al. Phagocytic and bactericidal activities of leucocytes in whole blood from atomic bomb survivors // *Radiat. Res.*-1990.-124, №1.-P. 103-106.
- Sauer J., Stalla G. K., Muller O. A. Ant E. Inhibition of interleukin-2-mediated lymphocyte activation in patients with Cushing's syndrome: a comparison with hypocortisolemic patients // *Neuroendocrinology.*-1994.-59,№2.-P. 144-150.
- Savino W., Artz E., Dardenne M. Immunoneuroendocrine connectivity: the paradigm of the thymus-hypothalamus/pituitary axis // *Neuroimmunomodulation.*-1999.-6,№1-2.-P. 126-136.
- Savino W., Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology // *Endocr. Rev.*-2000.-21,№4.-P. 412-443.
- Savino W., Postel-Vinay M.C., Smaniotto S., Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone // *Scand. J. Immunol.*-2002.-55,№5.-P. 442-452.
- Scaglione F., Ferrara F., Dugnani S. et al. Immunomodulatory effects of two extracts of *Panax ginseng* C.A. Meyer // *Drugs Exp. Clin. Res.*-1990.-16, №10.-P. 537-542.
- Schauenstein K., Felsner P., Rinner I. et al. In vivo immunomodulation by peripheral adrenergic and cholinergic agonists/antagonists in rat and mouse models // *Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium* / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 618-627.

- Schmid-Ott G., Jacobs R., Jager B. et al. Stress-induced endocrine and immunological changes in psoriasis patients and healthy controls. A preliminary study // *Psychother. Psychosom.*- 1998.- 67, №1.- P. 37-42.
- Schmidt-Kessen W. Serum Gastrin and Insulin bei der Trinkkur mit Mergentheimer Karlsquelle // *Z. angew. Bader-und Klimaheilk.*- 1978.- 25, №4.- S. 346-354.
- See D.M., Broumand N., Sahl L., Tilles J.G. In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients // *Immunopharmacology.*- 1997.- 35, №3.- P. 229-235.
- Sehic E., Blatteis C. M. Blockade of lipopolysaccharide-induced fever by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs // *Brain Res.*-1996.-726, №1-2.-P. 160-164.
- Segerstrom S. C. Social Networks and Immunosuppression During Stress: Relationship Conflict or Energy Conservation? // *Brain Behav. Immun.*- 2008.- 22, №3.- P. 279-284.
- Selmeczy Z., Vizi E.S., Csóka B. et al. Role of nonsynaptic communication in regulating the immune response // *Neurochem. Int.* 2008.- 52, №1-2.- P. 52-59.
- Selye H. На уровне целого организма / Пер. с англ.-М.: Наука, 1972.-122 с.
- Selye H. От мечты к открытию / Пер. с англ.-М.: Прогресс, 1987.-367 с.
- Selye H. Очерки об адапционном синдроме / Пер. с англ. - М.: Медгиз, 1960.-254 с.
- Selye H. Стресс без дистресса. / Пер. с англ.-М.: Прогресс, 1979.-126 с.
- Selye H. A syndrome produced by divers noxious agents // *Nature.*-1936.-138, №3479.-P. 32-40.
- Selye H. Perspectives in stress research // *Perspect. Biol. Medic.*-1959.-2, №4.-P. 403-415.
- Selye H. Stress in health and disease.-Boston-London: Batterworth, 1970.-256 p.
- Selye H. Stress without distress.-New York-London: Hodder and Stoughton, 1974.-174 p.
- Selye H. The stress of life.-New York: Mc Graw Hill, 1976.-515 p.
- Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxication // *Brit. J. Exp. Path.*-1936.-17.-P. 234-248.
- Selye H., Rawlings R. Essentials of the stress concept // *Int. J. Tis. React.*- 1980.-2.-P. 113-118.
- Shanahan F., Anton P. Neuroendocrine modulation of the immune system. Possible implications for inflammatory bowel disease // *Dig. Dis. Sci.*- 1988.- 33, №3.- P. 41-49.
- Shanks N., Moore P.M., Perks P., Lightman S.L. Alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal function correlated with the onset of murine SLE in MRL + / + and lpr mice // *Brain Behav. Immun.*- 1999.- 13, № 4.- P. 348-360.
- Shannon C. Работы по теории информатики и кибернетики. / Пер. с англ.-М.: Из-во иностр. лит., 1963.-329 с.
- Sheridan J.F., Dobbs C., Jung J. et al. Stress-induced neuroendocrine modulation of viral pathogenesis and immunity (Review) // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*- 1998.- 840.- P. 803-808.
- Shin J.Y., Song J.Y., Yun Y.S. et al. Immunostimulating effects of acidic polysaccharides extract of Panax ginseng on macrophage function // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*- 2002.- 24, №3.-P. 469-482.
- Shu J., Stevenson J.R., Zhou X. Modulation of cellular immune responses by cold water swim stress in the rat // *Dev. Comp. Immunol.*- 1993.- 17, №4.- P. 357-371.
- Silberman D.M., Ayelli-Edgar V., Zorrilla-Zubilete M. et al. Impaired T-cell dependent humoral response and its relationship with T-lymphocyte sensitivity to stress model of depression // *Brain, Behavior, Immunity.*-2004.-18, №1.-P. 81-90.
- Silberman D.M., Wald M.R., Genaro A.M. et al. Acute and chronic stress exert opposing effects on antibody responses associated with changes in stress hormone regulation of T-lymphocyte reactivity // *J. Neuroimmunol.*-2003.-144, №1-2.-P. 53-60.
- Smith E.M., Marill A.C., Meyer W.J. et al. Corticotropin releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins // *Nature.*-1986.-823, №6073.-P. 881-882.
- Song J.Y., Han S.K., Son E.H. et al. Induction of secretory and tumoricidal activities in peritoneal macrophages by ginsan // *Int. Immunopharmacol.*-2002.-2, №7.-P. 857-865.
- Song Z., Wu H., Mathee K. et al. Gerimax ginseng regulates both humoral and cellular immunity during chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection // *J. Altern. Complement. Med.*-2002.-8, №4.-P. 459-466.
- Song Z.J., Johansen H.K., Faber V., Hoiby N. Ginseng treatment enhances bacterial clearance and decreases lung pathology in athymic rats with chronic *P. aeruginosa* pneumonia // *APMIS.*- 1997.-105, №6.-P. 438-444.
- Souchkaevitch G., Lyasko L. Investigation of the impact of radiation dose on hormones biologically active metabolites and immunoglobulins in Chernobyl accident recovery workers // *Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe: International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation / Edit. by Dainiak N., Schull W.J., Karkanitsa L., Aleinikova O.A.- Miamisburg: Alpha Med Press, 1997.- P. 151-154.*
- Spangelo B.L., Hall N.R., Ross P.C. et al. Stimulation of in vivo antibody production and concanavalin-A-induced mouse splenic cell mitogenesis by prolactin // *Immunopharmacology.*- 1987.- 14, №1.- P. 11-20.
- Spath-Schwalbe E., Lange T., Perras B. et al. Interferon-alpha acute ly impairs sleep in healthy humans // *Cytokine* 2000.-12, №5.-P. 518-523.
- St-Denis A., Caouras V., Gervais F., Descoteaux A. Role of protein kinase C-alpha in the control of infection by intracellular pathogens in macrophages // *J. Immunol.*- 1999.- 163, № 10.- P. 5505-5511.
- Stein M., Keller S.E., Schleifer S.J. Stress and immunomodulation: the role of depression and neuroendocrine function // *J. Immunol.*- 1985.- 135, №2.- P. 827-833.
- Sternberg E.M., Chrousos G.P., Wilder R.I., Gold P.W. The stress response and the regulation of inflammatory disease // *Ann. Intern. Med.*- 1992.-117, №10.-P. 854-866.
- Sternberg E.M., Licino J. Overview of neuroimmune stress interactions // *Ann. NY Acad. Sci.*-1995.-Vol. 771.-P. 364-371.
- Sternberg E.M. Neural regulation of immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens // *Nat. Rev. Immunol.*-2006.-6, №4.- P. 318-328.
- Stewart C.C., Stevenson A.P., Habberst R.S. The effect of low-dose irradiation on immunostimulated and PHA-stimulated human lymphocytid subsets // *Int. J. Radiat. Biol.*- 1988.- 53.- P. 77-87.
- Stratakis C.A., Chrousos G.P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system // *Ann. NY Acad. Sci.*-1995.-Vol. 771.-P. 1-18.
- Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- *Annals of the NYAS.*- Vol. 851.- 1998.- 547 p.
- Sugama S., Cho B.P., Baker H. et al. Neurons of the superior nucleus of the medial habenula and ependymal cells express IL-18 in rat CNS // *Brain. Res.*- 2002.- 958, №1.- P. 1-9.
- Suh S.O., Kroh M., Kim N.R. et al. Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer // *Am. J. Chin. Med.*-2002.-30, №4.- P. 483-494.
- Suke S.G., Pathak R., Ahmed R.S. et al. Melatonin treatment prevents modulation of cell-mediated immune response induced by propoxur in rats // *Indian J. Biochem. Biophys.*- 2008.- 45, №4.- P. 278-281.
- Sundar S.K., Cierpiel M.A., Kilts C. et al. Brain IL-1-induced immunosuppression occurs through activation of both pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system by corticotrophin-releasing factor // *J. Neurosci.*-1990.-10, №11.-P. 3701-3706.
- Svirshchevskaya E.V., Mariotti J., Wright M.H. et al. Rapamycin delays growth of Wnt-1 tumors in spite of suppression of host immunity // *BMC Cancer.*- 2008.- 8.- P. 176.
- Szabo C. Regulation of the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase by glucocorticoids // *Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.*- Vol. 851.- 1998.- P. 336-341.

- Tabata N., Tagami H., Terul T. Dehydroepiandrosterone may be one of the regulators of cytokine production in atopic dermatitis // Arch. Dermatol. Res.-1997.-289, №7.-P. 410-415.
- Tachikawa E., Itho K., Kudo K. et al. Effects of interferons 01 cortisol production in bovine adrenal fasciculata cells stimulate by adrenocorticotropin // J. Pharm. Pharmacol.-1999.-51, №4.-P. 465-469.
- Tait A.S., Butts C.L., Sternberg E.M. The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease // J. Leukoc. Biol.-2008.-84, №4.-P. 924-931.
- Takagi K., Suwki F., Barrow R. E. et al. Recombinant human growth hormone modulates Th1 and Th2 cytokine response in burned mice // Ann. Surg.-1998.-228 №1.-P. 106-111.
- Takagi K., Suzuki F., Barrow R. E. et al. Growth hormone improves the resistance of thermally injured mice infected with herpes simplex virus type 1 // J. Trauma.-1998.-44 №3.-P. 517-522.
- Takagi K., Okabe S. The effect of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer // Japan. J. Pharmacol. - 1968.- 18. - P. 9-18.
- Takao T., Hashimoto K., De Souza E.B. Modulation of interleukin-1 receptors in the brain-endocrine-immune axis by stress and infection // Brain. Behav. Immun.-1995.-9, №4.-P. 276-291.
- Takeshima T., Adler M., Nacchiero M. et al. Effects of duodenal alkalinisation on pancreatic secretion // Amer. J. Gastroenterol.-1977.-67, №1.-P. 54-62.
- Takeuchi K., Johnson L.P. Pentagstrin protects against stress ulceration in rats // Gastroenterology.-1979.-76, №2.-P. 327-334.
- Tecoma E.S., Huey L.Y. Psychic distress and the immune response // Life Sci.- 1985.- 36, №19.- P. 1799-1812.
- Temoshok L.R. Complex coping patterns and their role in adaptation and neuroimmunomodulation: theory, methodology and research // Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 446-455.
- Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve // Brain Behav. Immun.-2010/-24, №8.- P. 1223-1228.
- Theoharides T.C., Cochrane D.E. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress // J. Neuroimmunology.-2004.-146, №1-2.-P. 1-12.
- Thyaga R.S., Felten D.L. Modulation of neuroendocrine-immune signaling by L-deprenyl and L-desmethyldeprenyl in aging and mammary cancer // Mech. Ageing. Dev.- 2002.- 123, №8.- P. 1065-1079.
- Tomoda M., Hirabayashi K., Shimizu N. et al. The core structure of ginsenoside PA, a phagocytosis-activating polysaccharide from the root of Panax ginseng // Biol. Pharm. Bull.- 1994.- 17, №9.- P. 1287-1291.
- Tomoda M., Takeda K., Shimizu N. et al. Characterization of two acidic polysaccharides having immunological activities from the root of Panax ginseng // Biol. Pharm. Bull.-1993.-16, №1.-P. 22-25.
- Torica M., Bracci-Lauriero L., Lucibello M. et al. Nerve growth factor is an autocrine survival factor for memory B-lymphocytes // Cell.-1999.-85.-P. 345-346.
- Toussaint O., Fuchs S., Ronai Z. et al. Reciprocal relationships between the resistance to stresses and cellular aging // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 450-465.
- Tricerri A., Errani A.R., Vangeli M. Neuroimmunomodulation and psychoneuroendocrinology: recent findings in adults and aged (Review) // Panminerva Med.- 1995.- 37, №2.- P. 77-83.
- Tsigos C., Papanicolaou D.A., Defensor R et al. Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure // Neuroendocrinology.-1997.-66 №1.-P. 54-60.
- Turnbull E.L., Yrlid U., Yenkin C.D., Macpherson G.G. Intestinal dendritic cell subsets: differential effects of systemic TLR4 stimulation on migratory fate and activation in vivo // J. Immunol.-2005.-174, №3.-P. 1374-1384.
- Uchakin P.N., Gotovtseva E.P., Stray-Gundersen J. Immune and endocrine alterations in marathon runners // J. Appl. Res.- 2003.- 3, №4.- P. 483-488.
- Uchakin P. N., Tobin B. W., Morukov B. V. et al. Type 1 vs type 2 cytokine secretion in vitro and its regulation by hydrocortisone in humans subjected to 120-day antithrostatic bed-rest regime // J. Gravit. Physiol.-2002.-9, №2.-P. 71-75.
- Ulmer H., Bruck K., Waldek F., Hart O., Thews G. Физиология человека: В 4-х томах. Т. 4. Пер. с англ. / Под ред. Р.Шмидта и Г.Тевса. - М.: Мир, 1986. - 312 с.
- Vargas F., Tolosa E., Sospedra M., et al. Characterization of neural cell adhesion molecule (NCAM) expression in thyroid follicular cells: induction by cytokines and over-expression in autoimmune glands // Clin. Exp. Immunol.- 1994.- 98, №3.- P. 478-488.
- Vezzadini P., Bonora C., Tomassetti R. et al. Effect of rising intragastric pH induced by different antacids and by cimetidine on unstimulated serum gastrin levels in duodenal ulcer patients // Acta gastro-enterol. belg.- 1978.- 41, №7-8.- P. 463-467.
- Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. "Inflammatory" cytokines: neuromodulators in normal brain? // J. Neurochem.- 2000.-74, №2.-P. 457-462.
- Vizi E. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 388-396.
- Vozda J., Stepanek P. Die Beobachtung von Glycidmetabolismus beim akuten Trinkversuch mit calciumreichen Mineralwasser. 1. Trinkversuch mit Glucosebelastung // Balneol. bohem.-1986.-15, №2.- S. 33-42.
- Wang H., Actor J.K., Indrigo J. et al. Asian and Siberian ginseng as a potential modulator of immune function: an in vitro cytokine study using mouse macrophages // Clin. Chim. Acta.- 2003.-327, №1-2.-P. 123-128.
- Wang M., Guilbert L.J., Ling L. et al. Immunomodulating activity of CVT-E002, a proprietary extract from North American ginseng (Panax quinquefolium) // J. Pharm. Pharmacol.-2001.-53, №11.- P. 1515-1523.
- Wang T., Zhang X., Li J.J. The role of NF- $\kappa$ B in the regulation of cell stress response // Internat. J. Immunopharmacol.-2002.-2, №11.-P. 1509-1520.
- Webb L. Ингибиторы ферментов и метаболизма / Пер. с англ.-М.: Мир, 1966.- 862 с.
- Werb Z., Foley R., Munck A. Interaction of glucocorticoids with macrophages: identification of glucocorticoid receptors in monocytes and macrophages // J. Exp. Med.-1978.-147.-P. 1684-1694.
- Wilder J.F. Stimulus and response: the low of initial value.- Bristol: J. Wright and Sons Ltd., 1967.-352 p.
- Woods J., Lu Q., Ceddia M.A. et al. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise-induced modulation of macrophage function // Immunol. Cell. Biol.- 2000.- 78, №5.- P. 545-553.
- Woods J.A. Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function (Review) // Int. J. Sports. Med.- 2000.- 21, №1.- S. 24-30.
- Wybran J., Fudenberg H.H. Rosette formation, a test for cellular immunity // Trans. Assoc. Am. Physicians.- 1971.- 84.- P. 239-247.
- Yang E.V., Bane C.M., MacCallum R.C. et al. Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression // J. Neuroimmunol.- 2002.- 133, №1-2.-P. 144-150.
- Yirmiya R., Pollak Y., Morag M. et al. Illness, Cytokines, and Depression // Neuroimmunomodulation. Perspectives at the new millennium / Ed. by A. Conti et al.- Ann. NYAS.- Vol. 917.- NY, 2000.- P. 478-487.
- Young D. G., Skibinski C., Skibinska A. et al. Preliminary studies on the effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on both constitutive and phytohaemagglutinin (PHA)-inducible IL-6 and IL-2 mRNA expression and cytokine production in human spleen mononuclear cell suspensions in vitro // Clin. Exp. Immunol.-2001.-123, №1.-P. 28-33.
- Yu C. K., Yang B. C., Lei H. Y. et al. Attenuation of house dust mite dermatophagoides farinae-induced airway allergic responses in mice by dehydroepiandrosterone is correlated with down-regulation of Th2 response // Clin. Exp. Allergy.-1999.-29, №3.-P. 414-419.

- Yun Y.S., Lee Y.S., Jo S.K., Jung I.S. Inhibition of autochthonous tumor by ethanol insoluble fraction from Panax ginseng as an immunomodulator // *Planta Med.*- 1993.- 59, №6.-P. 521-524.
- Yun Y.S., Moon H.S., Oh Y.R. et al. Effect of red ginseng on natural killer cell activity in mice with lung adenoma induced by urethan and benzo(a)pyrene // *Cancer. Detect. Prev. Suppl.*-1987.-1.-P. 301-309.
- Zhang C., Yang X., Xu L. Immunomodulatory action of the total saponin of *Gynostemma pentaphylla* // *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.*- 1990.- 10, №2.- P. 96-98.
- Zhang D., Kishihara K., Wang B. et al. Restraint stress-induced immunosuppression by inhibiting leukocyte migration and Thi cytokine expression during the intraperitoneal infection of *Listeria monocytogenes* // *J. Neuroimmunol.*- 1998.- 92, №1-2.-P. 139-143.
- Zhao B., Schwartz J. P. Involvement of cytokines in nonna CNS development and neurological diseases: recent progres and perspectives // *J. Neurosci. Res.*- 1998.-52, №1.-P. 7-12.

Наукове видання

**Попович** Ігор Львович

**СТРЕСЛІМІТУЮЧИЙ АДАПТОГЕННИЙ МЕХАНІЗМ БІОЛОГІЧНОЇ ТА  
ЛІКУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ВОДИ НАФТУСЯ**

**МОНОГРАФІЯ**

Формат 60x84 1/8. Ум. друк.арк. 35,3. Тираж 300 пр. Зам. ???

Приватне підприємство „Видавничий дім „Комп’ютерпрес”  
03148, м. Київ, вул. Гната Юри, 7-Б, 40.  
Свідоцтво ДК №2123 від 15.03.2005  
komppres@rambler.ru  
095-175-74-05